

## Formas Típicas e Atípicas da Doença de Kawasaki

QUITÉRIA RATO, ANTÓNIO J. MACEDO, ISABEL HENRICKSON, ANA TOMÉ, MANUELA ABREU,  
SIMOA AMADO, EDNA MONIZ, LUÍS BRANDÃO, MANUELA LIMA

Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Marta - Lisboa

### Resumo

**Introdução** - A doença de Kawasaki (DK) tem vindo a aumentar de frequência. O seu diagnóstico obedece a critérios clínicos, sendo por vezes difícil. Ultimamente tem-se prestado particular atenção às formas atípicas ou incompletas da doença, sobretudo porque nestas tem sido descrita uma maior incidência de complicações cardiovasculares.

**Objetivos** - Identificar critérios que possam levar ao diagnóstico precoce da doença, particularmente nas formas atípicas.

**Material e Métodos** - Estudo retrospectivo de todas as crianças do Serviço com o diagnóstico de D.K. entre 1984 e 1994. Registou-se o sexo e idade dos doentes (dts) e procurou-se a presença de critérios diagnósticos, bem como de sintomas e sinais adicionais. Analisaram-se os valores laboratoriais, os electrocardiogramas (ECG) e os ecocardiogramas (ECO), tendo-se verificado a terapêutica prescrita.

**Resultados** - Num total de 67 dts, a idade média foi de 3,7 anos, com uma relação de sexos M/F: 1,8/1. Foram criados dois grupos, sendo o Grupo I (n=48) de dts com formas típicas de DK e o Grupo II (n=19) de dts com formas atípicas de D.K.. Nos dois grupos não houve diferenças quanto à idade, à relação M/F e aos achados laboratoriais. Os sinais e sintomas adicionais ocorreram do mesmo modo, à exceção da hepato-esplenomegalia que ocorreu mais no Grupo I. Na análise dos ECG não se encontram arritmias, observando-se outras alterações em 6 dts do Grupo I. Todos os dts fizeram ECO no 1.º dia de observação, em média 15 dias após o início da doença. ECO anormal surgiu em 36 dts, 33 com alterações das coronárias [Grupo I = 26 (54%); Grupo II = 7 (26%)]. Nos dts do Grupo II o atingimento coronário verificou-se nas crianças mais novas (média = 1,7 anos) havendo uma menor relação M/F (1:3/1). A terapêutica com gammaglobulina foi feita com a mesma frequência nos dois grupos (média = 48%), bem como a terapêutica com ácido acetilsalicílico (média = 91%).

**Conclusão** - A estrita adesão aos critérios diagnósticos de D.K. pode levar ao não reconhecimento de formas atípicas da doença. No presente estudo não foi possível identificar critérios que possam contribuir seguramente para o diagnóstico precoce de DK, sendo no entanto de salientar que as formas atípicas ocorreram numa idade mais precoce registando-se também maior prevalência de alterações coronárias no sexo feminino. A referência para ecocardiografia foi tardia e a terapêutica com gama-globulina foi administrada em menos de metade dos casos.

**Palavras-chave:** Cardiologia Pediátrica; Doença de Kawasaki; Formas atípicas; Formas típicas; Síndrome febril.

### Summary

**Introduction** - Kawasaki disease (KD) is being recognized with increasing frequency. The diagnosis obeys to clinical criteria and sometimes it is difficult to establish. Lately, it has been given particular attention to the atypical or incomplete forms of the disease, mainly because in these it has been registered a higher incidence of cardiovascular complications.

**Objective** - The aim of this study was to identify markers that would help to diagnose such children early in their illness, particularly in the KD atypical forms.

**Material and Methods** - We reviewed all cases reported in the Department from 1984 to 1994. Clinical criteria, laboratory data, electrocardiographic (E.C.G.) and echocardiographic (ECHO) findings were recorded, as well as the therapy with salicylates and intravenous gammaglobulin.

**Results** - In a total of 67 patients (P) with a mean age of 3,7 years, and a male/female ratio (M/F) of 1,8/1, two groups were created; group I with a total of 48 P with typical forms of KD and group II with 19 P with atypical forms of KD. In the two groups there was no difference with relation to the age, to the M/F relation or to the laboratory data. The additional signs and symptoms took place in the same way with exception to hepatosplenomegaly that occurred more in group I. In the ECG analysis any arrhythmia could be demonstrated, but other alterations appeared in 6 P in group I. 2D-ECHO was performed in all the patients in the first day of observation, in mean at the 15th day of illness. An abnormal ECHO appeared in 36 P, 33 with coronary alterations [Group I = 26 (54%); Group II = 7 (26%)]. In group II coronary anomalies were observed in younger children (average = 1,7 year) with a smaller ratio M/F (1:3/1). Therapy with gammaglobulin was made equally in the two groups (48%) as well as therapy with salicylates (91%).

**Conclusion** - The strict adherence to currently accepted criteria for diagnosis of KD may lead to failure in recognizing atypical forms. In the present study it was not possible to identify markers which could contribute to an earlier KD diagnosis. Nevertheless, it is to point the younger age of the children with atypical forms as well as higher prevalence of coronary alterations in females. Reference to paediatric cardiology was delayed and the therapeutic with gammaglobulin was administered in less than half of cases.

**Key-words:** Kawasaki disease; atypical forms; typical forms, Pediatric Cardiology.

## Introdução

A doença de Kawasaki (D.K.) é uma vasculite sistémica aguda da infância de etiologia desconhecida, mas provavelmente multifactorial <sup>(1, 2)</sup>. A síndrome foi primeiramente descrita no Japão em 1967 por Tomisaku Kawasaki <sup>(3)</sup>, mas posteriormente tem sido descrita na América do Norte e Europa com frequência crescente <sup>(4)</sup>. Em 1981 surgiu o primeiro trabalho publicado sobre esta doença em Portugal <sup>(5)</sup>. No Japão habitualmente surge em crianças entre os 9 e os 11 meses de idade enquanto nos Estados Unidos da América e na Europa tem surgido sobretudo em crianças entre os 18 e os 24 meses de idade <sup>(6)</sup>. Cerca de 80% das crianças com DK têm menos de quatro anos de idade e a doença é rara após os 8 anos de idade <sup>(6)</sup>. É uma doença aguda febril, que nalguns dos seus aspectos se pode confundir com a escarlatina, o eritema exsudativo multiforme, ou a periarterite nodosa infantil <sup>(7)</sup>. A doença inicia-se com febre alta, em geral superior a 39°C. Seguem-se congestão conjuntival bilateral, eritema difuso dos lábios que sangram facilmente, língua de framboesa, hiperemia e eritema difusos da orofaringe, por vezes com acentuada dificuldade na ingestão de alimentos <sup>(7)</sup>. O seu diagnóstico obedece a critérios clínicos estabelecidos por Kawasaki (Quadro 1), no sentido de excluir outras doenças com apresentações similares. Pelo menos cinco dos seis critérios devem estar presentes, sendo a febre prolongada obrigatória, para o diagnóstico de D.K. <sup>(8)</sup>. Na presença de aneurisma das artérias coronárias, identificado pela ecocardiografia bidimensional ou coronariografia, bastam quatro dos seis critérios.

### QUADRO 1

#### Critérios diagnósticos da Doença de Kawasaki

1. Febre $\geq$ cinco dias, não cedendo aos antibióticos.
2. Congestão conjuntival bilateral não exsudativa.
3. Alterações das extremidades: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fase aguda – Edema duro e eritema da palma das mãos e pés.</li> <li>• Convalescença – Descamação membranosa das mãos e pés.</li> </ul>
4. Alterações dos lábios e boca: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lábios secos, eritematosos e fissurados.</li> <li>• Enantema da orofaringe.</li> <li>• Língua de framboesa.</li> </ul>
5. Exantema polimórfico no tronco, sem crostas ou vesículas.
6. Adenomegalia(s) cervical(ais) aguda(s) não purulenta(s) ( $\geq$ 1,5 cm)

Os casos que não preenchem os critérios diagnósticos da doença, mas em que o diagnóstico é suspeitado face a uma descamação das extremidades, ou posto quando o ecocardiograma revela coronárias anormais, têm vindo a merecer uma atenção e importância crescentes <sup>(1, 9, 10, 11, 12, 13)</sup>. Fala-se em formas atípicas de doença de Kawasaki, face a anormalidades das artérias coronárias e mais dois dos critérios indicados, ou na presença de febre, descamação peri-ungueal e mais dois critérios <sup>(13)</sup>.

Paralelamente ao atingimento mucoso e cutâneo, tem sido descrito o envolvimento de múltiplos órgãos <sup>(14)</sup>. As complica-

ções não cardiovasculares da doença incluem: artrite, infiltrados pulmonares, hidropisia vesicular, piúria estéril e hidronefrose <sup>(7)</sup>. A meningite asséptica e a irratibilidade emocional são comuns <sup>(6, 15, 16, 17, 18)</sup>.

No entanto, o aspecto mais importante, do ponto de vista prognóstico, é o envolvimento cardíaco, que pode levar à morte em 1 a 2% dos casos <sup>(3, 18, 19)</sup>. Um significativo número de doentes apresentam evidência de miocardite ou pericardite na fase precoce da doença <sup>(20)</sup>. Aproximadamente 20% das crianças desenvolvem aneurismas das artérias coronárias <sup>(6, 21)</sup>, sendo o enfarte agudo do miocárdio, por oclusão trombótica dos aneurismas, a principal causa de morte <sup>(22)</sup>. Alguns doentes ficam com anomalias cardíacas residuais, nomeadamente: diminuição da função ventricular esquerda <sup>(23)</sup>, regurgitação mitral <sup>(24)</sup> e alterações das artérias coronárias, mesmo que os aneurismas tenham desaparecido <sup>(25, 26)</sup>.

Não há exames complementares de laboratório que permitam o diagnóstico da doença, que como se disse é clínico <sup>(7)</sup>. Pode-se encontrar no entanto anemia normocítica e normocrómica, leucocitose com predomínio de neutrófilos, trombocitose e menos frequentemente trombopenia. Também é frequente o aumento das transaminases, da velocidade de sedimentação eritrocitária e da alfa-2-globulina, assim como proteína C positiva e líquido cefalo-raquidiano com pleiocitose monomorfonuclear <sup>(6, 7, 14, 18)</sup>.

Atendendo a que os critérios diagnósticos podem fazer parte do quadro de outras patologias frequentes na infância, muitas vezes o diagnóstico de Doença de Kawasaki é difícil, sobretudo quando surge nas formas atípicas. Por outro lado, a precocidade do diagnóstico é fundamental, face ao papel profilático da gama-globulina, que, num número importante de casos, evita o atingimento coronário, quando administrada precocemente no decurso da doença <sup>(27)</sup>.

Com o objectivo de tentar identificar critérios que pudessem levar ao diagnóstico precoce da doença, particularmente nas formas atípicas, analisámos retrospectivamente todos os casos de Doença de Kawasaki seguidos no Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Marta, entre Janeiro de 1984 e Março de 1994.

## Doentes, Material e Métodos

Procedeu-se à revisão dos processos clínicos e fichas de consulta de todas as crianças com o diagnóstico de Doença de Kawasaki no período referido. Registou-se o sexo e a idade dos doentes e procurou-se a presença dos seis critérios diagnósticos, bem como de sintomas e sinais adicionais.

O diagnóstico foi aceite se se encontravam presentes os critérios definidos por Kawasaki. Admitiu-se o diagnóstico de forma atípica, nos doentes com febre arrastada, descamação periungueal e mais dois critérios ou em doentes com dois critérios e alterações das artérias coronárias.

O atingimento das artérias coronárias foi procurado em todos os casos por ecocardiografia bidimensional, sendo definido como dilatação (crianças < 2 anos  $\rightarrow$  dilatação > 2 mm; crianças > 2 anos  $\rightarrow$  dilatação > 2,5 mm) aneurisma (dilatação > 4 mm) ou existência de hiperecogenicidade e/ou trajecto ou contornos irregulares das artérias coronárias com outras alterações cardí-

acas, a saber: hipocontractilidade do ventrículo esquerdo (Fracção de Encurtamento < 25%), regurgitação mitral, derrame pericárdico e/ou dilatação do ventrículo esquerdo.

Analysaram-se os valores laboratoriais, incluindo contagem de glóbulos vermelhos, leucócitos, plaquetas e velocidade de sedimentação eritrocitária.

Observaram-se os electrocardiogramas (E.C.G.), procurando-se a presença de alterações, nomeadamente: taquicardia supra-ventricular, bloqueio aurículo-ventricular, taquicardia ou fibrilhação ventricular, evidência de enfarte do miocárdio e sinais prováveis de miocardite.

Verificou-se a terapêutica prescrita, nomeadamente com ácido acetilsalicílico e gama-globulina, e a data da sua instituição.

### Resultados

Num total de 67 crianças, a idade média foi de 3,7 anos (2 meses a 11 anos) com uma relação de sexos M/F: 1,8/1 (masculino = 43; feminino = 24).

Foram criados dois grupos, sendo o Grupo I (n = 48) de crianças com formas típicas de D.K., e o Grupo II (n = 19) de crianças com formas atípicas de D.K. (Quadro 2).

QUADRO 2  
Total de Doentes

	GRUPO I	GRUPO II
N	48	19
IDADE	3,7 anos	3,7 anos
M/F	1,8:1	2,2:1

Nos doentes do Grupo II (formas atípicas) doze não tiveram alteração das artérias coronárias, tendo estas surgido em sete casos. Comparando estes casos com os casos típicos com atingimento coronário (n = 26), verifica-se que nas formas atípicas se encontra uma menor prevalência da doença no sexo masculino (1,3:1) e a doença surge numa idade nitidamente mais precoce (1,7 vs 3,5 anos) (Quadro 3). Na realidade, comparando as crianças com e sem alterações das coronárias, verifica-se uma nítida redução do predomínio do sexo masculino, passando de 2,2:1 para 1,2:1 quando no grupo de formas atípicas surgem estas anomalias.

QUADRO 3  
Doentes com alterações das coronárias

	GRUPO I	GRUPO II
N	26 (54%)	7 (37%)
IDADE	3,5 anos	1,7 anos
M/F	1,6:1	1,3:1

Relativamente aos critérios clínicos e aos valores laboratoriais, não se registaram diferenças entre os dois grupos, tendo a trombocitose ocorrido de igual modo, havendo apenas a referir que um doente do Grupo I apresentou trombocitopenia.

Quanto à presença de sinais e sintomas adicionais, ocorreram do mesmo modo nos dois grupos, à excepção da hepatoesplenomegalia que ocorreu mais vezes no Grupo I.

Na análise do E.C.G. não se encontraram arritmias, observando-se outras alterações em seis doentes do Grupo I (Quadro 4).

QUADRO 4  
Electrocardiograma

	GRUPO I	GRUPO II
ARRITMIAS	0	0
ALTERAÇÕES ST-T	5	0
ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO	1	0

Todos os doentes realizaram ECO no 1.º dia de observação, em média quinze dias após o início da doença. O exame foi anormal em trinta seis doentes, trinta e três dos quais com alteração das artérias coronárias (Quadro 5).

QUADRO 5  
Ecocardiograma

	GRUPO I	GRUPO II
DIA 1.º ECOCARDIOGRAMA	16.º dia	15.º dia
ECOCARDIOGRAMA ANORMAL	29 (60%)	7 (37%)
ALTERAÇÕES CORONÁRIAS	26 (54%)	7 (37%)

Quanto à terapêutica, quer com ácido acetilsalicílico (A.A.S.), quer com gama globulina, foi semelhante nos dois grupos estudados (Quadro 6).

QUADRO 6  
Terapêutica

	GRUPO I	GRUPO II
ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	93%	89%
GAMA GLOBULINA	48%	47%

Nos doentes com alterações das artérias coronárias, também não se verificaram diferenças significativas na terapêutica prescrita (Quadro 7).

QUADRO 7

Terapêutica nos doentes com alterações das artérias coronárias

	GRUPO I	GRUPO II
ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	91%	100%
GAMA GLOBULINA	50%	57%

No Grupo I um doente foi submetido a cirurgia de pontagem aorto-coronária, com bom resultado, e outro faleceu na sequência de enfarte agudo do miocárdio.

### Discussão

Desconhecendo-se a etiologia e não havendo um teste diagnóstico específico, o diagnóstico de Doença de Kawasaki baseia-se em critérios clínicos, comuns a outras situações patológicas, sendo por isso, por vezes tardio ou inexistente.

O aspecto mais significativo da doença, em termos de morbidade e mortalidade, é o envolvimento cardíaco, que clinicamente pode incluir endocardite, miocardite, derrame pericárdico, tamponamento cardíaco, arritmias e enfarte agudo do miocárdio. O atingimento das artérias coronárias pode manifestar-se por inflamação, estenose, trombose, calcificação e aneurismas (22).

O diagnóstico precoce da doença é desejável, já que o enfarte do miocárdio e a morte súbita podem ser prevenidos com tratamento adequado com baixas doses de ácido acetil-salicílico (28, 29), e porque a gama globulina I.V. administrada precocemente reduz a frequência das anomalias coronárias (27).

A estrita adesão aos critérios diagnósticos de Doença de Kawasaki pode levar ao não reconhecimento de formas atípicas da doença, com potencial risco de enfarte do miocárdio ou morte súbita (11).

Alguns artigos sugerem até que as formas atípicas têm as mesmas, mas provavelmente mais frequentes, complicações das artérias coronárias que os casos típicos (1, 30, 31).

No estudo que efectuámos, 28% dos casos corresponderam a formas atípicas. A principal limitação deste estudo, no entanto, é o facto de ser retrospectivo, havendo por isso lacunas no preenchimento do protocolo de estudo. Este motivo e a estrita adesão ao protocolo de estudo, justificam, por outro lado, que o número de doentes incluídos neste trabalho seja diferente de outros que apresentámos. A idade média de diagnóstico foi igual nos dois grupos, 3,7 anos e semelhante à encontrada na literatura (18). Salienta-se que uma criança do Grupo I tinha uma

idade muito baixa (2 meses) (16). Houve predomínio da doença no sexo masculino em ambos os grupos, o que está de acordo com a literatura (1, 32).

Cinquenta e quatro por cento de crianças com formas típicas de D.K. apresentaram alterações das coronárias, comparativamente com trinta e sete por cento das crianças com formas atípicas. Este facto encontra-se em contradição com os dados da literatura (1, 10, 11), em que são as formas atípicas que surgem com maior atingimento coronário. Atribuímos esta aparente contradição a diferentes metodologias de estudo, bem como a diferentes critérios de classificação das formas atípicas. No presente trabalho incluímos no grupo de doentes com formas atípicas, não apenas aqueles com alterações das coronárias, mas também todos aqueles que apresentavam febre, descamação peri-ungueal e mais dois dos seis critérios descritos (13). Somos no entanto levados a pensar, e atendendo a que habitualmente os doentes só são seguidos no Serviço após referência da Pediatria, que a percentagem de doentes com formas atípicas é superior à indicada.

Comparando ainda os dois sub-grupos de doentes com atingimento coronário, verificamos que nas formas atípicas a idade foi mais precoce, o que está de acordo com a literatura (1, 11). Salienta-se também, que as crianças do sexo feminino com atingimento coronário apresentaram mais frequentemente formas atípicas.

Nos achados laboratoriais não se encontrou diferenças entre os grupos, sendo de assinalar o elevado número de doentes que apresentaram trombocitose. É de salientar que na literatura também se refere a trombocitose como um dos dados mais frequentes nas formas atípicas (1, 10). O grau de trombocitose reflecte actividade da doença, e valores muito altos de plaquetas reflectem severo grau de arterite, com o conseqüente aumento no risco de aneurisma (33).

O E.C.G. foi muito pouco sensível, só tendo documentado alterações em 8,9% dos casos (6 doentes). Na revisão da literatura também não encontramos grande sensibilidade do E.C.G., sendo o achado mais frequentemente referido a taquicardia sinusal (1, 9, 10, 18).

O ecocardiograma bidimensional é um bom método para estudar as artérias coronárias na Doença de Kawasaki (34). Porém, na presente revisão foi realizado tardiamente (em média 15 dias após o início da doença), tendo mostrado anomalias cardíacas em 53,7% dos casos, o que é um valor significativamente superior ao referido na literatura. Este facto leva-nos a sugerir que os Pediatras devem estar mais atentos às formas frustes da doença, devendo o índice de suspeita aumentar na presença de critérios parciais para Doença de Kawasaki. O ecocardiograma, permitindo verificar o atingimento coronário de uma forma não invasiva, em nossa opinião, deve ser efectuado face a uma síndrome febril arrastada não esclarecida, com trombocitose, já que, se bem que tardio, o diagnóstico de anomalias coronárias leva a uma atitude terapêutica mais intensiva.

Em relação à terapêutica, verificámos que a prescrição de ácido acetilsalicílico foi frequente, se bem que muitas vezes de instituição tardia. Por outro lado, a gama-globulina foi prescrita em menos de 50% dos casos, e também por vezes tardiamente.

### Conclusão

As formas atípicas de Doença de Kawasaki têm vindo a assumir uma importância e preocupação cada vez maiores, não tendo sido possível a definição de critérios que possam levar ao seu diagnóstico precoce. A menor idade dos doentes pode ser um factor importante, assim como a constatação de uma maior incidência de alterações das coronárias no sexo feminino. Provavelmente entre nós existem falhas na identificação das formas atípicas de Doença de Kawasaki.

Os exames anatómo-patológicos de aneurismas que sofreram regressão, têm revelado existir um espessamento da íntima a esse nível, o que sugere que as alterações das artérias coronárias podem ser um importante factor de risco no desenvolvimento de arterosclerose<sup>(35, 36, 37)</sup>. Pode assim conjecturar-se sobre que papel assume a Doença de Kawasaki na doença coronária do adulto jovem, em particular quando não é feito o diagnóstico da forma aguda nas idades pediátricas.

Sendo possível a prevenção das complicações cardiovasculares da doença, com o recurso à gama-globulina e ao ácido acetilsalicílico, torna-se imperioso o diagnóstico atempado da doença<sup>(38)</sup>, pelo que um alto índice de suspeição é essencial em toda a criança com uma síndrome febril atípica.

Esta suspeição passa pelo envio precoce dos doentes à Cardiologia Pediátrica, passo também essencial para a prevenção das alterações cardiovasculares<sup>(37)</sup>.

### BIBLIOGRAFIA

- Levy M, Koren G. Atypical Kawasaki disease: analysis for clinical presentation and diagnostic clues. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 122-6.
- Herold B, Davis T, Arroayaue C, Duffy E, Pachman L, Shulman S. Cryoprecipitates in Kawasaki Syndrome: association with coronary artery aneurysms. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 255-7.
- Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974; 54: 271-6.
- DiSessa T G, Klitzner T, Hiraishi S, et al. Cardiovascular effects of Kawasaki's disease. *J Cardiovasc Med* 1981; 6: 1159.
- Lemos L N, Pinto L S, Zamith D, Batista R, Mota H C. Três casos de doença de Kawasaki ou síndrome adeno-cutâneo-mucoso agudo febril. *Rev Port Pediat* 1981; 12: 167-74.
- Thisyakorn C, Thisyakorn U. Kawasaki Disease in Thai Children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(4): 324-5.
- Oliveira M, Marcelino J, Dias P G, Mota L. Doença de Kawasaki ou síndrome adeno-cutâneo-mucoso agudo febril - A propósito de um caso clínico. *Rev Port Doenças Infecc* 1983; 6: 225-31.
- The Japan Kawasaki Disease Research Committee. Diagnostic guidelines of Kawasaki disease. In: Sonobe J, Kawasaki T, eds. *Kawasaki disease*. 4th rev. ed. New York: Liss 1984; 367-78.
- Kleiman M, Passo, M. Incomplete Kawasaki disease with facial nerve paralysis and coronary artery involvement. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 301-2.
- Schuh S, Laxer R, Smallhorn J, Hilliard R, Rowe R. Kawasaki disease with atypical presentation. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 201-3.
- Rowley A, Gonzalez-Crussi F, Gidding S, Duffy E, Schulman S. Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. *J Pediatr* 1987; 110: 409-13.
- Cloney D, Teja K, Lohn J. Fatal case of atypical Kawasaki Syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 297-9.
- Kabani A, Joffe A, Jadavji T. Recognition of atypical Kawasaki disease. In: IV International Symposium on Kawasaki Disease proceedings. Takahashi M, Taubert K eds. *Am Heart Assoc*, 1993: 42-47.
- Friedman W F. Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki Disease). In: *Heart Disease, a Textbook of Cardiovascular Medicine*. Eugene Braunwald Edit. 1992; 997-9.
- Terasawa K, Ichinose E, Matsuishi T, et al. Neurological complications in Kawasaki disease. *Brain Dev* 1983; 5: 371-4.
- Fonseca M J, Curvelo A, Macedo AJ, Lima M, Carapau J. Doença de Kawasaki em criança com dois meses de idade. *Rev Port Pediat* 1986; 17: 341-6.
- Bernhardt IB. Mucocutaneous lymph node syndrome with encephalopathy in the continental United States. *West J Med* 1976; 125: 230-3.
- Castelo E, Lemos C, Ribeiro L, Silva M, Lemos L, Melos A S. Doença de Kawasaki: Algumas considerações teóricas a propósito da casuística do Hospital Pediátrico de Coimbra. *Rev Port Pediatr* 1989; 20: 427-33.
- Bell D M, Morens D M, Holman, R C, et al. Kawasaki syndrome in the United States. *Am J Dis Child* 1983; 137: 211.
- Meade R H, Brandt L. Manifestation of Kawasaki disease in New England outbreak of 1980. *J Pediatr* 1982; 100: 558.
- Rowley A H, Gonzalez-Crussi F, Shulman ST. Kawasaki syndrome: A review. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 1-15.
- Fujiwara H, Hamashimo Y. Pathology of the heart in Kawasaki's disease. *Pediatrics* 1978; 61: 100-7.
- Paridon S M, Ross R D, Kuhns L R, Pinsky W W. Myocardial performance and perfusion during exercise in patients with coronary artery disease caused by Kawasaki disease. *J Pediatr* 1990; 116: 52.
- Akagi T, Kato H, Inoue O, et al. Valvular heart disease in Kawasaki syndrome: Incidence and natural history. *Am Heart J* 1990; 120: 366.
- Takahashi M, Mason W, Lewis A.B. Regression of coronary aneurysms in patients with Kawasaki syndrome. *Circulation* 1987; 75: 387.
- Kurusu Y, Azumi T, Sugahara T, et al. Variation in coronary arterial dimension (distensible abnormality) after disappearing aneurysm in Kawasaki disease. *Am Heart J* 1987; 114: 532.
- Newburger J W, Takahashi M, Burns, J C, et al. The Treatment of Kawasaki Syndrome with intravenous gamma globin. *N Engl J Med* 1986; 315: 341-7.
- Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979; 63: 175-9.
- Burns J C, Glode M P, Clarke S H, Wiggins J, Hathaway W E. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms. *J Pediatr* 1984; 105: 206-11.
- Sonobe J, Kawasaki T. Atypical Kawasaki disease. *Prog Clin Biol Res* 1987; 250: 367-78.
- Oliveira L, Silva A M, Barroso F. Doença de Kawasaki no primeiro semestre de vida. *Rev Port Doenças Infecc* 1992; 15(1): 69-71.
- Rowley A H, Gonzalez-Crussi F, Shulman S T. Kawasaki syndrome. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 1-5.
- Novelli V M, Galbraith A, Robinson P J, Samalhom J F, Marshall W C. Cardiovascular abnormalities in Kawasaki Disease. *Arch Dis Child* 1984; 59: 495-409.
- Marques C, Macedo AJ, Lima M. Alterações das artérias coronárias na doença de Kawasaki: aspectos ecocardiográficos. *Rev Port Cardiol* 1990; 9(5): 435-40.
- Sekiguchi M, Takao A, Endo A, Asai T, Kawasaki T. On the mucotaneous Lymph Node Syndrome or Kawasaki Disease. *Progress Cardiol* 1985; 13: 97-144.
- Kato H, Ichinose E, Voshioka F, et al. Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: serial coronary angiography and long-term follow-up study. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1758-66.
- Lima M, Kaku S, Agualusa A, Sampayo F. Alterações cardiovasculares na doença de Kawasaki. *Rev Port Pediat* 1989; 20: 419-26.
- Pinto F, Sisteo C, Resende J M. Doença de Kawasaki diagnosticada a tempo. *Saúde Infantil* 1994; 16: 17-20.

*Correspondência:* António J. Macedo  
Serviço de Cardiologia Pediátrica  
do Hospital de Santa Marta  
Rua de Santa Marta  
1150 Lisboa