



Anastazja Sobczyńska, Dorota Sikorska, Włodzimierz Samborski

Katedra i Klinika Reumatologii i Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Choroba Kawasaki — czy zbliżamy się do poznania etiologii?

Kawaski disease — are we getting closer to etiology recognition?

STRESZCZENIE

Choroba Kawasaki to układowe zapalenie średnich i małych naczyń o samoograniczającym się przebiegu, występujące najczęściej u dzieci do 5. roku życia. Z uwagi na znaczną predylekcję do zajmowania tętnic wieńcowych, choroba Kawasaki jest najczęstszą przyczyną nabytych wad serca w populacji pediatrycznej w krajach rozwiniętych. Wystąpienie objawów choroby i jej przebieg wydaje się wynikiem zaburzeń układu immunologicznego, skutkujących (poprzez stymulację cytokin proza-

palnych: interleukiny 6, 8 i 17, czynnika martwicy nowotworów α , interferonu γ i hamowanie przeciwwzrostowych: interleukiny 10, transformującego czynnika wzrostu β) nadmierną reakcją na nieznaną antygen u osób predysponowanych genetycznie (posiadających m.in. geny kodujące: kinazę inozytolo-1,4,5-trifosforanową, kaspazę-3, kinazę tyrozynową limfocytów B, HLA DQB2, HLA DOB oraz ligand CD 40).

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 2: 80–84

Słowa kluczowe: choroba Kawasaki; etiopatogeneza; predyspozycja genetyczna; immunologia

WSTĘP

Choroba Kawasaki (KD, *Kawasaki Disease*) to układowe zapalenie średnich i małych naczyń o samoograniczającym się przebiegu, występujące najczęściej u dzieci do 5. roku życia [1]. Po raz pierwszy jednostkę tę opisał japoński pediatra Tomisaku Kawasaki w 1967 roku [2]. Mimo upływu ponad 50 lat od czasu wyodrębnienia tej jednostki chorobowej, pytanie o jej etiologię pozostaje bez jednoznacznej odpowiedzi. Aktualny pogląd zakłada, że KD jest wynikiem nadmiernej odpowiedzi immunologicznej na czynnik spustowy (prawdopodobnie infekcyjny) u osób predysponowanych genetycznie [3]. Z uwagi na znaczną predylekcję do zajmowania tętnic wieńcowych, KD jest najczęstszą przyczyną nabytych wad serca w populacji pediatrycznej w krajach rozwiniętych. U 10–20% pacjentów pierwszorazowe leczenie w postaci

wlewu immunoglobulin jest nieskuteczne [4]. Stąd rosnące zainteresowanie etiopatogenezą KD, dzięki poznaniu której możliwe byłoby poszerzenie aktualnego wachlarza terapeutycznego. W niniejszej pracy przedstawiono przegląd dostępnego piśmiennictwa na temat etiopatogenezy choroby Kawasaki.

OBRAZ KLINICZNY

Rozpoznanie klasycznej postaci KD jest stawiane na podstawie obrazu klinicznego, na który składa się gorączka o nieustalonej etiologii, trwająca co najmniej 5 dób oraz 4 z 5 kryteriów przedmiotowych w postaci:

- polimorficznej wysypki,
- nieropnego obustronnego zapalenia spojówek,
- limfadenopatii szyjnej $> 1,5$ cm (najczęściej jednostronnej),

Adres do korespondencji:
lek. Anastazja Sobczyńska
Katedra i Klinika Reumatologii
i Rehabilitacji,
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
e-mail:
sobczyńska.anastazja@gmail.com



Rycina 1. Przekrwienie spojówek, rumień i pęknięcia czerwieni wargowej, wysypka (źródło: www.pcids.org.uk)



Rycina 2. Złuszczenie się skóry (źródło: www.pcids.org.uk)

- zmian w obrębie jamie ustnej — malinowy język, rumień i/lub pęknięcia czerwieni wargowej, rumień błony śluzowej jamy ustnej i gardła,
- zmian w obrębie kończyn — obrzęk oraz rumień dłoni i stóp; złuszczenie się skóry z dłoni i stóp (faza podostrej) (ryc. 1 i 2) [5].

Postać niepełna diagnozowana jest wówczas, gdy oprócz gorączki pacjent spełnia mniej niż 4 kryteria kliniczne, ale stwierdzono echokardiograficzne zmiany w tętnicach wieńcowych i/lub co najmniej 3 charakterystyczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (tab. 1).

Czasem obserwuje się występowanie postaci atypowej choroby Kawasaki, w której poza długotrwałą gorączką stwierdza się symptomy nienależące do kryteriów diagnostycznych, między innymi: biegunkę, wymioty, wodniak pęcherzyka żółciowego, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie stawów, zmiany okołoskrzelowe i śródmiąższowe w zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej, rumień i naciek w miejscu szczepienia BCG [5–7].

Przy stawianiu diagnozy należy pamiętać, że objawy najczęściej występują sukcesywnie po

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych w chorobie Kawasaki — na podstawie [5]

Laboratoryjne nieprawidłowości w KD, pozwalające rozpoznać postać niepełną
— CRP $\geq 3,0$ mg/dl i/lub OB ≥ 40 mm/h
— Niedokrwistość (w stosunku do normy wiekowej)
— Płytki ≥ 450 tys./mm ³ po 7. dniu gorączki
— Albuminy $\leq 3,0$ g/dl
— Hipertransaminazemia alaninowa
— Leukocytoza ≥ 15 tys./mm ³
— Leukocyturia ≥ 10 wpw

sobie, a nie jednocześnie. Naturalny przebieg KD obejmuje fazę ostrą, trwającą do 2 tygodni, podostrą (2–4 tygodni) oraz fazę zdrowienia. Powikłania w postaci zajęcia tętnic wieńcowych (poszerzenie i/lub tętniaki) powstają u 23–32% pacjentów, najczęściej w fazie podostrej. Dzięki zastosowaniu odpowiedniej terapii ryzyko powikłań kardiologicznych niweluje się do 4%, co jest nadrzędnym celem leczenia KD [5].

EPIDEMIOLOGIA

Najczęściej chorują dzieci w przedziale wiekowym od 6. miesiąca do 5. roku życia, częściej chłopcy (ok. 1,5-krotnie) [8]. Jednak, sporadycznie zachorowania występują również u młodszych dzieci [4], nastolatków i dorosłych [9]. Pod względem etniczno-geograficznym największą zapadalność notuje się w Japonii (239/100 tys.), Korei (113/100 tys.) oraz Tajwanie (69/100 tys.) [4]. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej zapadalność wynosi 19/100 tys. dzieci poniżej 5. roku życia, jednakże na uwagę zasługuje fakt predyspozycji etnicznej: osoby pochodzenia azjatyckiego oraz afroamerykańskiego chorują odpowiednio 2,5- i 1,5-krotnie częściej niż przedstawiciele rasy kaskaskiej [4]. W krajach Europy Zachodniej zapadalność poniżej 5. roku życia wynosi: 15,2 /100 tys. w Irlandii [10]; 8,4/100 tys. w Wielkiej Brytanii [11]; 6,2/100 tys. w Szwecji [12]; 4,9/100 tys. w Danii [13].

Na uwagę zasługuje fakt, że z badań epidemiologicznych w Japonii wynika, iż pierwszy stopień pokrewieństwa z osobami, u których zdiagnozowano chorobę Kawasaki, istotnie zwiększa osobnicze ryzyko zachorowania w stosunku do populacyjnego — co mogłoby sugerować podłoże genetyczne choroby [14]. W przypadku pokrewieństwa dziecko–rodzic jest to wzrost 2-krotny, w sytuacji rodzeństwa — 10-krotny [14]. Zauważono również sezonowość występujących przypadków KD. W Japonii i Korei największą zapadalność obserwowano zimą (styczeń) i latem (lipiec) [15]; w Stanach Zjednoczonych — zimą i wiosną

[8]; w Europie — zimą [10–13]. Nad próbą wytłumaczenia tego zjawiska pochylił się Singh i wsp., którzy zasugerowali, że czynnikiem spustowym KD jest przenoszony przez wiatr antygen, wnika- jący poprzez drogi oddechowe [1]. Potwierdzenie tej tezy wymaga jednak dalszych badań.

ETIOPATOGENEZA

CZYNNIKI GENETYCZNE

Dzięki badaniom asocjacyjnym w skali genomu (GWAS) udało się wyselekcjonować kilka genów potencjalnie odpowiedzialnych za podatność na KD, między innymi gen kodujący kinazę inozytolo-1,4,5-trifosforanową (*ITPKC*), kaspazę-3 (*CASP3*), kinazę tyrozynową limfocytów B (*BLK*), *HLA DQB2*, *HLA DOB* oraz ligand CD 40 (CD40L) [16].

Kaspaza-3, kodowana przez gen *CASP3*, jest enzymem z grupy proteaz cysteinowych, biorącym udział w szlaku apoptozy limfocytów T [17]. Onouchi i wsp. wykazali, że polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) w genie *CASP3* (rs113420705, chromosom 4q34-35) zmniejsza jego transkrypcję, hamując tym samym apoptozę limfocytów T, przez co sprzyja podatności na KD [18].

Kinaza tyrozynowa, występująca między innymi na limfocytach B (*BLK*), będąc receptorem przekaźnikiem sygnałowym, bierze udział w ich aktywacji i następnej produkcji przeciwciał [19]. Polimorfizm w genie *FAM167A-BLK* (8p22-23) stwierdzano statystycznie częściej u dzieci, które chorowały na KD [20].

Gen *ITPKC* na chromosomie 19q13.2 koduje zależny od wapnia enzym limfocytów T, będący negatywnym regulatorem w ich szlaku aktywacyjnym — 3-kinazę inozytolo-1,4,5-trifosforanową [21]. Onouchi i wsp. ustalili, że SNP w tym genie (rs28493229) jest odpowiedzialny za zmniejszenie produkcji kinazy, co z kolei powoduje aktywację limfocytów T. Występowanie tego wariantu genu *ITPKC* sprzyja zachorowaniu na KD oraz powikłaniom w postaci tętniaków tętnic wieńcowych [22].

W badaniach Wang i wsp. potwierdzono również zwiększoną ekspresję liganda CD 40 (CD40L) na płytkach krwi oraz pomocniczych limfocytach T w ostrej fazie KD. Zauważono ponadto dodatnią korelację między wzrostem ekspresji CD40L a powstaniem powikłań w postaci tętniaków tętnic wieńcowych [23]. Kolejne badania przeprowadzone przez Onouchiego i wsp. potwierdziły, że polimorfizm w genie *CD40L* (Xq26) odpowiada za podatność na KD oraz jest czynnikiem ryzyka wystąpienia tętniaków tętnic wieńcowych w jej

przebiegu. Fakt, że gen ten występuje na chromosomie X, może tłumaczyć większą zapadalność na KD u płci męskiej [24].

PODŁOŻE INFEKCYJNE

Epidemiologia KD — sezonowość występowania, pojawianie się epidemii (3-krotne w Japonii w 1979, 1982 i 1986 r.) [4], samoograniczający się przebieg zachorowania, wiek najczęściej dotkniętych chorych oraz zmiany histopatologiczne w zajętych tkankach — nacieki neutrofilowe, makrocytarne oraz limfocytarne (głównie limfocyty T CD 8+) [16] sugerują, że podłoże infekcyjne jest znaczącą składową w etiopatogenezie tej jednostki chorobowej.

Jako czynnik spustowy w etiologii KD, brano pod uwagę między innymi. szereg antygenów wirusowych, w tym wirus paragrypy, syncytialny wirus oddechowy, metapneumowirus [3], wirus Ebstein-Barr, cytomegalowirus [25], adenowirus, rinowirus, enterowirus [26]. Mimo że dzięki zastosowaniu badań PCR, udało się stwierdzić obecność co najmniej jednego wirusa przenieszonego drogą oddechową u ponad połowy pacjentów z KD, na razie nie ustalono ewidentnego związku przyczynowo-skutkowego z konkretnym z nich [26, 27].

Rozważa się również udział superantygenów bakteryjnego, jako czynnika inicjującego reakcję immunologiczną w KD, między innymi: enterotoksyn gronkowcowych (SE) A, B i C, toksyny wstrząsu toksycznego 1 (TSST-1) oraz paciorkowcowych egzotoksyn pirogennych (SPE) A, C, G i J. W jednym z badań, stwierdzono znacząco częstszą obecność superantygenów bakteryjnych (SPE-A, C, G, J i TSST-1) w stolcu pacjentów z KD w stosunku do dzieci zdrowych (70% vs. 27%) [28]. W kolejnym wykryto podwyższone stężenie przeciwciał IgM przeciw SE-A, B i C oraz SPE-A [29]. Jednakże, jednoznaczna identyfikacja antygenów infekcyjnych, odpowiedzialnych za uruchomienie kaskady prowadzącej do rozwinięcia KD, wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

PODŁOŻE IMMUNOLOGICZNE

Postuluje się nadmierną odpowiedź immunologiczną, wynikającą z dysbalansu mediatorów pro- i przeciwzapalnych, jako element warunkujący rozwój KD w odpowiedzi na zadziałanie czynnika spustowego [30]. W ostatnio prowadzonych badaniach potwierdzono tę tezę, stwierdzając podwyższone stężenie cytokin prozapalnych w ostrej fazie KD, takich jak: in-

terleukina 6, 8 i 17 (IL-6, IL-8, IL-17), czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) oraz interferon γ (IFN- γ , *interferone γ*), z jednocześnie towarzyszącym obniżeniem stężeniem cytokin przeciwzapalnych, w tym IL-10 oraz transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor β*) [16]. Fakt ten pozwala na podjęcie prób stosowania nowych, celowanych metod leczenia, na przykład z udziałem inhibitorów TNF- α lub IL-17.

Usiłowano także ustalić, czy KD, będąca zapaleniem naczyń, ma podłoże autoimmunologiczne, jak szereg innych chorób reumatologicznych. W aspekcie przeciwciał przeciwdrożdżowych (ANA), przeciw kardiolipinie (aCL) oraz przeciw cytoplazmie neutrofilii (ANCA), wyniki badań serologicznych wypadły niezadowalająco, nie ustalono bowiem stałej i powtarzalnej obecności wymienionych autoprzeciwciał u chorych z KD, świadczącej o ich udziale w patofizjologii [31]. Zwrócono jednak uwagę na dość powszechne występowanie u pacjentów z KD przeciwciał przeciw komórkowemu endotelium (AECA) [32]. Obecność tych przeciwciał stwierdzano w większości pierwotnych zapaleń naczyń [33]. Dotychczas wprawdzie nie ustalono, czy wykrywalność AECA w KD jest odchyleniem pierwotnym (będącym czynnikiem etiologicznym), czy wtórnym (wynikającym z destrukcji naczyń) [34]. Odpowiedź na to pytanie będzie wymagała dalszych badań.

Szereg czynników przeczy jednak hipotezie podłoża autoimmunologicznego w KD.

Mianowicie, pacjenci z KD nie prezentują ani rodzinnego, ani osobniczego zwiększonego ryzyka zachorowania na inne jednostki autoimmunologiczne, w tym na przykład autoimmunologiczne zapalenie tarczycy [35, 36]. Ostatnio przeprowadzone w Brazylii badanie kohortowe także nie potwierdziło zwiększonej zachorowalności na celiakię u chorych z KD [37]. Opisano jedynie kilka przypadków współistnienia KD z bielactwem, jako inną jednostką autoimmunologiczną [38]. Ponadto, samoograniczający się przebieg KD, bez skłonności do regularnych nawrotów, również nie jest typowym obrazem choroby o podłożu autoimmunologicznym, w związku z tym, zasadne wydają się wątpliwości pozostałych badaczy co do słuszności tej tezy.

PODSUMOWANIE

Chociaż etiologia KD pozostaje wciąż nieznana, nowe badania pozwalają coraz lepiej zrozumieć procesy zachodzące w przebiegu tej choroby. Wystąpienie objawów choroby i jej przebieg wydają się wynikiem zaburzeń układu immunologicznego, skutkujących (poprzez stymulację cytokin prozapalnych i hamowanie przeciwzapalnych) nadmierną reakcją na nieznany antygen u osób predysponowanych genetycznie. Z takiego rozumienia etiopatogenezy, płyną możliwości nie tylko przewidywania grup ryzyka i naturalnego przebiegu KD u konkretnych pacjentów, ale również poszerzenia działań terapeutycznych dopasowanych indywidualnie.

ABSTRACT

Kawasaki disease (KD) is self-limited systemic vasculitis of medium and small blood vessels, that develops commonly in children less than 5 years old. Due to predilection to coronary arteries KD remains the most predominant cause of acquired heart disease in pediatric population of developed countries. Morbidity and progress of KD seems to be a result of dysregulated immune response (prevalence of pro-inflammatory factors: inter-

leukin 6, 8, 17, tumor necrosis factor α , interferon γ over anti-inflammatory cytokines: interleukin 10 and transforming growth factor β) triggered by unknown antigen in genetically susceptible person (genes associated with KD are among others: inositol 1,4,5-triphosphate 3-kinase gene, caspase-3 gene, B lymphocyte kinase gene, HLA DQB2, HLA DOB and CD 40 ligand gene).

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 2: 80–84

Key words: Kawasaki disease; ethiopathogenesis; genetic susceptibility; immunology

1. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. Arch Dis Child. 2015; 100(11): 1084–1088, doi: [10.1136/archdischild-2014-307536](https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307536), indexed in Pubmed: [26111818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26111818/).
2. Kawasaki T. Acute febrile muco-cutaneous lymph node syndrome in young children with unique digital desquamation. Jpn J Allergol. 1967; 16:178-222 (japoński).
3. Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. Eur J Pediatr. 2017; 176(8): 995–1009, doi: [10.1007/s00431-017-2937-5](https://doi.org/10.1007/s00431-017-2937-5), indexed in Pubmed: [28656474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28656474/).
4. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. J Epidemiol. 2012; 22(2): 79–85, doi: [10.2188/jea.20110131](https://doi.org/10.2188/jea.20110131), indexed in Pubmed: [22307434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22307434/).

5. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(17): e927–e999, doi: [10.1161/CIR.0000000000000484](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484), indexed in Pubmed: [28356445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28356445/).
6. Dimitriadis VR, Brown AG, Gedalia A. Kawasaki disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2014; 16(6): 423, doi: [10.1007/s11926-014-0423-x](https://doi.org/10.1007/s11926-014-0423-x), indexed in Pubmed: [24744086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24744086/).
7. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: part I. Diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(4): 501.e1–11; quiz 511, doi: [10.1016/j.jaad.2013.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.07.002), indexed in Pubmed: [24034379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24034379/).
8. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, et al. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997–2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29(6): 483–488, doi: [10.1097/INF.0b013e3181cf8705](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181cf8705), indexed in Pubmed: [20104198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20104198/).
9. Fraison JB, Sève P, Dauphin C, et al. CRI and the French Vasculitis Study Group. Kawasaki disease in adults: Observations in France and literature review. *Autoimmun Rev*. 2016; 15(3): 242–249, doi: [10.1016/j.autrev.2015.11.010](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.11.010), indexed in Pubmed: [26631821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26631821/).
10. Lynch M, Holman RC, Mulligan A, et al. Kawasaki syndrome hospitalizations in Ireland, 1996 through 2000. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 959–963.
11. Harnden A, Mayon-White R, Perera R, et al. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(1): 21–24, doi: [10.1097/inf.0b013e3181812ca4](https://doi.org/10.1097/inf.0b013e3181812ca4), indexed in Pubmed: [19145710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19145710/).
12. Schiller B, Fasth A, Björkhem G, et al. Kawasaki disease in Sweden: incidence and clinical features. *Acta Paediatr*. 1995; 84(7): 769–774, doi: [10.1111/j.1651-2227.1995.tb13753.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1995.tb13753.x), indexed in Pubmed: [7549295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7549295/).
13. Fischer TK, Holman RC, Yorita KL, et al. Kawasaki syndrome in Denmark. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 411–415.
14. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26(1): 31–36, doi: [10.1097/BOR.000000000000010](https://doi.org/10.1097/BOR.000000000000010), indexed in Pubmed: [24247115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24247115/).
15. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011–2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*. 2015; 25(3): 239–245, doi: [10.2188/jea.JE20140089](https://doi.org/10.2188/jea.JE20140089), indexed in Pubmed: [25716368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25716368/).
16. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13(3): 247–258, doi: [10.1080/1744666X.2017.1232165](https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1232165), indexed in Pubmed: [27590181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27590181/).
17. Bhagavan NV. Regulation of Gene Expression. Medical Biochemistry. Academic Press, San Diego 2002: 609.
18. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, et al. Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet*. 2010; 19(14): 2898–2906, doi: [10.1093/hmg/ddq176](https://doi.org/10.1093/hmg/ddq176), indexed in Pubmed: [20423928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20423928/).
19. Kim KY, Kim DS. Recent Advances in Kawasaki Disease. *Yonsei Med J*. 2016; 57(1): 15–21, doi: [10.3349/ymj.2016.57.1.15](https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.1.15), indexed in Pubmed: [26632378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26632378/).
20. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, et al. Japan Kawasaki Disease Genome Consortium, US Kawasaki Disease Genetics Consortium. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet*. 2012; 44(5): 517–521, doi: [10.1038/ng.2220](https://doi.org/10.1038/ng.2220), indexed in Pubmed: [22446962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22446962/).
21. Yoon KL. Update of genetic susceptibility in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2015; 58(3): 84–88, doi: [10.3345/kjp.2015.58.3.84](https://doi.org/10.3345/kjp.2015.58.3.84), indexed in Pubmed: [25861330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25861330/).
22. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet*. 2008; 40(1): 35–42, doi: [10.1038/ng.2007.59](https://doi.org/10.1038/ng.2007.59), indexed in Pubmed: [18084290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18084290/).
23. Wang CL, Wu YT, Liu CA, et al. Expression of CD40 ligand on CD4+ T-cells and platelets correlated to coronary artery lesion and disease progres in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2003; 111: 140–147.
24. Onouchi Y, Onoue S, Tamari M, et al. CD40 ligand gene and Kawasaki disease. *Eur J Hum Genet*. 2004; 12(12): 1062–1068, doi: [10.1038/sj.ejhg.5201266](https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201266), indexed in Pubmed: [15367912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15367912/).
25. Usta Guç B, Cengiz N, Yildirim SV, et al. Cytomegalovirus infection in a patient with atypical Kawasaki disease. *Rheumatol Int*. 2008; 28(4): 387–389, doi: [10.1007/s00296-007-0440-4](https://doi.org/10.1007/s00296-007-0440-4), indexed in Pubmed: [17717671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17717671/).
26. Chang LY, Lu CY, Shao PL, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc*. 2014; 113(3): 148–154, doi: [10.1016/j.jfma.2013.12.008](https://doi.org/10.1016/j.jfma.2013.12.008), indexed in Pubmed: [24495555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495555/).
27. Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR, et al. Concurrent Respiratory Viruses and Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2015; 136(3): e609–e614, doi: [10.1542/peds.2015-0950](https://doi.org/10.1542/peds.2015-0950), indexed in Pubmed: [26304824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26304824/).
28. Suenaga T, Suzuki H, Shibuta S, et al. Detection of multiple superantigen genes in stools of patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2009; 155(2): 266–270, doi: [10.1016/j.jpeds.2009.03.013](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.03.013), indexed in Pubmed: [19446844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19446844/).
29. Matsubara K, Fukaya T, Miwa K, et al. Development of serum IgM antibodies against superantigens of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2006; 143(3): 427–434, doi: [10.1111/j.1365-2249.2006.03015.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03015.x), indexed in Pubmed: [16487241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16487241/).
30. Yeung RSM. Kawasaki disease: update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22(5): 551–560, doi: [10.1097/BOR.0b013e32833cf051](https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32833cf051), indexed in Pubmed: [20616737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20616737/).
31. Jiang ZG, Liu L, Yang CY, et al. [Value of anti-neutrophil cytoplasmic antibody in diagnosis of Kawasaki disease]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2012; 14(1): 45–47, indexed in Pubmed: [22289752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22289752/).
32. Marrani E, Burns JC, Cimaz R. How we should classify Kawasaki disease? *Front Immunol*. 2018; 9: 2974.
33. Guilpain P, Mouthon L. Antiendothelial cells autoantibodies in vasculitis-associated systemic diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008; 35(1-2): 59–65, doi: [10.1007/s12016-007-8069-3](https://doi.org/10.1007/s12016-007-8069-3), indexed in Pubmed: [18228162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18228162/).
34. Grunebaum E, Blank M, Cohen S, et al. The role of anti-endothelial cell antibodies in Kawasaki disease - in vitro and in vivo studies. *Clin Exp Immunol*. 2002; 130(2): 233–240, doi: [10.1046/j.1365-2249.2002.02000.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.02000.x), indexed in Pubmed: [12390310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12390310/).
35. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013–2014. *Pediatr Int*. 2018; 60(6): 581–587, doi: [10.1111/ped.13544](https://doi.org/10.1111/ped.13544), indexed in Pubmed: [29498791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29498791/).
36. Kim GiB, Park S, Eun LY, et al. Epidemiology and Clinical Features of Kawasaki Disease in South Korea, 2012–2014. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36(5): 482–485, doi: [10.1097/INF.0000000000001474](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001474), indexed in Pubmed: [27997519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27997519/).
37. Dos Santos Domingues A, Selleski N, Uenishi RH, et al. The possible link between coeliac and Kawasaki diseases in Brazil: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018; 8(2): e018803, doi: [10.1136/bmjopen-2017-018803](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018803), indexed in Pubmed: [29444780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29444780/).
38. Cho HK, Eun LY, Song JS, et al. A Case of Vitiligo after Kawasaki's Disease. *Ann Dermatol*. 2009; 21(1): 75–77, doi: [10.5021/ad.2009.21.1.75](https://doi.org/10.5021/ad.2009.21.1.75), indexed in Pubmed: [20548863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20548863/).