

## Doença de Kawasaki: relato de 2 casos refratários ao tratamento convencional



Daniela Jackson C. Ladeia Sena<sup>1</sup>, Natasha F. G. de A. Cardoso<sup>1</sup>

### INTRODUÇÃO

Doença de Kawasaki (DK), também chamada de “Síndrome Mucocutânea Linfonodal”, é a mais comum vasculite na infância. Crianças até 5 anos de idade são predominantemente afetadas, com pico de incidência entre 9 e 11 meses, muito frequente na população asiática. É tipicamente uma condição auto-limitada, com febre e manifestações de inflamação aguda que duram em média 12 dias sem tratamento<sup>1</sup>.

Apesar de os aspectos clínicos e epidemiológicos da doença sugerirem fortemente uma etiologia infecciosa, a Doença de Kawasaki ainda permanece sem causa definida. É caracterizada por inflamação sistêmica e seu diagnóstico é iminentemente clínico (tabela 1). Esses achados não estão frequentemente presentes ao mesmo tempo, assim é importante a reavaliação do paciente<sup>2</sup>.

Dado o diagnóstico, o tratamento é necessário devido ao risco de complicações cardiovasculares, especialmente alterações coronarianas, incluindo dilatação e aneurismas que podem evoluir para trombose e causar infarto agudo do miocárdio, resultando em significativa morbidade e mortalidade. O tratamento convencional da fase aguda é realizado com dose única de imunoglobulina venosa humana (IgIV), 2g/kg, infundida em 12 horas<sup>3</sup>, que é mais efetiva quando administrada dentro dos primeiros 10 dias de doença, e ácido acetilsalicílico (AAS) de 80 a 100mg/kg/dia, por 48 a 72h, após paciente tornar-se afebril ou até o 14º dia de doença. Menos de 10% dos pacientes terão febre persistente ou recorrente, apesar do tratamento com a IgIV e AAS, sendo a febre prolongada um fator de risco para seqüela coronariana. Para esses pacientes será necessário retratamento com nova dose única da IgIV e, em alguns casos, associação de glicocorticoides<sup>3</sup>.

**Tabela 1** - Critérios diagnósticos para Doença de Kawasaki

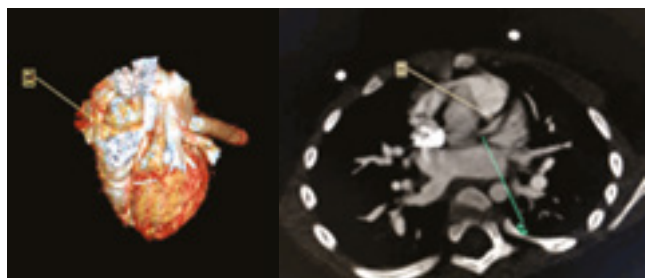
Febre por, pelos menos, 5 dias
Quatro dos seguintes sinais:
* Alterações da mucosa oral
- Eritema ou fissura labial
- Eritema difuso ou orofaringe
- Língua em framboesa
* Alterações de extremidades
- Edema endurecido de mãos e pés
- Eritema palmoplantar
- Descamação, em geral periungueal
* Exantema polimorfo
- Adenomegalia cervical (>1.5cm de diâmetro)
OBS.: se houver febre e 4 outros sinais, pode ser feito o diagnóstico antes do quinto dia da doença.

### CASO 1

Criança, sexo masculino, 1 ano e 9 meses, 12kg, atendido no pronto-atendimento do Hospital Santa Izabel com história de febre há 5 dias, avaliado anteriormente por pediatra assistente no 3º dia de doença e recebendo diagnóstico de Infecção de Vias Aéreas Superiores e prescrito sintomático. Trazido então para avaliação neste serviço por manutenção da febre, sendo observado linfonodomegalias, exantema difuso, língua em framboesa, lesão labial, icterícia, colúria, prostração e gemência. Paciente foi conduzido conforme protocolo da “rota sepsis”, colhidos exames laboratoriais e culturas, feito expansão volêmica, iniciado Ceftriaxona e Oxacilina. Após estabilização hemodinâmica, realizado diagnóstico clínico de Doença de Kawasaki, feito IgIV em dose única, iniciado AAS 100mg/

kg/dia. Ecocardiograma transtorácico (EcoTT) mostrou dilatação discreta da coronária descendente anterior (DA) com 2,5 mm (z-score: +2,93 cujo VR -2,5 a +2,5). Apresentou melhora da curva térmica e das alterações de mucosas 24h após uso da medicação, recebeu transfusão de concentrado de hemácias devido a anemia (Hb 6,1), sendo visto que paciente apresenta alteração em Teste do Pezinho, que mostrou Deficiência da enzima G6PD associado. Após 48 horas da IgIV, criança voltou a ter febre, sem piora infecciosa em exames complementares e novo EcoTT mostrou aumento do calibre em tronco de coronária esquerda (CE) e porção inicial da DA com extensão de cerca de 0,88cm (CE: 3,18mm com z score +1,74, DA: 3,71mm com z score +6,17). Submetido a nova infusão de IgIV, evoluindo afebril desde então. Angiotomografia de coronárias (figura 1) mostrou tronco de CE com discreta ectasia do segmento proximal com 3,2mm (Z score +3,41) e DA com ectasia em segmento proximal com 2,5mm (z score +2,93). Mantido internado em observação e uso de AAS, dose anti-inflamatória de 100mg/kg/dia.

Repetido EcoTT 15 dias depois que mostrou discreta dilatação de tronco de CE e porção inicial da DA (2,73 cm), com extensão de cerca de 0,9 cm, sendo percebido diminuição do calibre em relação ao exame anterior. Paciente recebeu alta clinicamente, bem como orientação de manter acompanhamento ambulatorial com cardiopediatra, em uso de AAS, 5mg/kg/dia.



**Figura 1** - Imagens da Angiotomografia mostrando dilatação de tronco de coronária esquerda ( TCE) e descendente anterior ( DA).

## CASO 2

Criança, sexo masculino, 1 ano, 10kg, com história de febre evoluindo 48h após, com rash cutâneo difuso. Trazido ao pronto-atendimento deste serviço no quarto dia de doença, sendo avaliado e realizado sumário de urina, que apresentou piúria e liberado com amoxicilina-clavulanato, que foi iniciado e orientado aguardar

urocultura colhida. Evoluiu com piora da curva térmica, hiperemia conjuntival, lábios fissurados, língua em framboesa, linfonodomegalia e edema de extremidades, retornando ao hospital 6 dias após. Resultado da urocultura foi negativa e diante dos achados foi diagnosticado Doença de Kawasaki, internado e suspenso antibiótico. Realizado IgIV em dose única de 2g/kg e iniciado AAS, 100mg/kg/dia. EcoTT mostrou coronárias normais e derrame pericárdico mínimo. Permaneceu afebril por cerca de 36h, voltando a ter febre, sendo feita nova dose de IgIV, 2g/kg. Evoluiu com melhora do estado geral, redução do edema em mãos e com melhora da conjuntivite e do rash cutâneo, cessando a febre. Houve recorrência da febre após 4 dias, não associada a foco infeccioso e com exames laboratoriais sem sinal de infecção. Repetiu ecoTT (figura 2), que evidenciou dilatação de tronco de CE (medida 3,4mm = Z score +3,35) e porção inicial da descendente anterior medindo 1,77mm (Z score +0,35), derrame pericárdico mínimo. Iniciado prednisolona 2mg/kg/dia, tornando-se afebril desde então. EcoTT de controle após 10 dias mostrou manutenção da dilatação de tronco de CE (medida 3,42mm = Z score +3,40) e descendente anterior com 1,86mm ( Z score = + 0,73). Fez uso de AAS com dose 100mg/kg/dia, por 14 dias. Recebeu alta com orientação para manter prednisolona por 15 dias no total e manter AAS, 5mg/kg/dia, e realizar seguimento ambulatorial com cardiopediatra.



**Figura 2** - Ecocardiograma mostrando dilatação de coronária esquerda.

## DISCUSSÃO

Estão em andamento estudos para determinar quais fatores de risco identificam aqueles pacientes

que não responderão ao tratamento com imunoglobulina intravenosa (IVIG) e que, portanto, se beneficiariam de uma terapia inicial mais agressiva (IGIV + glicocorticoides) para a Doença de Kawasaki. A estratificação de risco tem se mostrado útil na identificação de crianças japonesas com DK, com alto risco de resistência à IGIV<sup>6</sup>. Contudo, estudos são necessários para validar prospectivamente critérios para identificar pacientes de alto risco em outras populações<sup>7</sup>.

O risco de resistência à IGIV em crianças japonesas com DK pode ser determinado usando o escore de Kobayashi (tabela 2)<sup>6</sup>. Essas pontuações podem ser usadas para determinar quais pacientes podem se beneficiar da terapia inicial adicional com glicocorticoides. Como exemplo: o estudo RAISE (ensaio clínico randomizado, controlado para avaliação de imunoglobulina mais esteroide para doença de Kawasaki), que examinou a adição de glicocorticoides ao esquema inicial, definiu crianças com DK como de alto risco para resistência à IGIV se elas tivessem um escore de Kobayashi  $\geq 5$ <sup>6</sup>. Fatores de risco adicionais para não responsividade à terapia inicial com IGIV, identificados em estudos retrospectivos, incluem episódios recorrentes de DK<sup>5</sup>; sexo masculino, alanina aminotransferase (ALT) elevada e baixa albumina sérica.

As crianças não japonesas também correm maior risco de não responder à terapia inicial apenas com IGIV, quando cumprem os escores de risco (como o escore de Kobayashi), mas esses escores têm baixa sensibilidade e valor preditivo negativo pobre fora do Japão<sup>7</sup>. É importante ressaltar, no entanto, que ainda não há dados disponíveis demonstrando que tal extrapolação na terapia inicial combinada é válida<sup>1</sup>.

of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135:e927.

2 - Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int* 2005; 47:232.

3 - Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; : CD004000.

4 - McCrindle BW, Li JS, Minich LL, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007; 116:174.

5 - Uehara R, Belay ED, Maddox RA, et al. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:155.

6 - Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006; 113:2606.

7 - Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr* 2011; 158:831.

1 - Serviço de Pediatria do HSI.  
Endereço para correspondência:  
danielaladeia@hotmail.com

**Tabela 2 - SCORE DE KOBAYACHE**

• Sódio $\leq$ / L (133mmol 2 pontos)
• Aspartato aminotransferase (AST) $\geq$ 100 int. unidades / L ( 2 pontos)
• Proteína C-reativa (PCR) $\geq$ 10 mg / dL (1 ponto)
• Neutrófilos $\geq$ 80% do diferencial da contagem de leucócitos (WBC) (2 pontos)
• Contagem de plaquetas $\leq$ 300.000 / mm (1 ponto)
• Diagnóstico precoce, com tratamento inicial antes ou no quarto dia da doença (2 pontos)
• Idade $\leq$ 12 meses (1 ponto)

## REFERÊNCIAS

1 - McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management

