

川崎病休克综合征诊治进展

陈俊男, 易岂建*

重庆医科大学附属儿童医院心血管内科, 重庆

收稿日期: 2023年4月11日; 录用日期: 2023年5月6日; 发布日期: 2023年5月15日

摘要

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种常见于儿童的免疫性血管炎症, 是儿童后天获得性心脏病的主要原因。川崎病休克综合征(Kawasaki disease shock syndrome, KDSS)是川崎病的一种少见且严重亚型, 休克发生可能与高炎症反应、毛细血管持续渗漏、心肌功能障碍、对超抗原过度反应相关。KDSS常发生在疾病早期阶段, 临床症状不典型, 常合并有多系统损害, 容易误诊。因此, 需提高临床医生对KDSS的认识, 早期诊断并及时治疗以控制其发生发展。本文就KDSS诊治进展进行综述。

关键词

川崎病, 川崎病休克综合征, 临床特点, 鉴别诊断, 治疗

Progress in the Diagnosis and Treatment of Kawasaki Disease Shock Syndrome

Junnan Chen, Qijian Yi*

Department of Cardiology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 11th, 2023; accepted: May 6th, 2023; published: May 15th, 2023

Abstract

Kawasaki disease (KD) is an immune vascular inflammation that is common in children and is the main cause of acquired heart disease in children. Kawasaki disease shock syndrome (KDSS) is a rare and severe subtype of Kawasaki disease. The occurrence of shock may be related to high inflammatory response, continuous capillary leakage, myocardial dysfunction, and overreaction to superantigens. KDSS often occurs in the early stage of the disease, with atypical clinical symptoms, often combined with multi-system damage, and easy to be misdiagnosed. Therefore, it is necessary to improve clinicians' understanding of KDSS, in order to make early diagnosis and timely treat-

*通讯作者。

文章引用: 陈俊男, 易岂建. 川崎病休克综合征诊治进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7574-7580.

DOI: 10.12677/acm.2023.1351058

ment to control its occurrence and development. This article reviews the progress in the diagnosis and treatment of KDSS.

Keywords

Kawasaki Disease, Kawasaki Disease Shock Syndrome, Clinical Features, Differential Diagnosis, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种主要累及中小血管的急性免疫性血管炎症,好发于5岁以下儿童,其诊断主要依据临床表现,但为非特异性。未经治疗的川崎病儿童约25%发生冠状动脉损害,是儿童后天获得性心脏病的主要原因[1]。随着对KD的认识,部分KD患儿在疾病早期出现与年龄相关的收缩压持续下降 $\geq 20\%$,或出现低灌注临床表现,Kanegaye JT于2009年将这部分KD首次定义为川崎病休克综合征(Kawasaki disease shock syndrome, KDSS)[2]。其发病机制尚不明确,目前考虑可能与感染诱发系统免疫激活后炎症因子瀑布样释放、血管内皮细胞损伤致持续性毛细血管渗漏、心肌炎及心肌功能障碍、对超抗原的过度反应等相关[1][3][4]。目前报道KDSS发病率为1.51%~7%,死亡率为6.8%,性别间无明显差异[1][4][5]。由于KDSS临床表现的非特异性,容易与脓毒性休克等混淆,但在发病机制、治疗及预后方面完全不同[6]。故笔者将KDSS诊断、鉴别及治疗进展进行阐述,以期早期明确诊断,减少误诊误治,改善预后。

2. KDSS 诊断

2.1. 临床特征

KDSS是在KD基础上出现持续收缩压下降、低灌注等血流动力不稳定表现,常合并多个脏器损害,通常发生在KD病程急性早期,此期部分KD往往临床表现不完全,因此临床上KDSS初诊率较低,极易误诊[4][7][8]。文献报道,相较于KD,KDSS患儿年龄较大,多为不完全KD,发热持续时间更长,颈部淋巴结病发生率更高,并发冠脉损害及其他系统损害率更高[3][5][7]。

在KDSS并发症中,心血管并发症最为严重,主要包括冠脉损害、心肌炎、瓣膜炎、左心室功能障碍、心包积液、心脏扩大等。Gamez-Gonzalez LB等[4]对来自两个中心共计103例KDSS患者进行分析发现KDSS冠脉损害发生率达72.8%,包括冠状动脉扩张、冠脉瘤(65%),其中4.8%患儿进展为巨大冠脉瘤,严重者可发生冠脉瘤破裂或心肌梗死;瓣膜炎致二、三尖瓣反流(以二尖瓣反流最为常见);左心室射血分数下降,心脏循环供血不足,可能是出现休克表现的原因之一。

除心血管系统外,KDSS合并消化系统表现者高达76.4%,主要表现为呕吐、腹泻、腹痛、腹腔积液、胆囊水肿、肠梗阻、胃肠道出血、肠穿孔、肠麻痹、肠系膜血管炎、腹膜炎,更有以腹部表现起病的不完全川崎更容易误诊[4][9]。Chang YH等[10]报道1例初始表现及术后病理证实为急性阑尾炎患者,术后持续发热和部分川崎病表现,并出现血流动力学不稳定表现,最后诊断为KDSS。因此,以消化系统为首要表现的不完全川崎病需警惕KDSS。

KDSS 合并的呼吸系统表现有肺炎、胸腔积液甚至呼吸衰竭等; 神经系统可出现无菌脑膜炎、颅神经麻痹、严重如脑梗死等, 但随访脑电图最终可恢复正常; 血液系统如血小板下降、贫血、类白血病反应、噬血细胞综合征; 泌尿系统有无菌性脓尿、蛋白尿、急性肾损伤、间质性肾炎、急性肾功能衰竭等; 其他少见合并症如睾丸炎、胰腺炎、关节腔积液等[4]。

2.2. 实验室指标

与血流动力学稳定的 KD 相比较, KDSS 患儿的白细胞、中性粒细胞比例、C 反应蛋白升高更明显, 提示其全身炎症反应更为严重[3] [4] [6] [11], 这些炎症指标也与 IVIG 无反应及冠脉损害相关[12] [13]; 铁蛋白和新喋呤水平升高与单核巨噬细胞系统活化相关[8], 体现出强烈炎症反应; 较低的白蛋白和血钠下降可能与血管炎引起的持续毛细血管渗漏有关, 是促进休克的发生发展的主要原因[9]。Schuster 等[14]认为低钠血症可能是 KD 发生心脏病和休克的危险因素。D 二聚体升高可能致弥漫性血管内凝血, 也是 KD 冠状动脉瘤和急性心肌梗死的危险因素。肌钙蛋白 I、NT-proBNP 的升高是心肌损伤、心功能不全的表现[8] [15], 提示心源性休克可能参与 KDSS 发病。仇慧仙等[8] [15]报道年龄 > 3 岁、中性粒细胞比% > 75%、白蛋白 < 30 g/L、NT-proBNP > 11,000 pmol/L 等指标为 KDSS 的独立危险因素。

国内研究[16]发现, 与 KD 相比, KDSS 患儿在 CD3+T 淋巴细胞、CD4+T 淋巴细胞较低, NK 细胞和 B 淋巴细胞更高, 提示 KDSS 存在更明显的细胞免疫功能紊乱。Li 等人[12]发现 IL-6 高于 66.7 pg/ml, IL-10 高于 20.85 pg/ml, IFN- γ 高于 8.35 pg/ml 是 KDSS 的高危因素。沈林云等[17]人研究结果显示 IL-6 和 IL-10 水平与 KDSS 休克出现时间呈正相关, 这有助于 KDSS 的早期诊断。

3. 影像学表现

美国心脏协会最新建议, 对于任何长时间不明原因发热、川崎病主要临床表现少于四项的患儿, 心脏彩超的结果可以为明确诊断提供帮助[1], 超声心动图不仅可以评估 KDSS 冠状动脉病变程度, 也可以发现左室射血分数下降、二尖瓣反流程度、心室扩大、心包积液等反映心脏受累程度的改变, 由于其经济性、无创性, 在评估冠脉损害方面(内径值、Z 值)的高特异性及敏感性, 现仍是川崎病诊断及随访的首选影像学检查[18]。

李薇玢等[8]发现相较于 KD 患儿, KDSS 患儿在急性期更易出现心脏收缩功能降低、冠状动脉扩张、瓣膜反流(其中二、三尖瓣反流较常见)及少量心包积液; Gamez-Gonzalez LB [4]等的荟萃分析结果指出: 27.2% KDSS 患儿出现瓣膜反流, 其中以二尖瓣多见, 占 13.6%, 20.4% KDSS 患儿存在心包积液, 同时 44.6% KDSS 患儿左室射血分数 < 50%, 49.5% 患儿合并心脏衰竭。QIU 等[8]研究报道左室射血分数下降是 KDSS 的预测因素。

KDSS 患儿心电图较 KD 患儿更易出现室性早搏、房室传导阻滞、ST-T 段改变、PR 间期延长等[19], 以上均提示存在心肌损害表现, 临床早期完善以避免进展为恶性心律失常。

4. 鉴别诊断

由于 KDSS 是在 KD (多为不完全 KD) 诊断基础上早期出现收缩压降低、低灌注甚至休克临床表现, 容易与脓毒性休克、巨噬细胞活化综合征、多系统炎症综合征等混淆, 但在发病机制、治疗及预后方面完全不同。因此, 早期识别显得非常重要。

4.1. 脓毒性休克(Sepsis Shock, SS)

脓毒症是由病原微生物及其产物引起的全身炎症反应, 脓毒性休克(SS)是在脓毒症的基础上出现的严重循环、细胞和代谢异常[20]。临床表现为持续发热、炎症指标的增高、血流动力学紊乱、多脏器功能

损伤。因此, 容易与 KDSS 混淆。

两者从病理生理学、发生发展到治疗方式都存在显著差异: ① KDSS 为免疫性血管炎性疾病, 血培养阴性, 抗生素治疗无效, 以大剂量 IVIG、糖皮质激素抗炎治疗为主, 而 SS 是细菌感染引起, 血培养多阳性, 以抗感染治疗为主; ② KDSS 为分布性、心源性休克或混合休克[11], 经扩容及血管活性药物后可迅速纠正, 早期治疗预后好, 而 SS 发生休克往往意味着疾病进入失代偿阶段, 针对休克治疗持续时间更久, 病死率较高[21]; ③ KDSS 往往伴有左室射血分数降低、二尖瓣反流及冠脉损伤, 而 SS 较为少见。心脏超声有助于早期鉴别[3]。

Alyssa Power 等[21]对 9 例 KDSS 及 18 例 SS 的对照研究结果显示: 相较于 SS, KDSS 入院前病程较长、合并其他共患病少及入院时血小板计数更低, 而超声心动图中心室功能障碍、瓣膜炎及冠脉扩张更常见。徐梅先等[6]的病例对照研究提示较 SS, KDSS 患儿血红蛋白及血小板升高、右房室瓣反流和冠状动脉损伤发生率更高。二者血小板计数结果的不同考虑可能与药物使用、年龄等因素相关。

4.2. 巨噬细胞活化综合征(Macrophage Activation Syndrome, MAS)

MAS 是由淋巴细胞、巨噬细胞和促炎因子过度激活引起的严重炎症反应, 是并发于多种风湿免疫性疾病的噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)的特殊类型, 主要表现为长时间发热、皮疹、肝脾肿大, 其标志性特征包括肝功能障碍、乳酸脱氢酶升高、凝血功能障碍、低纤维蛋白原血症、高铁蛋白血症、高甘油三酯血症、全血细胞减少[22]。并发于 KD 的 MAS (KD-MAS) 发病率为 2%, 是另一种少见且严重的川崎病亚型, 可出现在 KD 的任一阶段[22] [23]。

KD-MAS 和 KDSS 临床特征部分重叠, 如持续发热、高炎症反应、多系统损害, 及相较 KD 其 IVIG 耐药率、CAA 发生率和死亡率更高等[11], KD-MAS 也可与 KDSS 合并存在[4] [23], 故部分学者认为可能代表发病机制重叠, 即细胞因子风暴综合征(cytokine storm syndrome, CSS) [24]。但二者临床表现也有不同之处: ① 脾肿大是 MAS 的特征表现, 但在 KDSS 中少见; ② 除心血管并发症外, KDSS 以胃肠道并发症多见, 而 KD-MAS 以神经系统受累表现如烦躁嗜睡等常见[22]; ③ KD-MAS 合并高铁蛋白血症, 骨髓、肝脾、淋巴结中噬血细胞检出率高达 88% [22], 因此在怀疑合并 MAS 且除外相关禁忌症情况下尽量完善骨髓穿刺协助诊断。这些临床表现的不同意味着 KD-MAS 与 KDSS 并非同一病理生理进展方向, 具体发生机制有待更进一步的研究。

4.3. 儿童多系统炎症综合征(Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C)

MIS-C 于 2020 年 4 月由 Riphagen 等人首次报道, 最初被描述为川崎样病, 目前有美国 CDC、英国 RCPCH 及 WHO 提出的三种诊断, 包含持续发热、炎症标志物升高、多器官系统受累、可能接触 COVID-19 感染者病史或有 SARS-CoV-2 感染史(英国 RCPCH 未明确要求该点)、除外其他诊断[25]。这些诊断都是基于临床症状, 与 KDSS 部分重叠。MIS-C 患者最常表现为发热、胃肠道、粘膜皮肤、心肺、神经系统受累。74.6%患者出现胃肠道症状, 如腹痛、呕吐、腹泻等, 神经系统表现如头痛, 心血管系统累及表现以心肌炎、心功能下降、心包积液、瓣膜反流等为主, 而呼吸系统表现轻微[26]。

KDSS 与 MIS-C 实验室检查也有相似之处, 如 C 反应蛋白升高, 血细胞计数异常(淋巴细胞减少、中性粒细胞增多、轻度贫血、血小板减少)、肝酶轻度升高、凝血功能障碍和 D-二聚体升高, 肌钙蛋白、BNP 等心肌损伤标志物升高明显[26]。Consiglio 等[27]报道了 MIS-C 患者的炎症反应在 T 细胞亚群、一些细胞因子和与动脉损伤相关的生物标志物方面与 KD 不同。

结合目前研究现状[25] [26] [28] [29], 可通过以下几点鉴别: 1) 多数 MIS-C 患者在发病前 2~6 周有 SARS-CoV-2 感染的直接或间接证据。2) MIS-C 患者发病年龄较大(64.5% > 5 岁), 中位数年龄 10 岁, 常

见于非洲或西班牙裔,而在2019冠状病毒病(Coronavirus Disease 2019, COVID-19)同样流行的亚洲地区少见。3) MIS-C 心血管系统表现以心肌炎、心功能下降、心包积液、瓣膜反流等为主,冠脉病变的发生率为8%~13%,其发生冠脉瘤中约93%为小型,而KDSS冠脉扩张及冠脉瘤更为严重。4) MIS-C 休克时仅扩容疗效往往不佳。5) MIS-C 休克患者淋巴细胞计数下降更为明显,发热持续时间较短,其升高的铁蛋白也有助于诊断。6) MIS-C 更易表现出腹痛及神经性头痛。7) 由于循环休克, KDSS 患儿对血管活性激动剂的需求也更高。

5. 治疗

目前暂无标准 KDSS 治疗方案,在临床实践中,多采用抗炎基础上联合抗休克治疗。包括控制高炎症反应、保护冠状动脉及脏器、恢复有效循环灌注。

1) 抗炎治疗与 KD 不同, KDSS 炎症反应剧烈,其 IVIG 无反应发生率高,同时也是 IVIG 无反应、再次 IVIG 无反应及冠状动脉瘤的独立危险因素[5]。目前推荐的一线治疗方案是给予标准剂量丙种球蛋白(intravenous immune globulin, IVIG) 2 g/kg 及糖皮质激素治疗。糖皮质激素作为经典抗炎药物,具有强大抗炎效果及免疫抑制作用,在川崎病治疗中,一般作为初始 IVIG 治疗无反应后的二次补救治疗方案, Burns JC 等[30]人报道糖皮质激素治疗可以缩短 KD 热程、增加 CRP 下降率、减低冠状动脉病变风险,且没有明显不良反应,建议 KDSS 患儿应更早使用。糖皮质激素的使用剂量可以按照 IVIG 无反应型川崎病的治疗方案,选择 30 mg/kg·d (连用 3 d)冲击治疗,或小剂量(2 mg/kg·d 3 次/天)长程递减方案。生物制剂如肿瘤坏死因子抑制剂、IL-1 阻滞剂,免疫抑制剂如环孢素、甲氨蝶呤,以及血浆置换等在 KDSS 中的应用目前仅见于小部分个案报道,可作为三线替代方案酌情使用。

2) 抗休克治疗由于毛细血管渗漏可能参与 KDSS 的休克发生,致使血容量减少,因此,抗休克治疗包括适量液体复苏及血管活性药物。KDSS 可能存在心功能障碍,因此在液体复苏前需要进行评估,以免加重心脏负荷。临床液体复苏一般使用晶体液,但考虑到低白蛋白血症是 KDSS 的常见表现,可输注白蛋白提高胶体渗透压,以帮助维持血压稳定。血管活性药物首选去甲肾上腺素,考虑心源性休克时可使用多巴胺、肾上腺素等。多数 KDSS 在单个或两种血管活性药物联合使用及液体复苏后可迅速纠正,但对于部分危重患者,可能需要额外的支持治疗,包括机械通气甚至是体外膜肺氧合(ECMO)支持心肺功能,恶性心律失常植入临时起搏器等[1][7]。

6. 预后

KDSS 的预后主要与心肌炎及心肌功能、冠脉损害及多系统损害的严重程度相关。现有的小样本研究的随访结果提示,经早期诊断及治疗的 KDSS 患儿,其心血管异常结果在亚急性期或恢复期消失,整体预后良好[11]。但对于发生冠脉瘤患儿,仍应警惕发生血栓形成、狭窄和阻塞、心肌梗死的风险[18]。目前报道均为小样本资料,关于 KDSS 的预后仍需要更大样本量的随访研究。

7. 小结与展望

KDSS 是 KD 的重症表现之一,以发生休克、强烈炎症反应、累及多脏器系统为特征。休克可以发生在 KD 明确诊断之前,极易与其他致休克疾病混淆,因此对于持续发热和血流动力学不稳定、伴有部分 KD 临床特征、抗生素治疗无效的患者,应警惕 KDSS,并及时完善心脏彩超、心肌损伤标志物等检查。疾病早期识别、积极抗炎抗休克治疗将有助于改善 KDSS 患者预后。

参考文献

[1] McCrindle, B.W., Rowley, A.H., Newburger, J.W., *et al.* (2017) Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management

- of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation*, **135**, e927-e999.
- [2] Kanegaye, J.T., Wilder, M.S., Molkara, D., *et al.* (2009) Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Pediatrics*, **123**, e783-e789. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1871>
- [3] Park, W.Y., Lee, S.Y., Kim, G.B., *et al.* (2021) Clinical Aspects for Differential Diagnosis of Kawasaki Disease Shock Syndrome: A Case Control Study. *BMC Pediatrics*, **21**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02488-w>
- [4] Gamez-Gonzalez, L.B., Moribe-Quintero, I., Cisneros-Castolo, M., *et al.* (2018) Kawasaki Disease Shock Syndrome: Unique and Severe Subtype of Kawasaki Disease. *Pediatrics International*, **60**, 781-790. <https://doi.org/10.1111/ped.13614>
- [5] Liang, Y.C., Chang, C.H., Lin, M.T., Kao, F.Y., Huang, S.K. and Wu, M.H. (2020) Shock and Unresponsiveness to Repeated Courses of Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease: A Nationwide Database Study. *Pediatric Research*, **87**, 961-966. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0668-1>
- [6] 徐梅先, 刘刚, 曹利静, 石晓娜, 孙慧, 李君娥. 儿童川崎病休克综合征与脓毒性休克早期主要临床特征的对比研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(30): 3812-3816, 3828.
- [7] Zhang, M.M., Shi, L., Li, X.H., Lin, Y. and Liu, Y. (2017) Clinical Analysis of Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Chinese Medical Journal (England)*, **130**, 2891-2892. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.219151>
- [8] Qiu, H., Li, C., He, Y., *et al.* (2019) Association between Left Ventricular Ejection Fraction and Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Cardiology in the Young*, **29**, 178-184. <https://doi.org/10.1017/S1047951118002056>
- [9] 李薇玢, 刘琮, 谭卫群, 等. 川崎病休克综合征的实验室指标及超声特点分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(19): 1476-1479.
- [10] Chang, Y.H., Lin, C.Y., Liu, L.H., Huang, F.H. and Cheng, Y.J. (2022) Acute Appendicitis as the Initial Presentation of Kawasaki Disease Shock Syndrome in Children. *Children (Basel)*, **9**, 1819. <https://doi.org/10.3390/children9121819>
- [11] Taddio, A., Rossi, E.D., Monasta, L., *et al.* (2017) Describing Kawasaki Shock Syndrome: Results from a Retrospective Study and Literature Review. *Clinical Rheumatology*, **36**, 223-228. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3316-8>
- [12] Li, Y., Zheng, Q., Zou, L., *et al.* (2019) Kawasaki Disease Shock Syndrome: Clinical Characteristics and Possible Use of IL-6, IL-10 and IFN- γ as Biomarkers for Early Recognition. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, **17**, 1. <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0303-4>
- [13] 赵小佩, 肖婷婷, 张永为. 川崎病休克综合征临床特征分析[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(4): 245-249.
- [14] Schuster, J.E., Palac, H.L., Innocentini, N., Rowley, A.H., Young, L.T. and Shulman, S.T. (2017) Hyponatremia Is a Feature of Kawasaki Disease Shock Syndrome: A Case-Control Study. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, **6**, 386-388. <https://doi.org/10.1093/jpids/piw081>
- [15] 仇慧仙, 薛超超, 陈其, 等. 川崎病休克综合征的临床特点及危险因素分析[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2015(4): 230-234.
- [16] 单鸣凤, 梅小丽, 周凯, 等. 儿童川崎病休克综合征的临床特点及相关因素[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(9): 673-678.
- [17] 沈林云, 蒋琼俏, 管敏昌, 汪官富, 汤卫红. 外周血白细胞介素-6 和白细胞介素-10 水平联合检测在早期识别川崎病休克综合征中的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(17): 2128-2130.
- [18] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议(2020 年修订版) [J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 718-724.
- [19] 马乐, 俞海国. 川崎病休克综合征的临床特征及血清白细胞介素-6 表达水平分析[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(8): 679-683.
- [20] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [21] Power, A., Runeckles, K., Manlhiot, C., Dragulescu, A., Guerguerian, A.M. and McCrindle, B.W. (2021) Kawasaki Disease Shock Syndrome versus Septic Shock: Early Differentiating Features despite Overlapping Clinical Profiles. *The Journal of Pediatrics*, **231**, 162-167. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.12.002>
- [22] García-Pavón, S., Yamazaki-Nakashimada, M.A., Báez, M., Borjas-Aguilar, K.L. and Murata, C. (2017) Kawasaki Disease Complicated with Macrophage Activation Syndrome: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **39**, 445-451. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000872>
- [23] Pilia, R.K., Arora, K., Gupta, A., Vignesh, P., Suri, D. and Singh, S. (2021) A 5-Year-Old Boy with Kawasaki Disease Shock Syndrome, Myocarditis and Macrophage Activation Syndrome. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **57**, 1312-1315. <https://doi.org/10.1111/jpc.15170>

- [24] Ravelli, A., Minoia, F., Davì, S., *et al.* (2016) 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Annals of Rheumatic Diseases*, **75**, 481-489.
- [25] Suzuki, J., Abe, K., Matsui, T., *et al.* (2021) Kawasaki Disease Shock Syndrome in Japan and Comparison with Multi-system Inflammatory Syndrome in Children in European Countries. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article ID: 625456. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.625456>
- [26] Lamrani, L., Manlhiot, C., Elias, M.D., *et al.* (2021) Kawasaki Disease Shock Syndrome vs Classical Kawasaki Disease: A Meta-Analysis and Comparison with SARS-CoV-2 Multisystem Inflammatory Syndrome. *The Canadian Journal of Cardiology*, **37**, 1619-1628. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.05.014>
- [27] Consiglio, C.R., Cotugno, N., Sardh, F., *et al.* (2020) The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*, **183**, 968-981.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.016>
- [28] Merckx, J., Cooke, S., El Tal, T., *et al.* (2022) Predictors of Severe Illness in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome after SARS-CoV-2 Infection: A Multicentre Cohort Study. *CMAJ*, **194**, E513-E523. <https://doi.org/10.1503/cmaj.210873>
- [29] Gámez-González, L.B., Ramírez-López, M.J., Colmenero-Rascón, M. and Yamazaki-Nakashimada, M.A. (2022) Kawasaki Disease Shock Syndrome in the COVID-19 Pandemic. *Cardiology in the Young*, **32**, 506-507. <https://doi.org/10.1017/S1047951121003280>
- [30] Burns, J.C., Hoshino, S. and Kobayashi, T. (2018) Kawasaki Disease: An Essential Comparison of Coronary Artery Aneurysm Criteria. *The Lancet Child & Adolescent Health*, **2**, 840-841. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30334-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30334-1)