

Doença de Kawasaki e Complicações Cardiovasculares em Pediatria

Marlene Rodrigues^I, Joana Cunha de Oliveira^I, Fábía Carvalho^I, Helena Silva^I,
Carla Moreira^I, Sofia Granja^{II}, Augusta Gonçalves^I

KAWASAKI DISEASE AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PEDIATRICS

ABSTRACT

Introduction: Kawasaki disease (KD) is a systemic vasculitis of unknown etiology, which is the main cause of acquired heart disease in children in developed countries. It's rare before six months of age and the main complications result from the development of coronary ectasia or aneurysms which can lead to ischemic heart disease.

Case report: We present a two-months-old child with diagnosis of incomplete KD, at the day eighth of fever, refractory to treatment with the first dose of immunoglobulin and aspirin. Echocardiographic evaluation performed in the acute phase showed diffuse ectasia of coronary arteries and perivascular brightness, with no other changes. He was treated with second dose of immunoglobulin and acetylsalicylic acid, with clinical improvement.

Conclusion: This clinical case report highlights the importance of early diagnosis and treatment of KD, as well as subsequent follow-up, bearing in mind the potential late cardiovascular complications of this pediatric disease.

Keywords: Coronary aneurysms, Kawasaki disease, vasculitis

RESUMO

Introdução: A Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistémica, de etiologia desconhecida e constitui, nos países desenvolvidos, a principal causa de cardiopatia adquirida em idade pediátrica. É rara antes dos seis meses e as principais complicações resultam do aparecimento de ectasia ou aneurismas das artérias coronárias, podendo evoluir para doença coronária isquémica.

Caso clínico: Apresenta-se o caso clínico de um lactente de dois meses com diagnóstico, ao oitavo dia de febre, de DK incompleta, refratária ao tratamento com a primeira dose de imunoglobulina e ácido acetilsalicílico. A avaliação ecocardiográfica realizada, na fase aguda, demonstrou ectasia difusa das artérias coronárias e hiperecogenicidade perivascular. Foi efetuado tratamento com a segunda dose de imunoglobulina e ácido acetilsalicílico, com evolução clínica favorável.

Conclusão: Com este caso clínico pretende-se alertar para a importância do diagnóstico e tratamento atempados, assim como para o seguimento da DK, salientando-se a potencial gravidade das complicações cardiovasculares na idade pediátrica.

Palavras-chave: Aneurismas coronários; doença de Kawasaki; vasculite

Nascer e Crescer – Birth and Growth Medical Journal
2018; 27(1): 54-8

^I Department of Pediatrics, Hospital de Braga.
4710-243 Braga, Portugal.
rodrigues.f.marlene@mail.com; joana.cunha.de.oliveira@gmail.com;
fsgc_carvalho@hotmail.com; tizleite@hotmail.com;
carlapaulamoreira@iol.pt; aug.goncalves@gmail.com

^{II} Department of Pediatrics Cardiology, Hospital de Braga.
4710-243 Braga, Portugal.
sofiagranja@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A Doença de Kawasaki (DK), pela primeira vez descrita no Japão em 1967 por Tomisaku Kawasaki, é uma vasculite inflamatória aguda que atinge pequenos e médios vasos.¹ É a segunda vasculite mais comum em idade pediátrica e afeta maioritariamente crianças com menos de cinco anos (90%), sendo rara em crianças com menos de seis meses (10%).^{2,3} A incidência global varia de acordo com a área geográfica e é maior no Japão, com uma incidência anual a rondar os 110-150 casos por cada 100.000 crianças com menos de cinco anos.^{1,4-6} Em Portugal existem poucos dados no que respeita à epidemiologia da DK; contudo alguns estudos de casuísticas locais referem incidência de cerca de 8,2 por cada 100.000 crianças com menos de cinco anos.^{7,8} Um estudo epidemiológico, de larga escala, recentemente publicado sobre DK em Portugal, menciona uma incidência média anual de 6,5 por 100.000 crianças com menos de cinco anos, 4,5 por 100.000 crianças com menos de um ano e 7,8 por 100.000 crianças entre um e quatro anos de idade.⁹

A DK é tipicamente uma doença benigna, de etiologia desconhecida, que cursa com febre e manifestações de inflamação aguda.¹ Ao contrário de outras vasculites, os sinais e sintomas são autolimitados e raramente recorrem; no entanto a inflamação vascular difusa que acompanha a doença pode originar sequelas a longo prazo.¹ É a causa mais frequente de doença cardíaca adquirida no mundo ocidental e pode originar várias complicações cardiovasculares, incluindo ectasia e aneurismas das artérias coronárias em cerca de 15 a 25% dos casos não tratados, e consequentemente cardiomiopatia, enfarte agudo do miocárdio e arritmias.^{1,10} Estas complicações podem ser causa de elevada morbidade e mortalidade na criança, se não tratadas de modo adequado e atempadamente.¹

O diagnóstico de DK clássica, segundo os critérios definidos em 2004 pela *American Heart Association*, implica a presença de febre com duração igual ou superior a cinco dias, associada a pelo menos quatro dos seguintes critérios:^{1,10}

1. Alterações nas extremidades (50-85%)
 - Fase aguda: eritema palmo-plantar com ou sem edema doloroso
 - 2^a-3^a Semana: descamação periungueal
2. Exantema polimorfo (70-90%)
3. Hiperemia conjuntival bulbar bilateral, não exsudativa (>90%)
4. Alterações dos lábios e da mucosa oral (90%): eritema, fissuras, descamação
5. Linfadenopatia cervical (25-70%) - diâmetro superior a 1,5cm, geralmente unilateral, dura e indolor à palpação

Nos pacientes que apresentam febre inexplicada com duração igual ou superior a cinco dias, associada a menos de quatro critérios clássicos, a DK pode ser de igual forma diagnosticada se detetadas alterações específicas no ecocardiograma.¹

Não existem marcadores laboratoriais específicos para o diagnóstico de DK, mas algumas alterações podem apoiar o diagnóstico clínico: Velocidade de Sedimentação (VS) e Proteína C Reactiva (PCR) aumentadas; anemia normocítica normocrômica;

trombocitose (2^a- 4^a semana); leucocitose com neutrofilia; elevação das transaminases; hipertrigliceridemia e aumento das *low density lipoprotein* (LDL); hipoalbuminemia; hiponatrémia; piúria estéril e pleocitose no líquido cefalo-raquidiano/líquido sinovial.^{1,11} O ecocardiograma pode revelar ectasia ou aneurismas coronários, diminuição da contractilidade miocárdica, insuficiência valvular e derrame pericárdico; o eletroencefalograma pode demonstrar aumento do PR ou QT, onda Q, alterações ST-T.^{1,10}

Em alguns casos, os pacientes não apresentam todos os critérios de DK clássica e são classificados com DK incompleta ou atípica. É mais comum em crianças com menos de doze meses e caracteriza-se por febre inexplicada com duração igual ou superior a cinco dias associada a dois ou três critérios de DK clássica, ou lactente com idade igual ou inferior a seis meses com febre inexplicada de duração igual ou superior a sete dias, mesmo sem nenhum critério clínico clássico.^{1,10,11} Nestas casos é recomendada avaliação laboratorial e ecocardiograma e, perante a evidência de inflamação sistémica (PCR \geq 3mg/dL e /ou VS \geq 40mm/h), o diagnóstico de DK incompleta pode ser estabelecido, mesmo antes da realização de ecocardiograma, na presença de três ou mais dos critérios suplementares a seguir descritos:¹

1. Albumina \leq 3g/dL
2. Anemia (valor conforme a faixa etária)
3. Elevação da alanina aminotransferase
4. Plaquetas após os sete dias \geq 450000/mm³
5. Leucócitos \geq 15000/mm³
6. Urina \geq 10 leucócitos/campo de grande ampliação

O tratamento é dirigido à prevenção das sequelas cardíacas, com a utilização de imunoglobulina e anti-inflamatórios para o tratamento da vasculite, para a prevenção da formação de aneurismas e para a redução da trombocitose. A terapêutica deve ser administrada antes dos dez primeiros dias de doença, pois reduz o risco de aneurismas coronários de 25% para 5%.^{1,10-13}

Em 10-20% dos casos, a DK pode ser refratária ao tratamento, havendo persistência ou recorrência da febre após as 36 horas do início do tratamento.^{1,10-12}

A taxa de mortalidade é maior nos primeiros dois meses e ronda os 0,1-0,3%. A recorrência é rara (2%) e ocorre sobretudo antes dos três anos de idade, nos doze primeiros meses.¹³

CASO CLÍNICO

Lactente do sexo masculino, de dois meses e treze dias de vida, com antecedentes pessoais e familiares irrelevantes. Observado no Serviço de Urgência (SU) da nossa instituição hospitalar por quadro de febre, irritabilidade e recusa alimentar parcial, com oito horas de evolução. Ao exame objetivo, na admissão ao SU, apresentava exantema macular generalizado, com atingimento palmo-plantar, mais acentuado nas pregas axilares e inguinais. Restante exame objetivo sem alterações. A avaliação analítica inicial revelou ligeiro aumento da PCR (11mg/L) e trombocitose (plaquetas 422000/uL); não apresentava anemia (hemoglobina 11g/dL, Volume Corpuscular Médio (VCM) 96fL, Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) 33g/dL) sem leucocitose (12400 leucócitos/uL); a função renal,

transaminases e o ionograma eram normais. Realizou colheita de urina por algaliação, que revelou piúria (25-50 leucócitos/campo de grande ampliação). Ficou internado no Serviço de Pediatria, medicado com cefuroxima endovenosa (EV) (100mg/kg/dia de 8/8 horas), por suspeita de infecção do trato urinário.

Em D3 de internamento, por manter febre e exantema macular no tronco e membros associados a taquicardia sustentada, repetiu estudo analítico onde se constatou anemia normocítica normocrômica (hemoglobina 8.9 g/dL, VCM 70fL; CHCM 25g/dL), 16500 leucócitos/uL, 453000 plaquetas/uL, aumento da PCR (32.1mg/L) e da VS (33mm/h). A função renal e o ionograma eram normais. As serologias para citomegalovírus, Epstein-Barr e *Mycoplasma pneumoniae*, assim como a pesquisa de DNA para parvovirus B19 e enterovirus foram negativas. Realizou electrocardiograma e teleradiografia do tórax, que não demonstraram alterações.

Em D5, por manutenção da febre, com períodos de irritabilidade alternados com prostração e sem confirmação da infecção do trato urinário (urocultura negativa), realizou-se punção lombar: líquido cefalorraquidiano com proteinorraquia (proteínas 0,9g/L) e pleocitose (21 células). Nessa altura alterou-se anti-bioterapia para ceftriaxone EV (100mg/Kg/dia de 24/24 horas) e em D7, por persistência da febre, associou-se vancomicina EV (60mg/kg/dia de 6/6 horas).

Em D8 mantinha febre, exantema macular no tronco e membros, com surgimento de eritema conjuntival bilateral e queilite. O estudo virológico e microbiológico do LCR, assim como a pesquisa de DNA bacteriano e a hemocultura, foram negativos. Nessa altura, por suspeita clínica de DK incompleta, realizou tratamento com perfusão endovenosa de imunoglobulina humana 2g/kg.

O lactente ficou apirético em D9 de internamento, com regressão progressiva do exantema no sentido cefalocaudal. Realizou nesse mesmo dia ecocardiograma (figura 1), que revelou ectasia difusa das artérias coronárias proximais (artéria coronária esquerda 3 mm, z-score +4; descendente anterior 3mm, z-score +6; circunflexa 3mm, z-score +6 e artéria coronária direita 4 mm, z-score +8) e hiperecogenicidade perivascular, sem derrame pericárdico, regurgitação mitral ou aórtica. Iniciou tratamento com ácido acetilsalicílico 50mg/kg/dia, que manteve até 48 horas de apirexia, e posteriormente na dose de 5mg/kg/dia.

Em D12 de internamento, reiniciou febre e apresentou duas dejeções líquidas. Procedeu-se à análise virológica das fezes (rotavírus, adenovírus e enterovírus), que foi negativa, e repetiu estudo analítico, que relevou anemia normocítica normocrômica (Hb 8.4g/dL; VCM 71fL; CHCM 27g/dL), leucocitose (leucócitos 18.500/uL), trombocitose (plaquetas 659.000/uL) e aumento da PCR (28mg/L).

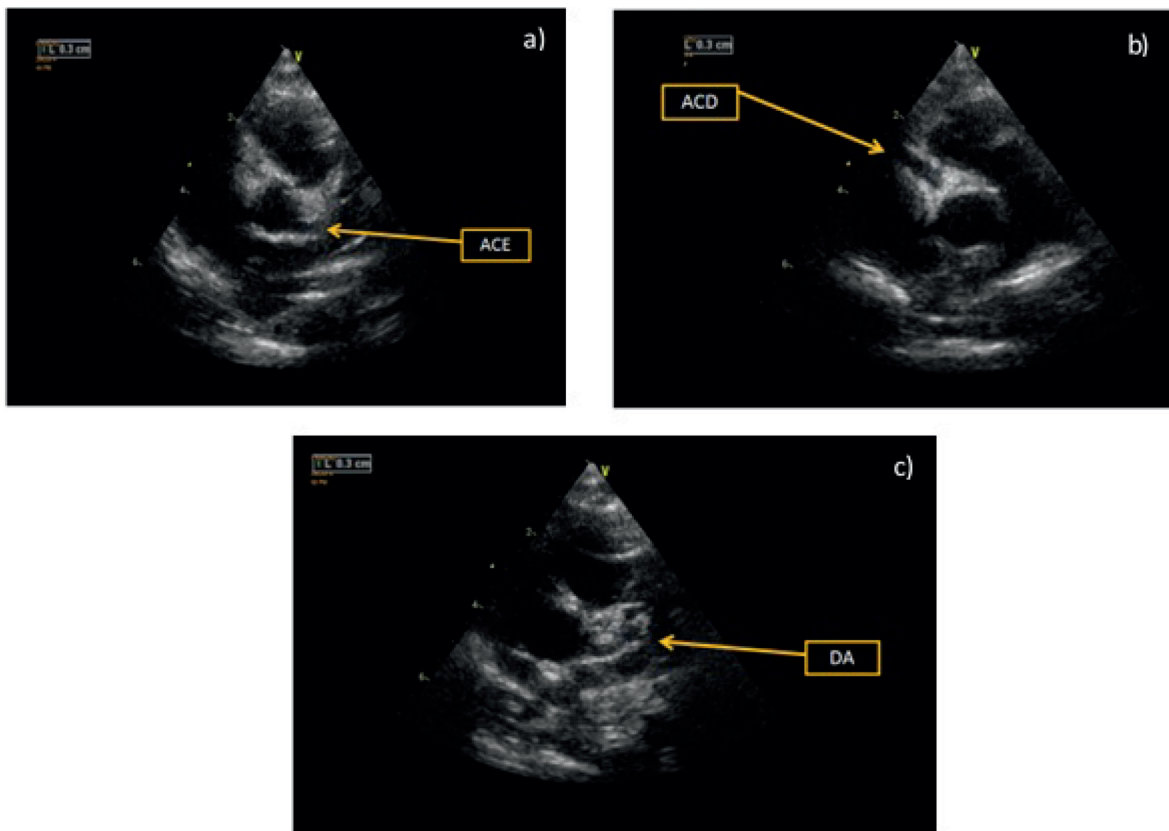


Figura 1 – Avaliação ecocardiográfica realizada ao 9º dia de doença demonstrando hiperecogenicidade e ectasia difusa das artérias coronárias.

Legenda: ACD - Artéria Coronária Direita; ACE - Artéria Coronária Esquerda; DA - Descendente Anterior.

Em D14 mantinha febre e constatou-se ao exame objetivo descamação periungueal em “dedos de luva” (mãos e pés). Interpretou-se o quadro clínico como uma DK refratária e nesse dia fez a segunda perfusão de imunoglobulina humana endovenosa 2g/kg. Em D15 repetiu avaliação cardíaca e apresentava ecocardiograma sobreponível, mantendo boa função ventricular (diâmetro telesistólico do ventrículo esquerdo 15 mm, z-score 0, e diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo de 26 mm, z-score +1) com fração de ejeção de 80%, e sem sinais de pericardite. Decidido aumentar ácido acetilsalicílico para 80mg/kg/dia de 6/6h, que manteve até 48 horas de apirexia.

Ficou apirético em D16 de internamento e apresentou evolução clínica favorável. Completou dez dias de tratamento com ceftriaxone e cinco dias de vancomicina.

O doente teve alta em D20, orientado para consulta externa de Pediatria e de Cardiologia Pediátrica, medicado com ácido acetilsalicílico em doses antiagregantes (5mg/kg/dia). A destacar ao exame físico descamação periungueal ao nível dos dedos dos pés.

No seguimento em ambulatório observou-se a regressão progressiva da ectasia das coronárias, apresentando aos 19 meses: artéria coronária esquerda 1,5 mm, z-score -1,4; descendente anterior 1,5 mm, z-score -0,1; circunflexa 1,5 mm, z-score 0, artéria coronária direita 2 mm, z-score +0,6; diâmetro telesistólico do ventrículo esquerdo 21 mm, z-score +0,7 e diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo de 34 mm, z-score +1) com fração de ejeção de 75% (figura 2).^{13,14} Manteve a terapêutica antiagregante.

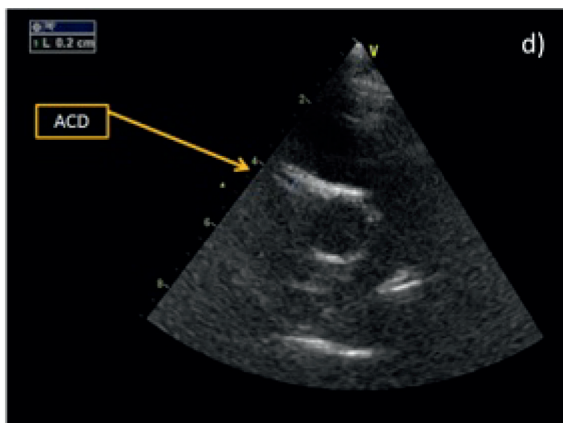


Figura 2 - Reavaliação ecocardiográfica realizada aos 19 meses, demonstrando diminuição da hiperecogenicidade e regressão da ectasia da ACD.

Legenda: ACD – Artéria Coronária Direita

DISCUSSÃO

A DK é uma entidade clínica cujo diagnóstico deve ser realizado o mais precocemente possível, para a instituição atempada do tratamento e prevenção das complicações.^{1,10} No entanto, nem sempre o quadro clínico é completo ou típico e muitas

vezes confunde-se com outras doenças infecciosas. No doente apresentado, o diagnóstico de DK estabeleceu-se durante a evolução clínica, como frequentemente ocorre, com o aparecimento de outras manifestações e/ou a exclusão de outras etiologias. Não existem exames complementares que comprovem o diagnóstico; existem, sim, algumas alterações que corroboram a suspeita clínica. Neste caso, as culturas negativas e a ausência de identificação de um foco bacteriano reduziram a probabilidade da suspeita diagnóstica inicial e conduziram posteriormente ao diagnóstico.

Em muitos casos de DK as manifestações clínicas são limitadas e insuficientes para preencher os critérios clássicos de diagnóstico, especialmente em crianças com menos de 12 meses, tal como no caso descrito. Na ausência de sinais clínicos e laboratoriais patognomônicos, o diagnóstico é extremamente difícil, de exclusão e por vezes tardio, pelo que é importante estar alerta principalmente em lactentes, que constituem o grupo de maior risco para as complicações cardiovasculares. Por este motivo, o diagnóstico de DK incompleta deve ser considerado em todas as crianças com febre inexplicada de duração superior a cinco dias, associada a dois ou três critérios de DK clássica.^{1,10} Deve oferecer-se avaliação ecocardiográfica a crianças com menos de seis meses com febre inexplicada há mais de sete dias, na ausência de critérios clínicos de DK, se evidência de inflamação sistémica (PCR \geq 3 mg/dL e/ou VS \geq 40 mm/h).

Há um extenso espectro de manifestações clínicas da DK. O atingimento cardíaco na fase aguda é habitualmente benigno, traduzido por um estado hiperdinâmico, com taquicardia. As alterações miocárdicas e pericárdicas são geralmente transitórias, a contractilidade cardíaca habitualmente normaliza e o derrame pericárdico desaparece após tratamento com imunoglobulina, simultaneamente à melhoria da restante sintomatologia.^{1,10} Outras manifestações clínicas menos frequentes podem ocorrer traduzindo o atingimento multiorgânico, como se verificou no caso descrito: ao nível do sistema nervoso central a irritabilidade e meningite asséptica; no sistema urinário a presença de piúria estéril e a nível gastrointestinal a ocorrência de diarreia.¹

O tratamento na fase aguda consiste na administração de imunoglobulina em dose única (2g/kg) e ácido acetilsalicílico oral 80 a 100 mg/kg/dia 6/6 horas, mais recentemente 30 a 50 mg/Kg/dia, até 48-72 horas de apirexia, reduzindo depois para 3-5mg/kg/dia até seis a oito semanas na ausência de aneurismas ou até resolução completa na presença destes, tal como foi realizado no caso descrito.^{1,9,11} Nos doentes que mantêm febre ou com recrudescimento da febre após o tratamento inicial com imunoglobulina (10-20%) o tratamento é ainda algo controverso, mas aconselha-se a administração da segunda dose de imunoglobulina (2g/kg), como foi também realizado no caso que descrevemos.¹ Atualmente têm sido propostas outras opções terapêuticas, ainda pouco consensuais e utilizadas apenas em situações específicas, tais como a administração de corticoterapia sistémica, infliximab, ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato ou plasmáfereze.^{10-13,16-18}

Os aneurismas das artérias coronárias podem regredir, permanecer inalterados ou progredir para lesões estenóticas ou trombose, sendo esta evolução também dependente do tamanho. As dilatações coronárias com diâmetro inferior a 5mm em cerca de dois terços dos casos sofrem regressão durante a fase aguda da doença (até D30 de doença). Contudo, alguns aneurismas podem persistir na fase de convalescença ou mesmo nunca regredir.¹⁶ No que respeita à evolução temporal, 50 a 70% dos aneurismas ou ectasia das artérias coronárias regride dentro de um a dois anos, tal como se verificou no caso descrito. Após dois anos, os aneurismas raramente regridem, podendo desenvolver lesões estenóticas ou trombos.¹⁶ Além disso, apesar de ser uma temática ainda controversa e alvo de intensa investigação, pensa-se que mesmo nos doentes sem aneurismas das artérias coronárias pode futuramente ocorrer disfunção endotelial, conduzindo ao aumento da rigidez arterial e consequentemente ao aceleração do processo aterosclerótico.^{13,16,17}

Atendendo à evolução clínica verificada no caso descrito, com diminuição progressiva do diâmetro das artérias coronárias e sem comprometimento da função cardíaca, espera-se um prognóstico favorável. Contudo, o risco de poder desenvolver outras complicações (lesões estenóticas, trombose ou enfarte agudo do miocárdio) não é desprezível, pelo que é importante manter seguimento e vigilância da criança em consulta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki Disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, american heart association. *Pediatrics* 2004; 114:1708-118.
2. Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, American Heart Association. Diagnostic guidelines for kawasaki disease. *Circulation* 2001; 103:335-6.
3. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, *et al.* Kawasaki Disease: A brief history. *Pediatrics* 2000; 106: 1-8.
4. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki Disease: Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 2005-06. *J Epidemiol* 2008; 18: 167-72.
5. Lang B. Recognizing Kawasaki Disease. *Paediatr Child Health* 2001; 6: 638-43.
6. Heuclin T, Dubos F, Hue V, Godart F, Francart C, Vincent P. Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography. *The J Pediatr* 2009; 155:695-9.
7. Gouveia C, Brito M, Ferreira G, Ferreira M, Sampaio MA, Machado MC. Doença de Kawasaki – Casuística do Hospital Fernando da Fonseca. *Rev Port Cardiol* 2005; 24:1097-113.
8. Pereira A, Silva A, Álvares S. Síndrome de Kawasaki: Experiência da consulta de cardiologia pediátrica do Hospital Maria Pia. *Nascer e Crescer* 2000; 9:96-100.
9. Pinto, FF, Laranjo, S, Mota Carmo, M, Brito, MJ, Cruz Ferreira, R. Twelve Years of Kawasaki Disease in Portugal: Epidemiology in Hospitalized Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017; 36:364–8.
10. Fimbres A, Shulman S. Kawasaki Disease. *Pediatrics in Review*. 2008; 29:308-16.
11. Tacke C, Burgner D, Kuipers I, Kuipers TW. Management of acute and refractory Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012; 10: 1203-15.
12. Santos V, Simões A, Teixeira A, Abecasis M, Loureiro M, Anjos R. Cirurgia de Revascularização coronária após Doença de Kawasaki. *Rev Port Cardiol*. 2012; 31:433-7
13. Kim J. A Case of Kawasaki Disease with Coronary Aneurysm Responding to the 4th IVIG Treatment. *Case Rep Cardiol*. 2014: 821812.
14. Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2012; 5:179-84.
15. McCrindle BW, Li JS, Minich L, Colan SD, Atz AM, Takahashi M *et al.* Coronary Artery Involvement in Children With Kawasaki Disease – Risk Factors From Analysis of Serial Normalized Measurements. 2007; 116:174-9.
16. Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, Kimura K, Kurosaki K, Echigo S. Incidence of stenotic lesions predicted by acute phase changes in coronary arterial diameter during Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2005; 26:73–9
17. Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *American Family Physician* 2015. 91:6.
18. Saneemehri S, Baker K, So T. Overview of Pharmacological Treatment Options for Pediatric Patients with Refractory Kawasaki Disease. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015. 20:3.

CORRESPONDENCE TO

Marlene Rodrigues
Department of Pediatrics
Hospital de Braga
Rua de Sete Fontes - São Victor.
4710-243 Braga
Email: rodrigues.f.marlene@gmail.com

Received for publication: 22.08.2016

Accepted in revised form: 15.02.2017