

## Doença de Kawasaki. Casuística do Hospital Pediátrico de Coimbra

SÍLVIA ALMEIDA, M. HELENA ESTEVÃO, EDUARDO CASTELA, LÚCIA RIBEIRO, ÂNGELO BARROSO

*Serviço de Pediatria  
Hospital de Aveiro*

### Resumo

Os autores fizeram uma análise retrospectiva dos casos de doença de Kawasaki diagnosticados nos últimos 11 anos (1985-1995) no Hospital Pediátrico de Coimbra (HP). O número total foi de 35 casos, sendo 71% do sexo masculino. A idade das crianças variou entre os 3 meses e os 7 anos, tendo o pico de incidência ocorrido no 2.º ano de vida.

As adenomegalias e a congestão conjuntival foram os critérios clássicos menos frequentes. A irritabilidade foi entre os outros sinais e sintomas clínicos não específicos, aquele que predominou. As complicações coronárias foram observadas em 11 crianças (6 dilatações e 5 aneurismas).

Dois casos ocorridos no 1.º semestre de vida foram considerados formas atípicas, e noutro caso, houve uma recorrência 4 anos após o 1.º episódio. Em todas as 11 crianças houve resolução completa da patologia coronária e não houve mortalidade.

**Palavras-Chave:** Doença de Kawasaki, aneurismas.

### Summary

The authors reviewed the cases of Kawasaki disease diagnosed in an 11 year period (1985-1995) in the Paediatric Hospital of Coimbra.

There were 35 cases, 71% being males. The patients were aged between 3 months and seven years old with a peak age of 2 years. Cervical lymphadenopathy and conjunctival injection were the least frequent cardinal features.

Among additional features, extreme irritability was the most characteristic.

Coronary artery aneurysms were found in 11 children.

Atypical cases occurred in two children aged under 6 months.

There was no mortality and all coronary aneurysms resolved.

**Key-Words:** Kawasaki disease, aneurysms resolved.

### Introdução

A doença de Kawasaki é considerada actualmente a afecção com maior incidência de sequelas cardiovasculares na criança. Descrita pela 1.ª vez por Tomisaku Kawasaki em 1967, manifesta-se por uma vasculite febril aguda multissistémica afectando preferencialmente crianças jovens – 80% abaixo dos 4 anos.

De etiologia desconhecida, dados epidemiológicos sugerem uma causa infecciosa na sua origem. O seu diag-

nóstico é baseado em critérios clínicos bem definidos e a sua evolução é habitualmente auto-limitada.

Pode, no entanto, complicar-se em cerca de 20% dos doentes não tratados por aneurismas coronários cuja oclusão trombótica pode levar à morte.

O diagnóstico atempado é fundamental face ao papel da  $\gamma$ -globulina na profilaxia dos aneurismas coronários quando administrada antes do 10.º dia de doença. O reconhecimento da existência frequente de formas atípicas de difícil diagnóstico (por não cumprirem os critérios clínicos definidos) deve levar a um alto índice de suspeição sobretudo em lactentes com febre de etiologia não esclarecida.

Neste trabalho pretende-se avaliar a experiência desta entidade clínica no HP nos últimos 11 anos.

### Material e Métodos

Analisaram-se retrospectivamente os casos de doença de Kawasaki diagnosticados no HP de Janeiro de 85 a Dezembro de 95. Através da consulta dos processos clínicos foram recolhidos os dados referentes a: idade, sexo, local de residência, sintomatologia, complicações, tratamento e evolução.

O diagnóstico baseou-se, como é admitido no cumprimento de 5 dos 6 critérios clínicos clássicos <sup>(1)</sup>: febre persistindo por mais de 5 dias; alterações das extremidades (eritema, edema, descamação); exantema polimorfo; congestão conjuntival bilateral; alterações dos lábios e cavidade oral (secura, eritema e fissuras labiais) língua de framboesa e eritema difuso da orofaringe); linfadenopatia cervical aguda não purulenta.

Foram também incluídos os casos que não cumprindo todos os critérios clássicos, apresentavam pelo menos dois deles em associação a aneurismas coronários <sup>(6, 7, 8)</sup>.

### Resultados

Foram analisados 40 processos informatizados com o diagnóstico de doença de Kawasaki dos quais apenas 35 cumpriam os critérios clínicos previamente definidos.

As idades das crianças variaram entre os 3 meses e os 7 anos, sendo a mediana de 2 anos. Os rapazes foram os mais atingidos numa relação aproximada de 2,5: 1 (Figura 1).

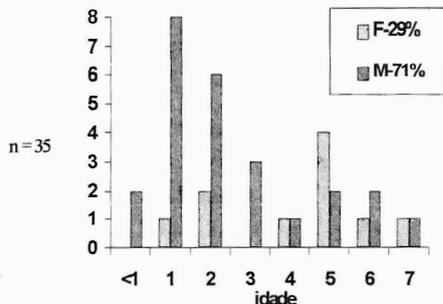


FIG. 1 - Distribuição por sexo e idade em anos.

A incidência média foi de 3,1 casos por ano com picos de incidência nos anos de 90 e 95. Não se verificou predominio sazonal da incidência tendo os casos ocorrido em todos os meses do ano (Figura 2).

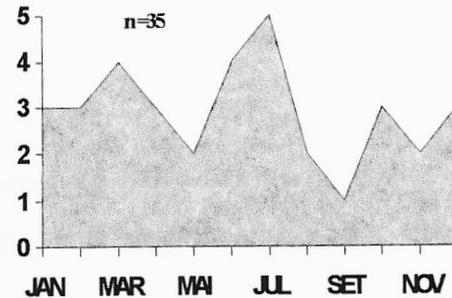


FIG. 2 - Distribuição sazonal

Cerca de metade das crianças (17) residiam no distrito de Leiria, sendo Coimbra o 2.º distrito mais representado com 10 casos.

Apenas em 2 crianças a doença de Kawasaki foi o 1.º diagnóstico a ser evocado. A amigdalite foi o diagnóstico inicial mais frequente (10 casos) seguido pelas doenças exantemáticas (escarlatina - 4 casos; sarampo - 2 casos; rubéola, exantema súbito, febre escaro-nodular, MNI - 1 caso cada) e por outras infecções respiratórias - 7 casos.

A febre superior a 5 dias esteve presente em todos os casos. O exantema, alterações das extremidades e alterações da mucosa oral ocorreram em 95% das crianças (Figura 3).

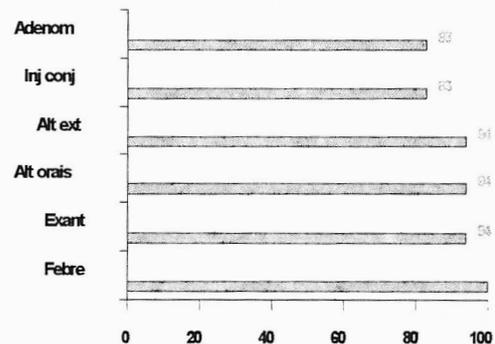


FIG. 3 - Critérios clínicos de diagnóstico.

Dois casos, ocorridos no 1.º semestre de vida não cumpriam os critérios clínicos clássicos de doença de Kawasaki: uma criança apresentava febre com 20 dias de evolução e exantema; outra criança apresentava febre, congestão conjuntival e descamação das extremidades. Ambas as crianças desenvolveram aneurismas coronários.

A irritabilidade foi, entre os outros sinais e sintomas associados, aquele que predominou (60%), seguido das artralgias, sintomas respiratórios e alterações dos genitais (31%) (Figura 4).

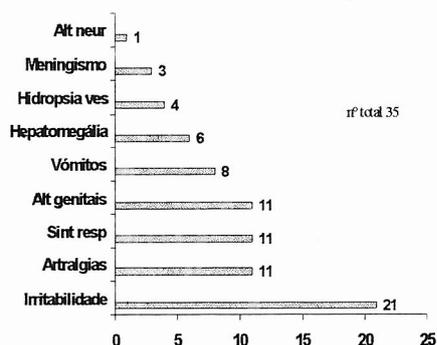


FIG. 4 - Clínica associada.

As complicações cardíacas foram observadas em 15 crianças apresentando 11 destas alterações coronárias (5 aneurismas e 6 dilatações (Quadro 1). O tronco comum da coronária esquerda foi o vaso mais atingido (9 casos) e 5 crianças tinham atingimento de mais de um vaso coronário. Uma criança necessitou de tratamento numa unidade de cuidados intensivos por falência multiorgânica. O momento do diagnóstico das alterações coronárias variou entre o 7.º dia e o 25.º dia de doença.

QUADRO 1  
Complicações Cardiológicas

Aneurismas coronários	5
Dilatações coronárias	6
Derrame pericárdio	5
Alterações da repolarização	2
Insuficiência cardíaca	1

N.º Total = 15

Dos exames laboratoriais efectuados, salienta-se a VS cujo valor foi sempre elevado e superior a 100 mm em 61% dos casos em que foi quantificado. Todas as crianças com alterações coronárias apresentaram VS superior a 100 mm. A Proteína C reactiva (PCR) positiva ocorreu em 94% e a trombocitose (> a 400000) em 65% dos doseamentos efectuados (Quadro 2).

QUADRO 2  
Exames Laboratoriais

• Hemograma (n=26)	n.º	Freq.
Anemia	20/26	77%
HB<10gr%	13/26	50%
Leucocitose	16/26	62%
Trombocitose	17/26	65%
<u>Outros</u>		
VS elevada	23/23	100%
VS>100	14/23	61%
↑ transaminases	7/13	54%
↑ PCR	21/22	95%
Leucocitúria	3/19	16%
Proteinúria	1/17	6%

Em 21 crianças (60%) o diagnóstico foi efectuado nos primeiros 10 dias de doença e em 3 crianças após o 15.º dia.

Cinco crianças não fizeram qualquer tipo de tratamento, encontrando-se já assintomáticas na altura do diagnóstico (diagnóstico retrospectivo) e trinta crianças foram medicadas com ácido acetilsalicílico (AAS). O tratamento com  $\gamma$ -globulina foi efectuado em 20 crianças, e em 5 delas após os 10 dias de doença. Oito crianças apresentavam alterações coronárias aquando do início do tratamento (4 antes e 4 após o 10.º dia de doença) e duas vieram a desenvolver alterações após o tratamento com  $\gamma$ -globulina (um efectuado ao 3.º dia e outra ao 7.º dia de doença).

Uma criança teve uma recorrência, complicada de aneurisma 4 anos após o 1.º episódio.

Não houve mortalidade e as alterações cardíacas normalizaram em todos os casos.

## Comentários

A etiologia da doença de Kawasaki continua a ser desconhecida apesar de dados epidemiológicos sugerirem uma causa infecciosa<sup>(5, 6, 14)</sup>. Parece haver actualmente um aumento da sua incidência o que se poderá dever em parte a uma maior atenção para esta entidade clínica<sup>(7)</sup>. Nesta série cerca de um terço dos casos ocorreu nos 3 últimos anos com picos de incidência nos anos de 90 e 95. Segundo a literatura<sup>(2, 6)</sup>, a incidência desta doença parece ser maior no final do Inverno e Primavera o que reforça a hipótese de etiologia viral desta entidade. Na nossa casuística ocorreram casos em todos os meses do ano sem carácter sazonal. Curioso é o facto de metade das crianças residirem no Distrito de Leiria. Haverá algum factor epidemiológico implicado, ou será que este diagnóstico é mais frequentemente evocado nesta região?

A doença de Kawasaki é sobretudo uma doença das crianças jovens sendo rara após os 5 anos de idade. A mediana de idades das crianças do grupo estudado foi de 2 anos e 86% tinham idade  $\leq$  5 anos. A relação masculino/feminino foi de 2,5:1,0 sendo superior à verificada na literatura em geral que anda à volta de 1,5:1,0<sup>(2, 7, 9)</sup>.

O diagnóstico desta doença assenta sobre critérios clínicos bem definidos. São designados por atípicos aqueles casos que apresentam 4 ou menos critérios mas nos quais se desenvolvem aneurismas coronários<sup>(6, 7, 8)</sup>. Nos lactentes, sobretudo no 1.º semestre de vida, a doença de Kawasaki tem mais frequentemente um curso atípico e severo com aumento do risco de aneurismas<sup>(2, 5, 17, 19, 20)</sup>. Na casuística apresentada, os 2 casos atípicos ocorreram no 1.º semestre de vida (3 e 6 meses) e representaram

18% dos casos que desenvolveram aneurismas. A constatação universal deste facto impõe a realização de ecografia cardíaca nos lactentes com febre prolongada de etiologia desconhecida.

Habitualmente a doença de Kawasaki é considerada quando a presença de critérios clínicos não é explicada por outras etiologias <sup>(2, 7, 14)</sup>. Estudos recentes sugerem a possibilidade da sua existência concomitante com outras doenças nomeadamente infecção pelo *Estreptococo*  $\beta$ -hemolítico <sup>(6, 14, 15, 16)</sup>. O diagnóstico diferencial faz-se principalmente com outras doenças exantemáticas nomeadamente sarampo, escarlatina e rubéola. Na nossa série o 1.º diagnóstico evocado foi de amigdalite ou escarlatina em 42% dos casos seguido de outras doenças exantemáticas em 17%. Apenas em 2 crianças o 1.º diagnóstico foi o de doença de Kawasaki.

A linfadenopatia é o critério clínico menos frequente nesta situação estando presente em cerca de 50-75% dos casos <sup>(2, 17)</sup>. Esteve presente em 84% dos nossos doentes sendo juntamente com a conjuntivite os critérios menos representados.

Apesar de não incluídos nos critérios clínicos de diagnóstico há outros achados clínicos característicos da doença. A irritabilidade franca presente em 60% dos nossos doentes é habitualmente mais importante do que a verificada noutras doenças <sup>(2, 5)</sup>. A descamação dos genitais é muito característica da doença de Kawasaki sendo habitualmente um achado tardio <sup>(2, 3, 17)</sup>. Artrite, disfunção hepática, hidrópsia vesicular, piúria estéril, meningismo e/ou meningite asséptica são complicações não cardio-vasculares frequentes, tendo também ocorrido nesta casuística.

A doença de Kawasaki sendo uma vasculite inflamatória auto-limitada pode ser complicada em 20% a 25% dos casos não tratados, de aneurismas coronários <sup>(2, 4, 24)</sup>. A vasculite afecta os vasos coronários em cerca de 95% dos casos afectando também outros vasos nomeadamente artéria ilíaca comum (93%), artéria mesentérica superior (86%), aorta abdominal (82%) e sistema venoso <sup>(4)</sup>. A morte ocorre em cerca de 0,08 a 2% das situações sendo as suas principais causas por ordem decrescente: isquémia aguda por trombose coronária, miocardite, rotura de aneurismas e bloqueio atrio-ventricular completo devido a inflamação do sistema de condução <sup>(2, 4, 5)</sup>. Nesta casuística 15 crianças tiveram algum tipo de compromisso cardíaco e 30% desenvolveram no decurso da doença aneurismas/dilatações, tendo sido o tronco comum da coronária esquerda o vaso mais frequentemente implicado. Estes resultados estão de acordo com outras estatísticas e a literatura em geral <sup>(3, 6, 9, 10)</sup>.

Os exames complementares podem revelar algumas alterações que não são específicos e nem diagnósticos da doença de Kawasaki. Leucocitose moderada a marcada e anemia normocítica normocrómica ligeira a moderada são

frequentes. A elevação da VS é habitual, tendo estado presente em 100% das crianças. Outros achados laboratoriais característicos são a elevação dos reagentes da fase aguda (Proteína C Reactiva e  $\alpha_1$  anti-tripsina), e a trombocitose que se inicia por volta da 2.ª semana e atinge o seu pico na 3.ª semana de doença. A piúria estéril, meningite asséptica e elevação da IgE são também frequentes <sup>(2, 3)</sup>. Neste estudo a trombocitose esteve presente em 65% dos casos em que foi quantificada.

O efeito benéfico da  $\gamma$ -globulina na prevenção do aparecimento dos aneurismas quando administrada nos 10 primeiros dias de doença tem sido provado nos diversos estudos efectuados. Mais controverso parece ser a sua administração após o 10.º dia embora estudos recentes demonstrem a existência de benefícios da sua utilização após esta data, na medida em que parece reduzir a formação de aneurismas gigantes, normaliza mais rapidamente os reagentes da fase aguda da inflamação, promove a apirexia mais precoce e diminui o tempo de hospitalização <sup>(6, 14)</sup>. Nos Estados Unidos da América, Newburger e al demonstraram que uma dose única de 2 gr/kg de  $\gamma$ -globulina era mais eficaz do que o regime anteriormente utilizado de 400 mg/kg durante 4 dias <sup>(12)</sup> na redução da febre, reagentes da fase aguda e na frequência e severidade dos aneurismas coronários. No presente estudo 57% das crianças, fizeram tratamento com  $\gamma$ -globulina e destas 40% apresentavam já aneurismas aquando da sua administração.

O AAS em altas doses é administrado até à apirexia ou até ao 10.º dia de doença se a criança se encontra apirética sendo então reduzido para a dose de 3-5 mg/kg/dia durante dois meses se não há aneurismas ou até ao desaparecimento destes <sup>(2, 5, 17, 23)</sup>.

Dados epidemiológicos apontam para uma recorrência em cerca de 3 a 4% dos casos sendo mais frequente nos dois anos seguintes ao primeiro episódio e nas crianças que sofreram o primeiro episódio no 1.º ou 2.º ano de vida <sup>(3, 21, 22)</sup>. Neste estudo houve apenas uma recorrência o que representa 2,8% da nossa população tendo ocorrido 4 anos após o 1.º episódio.

A doença de Kawasaki é actualmente a afecção adquirida na criança com maior incidência de sequelas cardiovasculares, podendo manifestar-se sobretudo nos lactentes, de forma atípica. Estes factos obrigam a um elevado índice de suspeição da doença perante um lactente com febre de etiologia desconhecida, devendo assim conduzir à realização duma ecografia cardíaca com vista a um diagnóstico e tratamento precoces.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Kawasaki Tomisaku et al. A New Infantile Acute Febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (MLNS) Prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974; 54: 271-276.

2. Rowley, F. Gonzalez-Crussi, and S.T. Shulman. Kawasaki Syndrome. *Advances in Pediatrics* 1991; 38: 51-69.
3. Jerry C. Jacobs. Systemic Vasculitis Syndromes. *Pediatric Rheumatology for the Practitioner* Spinger - Verlag. New York 1993.
4. Hamashima Y. Kawasaki disease. In Sekigichi M, Olsen EGJ, Goodwin JP (eds). *Proceedings of the International Symposium on Cardiomyopathy and Myocardites*. Tokyo 1984: 271-6.
5. Marian E. Melish, M.D.. Kawasaki Syndrome: A 1992 Update. *Pediatric Dermatology* 1992; 9: 335-337.
6. Murphy D J. Kawasaki Disease: The More We Know, the Less We Know for Sure. Editorial. *Clinical Pediatrics* 1992; 32: 51-52.
7. Pelkonen P, Salo E. Epidemiology of Kawasaki disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1994; 12 (Suppl. 10): S83-S85.
8. Kawasaki disease-State of the art. Surveillance Unit of the College of Paediatrics & Child Health 1996; 5.
9. Lima M, Kaku S, Agualuza A, Sampayo F. Alterações Cardiovasculares na Doença de Kawasaki. *Rev Port Pediatr* 1989; 20: 419-426.
10. Rey CC et al. Enfermedad de Kawasaki; complicaciones y evolución. A propósito de 38 casos. *An Esp Pediatr* 1993; 39: 423-427.
11. Yanagawa h et al. Iv gamma Globulin treatment of Kawasaki disease in Japan: results of a nationwide survey. *Acta Paediatr* 1995; 84: 765-8.
12. Newburger JW e al. A Single Intravenous Infusion of Gamma Globulin as Compared with Four Infusions in the Treatment of Acute Kawasaki Syndrom. *N Engl J Med* 1991; 324: 1633-9.
13. Engle M.A. et al. Clinical Trial of Single - Dose Intravenous Gamma Globulin in Acute Kawasaki Disease. *AJDC* 1989; 143: 1300-4.
14. Cox F, Foshee W, Miller J, Moore S. Simultaneous Kawasaki Disease and Group A Streptococcal Pharyngitis. *Clinical Pediatrics* 1993; 32: 48-50.
15. Ryan ME, McGregor RS, Turkewutz. Simultaneous Kawasaki Disease in Group A Streptococcal Pharyngitis. Letters to the Editor. *Clinical Pediatrics* 1993; 32: 510-511.
16. Kikuta H, Matsumoto S, Osato T. Kawasaki Disease and Epstein-Barr Virus. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 765-770.
17. Burns C J et al. Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than 6 months of age. *J Pediatr* 1986; 109: 759-763.
18. Rowley AH, Crussi FG, Gidding SS, Duffy CE, Shulman ST et al. Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. *J Pediatr* 1987; 110: 409-13.
19. Friedman D A. An Atypical Presentation of Kawasaki Syndrome in an Infant. *Pediatric Dermatology* 1988; 5: 120-122.
20. Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr* 1995; 126: 524-530.
21. Y Nakamura et al. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr* 1994; 83: 1061-4.
22. Bicho A, Rodrigues I, Dias PG. Um Caso de Recidiva de Doença de Kawasaki. *Rev Port Pediatr* 1992; 23: 27-29.
23. Gersony W.M. - Editor's Column - Long-term issues in Kawasaki in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 121: 731-3.
24. Castela et al. Doença de Kawasaki - Algumas Considerações Teóricas a Propósito da Casuística do Hospital Pediátrico de Coimbra. *Rev Port Pediatr*, 1989; 20: 427-33.

*Correspondência:* Sílvia Almeida  
Serviço de Pediatria  
Hospital de Aveiro  
Avenida Artur Ravara  
3800 Aveiro