



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Doença de Kawasaki

Caso Clínico de Doença de Kawasaki

Maria Margarida Fernandes Serôdio

MARÇO'17



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Doença de Kawasaki

Caso Clínico de Doença de Kawasaki

Maria Margarida Fernandes Serôdio

Orientado por:

Dr. Manuel Vicente Lopes Primo

MARÇO'17

RESUMO

A doença de Kawasaki é uma vasculite sistêmica aguda e auto-limitada. No mundo desenvolvido, trata-se da principal causa de doença cardíaca adquirida em idade pediátrica. A etiologia da doença permanece desconhecida. O processo vasculítico afecta sobretudo as artérias de médio calibre com especial preponderância para as artérias coronária, sendo a este nível que se desenvolvem as principais complicações da doença, nomeadamente aneurismas coronários. As manifestações clínicas são a base do diagnóstico de doença de Kawasaki. Não obstante, a avaliação analítica e o ecocardiograma, quando alterado, podem auxiliar no diagnóstico, particularmente em casos com uma apresentação clínica incompleta. A administração de imunoglobulina humana intravenosa e aspirina, nos primeiros 10 dias desde o início da febre, reduz a taxa de aneurismas coronários de 25% para 5%. A doença de Kawasaki é na maioria dos casos uma doença autolimitada e o diagnóstico e tratamento atempados parecem essenciais na prevenção de aneurismas coronários.

Neste texto reportamos o caso de uma criança de 8 anos do sexo masculino com febre persistente, síndrome muco-cutâneo, artralguas, linfadenopatias e hepatoesplenomegalia. A avaliação laboratorial era compatível com inflamação sistêmica e o ecocardiograma revelou aneurismas coronários gigantes. O diagnóstico de doença de Kawasaki foi colocado ao 13º dia do início do quadro febril e o doente foi tratado com imunoglobulina humana intravenosa e aspirina. Contudo, o doente foi refractário, com persistência do quadro febril. A doença foi controlada após instituição de corticoterapia sistêmica.

As opções terapêuticas para os casos de doença de Kawasaki refractária a imunoglobulina humana e aspirina continuam a ser limitadas e baseiam-se sobretudo na corticoterapia sistêmica, que acarreta efeitos secundários não desprezíveis em idade pediátrica. Desta forma, novas opções terapêuticas são essenciais para estes casos. Vários estudos envolvendo novas opções terapêuticas como infliximab (anti-TNF α) e anakinra (anti-IL1) estão em desenvolvimento para o tratamento da doença de Kawasaki refratária.

Palavras-chave: Doença de Kawasaki, aneurismas coronários, imunoglobulina humana, Doença de Kawasaki refractária.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ABSTRACT

Kawasaki Disease is an acute, self-limited systemic vasculitis. In developed countries, it is the first cause of acquired heart disease in pediatric patients. The etiology remains unknown. The vasculitis involves mainly medium-sized arteries with predilection for coronary arteries, where most complications of the disease take place, namely coronary aneurysms. The diagnosis of Kawasaki Disease is based upon typical clinical findings. However, blood tests and echocardiography, when revealing coronary aneurysms, may aid in the diagnosis. The use of aspirin and intravenous human immunoglobulin in the first 10 days of fever reduces the appearance of coronary aneurysms from 25 to 5%. In most cases, Kawasaki disease is a self-limited process. Early diagnosis and treatment seem essential in the prevention of coronary aneurysms.

We report the case of a 8-year old children that presented with persistente fever, muco-cutaneous symptoms, arthralgia, lymphadenopathy and hepatosplenomegaly. Blood test showed systemic inflammatory response and echocardiography revealed giant coronary aneurysms. The diagnosis was made at thirteenth day of fever and the patient was treated with intravenous human immunoglobulin and aspirin. However, the patient was refractory to treatment with persistence of fever. The disease was controlled after institution of systemic corticosteroid therapy.

There are few therapies for refractory cases of Kawasaki Disease. Frequently, the treatment is based on systemic corticosteroids, which have considerable side effects in pediatric patients. Therefore, new drugs are needed for the treatment of these patients. Some studies concerning *infliximab* (anti-TNF α) and *anakinra* (anti-IL1) for the treatment of refractory Kawasaki Disease are under development.

Key words: Kawasaki Disease, coronary aneurysms, human immunoglobulin, Refractory Kawasaki Disease.

The Final Paper expresses the opinion of the author and not of FML.

ÍNDICE

| | |
|------------------------------|----|
| INTRODUÇÃO | 4 |
| EPIDEMIOLOGIA..... | 4 |
| ETIOLOGIA..... | 4 |
| FISIOPATOLOGIA | 6 |
| MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS | 7 |
| DIAGNÓSTICO..... | 9 |
| DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL..... | 10 |
| TRATAMENTO..... | 11 |
| PROGNÓSTICO | 14 |
| CASO CLÍNICO | 15 |
| DISCUSSÃO | 18 |
| AGRADECIMENTOS..... | 21 |
| BIBLIOGRAFIA | 22 |
| ANEXOS..... | 25 |

INTRODUÇÃO

A doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistémica aguda, auto-limitada, que afecta principalmente o sistema vascular arterial de pequeno e médio calibre. Ocorre mais frequentemente em crianças do sexo masculino e cerca de 80% dos doentes tem menos de 5 anos de idade, podendo ocorrer até à adolescência (1).

Como complicação mais grave, apresenta as alterações das artérias coronárias, incluindo formação de aneurismas, doença cardíaca isquémica e/ou enfarte do miocárdio, sendo a principal causa de doença cardíaca adquirida do grupo etário pediátrico, nos países desenvolvidos.

A doença foi descrita pela primeira vez em 1967 por *Tomisaku Kawasaki* (2) que a designou como síndrome “muco-cutâneo-ocular”, após compilação dos primeiros 50 casos clínicos ocorridos no período entre 1961 e 1967. Em 1976, *Melish* relatou o primeiro caso de DK nos Estados Unidos da América (EUA).

EPIDEMIOLOGIA

A DK foi detectada em todos os continentes e etnias, sendo que a sua incidência varia bastante entre populações e área geográfica. Os dados mais recentes mostram uma incidência diferente entre o Ocidente (América do Norte, Austrália e Europa) e a Ásia Oriental (Japão, Taiwan e Coreia). No Ocidente, a incidência varia entre os 4 a 25 casos por 100.000 crianças com menos de 5 anos (3), verificando-se uma estabilização destes valores, na última década. Contrariamente, a incidência nos países da Ásia Oriental continua a aumentar, sendo 10 a 20 vezes superior à dos EUA e Europa. O Japão é o país com maior incidência (265 casos por 100.000 crianças com menos de 5 anos) (4), seguido pela Coreia (134 casos por 100.000 crianças com menos de 5 anos) e Taiwan (83 casos por 100.000 crianças com menos de 5 anos) (3).

ETIOLOGIA

A etiologia da DK é actualmente desconhecida, apesar de terem decorrido mais de 50 anos desde a sua primeira descrição. As características clínicas e epidemiológicas da doença sugerem que a etiopatogenia resulte da exposição de um indivíduo geneticamente susceptível a um agente infeccioso e/ou ambiental.

As variações étnicas e geográficas na incidência da doença sugerem um importante contributo genético na susceptibilidade a esta patologia (1,2). Como exemplo, observa-se nos Americanos de ascendência japonesa no Hawaí uma incidência semelhante à observada na população do Japão (mais de 200 casos em 100.000 crianças com menos de 5 anos) (5).

Vários estudos identificaram alguns genes envolvidos na susceptibilidade da DK, nomeadamente polimorfismos nas vias de sinalização do cálcio (ITPKC, CASP3 e ORAI1) e na via de sinalização do *transforming growth factor beta*.

A *inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C (ITPKC)*, uma ubiquitina presente nas células da imunidade inata e adaptativa e nas células endoteliais, juntamente com a *caspase-3 (CASP3)* e o *calcium release-activated calcium channel protein 1 (ORAI1)*, regulam a via do *calcium/nuclear factor of activated T cells (NFAT)*, envolvida na patogénese da DK. A via de sinalização do *transforming growth factor beta (TGF-β)* tem um papel na inflamação e *remodeling* vasculares e, alterações nesta via, estão associadas com um maior risco de formação de aneurismas (6).

Alguns dados epidemiológicos sugerem uma etiologia infecciosa. Por um lado, a idade precoce das crianças afectadas pode indiciar que a doença é causada por um agente ao qual a população se torna posteriormente imune. Por outro, alguns microorganismos têm sido identificados concomitantemente em doentes com DK como *herpes vírus, rotavirus, vírus de Epstein-Barr e influenza*. Além disso, estudos citológicos demonstraram a presença de corpos de inclusão citoplasmáticos contendo partículas *virus-like* no epitélio brônquico de doentes com DK (7). No entanto, até hoje, ainda não foi possível isolar um agente infeccioso específico como causador da doença.

Assim, alguns autores sugerem o papel de agentes ambientais na etiopatogenia da DK, tal como descrito por Rodo et al. que sugere que o agente causador da doença é transportado por ventos troposféricos com origem nas províncias do nordeste da China. Tal poderia explicar a sazonalidade da DK no Japão, no Hawai e no sul da Califórnia (8).

Actualmente continua a não existir prova de um agente etiológico isolado na DK. Tal corrobora a hipótese de que a DK é resultante de um processo inflamatório imuno-mediado a nível vascular, num sujeito geneticamente susceptível, após contacto com uma variedade de agentes predisponentes (9).

FISIOPATOLOGIA

A DK induz no hospedeiro um processo inflamatório sistémico, cujo principal alvo são as artérias musculares de médio calibre, particularmente as artérias coronárias. A activação imunológica maciça característica da doença é traduzida nos achados clássicos de inflamação sistémica. A inflamação sistémica progride para inflamação local e persistência da resposta inflamatória nas artérias coronárias, levando a lesões na parede vascular e formação de aneurismas.

A resposta imuno-mediada na fase aguda da doença envolve a activação do sistema imunitário inato e adaptativo.

Na fase inicial do processo vasculítico, o infiltrado inflamatório na parede vascular é predominantemente constituído por neutrófilos. A activação neutrofílica é responsável pela libertação de elastase que degrada a matriz extra-celular e induz necrose das células da parede vascular. Os produtos de degradação celular são responsáveis pela activação de células dendríticas e macrófagos. A activação de macrófagos, que invadem a parede vascular, origina a fase sub-aguda da inflamação com recrutamento de linfócitos T CD8 + e T CD4+. A população de linfócitos T CD4+ apresenta uma diferenciação de predomínio Th1/Th17, que origina a produção de citocinas pró-inflamatórias como Interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e interferão gama (IFN- γ) (1,9).

Estudos anatomopatológicos das artérias coronárias de doentes com DK descrevem três processos de vasculopatia arterial: arterite necrotizante, vasculite subaguda e/ou crónica e proliferação luminal de miofibroblastos (PLM) (10). A arterite aguda é caracterizada pela invasão neutrofílica dos vasos. Pode estar associada a uma dilatação arterial com manutenção da morfologia da mesma, até a uma necrose extensa de todas as camadas da parede vascular. Neste estadio, as elastases desempenham um importante papel na destruição da lâmina elástica interna e externa, o que contribui para a formação de aneurismas. A vasculite subaguda surge semanas após o início do quadro febril, permanecendo detectável meses ou anos após, e está intimamente relacionada com a PLM. Nesta fase, o infiltrado inflamatório é predominantemente linfocitário e tem origem na adventícia. Este processo é mediado pelo TGF- β , envolvendo miofibroblastos com origem nas células do músculo liso da média, e podendo originar estenose arterial e consequente isquémia miocárdica (1).

Se ocorrer o aparecimento de aneurismas das artérias coronárias (AAC), estes evoluem dinamicamente ao longo do tempo, aumentando de tamanho nos primeiros meses de doença. A regressão ocorre normalmente num período de dois anos após o início da doença, enquanto o processo de estenose pode progredir por vários anos.

A regressão para um diâmetro luminal interno normal é frequente em crianças com aneurismas pequenos a moderados; contudo, também tem sido descrito a possibilidade de um espessamento tardio miointimal das paredes das artérias coronárias, diminuindo o fluxo sanguíneo ao miocárdio (1).

Nos segmentos arteriais afectados por aneurismas gigantes, a PLM, assim como a trombose mural em camadas, reduzem o lúmen vascular, podendo levar à estenose progressiva das artérias coronárias, particularmente na entrada e saída do aneurisma (ver figura 1, em anexo).

A baixa prevalência de isquémia miocárdica em crianças com aneurismas e trombose, pode resultar da neoangiogénese, rápida recanalização dos aneurismas trombosados e formação de rede colateral arterial. O enfarte agudo do miocárdio (EAM) ocorre mais frequentemente no primeiro ano após o início da doença, com risco particularmente aumentado entre a 2^a e 6^a semanas de doença, verificando-se uma diminuição do risco após 1 a 2 anos (1).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DK manifesta-se como um síndrome febril agudo. Os sinais clínicos não surgem simultaneamente, o que motiva a necessidade de uma avaliação clínica seriada.

A evolução da DK caracteriza-se em três fases clínicas.

- A fase aguda, uma a duas semanas após o início da doença. Caracteriza-se por febre elevada associada ou não a outros sinais clínicos como injeção conjuntival, eritema da mucosa oral, eritema e edema das extremidades, exantema polimorfo, adenopatias cervicais, irritabilidade, prostração, diarreia e disfunção hepática. A miocardite pode ocorrer nesta fase.

- A fase subaguda, dura geralmente até à 4^a semana após o início da doença, com resolução da febre, do exantema e adenopatias, podendo persistir a irritabilidade, conjuntivite e anorexia. Característico desta fase é a descamação periungueal, trombocitose e os aneurismas coronários.

- A fase de convalescença caracteriza-se pela ausência de sinais clínicos, mantendo-se elevados os parâmetros inflamatórios que subsistem 6 a 8 semanas após o início da doença.

A febre é tipicamente remitente, com picos superiores a 39/40°C, duração média de 11 dias, podendo atingir 3 a 4 semanas na ausência de tratamento. Com o início da terapêutica, a febre costuma resolver em 1 a 2 dias.

A conjuntivite bilateral, bulbar, não exsudativa e indolor, aparece pouco depois do início da febre.

O exantema polimorfo, sem vesículas ou pústulas, cuja forma mais comum é de *rash* maculo-papular, surge nos primeiros 5 dias de febre de forma generalizada, envolvendo o tronco, as extremidades e a região perineal; pode ser do tipo escarlatiniforme, eritrodermia ou eritema multiforme,

As alterações dos lábios e mucosa oral incluem: lábios eritematosos, secos e fissurados, língua de framboesa e eritema difuso da orofaringe.

As alterações das extremidades apresentam-se inicialmente, na fase aguda da doença, como eritema e edema duro das mãos e dos pés. A descamação periungueal dos dedos surge numa fase mais tardia, 2 a 3 semanas após o início da febre.

A(s) adenomegalia(s) cervical(ais), normalmente unilaterais e no triângulo cervical anterior, têm um diâmetro $\geq 1,5\text{cm}$, sendo o critério menos frequentemente observado.

Em lactentes, febre elevada sem foco, irritabilidade ou prostração podem ser os únicos sinais clínicos presentes.

Uma forma de apresentação rara da DK é o choque cardiogénico caracterizado por disfunção cardíaca com envolvimento sistémico.

As sequelas major da DK caracterizam-se pelo envolvimento do sistema arterial coronário. No entanto, outras alterações estruturais e ou funcionais cardíacas podem ocorrer, derivadas do processo inflamatório, atingindo o pericardio, miocárdio, endocárdio e válvulas cardíacas (apresentações de pericardite, miocardite, valvulite e regurgitação valvular *de novo*).

DIAGNÓSTICO

Não existe um sinal ou sintoma patognomônico nem um teste específico para a DK.

A história clínica e exame objectivo são essenciais para o diagnóstico. Este baseia-se em critérios clínicos bem definidos (*Guidelines da American Heart Association de 2004*) que requerem a presença de febre com pelo menos cinco dias de evolução associada a quatro dos cinco critérios clássicos da DK (ver tabela 2, em anexo). Contudo, uma pequena percentagem de doentes com DK não reúne todos os critérios. O diagnóstico de DK incompleta é feito em doentes pediátricos que não apresentam a totalidade dos critérios clínicos clássicos. Tem uma maior prevalência em lactentes e deve ser considerada nas crianças com febre sem foco, com pelo menos cinco dias de evolução, associada a 2-3 sinais clássicos da DK. Testes laboratoriais e alterações ecocardiográficas podem ajudar ao diagnóstico.

A forma atípica da DK é uma entidade clínica diferente da DK incompleta. Apresenta-se com sinais e sintomas não observados na DK clássica, tais como: paralisia facial unilateral transitória, surdez neurosensorial transitória para altas frequências, hepatomegália com icterícia, distensão biliar alitiásica; menos frequentemente têm sido descritos edema testicular, nódulos pulmonares, derrame pulmonar e síndrome hemofagocítico (2).

Os parâmetros laboratoriais que suportam o diagnóstico de DK estão listados na tabela 2 (em anexo) e incluem anemia, leucocitose, hipoalbuminemia, trombocitose após 7 dias de doença, elevação da alanina amino transferase (ALT) e piúria estéril. A anemia surge normalmente em doentes com uma duração prolongada do processo inflamatório. Cerca de 50% dos doentes tem uma leucocitose superior a $15.000/\text{mm}^3$. A elevação dos parâmetros de fase aguda, velocidade de sedimentação (VS) e proteína C-reactiva (PCR) está quase sempre presente, podendo haver uma discordância VS/PCR. A trombocitose superior a $500.000/\text{mm}^3$ é um sinal característico na fase sub-aguda, surgindo na 2ª semana de doença e regredindo paulatinamente entre a 4ª e 8ª semana. A elevação da ALT, ligeira a moderada, ocorre em menos de 40% dos doentes. A hipoalbuminemia ($\leq 3,0 \text{ mg/dl}$) está associada a casos mais graves e prolongados de DK. A piúria estéril está presente em aproximadamente 1/3 dos doentes.

O ecocardiograma é o exame de imagiologia mais importante na fase aguda da doença e de importância diagnóstica relevante quando alterado. Segundo a literatura médica japonesa, o aneurisma é definido pelas dimensões do seu lúmen interno: pequeno se inferior a 4mm, médio entre 4mm a 8mm e gigante quando superior a 8mm. Nas normas norte-americanas, as dimensões estão normalizadas para a área da superfície corporal e são expressas de forma *standard* em unidades de desvio padrão: pequeno se z-score ≥ 2.5 e < 5 , médio se z-score ≥ 5 e < 10 e gigante se z-score ≥ 10 ou diâmetro superior a 8mm. O ecocardiograma pode também evidenciar dilatação transitória do ventrículo esquerdo, disfunção ventricular, regurgitação valvular (especialmente mitral) e derrame pericárdico.

Ecocardiograma normal na primeira semana de doença não exclui o diagnóstico de DK, nem a possibilidade de desenvolver AAC. Assim, este exame deve ser repetido entre a 1ª e 2ª semana de doença e a 4ª e 6ª semana após tratamento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da DK na fase inicial é difícil, porque muitas das doenças prevalentes na idade pediátrica manifestam-se como um síndrome febril mucocutâneo ou exantemático. Tal facto pode dificultar o diagnóstico e atrasar o início da terapêutica. Contudo, o quadro febril com mais de 5 dias de evolução restringe o diagnóstico diferencial e o ecocardiograma, quando alterado, torna-se essencial para o diagnóstico. A DK faz diagnóstico diferencial com doenças infecciosas (escarlatina, mononucleose infecciosa, adenite cervical bacteriana, abscesso retrofaríngeo e infecção por VIH) ou não infecciosas (artrite juvenil idiopática sistémica, sarcoidose, lúpus eritematoso sistémico e neoplasias hematológicas).

A forma incompleta de apresentação da DK constitui, provavelmente, o diagnóstico diferencial mais difícil.

TRATAMENTO

Estudos realizados nos anos 80 demonstraram que a administração de uma dose elevada de imunoglobulina intravenosa (IGIV) e aspirina (AAS), nos primeiros 10 dias de doença, reduz a taxa de aneurismas coronários (AAC) de 25% para 5%. O mecanismo de acção permanece desconhecido, mas o efeito anti-inflamatório sistémico, provavelmente, inibe a evolução da DK e previne o desenvolvimento das anomalias coronárias.

A IGIV deve ser dada como tratamento inicial, numa dose única de 2g/kg, em todos os doentes nos primeiros 10 dias de doença ou depois do 10º dia em crianças com febre persistente, elevação dos parâmetros inflamatórios (VS e PCR) ou presença de alterações nas artérias coronárias. A administração anterior ao 5º dia de doença aumenta a probabilidade da necessidade de segunda administração.

Vacinas vivas, particularmente a do sarampo e varicela, devem ser proteladas por 11 meses após o tratamento com IGIV. As crianças com alto risco de exposição podem ser vacinadas mais cedo, mas requerem re-imunização 11 meses após administração de IGIV.

A administração concomitante de aspirina em alta dose, 80-100 mg/kg/dia dividida em cada 6 horas, com a IGIV, durante a fase aguda da doença, parece ter um efeito anti-inflamatório adicional. No entanto, a aspirina, só por si, não diminui a frequência do desenvolvimento de alterações coronárias. A duração da terapia em alta dose varia de acordo com as instituições. Em comum, todas os protocolos exigem 48h a 72h de apirexia para parar o regime posológico de aspirina em alta dose.

Interrompida a aspirina em alta dose, inicia-se a aspirina em baixa dose (3 a 5 mg/kg/dia). Nesta dose tem efeito antiagregante plaquetário, prevenindo possíveis complicações das alterações coronárias da DK. Deve ser feita avaliação seriada ecocardiográfica até 4 a 8 semanas após o início da DK. Se nesta data não houver alterações das coronárias, nem trombocitose e os parâmetros inflamatórios tiverem normalizado, a aspirina é interrompida. Se persistirem ou se evidenciarem alterações das coronárias, a aspirina será continuada indefinidamente (1,2).

O ibuprofeno não deve ser administrado com aspirina porque antagoniza o seu efeito antiagregante plaquetário.

De salientar que as crianças em regime terapêutico com aspirina têm maior risco de síndrome de Reye, particularmente durante uma infecção por *varicela* ou *influenza*.

Esta síndrome tem sido referenciado em crianças com DK medicadas com aspirina em alta dose, contudo em baixa dose não está provado aumento de risco.

Doentes com aneurismas gigantes, cujo risco de trombose é superior, têm mostrado melhores resultados com terapia anticoagulante (varfarina ou heparina de baixo peso molecular) e antiplaquetária. A dupla anti-agregação (aspirina e clopidogrel, por exemplo) tem sido administrada em doentes com aneurismas de tamanho médio (z-score ≥ 5 e < 10) (1,2).

Doença de Kawasaki Refractária

A maioria dos doentes com DK têm uma rápida melhoria clínica, ficando apiréticos após uma única infusão de IGIV. No entanto, cerca de 13% (2) dos doentes com DK mantêm febre persistente nas 36-48h após administração da primeira dose de IGIV, tendo risco aumentado de desenvolver AAC. Nestes casos considera-se que a IGIV não conseguiu interromper o processo inflamatório da DK e deve-se proceder a reavaliação clínica com relevância para o diagnóstico diferencial.

Os doentes refractários têm indicação para uma segunda dose de IGIV (2g/kg).

Às crianças com DK refractária que receberam pelo menos 2 doses de IGIV, tem sido associada metilprednisolona intravenosa (MPIV) 30mg/kg/dia, durante 1 a 3 dias. A associação de corticoterapia ao regime inicial da DK não é consensual, na actualidade.

Também o infliximab, anticorpo monoclonal humano, anti-factor de necrose tumoral TNF- α , pode ser administrado na DK refractária. A posologia mais usada é 5 mg/kg. Um estudo recente em doentes refractários mostrou que o tratamento com infliximab estava associado a menor duração da febre e do tempo de hospitalização, comparado com o retratamento com IGIV. No entanto, os *outcomes* coronários foram semelhantes entre grupos (11). Actualmente não há indicação para associar infliximab ao regime inicial na DK não complicada.

A ciclosporina A (CsA), um inibidor da calcineurina e a ciclofosfamida, um agente alquilante, normalmente em conjunto com corticoterapia, estão reservadas para doentes com progressão grave dos aneurismas, refractários a outra terapêutica (1).

Tratamento a longo-prazo

Doentes com dilatação coronária ($z\text{-score} \geq 2$) devem ser seguidos com ecocardiogramas seriados, pelo menos duas vezes por semana, até as dimensões das artérias coronárias estabilizarem. As crianças com menos de 6 meses podem requerer ecocardiogramas mais frequentes, devido ao elevado risco de desenvolver aneurismas. No caso de aneurismas gigantes, aconselha-se controlo ecocardiográfico seriado nos primeiros 3 meses de doença, mesmo depois das dimensões dos aneurismas estabilizarem, devido ao maior risco destes doentes para a ocorrência de trombose. Deve ainda realizar-se anticoagulação e antiagregação plaquetária, como já referido. Em doentes de alto risco, os β -bloqueantes são frequentemente usados e, alguns especialistas acreditam que as estatinas são benéficas pelos seus efeitos pleiotrópicos. Quanto aos doentes sem dilatação coronária evidenciada por ecocardiograma, durante as primeiras semanas de doença, parecem apresentar um bom prognóstico sem risco cardiovascular acrescido na vida adulta.

Doentes com AAC documentados em qualquer fase da doença ($z\text{-score} \geq 2,5$) requerem vigilância cardiológica contínua, ao longo da vida. No caso de AAC persistentes existe maior risco de estenose coronária progressiva ou mesmo oclusão arterial e isquémia miocárdica.

Os exames complementares devem evitar, sempre que possível, a exposição a radiação ionizante. Com o crescimento das crianças e espessamento da parede torácica, a ecocardiografia vai perdendo acuidade e, por este motivo, outros exames de imagiologia estão mais indicados, como a angioTAC e angioRM. No género feminino não há contra-indicação para a gestação.

A revascularização coronária é considerada quando existem sintomas de angina ou evidência de isquémia induzida nas provas de esforço.

O transplante cardíaco está reservado para casos de miocardiopatia isquémica terminal.

Todos os doentes devem ser aconselhados a não praticar um estilo de vida sedentário. As recomendações para a prática de exercício físico (com ou sem restrições) variam consoante a presença de aneurismas (dimensão, único ou múltiplos, com ou sem obstrução) e os resultados nas provas de esforço anuais ou bianuais (sintomas de angina, isquémia induzida por esforço ou arritmias).

Aconselhamento e monitorização dos factores de risco cardiovasculares são medidas úteis na prevenção da aterosclerose. (Ver figura 2, em anexo).

PROGNÓSTICO

Na actualidade, a maioria das crianças tratadas com IGIV na fase aguda da doença nunca desenvolvem alterações vasculares coronárias. No entanto, sabemos que a mortalidade e morbidade associadas com a DK ocorre em doentes com aneurismas gigantes.

Estão descritos factores de risco para o desenvolvimento de aneurismas das artérias coronárias: variações demográficas; gravidade da vasculite aquando da apresentação da DK; sexo masculino (mesmo ajustando à maior incidência da doença nos rapazes); lactentes com idade inferior a 6 meses e crianças com idade superior a 8 anos; análises laboratoriais sugestivas de inflamação sistémica grave (proteína C-reativa aumentada, anemia, trombocitose); resistência terapêutica à IGIV (1).

Doentes com aneurismas coronárias de pequenas dimensões, na apresentação da doença, têm menor risco de desenvolver AAC.

Um estudo multicêntrico recente, com 245 japoneses com aneurismas gigantes (Tsuda et al.), mostrou uma taxa de sobrevivência de 90% aos 30 anos, com pior prognóstico para os doentes com envolvimento coronário bilateral (87%) *versus* unilateral (96%). A taxa livre de eventos cardíacos, aos 30 anos, foi de apenas 36%, novamente com piores resultados nos doentes com envolvimento bilateral (21%) *versus* unilateral (59%), e 26% dos doentes sofreu, pelo menos, um enfarte agudo do miocárdio (12).

CASO CLÍNICO

Criança, sexo masculino, 8 anos de idade, previamente saudável até ao dia 3 de Janeiro de 2003. Nesta data iniciou quadro de febre, vômitos e diarreia, tendo sido medicado com cotrimoxazol. Após a segunda toma, surgiu um *rash* generalizado, não pruriginoso, pelo que recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital Particular de Almada. Foi feita avaliação analítica, destacando-se:

Hemoglobina - 13.1 g/dl; Leucócitos - 7 230/mm³; Neutrófilos – 70.2%; Linfócitos - 14.5%; Monócitos - 12,1%; Plaquetas - 211 000/mm³; PCR – 0.5 mg/dl; pesquisa de Monospot positivo. Foi feito o diagnóstico de mononucleose infecciosa tendo, por esse motivo, parado antibiótico.

Registou-se melhoria clínica com remissão dos sintomas gastrointestinais e do *rash* cutâneo ao fim de 24h. A febre, contudo, manteve-se progressivamente para valores mais elevados.

Três dias depois (06/01/2003) por manter febre, repetiu a avaliação analítica que foi sobreponível à anterior, mas com serologia para vírus *Epstein-Barr* negativa.

Dois dias depois, associaram-se artralguas das grandes articulações, hiperémia conjuntival bilateral e prostração. Iniciou terapêutica com eritromicina, que fez durante 8 dias, sem que houvesse remissão da sintomatologia, pelo que recorreu à Urgência Pediátrica do Hospital Garcia de Orta, ao 13º dia de doença (16/01/2003).

À admissão, apresentava sensação de doença, prostração, palidez da pele e mucosas; língua de framboesa; hiperémia conjuntival bulbar bilateral; adenopatias cervicais, com cerca de 5 cm de diâmetro transversal, consistência mole e móveis. Eupneico, auscultação pulmonar sem alterações. Pulso rítmico, regular e amplo com frequência cardíaca de 88 bpm. Auscultação cardíaca com sopro sistólico apical, grau II/VI. Bordo hepático palpável 4 cm abaixo do rebordo costal direito e baço palpável 2 cm abaixo do rebordo costal esquerdo. Articulações sem sinais inflamatórios.

Analiticamente, destacava-se: anemia normocítica normocrômica, leucocitose, trombocitose, elevação da PCR e VS e hipoalbuminémia (tabela 1).

A telerradiografia de tórax não apresentava alterações pleuroparenquimatosas; o relatório da ecografia abdominal descrevia uma hepatoesplenomegália ligeira.

Foi efetuado ecocardiograma transtorácico cujo relatório descrevia dupla concordância aurículo-ventricular e ventriculo-auricular; cavidades cardíacas de dimensões normais; função sistólica global do ventrículo esquerdo conservada; fracção de encurtamento de 25.4%; sem lesões nem disfunções valvulares; aneurisma gigante da raiz da artéria coronária esquerda e dilatação/ectasia fusiforme da artéria coronária direita; ausência de derrame pericárdico (ver figura 3, em anexo). Electrocardiograma sem alterações.

Foi internado com o diagnóstico de Doença de Kawasaki complicado de aneurismas gigantes.

Iniciou imunoglobulina intravenosa (IGIV), na dose de 2 g/Kg, em administração única, associada a aspirina (AAS), na dose de 100 mg/Kg/dia, juntamente com terapêutica analgésica, se necessária (paracetamol).

Como não se verificou resposta clínica nas 36-48h seguintes, admitiu-se o diagnóstico de doença de Kawasaki refractária e fez segunda administração de IGIV ao 5º dia após a 1ª administração.

Apesar da 2ª administração de IGIV, o doente manteve febre elevada, prostração marcada e artralguas intensas, com agravamento dos parâmetros analíticos, nomeadamente, descida da hemoglobina, aumento da trombocitose e agravamento da hipoalbuminémia (tabela 1).

Iniciou corticoterapia, metilprednisolona intravenosa (MPIV), 3 pulsos em dias sucessivos, na dose de 30 mg/Kg/dia. Após a primeira administração (29/01/2003), ficou apirético, havendo remissão do quadro algico e aumento do grau de actividade diária. Apesar desta melhoria clínica, registou-se agravamento laboratorial, incluindo aumento da trombocitose (plaquetas $1\ 161\ 000/\text{mm}^3$) e elevação da ALT para 119 UI/L.

Manteve apirexia nas 72h correspondentes aos três dias do esquema de MPIV, tendo havido recorrência da febre, após o ciclo ter terminado.

Ao 28º dia de doença (31/01/2003) o ecocardiograma mostrava ventrículo esquerdo dilatado mas com função sistólica global conservada; insuficiência mitral e tricúspide ligeiras; aneurismas gigantes na raiz da artéria coronária esquerda, descendente anterior e raiz da artéria coronária direita; pericárdio hiperecogénico e derrame pericárdico sem significado hemodinâmico (ver figura 3, em anexo).

Iniciou novo pulso de metilprednisolona (MPIV) associado a prednisolona oral na dose de 2 mg/Kg/dia. Desde então ficou apirético e evolução clínica favorável.

Após 3 dias de apirexia, manteve-se clinicamente estável, inclusive sem queixas álgicas. Verificou-se regressão das adenopatias cervicais, diminuição da hepatomegália e ausência de esplenomegália. Ao contrário da evolução clínica favorável, a normalização laboratorial apenas se observou cerca de 3 meses após o início da doença (tabela 1).

À data da alta clínica (05/02/2003), indicação para manter terapêutica com aspirina (5mg/kg/dia) e prednisolona oral (2 mg/Kg/dia) durante 10 dias, com desmame posterior durante 6 semanas.

Seguimento ambulatorio em consulta de Pediatria Geral e Cardiologia Pediátrica, com indicação de angiografia coronária após 6 meses de doença.

Foi respeitada a escolha feita pelos pais do centro de referência de Cardiologia Pediátrica em Lisboa.

Desde então todo o seguimento foi feito no referido centro.

| Dia de internamento (D) | D0 | D4 | D8 | D14 | D18 | 7 semanas após alta |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------|
| Análises/data | <i>16/01/03</i> | <i>20/01/03</i> | <i>24/01/03</i> | <i>30/01/03</i> | <i>03/02/03</i> | <i>27/03/03</i> |
| Hemoglobina (g/dl) | 10.1 | 8.7 | 7.1 | 7.4 | 7.7 | 12.1 |
| Leucócitos/mm ³ | 18 400 | 16 750 | 14 500 | 18 600 | 19 300 | 11 500 |
| Plaquetas/mm ³ | 737 000 | 695 000 | 844 000 | 1 161 000 | 863 000 | 482 000 |
| PCR (mg/dl) | 22.6 | 30.1 | 24.5 | 21.6 | 14.2 | 3.3 |
| VS (mm/1 ^a h) | >140 | >140 | >140 | >140 | 128 | 55 |
| ALT (UI/L) | 14 | | 26 | 119 | 53 | 16 |
| Albumina (g/dl) | 2 | | 1.42 | 1.76 | 1.93 | |

Tabela 1 - Evolução analítica do doente apresentado.

DISCUSSÃO

A DK ocorre com maior frequência no sexo masculino e afecta preponderantemente crianças com idade inferior a 5 anos, podendo, no entanto, manifestar-se mais tardiamente, como neste caso, numa criança com 8 anos de idade. Tanto o sexo masculino, como a idade superior a 8 anos são factores de risco para o desenvolvimento de AAC. A criança apresentava também envolvimento sistémico (febre elevada, prostração, hepatoesplenomegália, artralgias), bem como avaliação laboratorial sugestiva de inflamação sistémica grave com PCR e VS elevadas, anemia com valores de hemoglobina que atingiram 7,1 g/dl, trombocitose (plaquetas $1\ 161\ 000/\text{mm}^3$) leucocitose e hipoalbuminémia – ambos factores de risco para AAC.

O doente cumpria os critérios clínicos clássicos para DK (só não manifestou alterações das extremidades). As manifestações não surgiram simultaneamente, tal como é característico.

Efectivamente, na apresentação inicial do síndrome febril o diagnóstico diferencial é amplo, podendo atrasar o diagnóstico e início da terapêutica. Neste caso, o doente teve como primeiro diagnóstico clínico gastroenterite aguda e posteriormente, mononucleose infecciosa.

O diagnóstico de DK foi colocado 13 dias após o início da doença.

Após a apresentação inicial, instala-se um síndrome febril inflamatório sistémico. Excluindo algumas causas infecciosas frequentes (com exames culturais que foram negativos) existem alguns diagnósticos diferenciais a considerar perante este caso.

Em primeiro lugar, o quadro poderia enquadrar-se numa artrite idiopática juvenil sistémica (AIJS), cujas manifestações clínicas e achados laboratoriais, na fase inicial da doença, são semelhantes aos da DK, nomeadamente, febre prolongada, mal-estar, artrite, *rash* exantemático, adenopatias, anemia inflamatória, trombocitose e aumento dos parâmetros inflamatórios. A favor da DK temos um *rash* fixo e não intermitente (típico da AIJS) e uma trombocitose que surge mais tardiamente, na 2ª semana de doença, e não logo na fase inicial como seria de esperar na AIJS. No entanto, o diagnóstico de AIJS deve ser considerado em casos refractários às infusões de IGIV, como o deste doente. De facto, os achados ecocardiográficos foram a chave do diagnóstico para este doente, permitindo fazer o diagnóstico diferencial entre uma vasculite e AIJS. Outro diagnóstico plausível seria o de lúpus eritematoso sistémico (LES) mas o doente não apresentava achados imunológicos, nem consumo de

complemento que seria previsível no surto lúpico desta gravidade, e a função renal foi sempre normal com sedimento inocente.

Este caso apresentou a evolução de uma DK refractária, apresentando o doente vários factores de risco para refractariedade ao tratamento. Em primeiro lugar, trata-se de uma criança do sexo masculino e com idade superior a 5 anos. Por outro lado, a terapêutica com IGIV e AAS não foi iniciada nos primeiros 10 dias de doença, como seria o ideal para a prevenção das anomalias coronárias que, neste caso, já estavam presentes aquando do diagnóstico. Além de se tratar de um caso refractário grave, os achados ecocardiográficos mostraram afecção de outras estruturas cardíacas e disfunção valvular.

Tratando-se de um caso refractário decidiu-se instituir corticoterapia sistémica como segunda linha terapêutica. Apesar deste caso ser prévio à publicação das *guidelines* actualmente em vigor, a actuação em caso de doença refractária preconiza, de facto, a segunda administração de IGIV associada a metilprednisolona IV 30mg/kg/dia, durante 1 a 3 dias, como foi feito. Mesmo com este esquema o doente não mostrou melhoria franca, tendo sido administrado, três dias depois, novo pulso de MPIV e iniciada prednisolona oral. A apirexia só foi conseguida após associação de corticoterapia dupla.

A administração de corticóides na DK tem sido objecto de vários estudos.

Em 2007, um estudo randomizado e controlado (Newburger et al.) mostrou que a administração de uma dose de metilprednisolona (MPIV) associada á dose inicial de IGIV não diminuía a prevalência de anomalias de artérias coronárias nem a duração da hospitalização (13). Um outro estudo efectuado no Japão (RAISE study) multicêntrico, prospectivo, randomizado, *open-label*, mostrou que a terapêutica combinada IGIV e prednisolona tinha efeitos superiores comparando com a administração isolada de IGIV, na prevenção das alterações coronárias. Neste estudo a gravidade da DK foi determinada pelo *Kobayashi Risk Score Scale*, que estabelece um valor preditivo >30% dos doentes com DK que não respondem ao tratamento inicial com IGIV (14). Entre os dois estudos houve diferenças quanto ao início e regime terapêutico com corticóides. No estudo RAISE, a terapêutica com corticóides iniciou-se em média 2 dias mais cedo que no trabalho de Newburger et al. A corticoterapia no estudo RAISE foi prednisolona 2 mg/kg dividida 3 vezes/dia durante 5 dias seguida de prednisolona oral 2mg/kg/dia até resolução da febre e diminuição dos marcadores inflamatórios. A duração média da corticoterapia neste estudo foi 21 dias,

bastante superior à corticoterapia no estudo de Newburger (MPIV 30mg/kg, dose única). O início mais precoce da IGIV associada à corticoterapia e o aumento da posologia e da duração desta, no estudo RAISE, associou-se a uma diminuição das alterações coronárias que pode resultar da interrupção precoce do processo vasculítico que conduz à remodelação e lesão vascular.

Como referido anteriormente, têm sido apresentadas novas opções terapêuticas no caso de DK refractária, particularmente, o infliximab e a ciclosporina A. Actualmente, outros agentes anti-inflamatórios são objecto de estudo, especialmente no contexto de DK com complicações coronárias. Este caso clínico alerta-nos para a necessidade de novos agentes efectivos em casos refractários e que sejam eficazes simultaneamente no controlo da inflamação sistémica e na prevenção da progressão das complicações.

O anakinra é um antagonista dos receptores da IL-1 (via envolvida na inflamação das coronárias) e tem sido usado em alguns casos de DK refractária. Um estudo fase I/IIa (ANAKID *trial*), a decorrer nos Estados Unidos, com doentes com DK com anomalias coronárias, pretende avaliar a segurança e tolerância deste fármaco na prevenção e atenuação da lesão coronária (15). Outro estudo em fase IIa (KAWAKINRA *trial*) está a ser desenvolvido na Europa, para estudar o uso de anakinra na DK refractária.

As propriedades anti-inflamatória, anti-oxidante e de protecção endotelial das estatinas têm sido consideradas benéficas no bloqueio da progressão das anomalias coronárias (16). Assim, estudos realizados com pravastatina demonstraram benefício na redução da inflamação (descida da PCR) e na melhoria da função endotelial (17). Um estudo de fase I/IIa está a avaliar a segurança, farmacocinética e a actividade da atorvastatina em doentes com anomalias coronárias.

De referir que, actualmente, a terapêutica anticoagulante está preconizada em casos com aneurimas gigantes, pelo menos até a resolução dos aneurismas.

Por fim, concluímos que o diagnóstico e o tratamento inicial com IGIV e AAS se mantêm inalterados desde 2004. Assim, estudos a decorrer com novos agentes para o tratamento da DK, principalmente nos casos refractários, podem guiar as opções terapêuticas no futuro.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço ao Dr. Manuel Primo pela sua orientação valiosa neste trabalho.

Em segundo lugar, agradeço à FMUL por ter sido a minha segunda casa durante os últimos seis anos e por me ter dado as ferramentas para construir o meu futuro profissional.

Desejo ainda agradecer à minha família, em particular aos meus pais, que me ensinaram a ser quem sou hoje e que sempre me apoiaram incondicionalmente, nomeadamente no meu percurso académico. Obrigada por existirem e serem os melhores do mundo. Ao meu irmão, que é um exemplo para mim, um agradecimento especial à sua paciência, à disponibilidade para me apoiar e incentivar em todas as fases da minha vida. Este trabalho não foi excepção – obrigada pela tua ajuda preciosa, mano. Aos meus avós, agradeço todos os mimos e reforços positivos, ao longo destes anos. A vossa sabedoria e experiência de vida sempre me marcaram e reflectem parte de mim. Ao meu avô Chico deixo um beijo com saudade e um “espero que te orgulhes da tua netinha”.

Ao meu namorado, um obrigada por compreender as muitas horas de estudo, as dificuldades e as inseguranças e por me fazer rir e motivar todos os dias.

A todos os meus amigos, da infância à faculdade, agradeço todos os momentos, todas as histórias que cresceram comigo. Vocês completam o meu mundo e tornam-no mais feliz.

Por último, dedico este trabalho à minha madrinha de Crisma, professora Carla, uma das pessoas mais marcantes na minha vida. Sei que ficaria orgulhosa da “sua Maggie”. Obrigada pelo seu testemunho de felicidade eterna.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Newburger, J., Takahashi, M. and Burns, J. (2016). Kawasaki Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(14), pp.1738-1749.
- 2 - Zhu, F. and Ang, J. (2016). The Clinical Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: a Review and Update. *Current Infectious Disease Reports*, 18(10).
- 3 - Singh, S., Vignesh, P. and Burgner, D. (2015). The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Archives of Disease in Childhood*, 100(11), pp.1084-1088.
- 4- Makino, N., Nakamura, Y., Yashiro, M., Ae, R., Tsuboi, S., Aoyama, Y., Kojo, T., Uehara, R., Kotani, K. and Yanagawa, H. (2015). Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011-2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *Journal of Epidemiology*, 25(3), pp.239-245.
- 5- Holman, R.C., Christensen, K.Y., Belay, E.D., Steiner, C.A., Effler, P.V., Miyamura, J., Forbes, S., Schonberger, L.B., Melish, M. (2010). Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii Medical Journal*, 69(8), 194-197.
- 6- Hara, T., Nakashima, Y., Sakai, Y., Nishio, H., Motomura, Y. and Yamasaki, S. (2016). Kawasaki disease: a matter of innate immunity. *Clinical & Experimental Immunology*, 186(2), pp.134-143.
- 7- Rowley, A., Baker, S., Shulman, S., Rand, K., Tretiakova, M., Perlman, E., Garcia, F., Tajuddin, N., Fox, L., Huang, J., Ralphe, J., Takahashi, K., Flatow, J., Lin, S., Kalelkar, M., Soriano, B. and Orenstein, J. (2011). Ultrastructural, Immunofluorescence, and RNA Evidence Support the Hypothesis of a "New" Virus Associated With Kawasaki Disease. *Journal of Infectious Diseases*, 203(7), pp.1021-1030.

8- Rodo, X., Curcoll, R., Robinson, M., Ballester, J., Burns, J., Cayan, D., Lipkin, W., Williams, B., Couto-Rodriguez, M., Nakamura, Y., Uehara, R., Tanimoto, H. and Morgui, J. (2014). Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(22), pp.7952-7957.

9- Takahashi, K., Oharaseki, T. and Yokouchi, Y. (2014). Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. *Current Opinion in Rheumatology*, 26(1), pp.31-36.

10- Orenstein, J., Shulman, S., Fox, L., Baker, S., Takahashi, M., Bhatti, T., Russo, P., Mierau, G., de Chadarévian, J., Perlman, E., Trevenen, C., Rotta, A., Kalelkar, M. and Rowley, A. (2012). Three Linked Vasculopathic Processes Characterize Kawasaki Disease: A Light and Transmission Electron Microscopic Study. *PLoS ONE*, 7(6), p.e38998.

11- Youn, Y., Kim, J., Hong, Y. and Sohn, S. (2016). Infliximab as the First Retreatment in Patients with Kawasaki Disease Resistant to Initial Intravenous Immunoglobulin. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 35(4), pp.457-459.

12- Tsuda, E., Hamaoka, K., Suzuki, H., Sakazaki, H., Murakami, Y., Nakagawa, M., Takasugi, H. and Yoshibayashi, M. (2014). A survey of the 3-decade outcome for patients with giant aneurysms caused by Kawasaki disease. *American Heart Journal*, 167(2), pp.249-258.

13- Newburger, J., Sleeper, L., McCrindle, B., Minich, L., Gersony, W., Vetter, V., Atz, A., Li, J., Takahashi, M., Baker, A., Colan, S., Mitchell, P., Klein, G. and Sundel, R. (2007). Randomized Trial of Pulsed Corticosteroid Therapy for Primary Treatment of Kawasaki Disease. *New England Journal of Medicine*, 356(7), pp.663-675.

14- Kobayashi, T., Saji, T., Otani, T., Takeuchi, K., Nakamura, T., Arakawa, H., Kato, T., Hara, T., Hamaoka, K., Ogawa, S., Miura, M., Nomura, Y., Fuse, S., Ichida, F., Seki, M., Fukazawa, R., Ogawa, C., Furuno, K., Tokunaga, H., Takatsuki, S., Hara, S. and Morikawa, A. (2012). Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *The Lancet*, 379(9826), pp.1613-1620.

15- Tremoulet, A., Jain, S., Kim, S., Newburger, J., Arditi, M., Franco, A., Best, B. and Burns, J. (2016). Rationale and study design for a phase I/IIa trial of anakinra in children with Kawasaki disease and early coronary artery abnormalities (the ANAKID trial). *Contemporary Clinical Trials*, 48, pp.70-75.

16- Tremoulet, A. (2015). The role of statins in inflammatory vasculitides. *Autoimmunity*, 48(3), pp.177-180.

17- Duan, C., Du, Z., Wang, Y. and Jia, L. (2014). Effect of pravastatin on endothelial dysfunction in children with medium to giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *World Journal of Pediatrics*, 10(3), pp.232-237.

Guidelines:

Diagnostic Guidelines for Kawasaki Disease. (2001). *Circulation*, 103(2), pp.335-336.

Newburger, J., Takahashi, M., Gerber, M., Gewitz, M., Tani, L., Burns, J., Shulman, S., Bolger, A., Ferrieri, P., Baltimore, R., Wilson, W., Baddour, L., Levison, M., Pallasch, T., Falace, D. and Taubert, K. (2004). 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*, 114(6), pp.1708-1733.

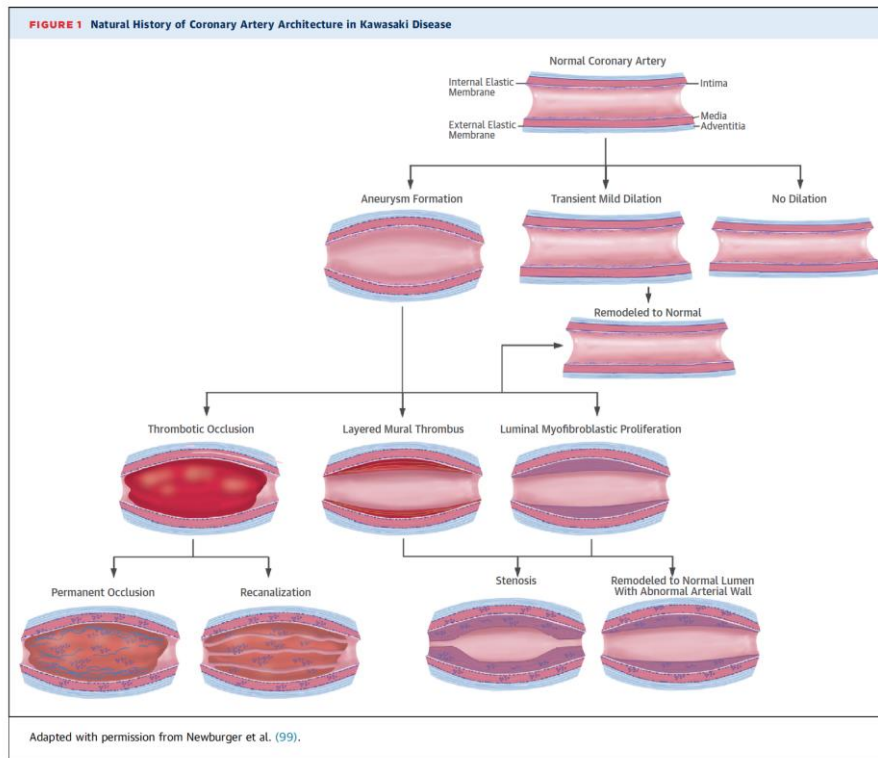


Figura 1 - História natural das artérias coronárias na Doença de Kawasaki.
Newburger, J., et al. (2016). Journal of the American College of Cardiology.

Classic clinical criteria

Fever persisting for at least 5 days

Plus

At least four of the following principle features:

- | | |
|------------------------------------|--|
| 1. Extremity changes | Erythema of palms/soles, edema of hands/feet, periungual peeling of fingers, toes in weeks 2–3 |
| 2. Rash | Polymorphous exanthema, NOT bullous/vesicular |
| 3. Changes in lips and oral cavity | Erythema, cracked lips, strawberry tongue, diffuse injection of oral and pharyngeal mucosa |
| 4. Conjunctival injection | Bilateral, bulbar sparing limbus, nonpurulent |
| 5. Cervical lymphadenopathy | >1.5 cm in diameter, usually unilateral |

Supplemental laboratory criteria

- | | |
|--------------------------------|--|
| Hypoalbuminemia | <3.0 mg/dL |
| Alanine aminotransferase (ALT) | Elevation above reference range (varies by laboratory) |
| Anemia for age | Decreased in hemoglobin below reference range for age |
| Leukocytosis | White blood cells >15,000/mm ³ |
| Sterile pyuria (urinalysis) | ≥10 WBC/HPF (high-power field) |
| Thrombocytosis after 7 days | Platelets >450,000/mm ³ after 7 days |

Tabela 2 - Diagnóstico da Doença de Kawasaki.

Zhu, F., et al. (2016). Current Infectious Disease Reports.

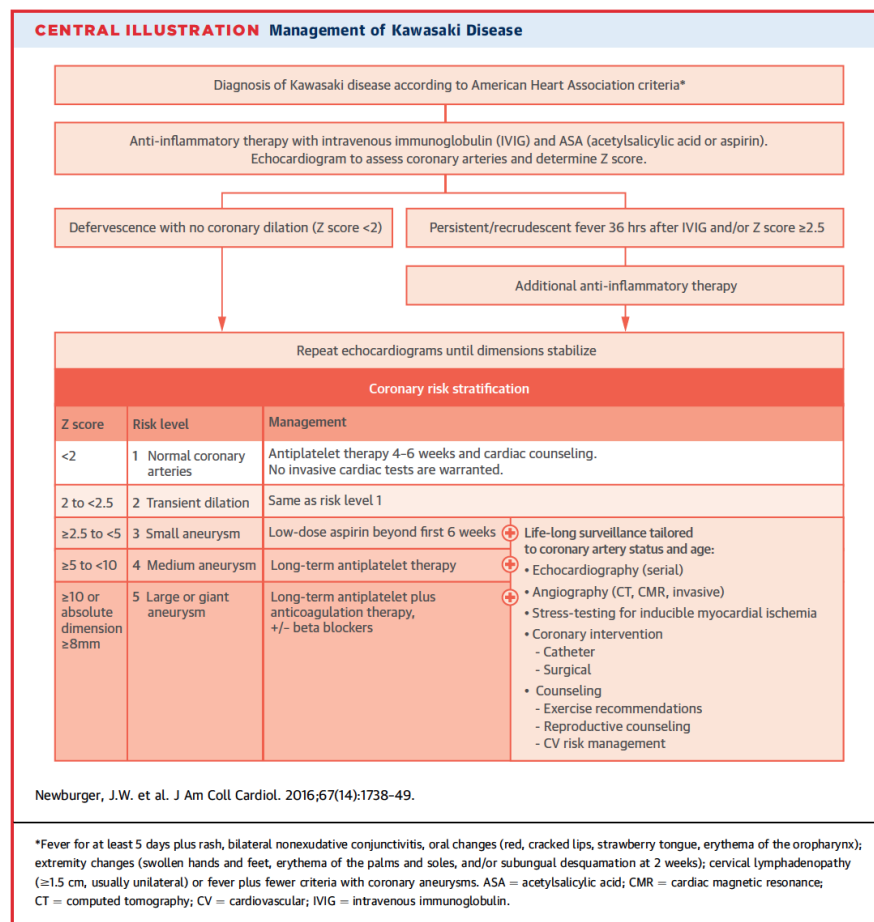
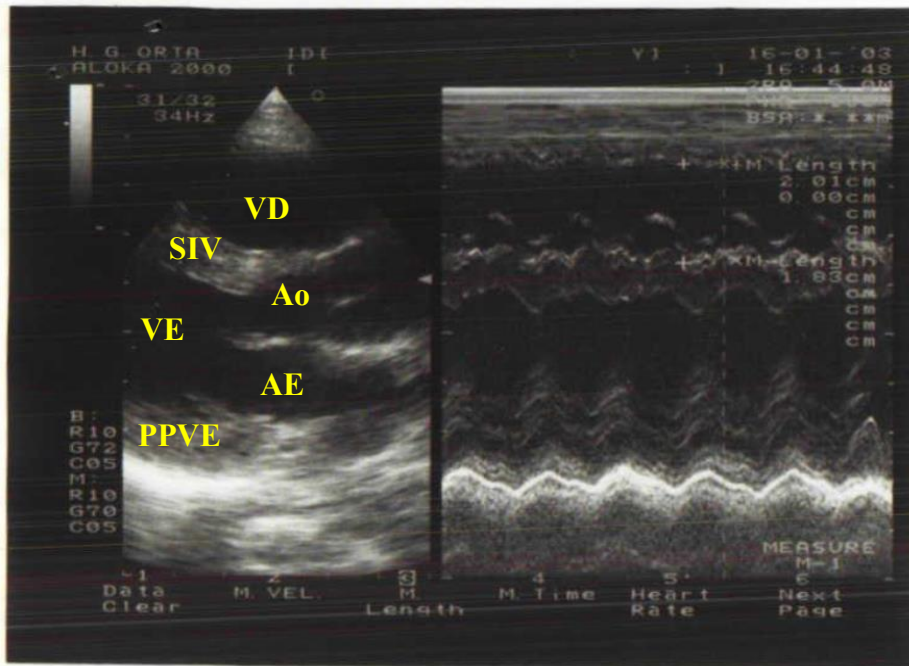
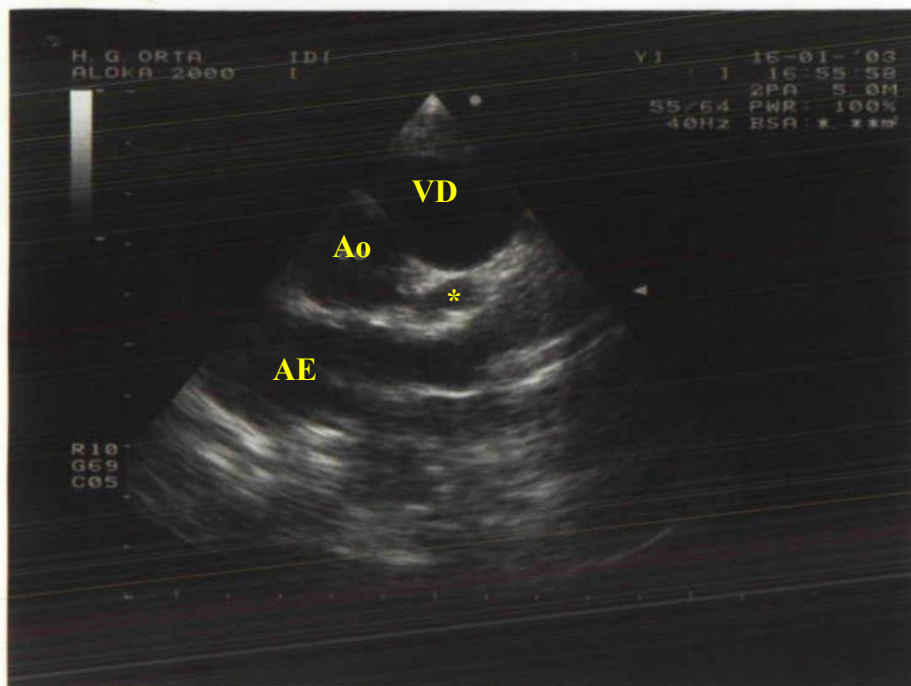


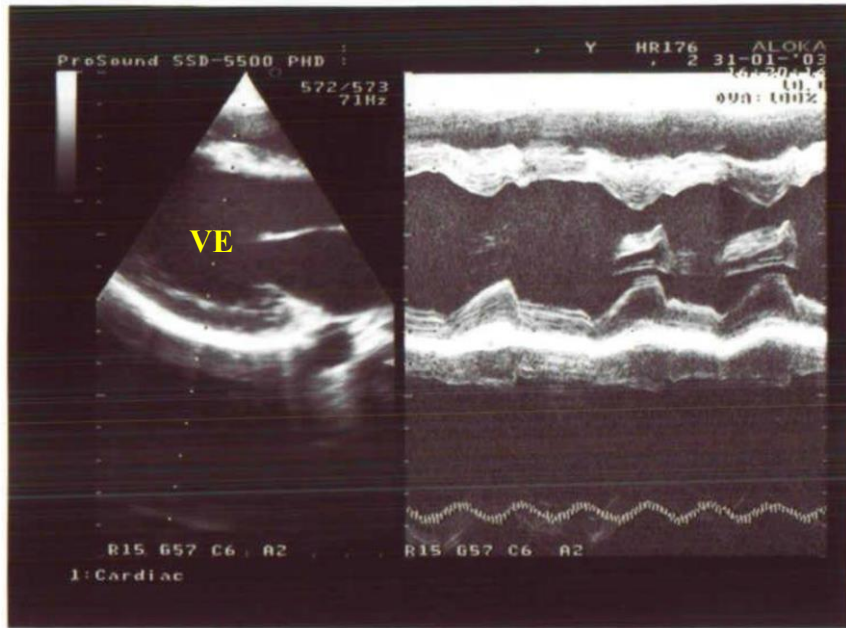
Figura 2 - Abordagem ao doente com Doença de Kawasaki.
 Newburger, J., et al. (2016). Journal of the American College of Cardiology.



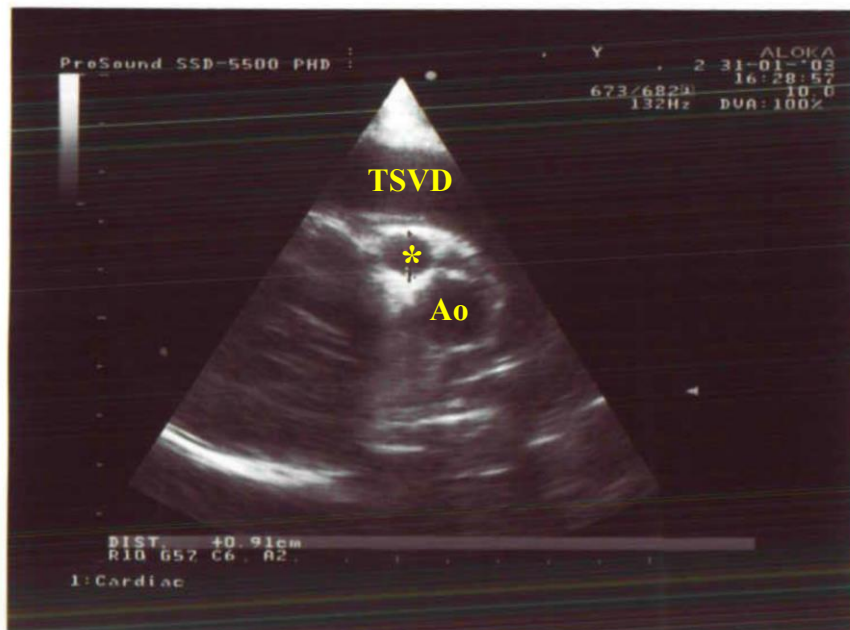
A - Paraesternal eixo longo
 Cavidades de dimensões normais. Fração de encurtamento (FE) = 25,4%



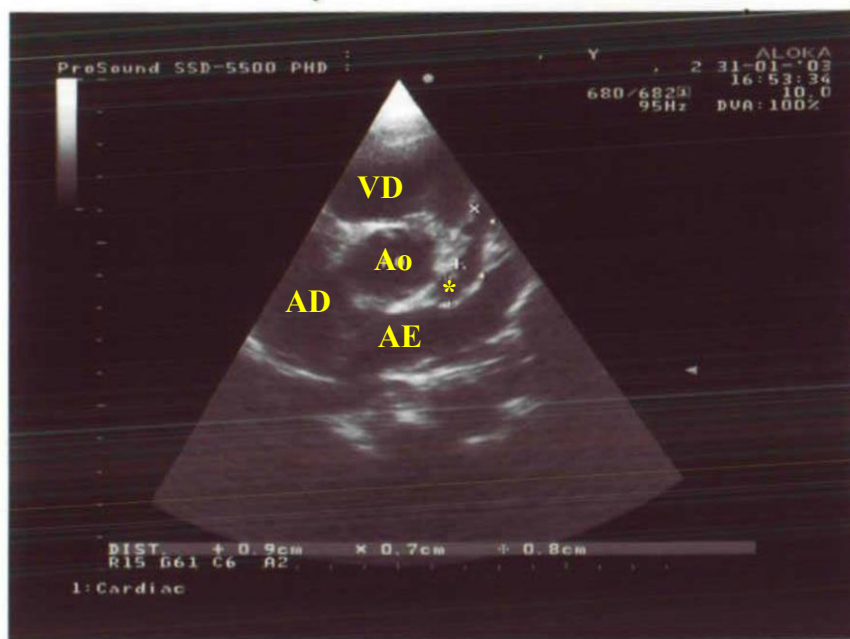
B - Paraesternal eixo curto
 Aneurisma gigante na raiz da artéria coronária esquerda (*)



C - Paraesternal eixo longo
 Dilatação do ventrículo esquerdo. Hiperecogenicidade do pericárdio.
 Fração de encurtamento (FE) = 33,2%



D - Paraesternal eixo curto
 Aneurisma gigante na raiz da artéria coronária direita (*)



E - Paraesternal eixo curto
Dilatação/ectasia fusiforme da artéria coronária esquerda (*)

Figura 3 – A e B são imagens do ecocardiograma de 16/01/2003.

C, D e E são imagens do ecocardiograma de 31/01/2003.

Síglas: Ao - artéria aorta; AD - aurícula direita; AE - aurícula esquerda; PPVE - parede posterior do ventrículo esquerdo; SIV - septo inter-ventricular; TSVD - tracto de saída do ventrículo direito; VD - ventrículo direito; VE - ventrículo esquerdo.

Fonte: processo clínico do doente.