

# Kawasakis Sjukdom

## Nationellt vårdprogram

Svensk Barnreumatologisk förening

### *Författare:*

Lotta Nordenhäll, Sachska barn- och ungdomssjukhuset, Stockholm

Anders Öman, Akademiska sjukhuset, Uppsala

### *Granskare:*

Anders Fasth, Drottning Silvias barnsjukhus, Göteborg

Robin Kahn, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Reviderat

2023-10-10

## Innehåll

Inledning.....	2
Epidemiologi.....	2
Etiologi.....	2
Symtom .....	2
Diagnos.....	3
Utredning .....	4
Undersökningar .....	4
Differentialdiagnoser.....	4
Behandling.....	5
Initial behandling vid Kawasaki sjukdom:.....	5
IVIG .....	5
Acetylsalicylsyra .....	5
Kortison .....	5
Behandling vid refraktär sjukdom/otillräckligt svar på initial behandling .....	6
Komplikationer .....	7
Klinisk uppföljning .....	7
Barnkardiologisk bedömning.....	8
Vårdnivå och samverkan .....	9
Översiktsschema för behandling och uppföljning av Kawasaki sjukdom .....	9
Referenser.....	11

## Inledning

Kawasakis sjukdom är en akut febril, generaliserad vaskulit som främst drabbar barn under 5 år. Sjukdomen läker vanligen ut spontant inom 2–3 veckor, men utan behandling är risken för kranskärlskomplikationer 15–30%.<sup>1</sup> Tidigt insatt behandling är avgörande för prognosen.

## Epidemiologi

Förekomsten av Kawasakis sjukdom varierar kraftigt mellan olika länder och är högst i Ostasien, framför allt i Japan, där incidensen beräknats till 263/100 000 barn/år för barn under 5 år, vilket innebär att nästan 1 av 100 barn i Japan har drabbats av sjukdomen vid 5 års ålder. Studier från Nordamerika, Europa och Australien visar varierande incidenstal mellan 5-22 per 100 000 barn under 5 års ålder. I Sverige har incidensen tidigare angetts till ca 6/100 000 barn <5år/år, men nya data baserat på Socialstyrelsens diagnoskoder ger en högre incidens som ligger på 15-20/100 000 barn under 5 års ålder/år, vilket motsvarar knappt hundra barn per år i Sverige.<sup>2-3</sup> Den högre incidensen i nyare data kan bero på en ökad medvetenhet kring vikten av att också identifiera och behandla patienter med inkomplett Kawasakis sjukdom.<sup>4</sup>

## Etiologi

Etiologin till Kawasakis sjukdom är fortfarande ofullständigt känd. Den stora skillnaden i incidens, med ofta tio gånger högre förekomst i asiatiska populationer, samt en viss ökad frekvens inom familjer talar för en tydlig genetisk komponent. På senare tid har också ett flertal gener med koppling till Kawasakis sjukdom identifierats, både vad gäller sjukdomsmekanismer och risken för komplikationer. Genetiska faktorer kan däremot inte ensamt förklara den årstidsvariation som ofta ses, med ökat antal fall av Kawasakis sjukdom under kallare årstider, eller de tidsmässiga och ibland geografiska kluster av sjukdomen som förekommer. Sammantaget bedöms orsaken och sjukdomsmekanismen vid Kawasakis sjukdom bero på en kombination av genetisk predisposition och en immunologisk reaktion triggad av faktorer i omgivningen, mest sannolikt infektioner.<sup>5-6</sup>

## Symtom

Symtombilden inkluderar långdragen, hög feber, ofta påverkat allmäntillstånd med irritabilitet, i kombination med konjunktivit, hudutslag och rodnade, såriga läppar. Hudutslaget uppvisar ett varierande utseende och utbredning, ofta även inkluderande perineum och perianalt. Typiskt för sjukdomen är också svullnad och rodnad av hand- och fotsulor. Lymfkörtelförstoring förekommer ofta och då vanligen ensidigt på halsen.

Symtombilden utvecklas ofta över tid och olika symtom behöver inte förekomma samtidigt. Karakteristiskt för sjukdomsbilden är att barnet är påtagligt missnöjt och har svårt att komma till ro. Senare i förloppet förekommer ofta fjällning på fingrar och tår, i vissa fall även påverkan på naglar. Irritation och rodnad runt utläkt BCG vaccination förekommer också.

Inflammationen vid Kawasakis sjukdom kan involvera de flesta organsystem utöver de som nämnts ovan. I blodbilden ses i akutskedet tydliga tecken på inflammation med bland annat ett högt CRP. Inte sällan ses vita blodkroppar i urinprov trots avsaknad av urinvägssymtom och bakterier. En ökning

av vita blodkroppar i spinalvätskan förekommer också ofta hos de barn som av olika skäl undersökts med lumbalpunktion, trots frånvaro av infektiöst agens.

Hos vissa barn, särskilt barn under ett år, är symtombilden mindre typisk och kan förekomma med färre symtom. (Se nedan, inkomplett Kawasaki).

## Diagnos

Diagnosen ställs med hjälp av diagnostiska kriterier. Ultraljud av hjärtat utförs samband med diagnos.

### Diagnostiska kriterier

Feber > 38,5 grader under minst 5 dagar + minst 4 av följande:

- Konjunktivit – Rodnad konjunktiva utan exsudat. Ses ofta tidigt i förloppet och därmed ibland enbart anamnestisk uppgift
- Rodnad munslemhinna, smultrontunga och/eller rodnade, spruckna läppar
- Polymorft exantem – d.v.s. hudutslag av varierande utseende
- Rodnad och svullnad av händer och fötter. Senare i förloppet ses ofta fjällning
- Halsadenit, ofta ensidig, solitär, > 1,5 cm

### Atypisk/inkomplett Kawasaki

Kawasakis sjukdom kan förekomma utan att alla kriterier är uppfyllda och benämns då som inkomplett Kawasakis sjukdom. Inkomplett Kawasakis sjukdom behandlas och följs på samma sätt som komplett sjukdomsbild. Misstänk inkomplett Kawasakis sjukdom hos ett barn med:

- Feber ≥ 7 dagar utan annan förklaring hos barn under ett års ålder.
- Feber ≥ 5 dagar och 2–3 kriterier utan annan förklaring

Vid inkomplett symtombild kan följande provsvar ge vägledning och stöd för diagnosen:

- Högt CRP och/eller SR
- Anemi
- LPK >  $15 \times 10^9/l$
- TPK >  $450 \times 10^9/l$  efter sju dagar med feber
- Albumin < 30 g/l
- Förhöjt ALAT
- Lågt natrium
- Vita blodkroppar i urinprov utan bakterier

Inkomplett sjukdom är vanligare hos spädbarn samtidigt som det finns en ökad risk för hjärtkomplikationer hos dessa barn. Barn under 1 år med oklar feber > 1 vecka och inflammatoriska symtom/laboratoriefynd ska därför undersökas med ultraljud av hjärtat och behandling med IVIG ska övervägas frukostigt.

OBS! Kranskärlförändringar vid ultraljudsundersökning av hjärtat talar starkt för Kawasakis sjukdom och ska medföra behandling även om inte alla kriterier är uppfyllda.

Diagnosen Kawasaki sjukdom kan (och bör) i vissa fall ställas och behandling inledas trots att febern inte funnits i fem dagar. Detta inkluderar vanligen fall med uttalad och karakteristisk symtombild och där patienten uppvisar:

- Feber <5 dagar och 5 kriterier
- Feber <5 dagar och 3–4 kriterier samt uttalad inflammatorisk bild

## Utredning

Vid misstanke om uppseglande Kawasaki sjukdom ska patienten **läggas in på barnklinik**. Diagnosen är ofta svår då sjukdomen är ovanlig och symtombilden överlappar med många andra tillstånd, inte minst infektioner.

Rekommenderad provtagning vid misstanke om Kawasaki sjukdom:

- Hb, TPK, LPK inklusive differentialräkning
- SR, CRP
- Na, kreatinin, albumin
- ALAT, ASAT
- proBNP, troponin
- odlingar från blod, urin och svalg
- urinsticka

Initialt ses oftast ett tydligt inflammatoriskt svar med markant CRP-förhöjning, neutrofil, stegrad ALAT, lätt anemi, hyponatremi och hypoalbuminemi. Något senare, cirka 7--14 dagar efter insjuknandet ses ofta trombocytos.

Överväg även koagulationsscreening, ferritin, samt mikrobiell utredning inklusive serologi/PCR för mykoplasma pneumoniae, streptokocker, enterovirus, adenovirus, mässlingvirus, parvovirus, EBV, CMV.

Vid snabbt sjunkande trombocyter, anemi, i kombination med påverkade leverprover och högt ferritin bör makrofagaktiverande syndrom (MAS) övervägas.

## Undersökningar

- EKG
- Röntgen av hjärta och lungor
- Ultraljud hjärta (Initialt med frågeställningar: Kranskärlsengagemang? Vänsterkammarmfunktion? Perikardvätska? Nedsatt myokardfunktion? Upprepade ultraljudsundersökningar görs vid fastställd eller stark misstänkt diagnos enligt särskilt uppföljningsschema, se nedan).

## Differentialdiagnoser

- MIS-C
- Scarletina
- Mononukleos
- Sepsis
- Mässling

- Stafylococcal scalded skin syndrome (SSSS)
- Adenovirus
- Parvovirus (inte minst Gloves and socks syndrome)
- Steven-Johnsons syndrom
- Systemisk juvenil idiopatisk artrit (SoJIA)
- Övriga feber-/exantemsjukdomar

### MIS-C eller Kawasakis Sjukdom?

Kawasakis sjukdom uppvisar många gemensamma drag med det hyperinflammatoriska sjukdomstillståndet MIS-C, som i sällsynta fall kan drabba barn 2 – 8 veckor efter genomgången Covid-19-infektion. Både symtom och laboratoriebild påminner mycket om varandra och tillstånden kan vara svåra att skilja åt kliniskt, inte minst när det gäller yngre barn. Initial behandling och utredning är också i flera avseenden gemensam för de två tillstånden. Studier på barn med MIS-C har visat att upp mot 50% av barnen med MIS-C också uppfyller kriterierna för komplett eller inkomplett Kawasakis sjukdom. Jämfört med Kawasakis förekommer MIS-C oftare hos äldre barn, och symtombilden inkluderar betydligt oftare gastrointestinala symtom. Laboratoriemässigt ses i de flesta fall av MIS-C låga lymfocyter (<1,0), vilket inte förekommer lika ofta vid Kawasakis sjukdom. Risken för att utveckla kranskärlskomplikationer tycks lägre vid MIS-C, men fortfarande finns otillräcklig evidens för att säkert besvara denna fråga.

## Behandling

Se även [Översiktsschema för behandling och uppföljning vid Kawasakis sjukdom.](#)

### Initial behandling vid Kawasakis sjukdom

#### *IVIG*

En dos på 2 g/kg ges intravenöst som infusion under 8-12h. Data talar för bättre effekt om hela behandlingsdosen ges på högst 12h, men om barnet har hjärtpåverkan och ej klarar volymsbelastning kan dosen delas upp på två dagar. Behandlingen påbörjas så snart diagnosen är ställd, helst inom 7 dagar från symtomdebut, men bör ges även om diagnosen ställs senare<sup>7</sup>.

#### *Acetylsalicylsyra*

Ges i antitrombotisk dos, 2–5 mg/kg/dygn i 6–8 veckor. I vissa länder ges initialt betydligt högre doser (50-80mg/kg/dygn) i syfte att uppnå en antiinflammatorisk effekt, men evidens för att detta har positiv effekt saknas.<sup>8 9</sup>

#### *Kortison*

Kortikosteroidernas plats i behandlingen av Kawasakis sjukdom är ännu inte helt klarlagd. Ett flertal studier visar att kortison, som tillägg till IVIG direkt från start, kan minska risken för hjärtkomplikationer hos framför allt vissa riskgrupper.<sup>10 11</sup> I nuläget rekommenderas därför att direkt addera kortison vid svår sjukdomsbild, tex patienter med tidigt kranskärlsengagemang, patienter <1år med svår sjukdomsbild och patienter som visar tecken på att utveckla MAS (makrofagaktiverande syndrom) eller Kawasakis Shock Syndrome. Kunskapsläget är fortfarande otillräckligt för att rekommendera tillägg av kortison vid behandlingsstart till *alla* barn med Kawasakis sjukdom<sup>12 13</sup>. Studier pågår för att bättre utreda detta, men mycket talar för att kortison kommer att få en utökad plats i behandlingen av Kawasakis sjukdom framgent.<sup>14</sup>

Dosering:

Doseringen för kortison varierar stort mellan olika studier, både vad gäller mängd och duration och någon säker evidens kring vilken dos som är bäst finns ännu inte.<sup>15 16</sup> I en nyligen publicerad sammanställning av nationella riktlinjer för Kawasakibehandling varierade den inledande doseringen av intravenöst metylprednisolon från 0,8mg/kg/dygn till 30mg/kg/dygn<sup>17</sup>. Givet det osäkra och spretiga evidensläget blir doseringen en avvägning mellan behovet av antiinflammatorisk behandling och risken för eventuella biverkningar och vid osäkerhet rekommenderas diskussion med barnreumatolog.

I nuläget föreslås till de flesta patienter metylprednisolon 2mg/kg/dygn intravenöst, delat på tre doser i 3–5 dagar följt av per oral nedtrappning. Patienten ska vara feberfri innan nedtrappning inleds, varför den intravenösa behandlingen ibland behöver förlängas till fler än 3 dagar. Vid uttalat höginflammatorisk sjukdomsbild bör initial dosering med högre dos, upp till 30mg/kg/dygn, som intravenös bolus övervägas. Intravenös behandling med metylprednisolon skall alltid efterföljas av peroral behandling med prednisolon i nedtrappning under 2-3 veckor.

### Behandling vid refraktär sjukdom/otillräckligt svar på initial behandling

Hos 10–20 % av patienterna kvarstår eller återkommer febern trots behandling med IVIG. Barn med refraktär/recidiverande Kawasaki utgör en riskgrupp för kranskärlskomplikationer. De patienter som inte får ett tydligt svar (sjunkande temperatur <38 °C, markant sjunkande CRP och förbättrat AT) inom 36 timmar efter IVIG ska därför ges ytterligare behandling. För att inte missa ett otillräckligt behandlingssvar rekommenderas noggrann uppföljning av att febern helt försvinner och att CRP normaliseras.<sup>18 19</sup>

*Behandlingsalternativen vid otillräckligt behandlingssvar på första dosen IVIG inkluderar:*

- Upprepad IVIG med tillägg av kortison (Upprepad IVIG *utan* kortison kan vara ett alternativ, men i de flesta fall är kombination av IVIG och steroider att föredra)
- Anakinra, infliximab eller annan immunmodulerande behandling (som alternativ eller tillägg till ovanstående)

Det är fortfarande inte klarlagt vilket av ovanstående alternativ som är bäst för de patienter med Kawasakis sjukdom som inte svarar tillräckligt på den initiala behandlingen med IVIG.<sup>20 21</sup> Det finns ett fåtal randomiserade fall-kontrollstudier där man jämfört kortison och IVIG vid refraktär/recidiverande Kawasaki och fortfarande råder oklarheter kring vilken behandling som är mer effektiv. I en färsk studie där intravenös pulsbehandling med kortison (utan efterföljande nedtrappning med peroralt kortison) jämfördes med IVIG, påvisades att kortison hade snabbare effekt än IVIG vad gäller att sänka feber och CRP, men däremot var återinläggningarna högre bland patienter som fick kortison jämfört med dem som fick IVIG. I gruppen som fick kortison sågs också en tendens till ökad förekomst av kranskärlsförändringar vid långtidsuppföljning jämfört med de patienter som fick IVIG.<sup>22</sup>

Då kortison tycks förkorta den akuta sjukdomsördan och snabbare reducera febern, medan upprepad IVIG eventuellt ger ett bättre skydd för kranskärnen på lång sikt, bedöms en kombination av dessa bägge vara att föredra jämfört med enbart IVIG, åtminstone till patienter med mer uttalad inflammation. IVIG ges i samma dos som inledande behandling, dvs 2g/kg. Vad gäller kortison finns ingen konsensus kring optimal dosering vid refraktär sjukdom och variationen är stor mellan olika länders riktlinjer<sup>23</sup>. Förslagsvis ges metylprednisolon intravenöst i dosen 2mg/kg/dygn (0,67mg/kg x

3) vid måttlig sjukdomsbild, 10mg/kg/dygn vid medelsvår sjukdomsbild och 30 mg/kg/dygn vid mycket svår och uttalad inflammation, (maxdos 1gram). Vid den högre doseringen, 10mg/kg respektive 30mg/kg/kilo ges läkemedlet vanligen som pulsbehandling, dvs 1 gång per dag i infusion under 2h. Behandlingslängden för metylprednisolon är vanligen tre dygn, men anpassas efter den kliniska bilden. All intravenös kortisonbehandling bör efterföljas av peroral behandling i nedtrappning under 2–3 veckor.<sup>24 25</sup>

På senare tid har positiva resultat av behandling med IL-1-hämmare rapporterats vid Kawasaki sjukdom. Data är till stor del fortfarande begränsat till enskilda fallrapporter och mindre fallserier, men baserat på aktuell kunskap finns skäl att överväga anakinra som ett alternativ, eller som tillägg till IVIG och kortison, till patienter med refraktär/recidiverande sjukdom efter första dosen IVIG, särskilt hos patienter med tidiga kranskärlförändringar.<sup>26 27</sup>

Sammanfattningsvis finns i nuläget inte tillräckligt med stöd i litteraturen för att tydligt kunna rekommendera vilken av ovanstående behandlingar som bör ges till barn med refraktär/recidiverande Kawasaki sjukdom, men däremot är evidensen tydlig vad gäller vikten av att alltid gå vidare med ytterligare medicinering om en patient med Kawasaki sjukdom inte svarar tillräckligt på initial behandling. Beroende på ålder, symtombild och allvarlighetsgrad kan det bli aktuellt att också kombinera olika typer av läkemedel varför dessa patienter med fördel bör diskuteras med erfaren barnreumatolog.

### Handläggning av patienter som uppfyller kriterierna, men uppvisar tidig och spontan sjukdomsregress

Kawasaki sjukdom är en vaskulit där feber och symtom vanligen går i spontan regress efter 2–3 veckor. I enstaka fall kan febern och symtomen läka ut snabbare, i vissa fall inom 7–10 dagar, varför det som kliniker kan vara svårt att bedöma om behandling med IVIG är indicerat, speciellt om patienten söker sent i förloppet. Det finns stark evidens för att patienter ska behandlas med IVIG även om sjukdomen spontant börjat läka ut efter att kriterierna för sjukdomen uppfyllts. Detta då data tyder på att även om sjukdomen spontant går i regress inom 7–10 dagar kvarstår risken för kranskärlspåverkan om inte IVIG ges<sup>28</sup>.

### Komplikationer

Barn med Kawasaki sjukdom riskerar att drabbas av kranskärlspåverkan med dilatation, aneurysm och/eller trombbildning och efterföljande ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom, ruptur av aneurysm och plötslig död.<sup>29</sup> Med adekvat behandling insatt inom 7(–10) dagar från feberdebut minskar risken för komplikationer betydligt.<sup>30</sup>

Utöver kranskärlspåverkan finns risk för andra ovanliga, men allvarliga komplikationer såsom Kawasaki Shock Syndrom (KSS) och makrofagaktiverande syndrom (MAS). Dessa sjukdomstillstånd kan bli potentiellt livshotande och bör handläggas i samråd med erfaren barnreumatolog.

### Klinisk uppföljning

Patienter med Kawasaki sjukdom bör följas noggrant till dess barnet är stabilt feberfritt, symtomen gått i regress och CRP normaliserats. En kvarstående låggradig feber och måttlig CRP-stegring får inte accepteras även om barnet i övrigt mår bättre. Studier visar att kvarstående inflammation, även om



den är låggradig, ökar risken för komplikationer. Föräldrar till barn som går hem från avdelning bör noggrant uppmanas att söka igen om febern kommer tillbaka de första två veckorna efter avslutad behandling. Efter det akuta skedet är det rimligt med återbesök för klinisk bedömning i samband med de ultraljudsundersökningar av hjärtat som enligt riktlinjerna skall göras vid 2 veckor respektive 6–8 veckor efter feberdebut. Under tillfrisknandefasen ses hos många av de drabbade barnen en uttalad trötthet och humörpåverkan med låg frustrationströskel, samt ibland orolig nattsömn. Långsam återgång till förskola eller skola rekommenderas.

Se även [Översiktsschema för behandling och uppföljning vid Kawasaki sjukdom](#).

### Vaccinationer

De flesta vaccinationer som ingår i svenska barnvaccinationsprogrammet kan ges direkt efter att barnet tillfrisknat från Kawasaki sjukdom. Behandling med intravenöst immunoglobulin (IVIG) i hög dos minskar däremot effekten av levande försvagade vacciner och därför rekommenderas att helst avvakta med MPR-vaccination i 12 månader efter IVIG givits för att undvika risk för ett otillräckligt immunologiskt svar.<sup>31,32</sup> Det finns inga risker med att ge MPR-vaccinet tidigare om behovet finns, men då bör antikropps nivåer följas och eventuell revaccination övervägas. Vad gäller varicellavaccination bör samma råd gälla som för MPR. Levande vacciner som ges oralt eller nasalt såsom rotavirusvaccination och nasalt influensavaccin bedöms kunna ges direkt efter IVIG.

### Barnkardiologisk bedömning

#### Akutskedet

Kranskärlspåverkan eller annan hjärtpåverkan utgör inte ett kriterium i diagnostiken av Kawasaki sjukdom, men EKG och ekokardiografi bör göras initialt för bedömning av kranskärl och förekomst av pankardit. Hos patienter med otillräckligt första behandlingssvar, dvs refraktär/recidiverande feber bör man förutom upprepad/utvidgad behandling också överväga upprepade ekokardiografier då dessa patienter har ökad risk för kranskärlskomplikationer.

#### Terapikontroll

I normala fall cirka 1 vecka efter första bedömning (cirka 2 veckor efter feberdebut).

#### Slutkontroll

Om inledande undersökningar är normala sker slutkontroll 2 månader efter sjukdomsdebut.

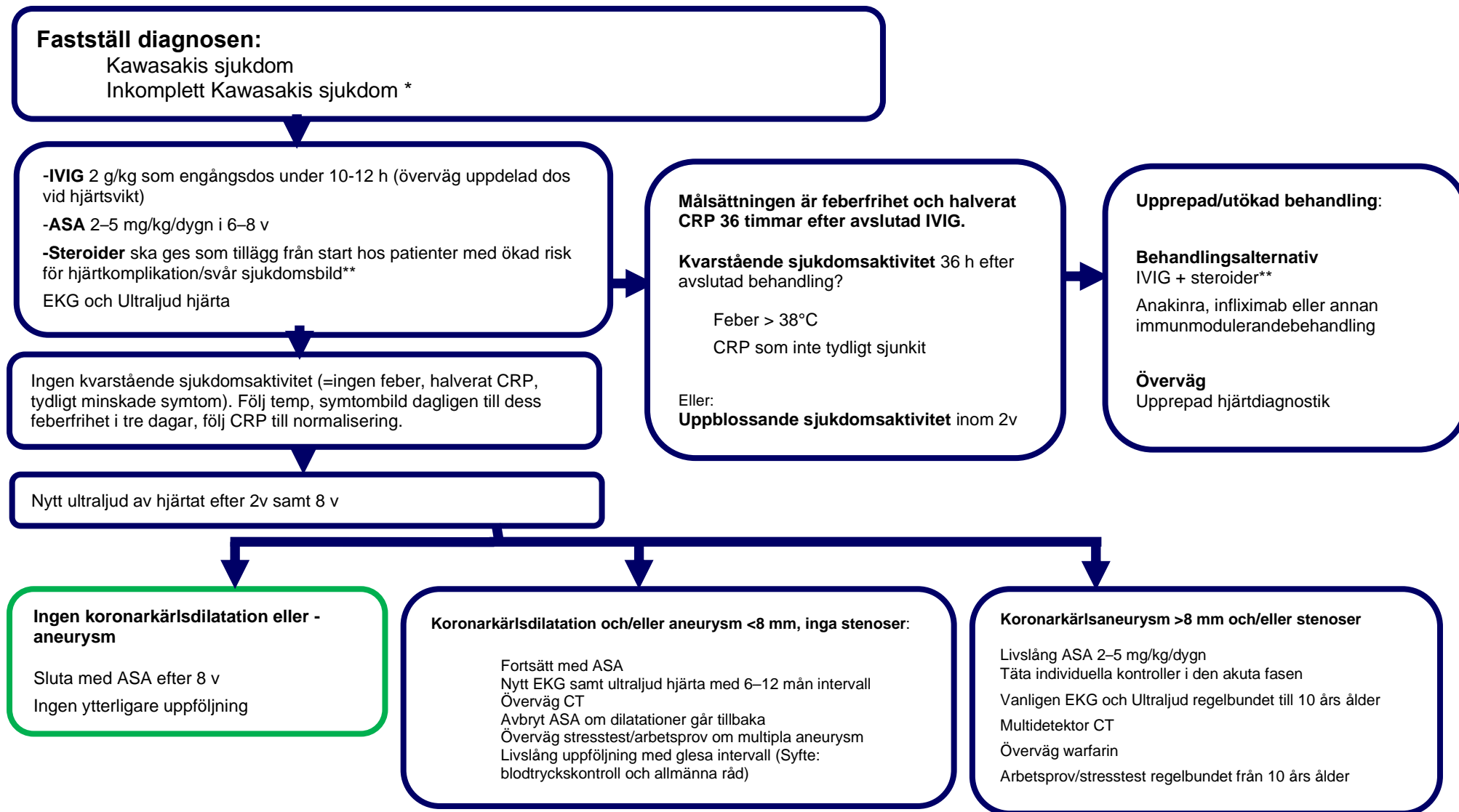
#### Vid kranskärlsengagemang

Individuell planering. EKG och ekokardiografi, regelbundet till 10 års ålder. Därefter regelbundet arbetsprov eller stress-eko/myokardscint. Stress-eko/myokardscint har högre sensitivitet för koronarkärlsinsufficiens. Multidetektor datortomografi kan addera information om dilatation och aneurysm, samt ge vägledning om stenoser. Vid misstanke om signifikant stenos är koronarangiografi indicerad.

## Vårdnivå och samverkan

Patienter med misstänkt Kawasaki sjukdom bör vårdas inläggande på barnklinik.

# Översiktsschema för behandling och uppföljning vid Kawasaki sjukdom



\* Inkomplett Kawasaki Sjukdom. Ett spädbarn (<1år) med oklar feber ≥ 7 dagar, eller ett spädbarn/barn med hög feber ≥ 5 dagar och 2-3 kriterier, utan annan förklaring, bör betraktas som misstänkt inkomplett Kawasaki sjukdom och handläggas enligt samma logaritm.

\*\* Steroider bör ges redan från start till patienter med svår sjukdomsbild (ex: pat med kranskärlsengagemang redan vid diagnos, pat med påtagligt svår sjukdomsbild, MAS/MAS-liknande bild, inte minst om pat <1år. I första hand ges intravenöst metylprednisolon, 2 mg/kg delat på 3 doser i minst 3 dygn, men högre doser upp till 30mg/kg/d kan övervägas i vissa fall. Dosering av IV metylprednisolon vid refraktär Kawasaki beror av inflammationsgrad, från 2mg/kg/dygn till 30mg/kg/dygn (måttlig sjukdomsbild 2mg/kg, svår 10mg/kg, mycket svår 30mg/kg). All intravenös behandling ska alltid efterföljas av per oral behandling (motsvarande prednisolon 1-2mg/kg/dygn) i nedtrappning under 2-3v.

## Referenser

---

- <sup>1</sup> Chen, et al. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2016 Dec 1; 170(12):1156-1163.
- <sup>2</sup> Salo E, et al. Incidence of Kawasaki disease in northern European countries. *Pediatr Int.* 2012;54:770-2.
- <sup>3</sup> Mossberg M, et al. Epidemiology of primary systemic vasculitis in children: a population-based study from southern Sweden, *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2018;47:295-302.
- <sup>4</sup> Lin MT, Wu MH. The global epidemiology of Kawasaki disease: Review and future perspectives. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2017 Oct 31;2017(3):e201720
- <sup>5</sup> Kuo HC, et al. Genome-wide association study identifies novel susceptibility genes associated with coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154943.
- <sup>6</sup> Elakabawi K, et al. Kawasaki Disease: Global Burden and Genetic Background. *Cardiol Res.* 2020 Feb;11(1):9-14.
- <sup>7</sup> Gorelik M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Kawasaki Disease. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022 Apr;74(4):538-548.
- <sup>8</sup> Dallaire F, et al. Aspirin dose and prevention of coronary abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2017;139.
- <sup>9</sup> Amarilyo G, et al. High-dose aspirin for Kawasaki disease: outdated myth or effective aid? Retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35 Suppl 103:209–12.
- <sup>10</sup> Kobayashi T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial *Lancet.* 2012;379(9826):1613.
- <sup>11</sup> Chen et al. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart.* 2013 Jan;99(2):76-82.
- <sup>12</sup> McCrindle et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2017 Apr 25;135(17).
- <sup>13</sup> Wardle et al. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD011188. Epub 2017 Jan 27.

- 
- <sup>14</sup> Green J, et al. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 5. Art. No.: CD011188. DOI: 10.1002/14651858.CD011188.pub3. Epub 27 May 2022.
- <sup>15</sup> Abrams JY, et al First-line corticosteroids for Kawasaki disease: Pulse versus multiple dose. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e15112. doi: 10.1111/ped.15112. PMID: 35468260.
- <sup>16</sup> Wardle et al. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD011188. Epub 2017 Jan 27.
- <sup>17</sup> Scherler L, et al. Acute phase of Kawasaki disease: a review of national guideline recommendations. *Eur J Pediatr.* 2022 Jul;181(7):2563-2573. doi: 10.1007/s00431-022-04458-z. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35403975; PMCID: PMC8995165.
- <sup>18</sup> Nakagama Y, et al. Fever pattern and C-reactive protein predict response to rescue therapy in Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2016 Mar;58(3):180-4. doi: 10.1111/ped.12762. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26222760.
- <sup>19</sup> Dietz SM, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. *Eur J Pediatr.* 2017;176(8):995-1009.
- <sup>20</sup> James KE, et al. Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheumatol.* 2021 Oct;3(10):671-683
- <sup>21</sup> McCrindle et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2017 Apr 25;135(17).
- <sup>22</sup> Wang Z, et al. Methylprednisolone Pulse Therapy or Additional IVIG for Patients with IVIG-Resistant Kawasaki Disease. *J Immunol Res.* 2020 Nov 24;2020:4175821.
- <sup>23</sup> Scherler L, et al. Acute phase of Kawasaki disease: a review of national guideline recommendations. *Eur J Pediatr.* 2022 Jul;181(7):2563-2573. doi: 10.1007/s00431-022-04458-z. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35403975; PMCID: PMC8995165.
- <sup>24</sup> Abrams JY, et al. First-line corticosteroids for Kawasaki disease: Pulse versus multiple dose. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e15112. doi: 10.1111/ped.15112. PMID: 35468260.

---

<sup>25</sup> Green J, et al. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 5. Art. No.: CD011188. DOI: 10.1002/14651858.CD011188.pub3. Epub 27 May 2022

<sup>26</sup> Ferrara G, et al. Anakinra for Treatment-Resistant Kawasaki Disease: Evidence from a Literature Review. *Paediatr Drugs*. 2020 Dec;22(6):645-652

<sup>27</sup> Kone-Paut I, et al. Open label, phase II study with anakinra in intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020

<sup>28</sup> Hu YC, et al. Outcomes of Kawasaki Disease Children With Spontaneous Defervescence Within 10 Days. *Front Pediatr*. 2019 Apr 24;7:158.

<sup>29</sup> Daniels L, et al. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation*. 2012;125(20):2447–2453

<sup>30</sup> Qiu H, et al. Delayed intravenous immunoglobulin treatment increased the risk of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease at different status. *Postgrad Med*. 2018 May;130(4):442-447. doi: 10.1080/00325481.2018.1468712. Epub 2018 May 10. PMID: 29745742.

<sup>31</sup> Morikawa Y, et al. Live attenuated vaccine efficacy six months after intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease. *Vaccine*. 2021 Sep 15;39: 5680-5687.

<sup>32</sup> [ACIP Timing and Spacing Guidelines for Immunization | CDC](#)