



Buone Pratiche Cliniche SIAATIP



Società Italiana di
Partoanalgesia



PEDIATRIC ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE
SOCIETY AND APPLIED TECHNOLOGIES



The Society for Ultrasound in Anaesthesia
ITALIAN CHAPTER



PACCCJ

Pediatric Anesthesia and
Critical Care Journal



SARS-COV2 E MALATTIA DI KAWASAKI

BUONE PRATICHE CLINICHE SIAATIP AUTORI

Giovanni Roberto Giugno

UOC di Pediatria e Neonatologia Ospedale di Caltagirone

Dario Galante

*UOC di Anestesia e Rianimazione Ospedale di Cerignola e San Severo,
ASL Foggia*

Giovanni Consani

UOC di Anestesia e Rianimazione dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Pisa

Alberto Benigni

*USSD Anestesia e Rianimazione 5^a Pediatrica - "ASST Papa Giovanni XXIII" di
Bergamo*

Flavio Badii

UOC di Anestesia e Rianimazione Ospedale di Vittorio Veneto

Dino Pedrotti

UOC di Anestesia e Rianimazione Ospedale S. Chiara di Trento

Rosanna Zanai,

*UO Terapia Intensiva Cardiochirurgica, CCPM Centro Cardiologico Pediatrico
del Mediterraneo, Taormina*

Versione 1.0 deliberata dal Consiglio Direttivo SIAATIP

Publicato il 25/05/2020

Contatti: siaatip@gmail.com; siaatip@siaatip.it

Tel.: 06/92949240

Buone Pratiche Cliniche SIAATIP

SOCIETA' ITALIANA DI ANESTESIA, ANALGESIA E TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA

SARS-COV2 E MALATTIA DI KAWASAKI

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono condivise da:

- Società Italiana di Partoanalgesia
- Society for Ultrasound in Anaesthesia (SUA) - Italian Chapter
- Pediatric Anesthesia and Intensive Care Society and Applied Technologies (PAICSAT) – Italian Chapter
- Scuola Italiana Emergenze (S.I.E.)

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono state elaborate in modo completamente gratuito da tutti i collaboratori e senza alcun finanziamento, in completa autonomia e indipendenza, nell'esclusivo rispetto delle conoscenze scientifiche più recenti ed accreditate.

Sommario

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE.....	4
2. DESTINATARI	4
3. PRAFAZIONE	4
4. INTRODUZIONE	5
4.1 DISCUSSIONE E ASPETTI CLINICI	6
4.2 COVID-19.....	6
5. MALATTIA DI KAWASAKI	7
6. CONCLUSIONI	9
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	10

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente documento esamina la correlazione tra SARS-COV2 e malattia di Kawasaki in età pediatrica, fondati sulla letteratura scientifica indicizzata e sulla casistica clinica in essere alla data di pubblicazione del presente documento. La SIAATIP ne prende atto e assume la propria posizione a riguardo emettendo il presente documento come buona pratica clinica da seguire e documento di studio e ricerca.

2. DESTINATARI

Il documento è destinato a specialisti e specializzandi in anestesia e rianimazione e a tutto il personale infermieristico e medico coinvolto nella gestione del paziente pediatrico e collaborante con l'anestesista rianimatore.

3. PRAFAZIONE

Malattia di Kawasaki: un nuovo volto del Coronavirus?

Tomisaku Kawasaki è un pediatra giapponese e ha attualmente 95 anni. A 42 anni fu il primo a descrivere una patologia infiammatoria mai vista prima nella letteratura scientifica, un'infiammazione acuta dei vasi di piccolo e medio calibro che colpisce soprattutto i bambini. Il numero di casi in tutto il mondo sta aumentando e la preoccupazione dei pediatri sta crescendo perché sembra che questa malattia sia legata temporalmente al Coronavirus. Molti casi sono stati registrati in Europa, negli Stati Uniti, e in Italia. Inoltre, laddove l'epidemia di Covid si sta ridimensionando si registra un calo anche dei predetti casi pediatrici. Questa correlazione quindi assume un carattere rilevante da un punto di vista scientifico ed epidemiologico.

E' pur vero che gli studiosi esprimono molta cautela dal momento che i sintomi riscontrati sono molto simili alla Kawasaki ma potrebbe essere classificata in modo diverso, oppure potrebbe essere una variante. A Bergamo hanno registrato ben dieci casi nel breve periodo tra il 18 febbraio e il 20 di aprile contro una media annuale di circa 4 casi all'anno. Inoltre, rispetto alla classica malattia di Kawasaki i pazienti pediatrici colpiti in epoca di Coronavirus sembrano avere più complicanze cardiache oltre ad essere in gran parte risultati positivi al Coronavirus.

E' noto che i bambini risultano più resistenti al coronavirus rispetto agli adulti ma potrebbero manifestare una sintomatologia diversa avente in comune una vasculite o una sindrome infiammatoria con sintomatologia simile alla Kawasaki. Non deve neanche essere sottovalutato che la malattia possa essere una risposta immunitaria post infettiva dopo contagio con Sars-Cov2. In ogni caso è necessario evitare allarmismi, soprattutto perché la patologia ha una bassa mortalità,

i numeri sono limitatissimi e il trattamento con immunoglobuline molto efficace con guarigione completa. Ad oggi non si conoscono casi clinici di pazienti con questa nuova sintomatologia sottoposti ad anestesia generale o locoregionale e/o intervento chirurgico. Le precauzioni che suggeriamo sono comunque quelle generali correlate alle vasculiti e alle miocarditi, prestando particolare attenzione alle problematiche anestesilogiche legate all'instabilità emodinamica, rara nei piccoli pazienti, ma da tenere comunque in forte considerazione.

4. INTRODUZIONE

COVID-19 è la nuova malattia causata dal Coronavirus SARS-COV-2. Questo patogeno ha la caratteristica di essere causa di patologie respiratorie ed intestinali, ma possiede anche un'altra potenziale allarmante qualità: il tropismo per l'endotelio e per i miocardiociti, oltre che per le cellule del rene, del cervello e del testicolo, facendo assumere al COVID-19 le caratteristiche di una malattia sistemica. Nell'epidemia di Covid-19, la malattia si presenta nei bambini con una minore morbilità e gravità del quadro clinico; noi non conosciamo il motivo di ciò, ma sappiamo che i bambini sembrano infettarsi così come gli adulti, sviluppando però una malattia meno grave. Nonostante ciò negli ultimi giorni sono stati comunicati casi riferibili ad una grave sindrome infiammatoria, chiamata "multi-system inflammatory state", (stato multinfiammatorio sistemico) che ha interessato una decina di bambini del Regno Unito, di cui solo alcuni positivi al Covid19. Il "multi-system inflammatory state" è una risposta immunitaria acuta (che si sta cominciando a descrivere anche in Italia) che innesca una vasta infiammazione sistemica, e che può interessare diversi organi e apparati, somigliando, almeno in parte, alla sindrome di Kawasaki (KD). A Bergamo, epicentro dell'infezione da COVID-19, in un mese il numero di casi di KD in età pediatrica ha eguagliato quelli dei tre anni precedenti, motivo per cui si pensa possa esserci un legame con il SARS-CoV-2, evidenziato anche da tamponi e test sierologici positivi in alcuni dei casi rilevati. La Pediatric Intensive Care Society del Regno Unito ha evidenziato la necessità che i pediatri, i medici in terapia intensiva, e gli anestesisti siano consapevoli dei sintomi del multi-system inflammatory state come presentazione anomala della Sindrome di Kawasaki. In Italia è stato il gruppo di studio di Reumatologia della Società Italiana di Pediatria a lanciare l'allarme a tutti i Pediatri sulla possibile associazione tra SARS-COV2 e Malattia di Kawasaki, e promossa una raccolta dati al fine di indagarne il possibile ruolo causale.

4.1 DISCUSSIONE E ASPETTI CLINICI

Il "multi-system inflammatory state" dei bambini del Regno Unito affetti da Malattia di Kawasaki e la tempesta di citochine degli adulti affetti da COVID-19, sono due condizioni simili di una risposta immunitaria acuta, che innesca una vasta infiammazione sistemica, che può interessare diversi organi ed apparati, e determinare gravi danni per la salute. Di seguito si esamineranno gli aspetti clinici, fisiopatologici ed immunologici delle due malattie.

4.2 COVID-19

La clinica di COVID-19 è estremamente varia, vi sono soggetti completamente asintomatici e soggetti con sintomatologia più o meno severa. La triade classica dell'infezione è rappresentata da febbre, tosse secca e dispnea, suggestivi di primario interessamento dell'apparato respiratorio. Tuttavia, possono essere presenti sintomi correlati ad altri apparati e sistemi del nostro organismo[1]. Inoltre è stato notato che molti pazienti COVID-19 gravemente malati hanno sviluppato manifestazioni cliniche tipiche dello shock, con estremità fredde e polsi periferici deboli, anche in assenza di ipotensione chiara, ed hanno mostrato grave acidosi metabolica, elementi indicativi di una possibile disfunzione del microcircolo.[2] Gli studi hanno rivelato che il 71,4% dei soggetti non sopravvissuti al COVID-19 aveva un grado di coagulazione intravascolare disseminata franca (≥ 5 punti secondo i criteri della Società internazionale di trombosi ed emostasi) (3), e mostravano risultati anomali dell'assetto coagulativo durante le fasi tardive della malattia; concentrazioni particolarmente aumentate di D-dimero e altri prodotti di degradazione della fibrina erano significativamente associate a prognosi sfavorevole [4]. Tuttavia, i meccanismi concreti della coagulopatia non sono ancora stati identificati. Se SARS-CoV-2 è in grado di attaccare direttamente le cellule endoteliali vascolari che esprimono alti livelli di ACE2 [5], e quindi portare a coagulazione anormale e sepsi, deve ancora essere dimostrato. Nel frattempo, l'ACE2 è anche un importante regolatore della pressione arteriosa, e un'alta espressione di ACE2 nel sistema circolatorio dopo l'infezione di SARS-CoV-2 potrebbe parzialmente contribuire all'ipotensione settica (5). In casi gravi o critici di COVID-19, l'integrità della barriera epiteliale-endoteliale (aria-sangue) viene gravemente interrotta. Oltre alle cellule epiteliali, SARS-CoV-2 può anche attaccare le cellule endoteliali dei capillari polmonari, il che porta a una grande quantità di essudato di componenti plasmatici nella cavità alveolare. In risposta all'infezione di SARS-CoV-2, i macrofagi alveolari o le cellule epiteliali potrebbero produrre varie citochine proinfiammatorie e chemochine, con conseguente infiammazione incontrollata. Alcuni studi hanno suggerito un possibile coinvolgimento dei linfociti TH17 nel potenziamento immunitario e nell'immunopatologia polmonare. Il ruolo rivestito da questi

linfociti implicherebbe il rilascio di IL-17 e GM-CSF e l'induzione di altri elementi di esacerbazione dell'immunopatogenesi virale fra i quali la sottoregolazione dei linfociti T regolatori, la migrazione dei neutrofili e l'attivazione delle risposte TH2. In particolare, l'interleuchina-17 sembra rivestire un ruolo chiave nell'indurre risposte polmonari. IL-6 pare avere un ruolo cruciale nell'induzione della sindrome da rilascio citochinico nei malati di COVID-19. Questa citochina è anche responsabile dell'induzione del linfocita T naïve (vergini) a differenziare in senso TH17. Perciò, IL-6 indotta dalla presenza del coronavirus favorisce la risposta TH17 che può portare a una grave patologia polmonare su base eosinofila (6). Inoltre, secondo uno studio italiano, IL-6 può sopprimere la normale attivazione delle cellule T e ciò può spiegare la presenza di linfopenia. Infatti, il livello di IL-6 e di TNF- α , è apparso negativamente correlato con il numero assoluto di cellule T CD4+ e TCD8+ (7). In questo processo, a causa della sostanziale riduzione e disfunzione dei linfociti, la risposta immunitaria adattativa non può essere avviata in modo efficace. L'infezione virale incontrollata porta a più infiltrazioni di macrofagi e un ulteriore peggioramento della lesione polmonare. Nel frattempo, l'attacco diretto ad altri organi da parte di SARS-CoV-2 in maniera disseminata, porta a maggiore infiltrazione di cellule macrofagiche che andranno a determinare e un ulteriore peggioramento della malattia [7].

5. MALATTIA DI KAWASAKI

La malattia di Kawasaki (KD) è una rara vasculite dell'età pediatrica, caratterizzata da un'infiammazione delle pareti dei vasi sanguigni di tutto l'organismo, è la seconda vasculite infantile più comune, e rappresenta il 23% di tutte le vasculiti. La sua etiopatogenesi non è ancora chiara, ma si ritiene che sia una complessa interazione di fattori genetici, infezioni e immunità. La malattia prende il nome dal suo scopritore, il pediatra giapponese Tomisaku Kawasaki, che la descrisse per la prima volta nel 1967, e interessa soprattutto i neonati e i bambini fino agli 8 anni di età [8]. I sintomi tipici sono, febbre elevata della durata di almeno 5 giorni, congiuntivite bulbare bilaterale, labbra secche e fissurate, stomatite con lingua "a fragola", linfadenopatia laterocervicale, esantema cutaneo polimorfo, gonfiore di mani e piedi e successiva desquamazione periungueale. Durante la fase acuta, si osservano anche casi di coinvolgimento cardiaco con valvulite, miocardite, pericardite e sindrome da shock; le complicanze più gravi invece insorgono successivamente se la KD non viene riconosciuta e trattata, e includono problemi vascolari, il più grave dei quali è la dilatazione della parete coronarica (aneurisma) che può degenerare in un infarto miocardico. Gli aneurismi dell'arteria coronarica e la dilatazione sono spesso presenti nella fase subacuta a convalescente. Il trattamento della malattia prevede l'infusione di IVIG quanto più precocemente

possibile per impedire l'instaurarsi delle complicanze cardiovascolari e degli aneurismi coronarici [9]. Le cause della malattia non sono note, ma la KD potrebbe essere connessa a un'infezione che genera una risposta autoimmune in chi è geneticamente predisposto. È stata anche presa in considerazione tra le altre l'eziologia virale per la sua patogenesi. Fino ad ora, nessun agente infettivo specifico è stato trovato per essere costantemente associato a KD. Tuttavia, molti casi clinici hanno collegato KD a molti agenti virali come *Mycoplasma pneumoniae* [10], Cytomegalovirus [11], Adenovirus, Rinovirus, Enterovirus e Coronavirus [12]. È stato scoperto che nella fase acuta della KD, vi è infiltrazione di linfociti T CD8⁺, plasmacellule IgA e macrofagi nelle arterie coronarie, in maniera simile alle osservazioni di qualsiasi infezione virale acuta [13]. Inoltre in campioni autoptici di casi di KD, studi di microscopia elettronica hanno mostrato corpi di inclusione citoplasmatica nell'epitelio bronchiale ciliato con aggregati di RNA e proteina virale [13]. Ciò suggerisce che la KD potrebbe essere iniziata da un'infezione virale acuta del sistema respiratorio che porta in seguito ad una risposta immunitaria disregolata [13][14]. La sindrome di Kawasaki è molto rara, si pensa colpisca, a seconda dell'area geografica, tra gli 8 e i 67 bambini ogni 100 mila. Nella KD esiste una predominanza di linfociti T CD4⁺ nel sangue periferico, che potrebbe essere spiegata dal passaggio dei linfociti T CD8⁺ ai tessuti infetti [14]. È stato suggerito che la KD sia simile alle malattie autoimmuni nella sua patogenesi [16]. Le cellule T sono state principalmente implicate nell'immunopatogenesi della KD con il coinvolgimento di inositolo 1,4,5-trifosfato 3-chinasi (ITPKC) come mediatore principale. ITPKC è un regolatore negativo dell'attivazione delle cellule T e la perdita del suo controllo porta ad un aumento dell'attivazione delle cellule T e alla produzione di citochine. Wang et al [17] hanno studiato i campioni di siero di pazienti con KD e analizzato i livelli di citochine delle cellule Th1 e Th2. Hanno trovato livelli aumentati di IL-6, IL-20, IFN- γ (interferone γ) e TNF- α (fattore di necrosi tumorale- α) prima del trattamento con IVIG e hanno riportato una rapida riduzione dei livelli sierici di IL-6, IL-10 e IFN- γ dopo il trattamento IVIG [17]. Recentemente, gli studi hanno anche mostrato uno squilibrio delle cellule Th (cellule T helper) e Treg (cellule T regolatorie) nella KD acuta. Le cellule Th17 sono cellule proinfiammatorie che secernono citochine come IL-6, TNF- α e IL-8 dopo l'attivazione di neutrofili, monociti e fibroblasti [18] mentre le cellule Treg sono antinfiammatorie ed agiscono attraverso la secrezione di citochine come IL-10 e TGF- β per controllare la progressione delle malattie infiammatorie e autoimmuni. Jia et al [18] ha dimostrato che nei bambini con KD acuta, i livelli di cellule Th17 e le loro citochine (IL-17, IL-6 e IL-23) erano significativamente sovraregolati mentre le cellule Treg e il livello del loro fattore di trascrizione (FoxP3) erano significativamente sottoregolati. L'esame istologico del tessuto

interessato mostra sia l'attivazione che il danno delle cellule endoteliali. Il TNF- α , prodotto inizialmente dai linfociti T e successivamente rilasciato dai monociti / macrofagi, è una delle citochine infiammatorie chiave che mediano questo processo [19]; facilita l'attivazione delle cellule endoteliali attraverso una maggiore espressione delle molecole di adesione e promuove il rilascio di chemochine richieste per l'interazione tra leucociti e cellule endoteliali [19]. Il TNF- α stimola anche l'attività dell'MMP-9 (metalloproteinasi della matrice) che a sua volta porta alla rottura dell'elastina e alla formazione di aneurisma nella parete del vaso. È stato anche dimostrato che la produzione di ossido nitrico (NO) è aumentata nei pazienti con KD e diminuisce rapidamente con il trattamento IVIG [18]. NO è noto per mantenere la normale tensione vascolare. Alte concentrazioni di NO potrebbero quindi causare dilatazione e lesioni della parete del vaso [20]. Ciò è mediato dall'enzima inducibile dell'ossido nitrico sintasi (iNOS) presente nelle cellule del miocardio, nelle cellule muscolari lisce vascolari, nei leucociti e nelle cellule infiammatorie, che viene sovraregolato durante la risposta infiammatoria e, a sua volta, favorisce l'elevazione di NO [20,22]. È stato dimostrato che il trattamento IVIG riduce i livelli di NO nella KD [20,21].

6. CONCLUSIONI

Recentemente sono stati comunicati casi di una grave sindrome infiammatoria chiamata "multi-system inflammatory state", che ha coinvolto una decina di bambini del Regno Unito, di cui solo alcuni positivi al Covid19. Il "multi-system inflammatory state" è una risposta immunitaria acuta che innesca una vasta infiammazione sistemica, che può interessare diversi organi e apparati. Somiglia, almeno in parte, alla sindrome da choc tossico o a quella di Kawasaki, per cui i vasi sanguigni si dilatano o si rompono, passando da una fase di bassa pressione arteriosa a problemi potenzialmente gravissimi, come accumuli ematici e liquidi nei polmoni o altri organi come cuore o rene. In Italia i Pediatri dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo hanno registrato un numero di casi di Malattia di Kawasaki pari a quelli degli ultimi 3 anni con forme atipiche e più severe della stessa, che hanno coinvolto l'apparato cardiocircolatorio, alcune delle quali esitate al ricorso di cure intensive. Questi nuovi casi sono stati associati a infezione da SARS-COV-2. Non è chiaro - scrivono i pediatri di Bergamo- se il virus Sars-Cov-2 sia direttamente coinvolto nello sviluppo di questi casi di malattia di Kawasaki o se le forme che si stanno osservando rappresentino una patologia sistemica con caratteristiche simili a quelle della malattia di Kawasaki, ma secondarie all'infezione. Anche in altri Ospedali del Nord Italia, come il Gaslini di Genova, cominciano a essere descritti quadri simili di Malattia di Kawasaki associata a positività per SARS-COV-2. La maggior parte di questi casi hanno presentato forme cliniche atipiche di KD, e sono state poco responsive alla terapia classica con

immunoglobuline per via endovenosa. Alcuni di loro inoltre hanno inoltre presentato come complicanza la sindrome da attivazione macrofagica, condizione simile alla tempesta citochinica descritta fra le complicanze di COVID 19 nei pazienti adulti. Le due malattie dal punto di vista immunologico avrebbero pertanto in comune una conseguente infiammazione incontrollata, con squilibrio linfocitario delle cellule Th e Treg, attraverso attivazione e upregulation dei Th17 con iperproduzione di citochine proinfiammatorie IL17 IL6 e IL23 e downregulation di linfociti T reg. con azione atinfiammatoria e riduzione della produzione di IL10 e TGF- β . Ulteriori studi serviranno a chiarire se esiste una correlazione tra infezione da SARS-COV-2 e sviluppo di Malattia di Kawasaki in bambini geneticamente predisposti.

Bibliografia

1. Guan WJ Ni ZY Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;
2. Singer M Deutschman CS Seymour CW et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315: 801-810
3. Tang N Li D Wang X Sun Z Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in Zhou F Yu T Du R et al.
4. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054-1062 patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;
5. Hamming I Timens W Bulthuis MLC Lely AT Navis G van Goor H, Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203: 631-637 Wang PH Cheng Y, Increasing host cellular receptor—angiotensin-converting enzyme 2 (ace2) expression by coronavirus may facilitate 2019-nCoV infection. *bioRxiv.* 2020; (published online Feb 27.) (preprint).
6. Peter J Hotez, Maria Elena Bottazzi, David B Corry Editorial *Microbes Infect* 2020 Apr 17; The Potential Role of Th17 Immune Responses in Coronavirus Immunopathology and Vaccine-Induced Immune Enhancement
7. P. Sarzi-Puttini, V.Giorgi, S. Sirotti, D. Marotto, S. Ardizzone, G. Rizzardini , S.Antinori, M. Galli *Clin Exp Rheumatol* Mar-Apr 2020; 38(2):337-342. COVID-19, Cytokines and Immunosuppression: What Can We Learn From Severe Acute Respiratory Syndrome?
8. Hui Li, Liang Liu, , Dingyu Zhang, , Jiuyang Xu, , Huaping Dai, Nan Tang, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses, *The Lancet* April 17, 2020

9. Dimitriades VR, Brown AG, Gedalia A. Kawasaki disease: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(6):423
10. Tomisaku Kawasaki, Kawasaki disease, *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2006 Apr; 82(2): 59–71. doi: 10.2183/pjab.82.59
11. Usta Guc B, Cengiz N, Yildirim SV, Uslu Y. Cytomegalovirus infection in a patient with atypical Kawasaki disease. *Rheumatol Int.* 2008;28(4):387–9.
12. Chang LY, Lu CY, Shao PL, Lee PI, Lin MT, Fan TY, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc.* 2014;113(3):148–54. Internet. Available from:
13. Bajolle F, Meritet JF, Rozenberg F, Chalumeau M, Bonnet D, Gendrel D, et al. Markers of a recent bocavirus infection in children with Kawasaki disease: “A year prospective study” *Pathol Biol.* 2014;62(6):365–8.
14. Alexoudi I, Kanakis M, Kapsimali V, Vaiopoulos G. *Autoimmun Rev.* 9. Vol. 10. Elsevier B.V.; 2011. Kawasaki disease: Current aspects on aetiopathogenesis and therapeutic management; pp. 544–7.
15. Kim KY, Kim DS. Recent Advances in Kawasaki Disease. *Yonsei Med J.* 2016;57(1):15–21.
16. Guo MMH, Tseng WN, Ko CH, Pan HM, Hsieh KS, Kuo HC. Th17- and Treg-related cytokine and mRNA expression are associated with acute and resolving Kawasaki disease. *Allergy.* 2015;70(3):310–8. Internet
17. Wang Y, Wang W, Gong F, Fu S, Zhang Q, Hu J. Evaluation of Intravenous Immunoglobulin Resistance and Coronary Artery Lesions In Relation to Th1 / Th2 Cytokine Profiles in Patients With Kawasaki Disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65
18. Jia S, Li C, Wang G, Yang J, Zu Y. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2010;162(1):131–7.
19. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):31–6.
20. Tremoulet AH, Jain S, Kim S, Newburger J, Arditi M, Franco A, Best B, Burns JC. Rationale and study design for a phase I/IIa trial of anakinra in children with Kawasaki disease and early coronary artery abnormalities (the ANAKID trial) *Contemp Clin Trials.* 2016;48:70–75.
21. Song R, Liu G, Li X, Xu W, Liu J, Jin H. Elevated Inducible Nitric Oxide Levels and Decreased Hydrogen Sulfide Levels Can Predict the Risk of Coronary Artery Ectasia in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.* 2015;37(8):322–9. Internet.

22. Xiao-hui LI, Chao-ying Z, Jian-xin WU, Ting Z, General M, et al. Committee E. Changes in plasma hydrogen sulfide and nitric oxide levels and. Chinese Med J. 2011;124(21):3445–9