

# Estudo prospectivo das complicações da Doença de Kawasaki: análise de 115 casos

NATÁLIA RIBEIRO DE M. ALVES<sup>1</sup>, CRISTINA MEDEIROS R. DE MAGALHÃES<sup>2</sup>, ROSEANE DE FÁTIMA R. ALMEIDA<sup>3</sup>, REGINA CÂNDIDO R. DOS SANTOS<sup>4</sup>, LENORA GANDOLFI<sup>5</sup>, RICCARDO PRATESI<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Médica-Estagiária na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Hospital de Base de Brasília, Brasília, DF

<sup>2</sup> Doutorado em Ciências da Saúde; Médica-Reumatologista Pediátrica da Unidade de Reumatologia Pediátrica do Hospital de Base de Brasília; Professora da Faculdade de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde, Brasília, DF

<sup>3</sup> Especialização em Ecocardiografia; Médica-Cardiologista do Serviço de Cardiologia no Hospital de Base de Brasília, Brasília, DF

<sup>4</sup> Doutorado em Oftalmologia; Médica-Oftalmologista do Serviço de Oftalmologia no Hospital de Base de Brasília; Professora da Faculdade de Medicina da Escola Superior em Ciências da Saúde, Brasília, DF

<sup>5</sup> Doutorado em Gastroenterologia e Pós-Doutorado em Doenças Autoimunes; Médica e Professora da Faculdade de Medicina e dos Programas de Pós-Graduação em Ciências Médicas e Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, Brasília, DF

<sup>6</sup> Doutorado em Imunologia e Genética Aplicada e Pós-Doutorado em Doenças Autoimunes; Professor Emérito da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasília, DF

## RESUMO

**Objetivo:** Chamar a atenção para as complicações, que podem surgir em qualquer fase da Doença de Kawasaki (DK), para os fatores de risco que contribuem para o aparecimento dessas complicações e para as possíveis sequelas da doença, sejam elas transitórias ou permanentes. **Métodos:** Estudo prospectivo (coorte clínica) realizado entre abril de 2002 e abril de 2009 de 115 pacientes com DK internados no serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital Geral do Distrito Federal. Todos os pacientes foram sequencialmente avaliados com exames clínicos e laboratoriais, ecocardiogramas com Doppler, imitanciometria, potenciais evocados auditivos, avaliação psicológica, exame oftalmológico e, em um paciente com coreia, angiorressonância magnética cerebral. Em todos os pacientes foram aplicados questionários avaliando a possível presença de dificuldades cognitivas, emocionais, comportamentais e sociais. **Resultados:** Vinte e cinco pacientes (21,7%) apresentaram aneurismas de coronárias. Trinta e oito pacientes (33%) apresentaram perda auditiva neurossensorial durante a doença aguda e subaguda, e 13 pacientes (11,3%) mantiveram a perda auditiva seis meses após a primeira avaliação. Outras complicações observadas foram: paralisia facial em um paciente (0,9%), ataxia na fase aguda e subaguda em 11 pacientes (9,5%), complicações oftalmológicas em 15 pacientes (13,2%), constatando-se uveíte em 13, edema de papila em um paciente e hemorragia conjuntival em outro. Um paciente apresentou coreia (0,9%) sendo que a angiorressonância magnética evidenciou alterações compatíveis com isquemia cerebral. Em um paciente constatou-se a presença de aneurisma de aorta torácica (0,9%), e outro apresentou vasculite necrosante que evoluiu com gangrena periférica e perda da ponta da língua (0,9%). Alterações de comportamento durante a convalescença (20%) foi observada em 23 crianças. **Conclusão:** A DK pode evoluir com complicações diversas, mesmo meses após a fase aguda da doença, eventualmente resultando em sequelas permanentes. Quanto mais precoce forem o diagnóstico e a intervenção terapêutica com a administração de IgG IV, menor será a ocorrência de complicações. Presença de trombocitose, anemia e de atividade inflamatória elevada e por tempo prolongado são fatores de risco para o aparecimento de complicações.

**Unitermos:** Síndrome do linfonodo mucocutâneo; aneurisma coronário; aneurisma aórtico; perda auditiva neurossensorial; evolução clínica.

## SUMMARY

### Prospective study of Kawasaki Disease complications: review of 115 cases

**Objective:** To draw attention to complications that might arise in any Kawasaki disease (KD) stage, risk factors contributing to the onset of complications and possible transient or permanent disease sequelae. **Methods:** Prospective study (clinical cohort) conducted between April 2002 and April 2009 of 115 patients with KD admitted to the Pediatric Rheumatology Clinic of the General Hospital of the Federal District, Brazil. All patients were sequentially assessed with clinical and laboratory examinations, Doppler echocardiography, imitanciometry, auditory evoked potentials, psychological evaluation, ophthalmologic examination and, in one patient with chorea, cerebral magnetic resonance angiography. In all patients, a questionnaire assessing the possible presence of cognitive, emotional, behavioral and social disorders was applied. **Results:** Twenty-five patients (21.7%) had coronary aneurisms. Thirty eight patients (33%) had a sensorineural auditory loss during the acute and subacute phases of the disease and 13 patients (11.3%) maintained the auditory loss six months after the first assessment. Other complications observed were as follows: facial palsy in one patient (0.9%), ataxia in acute and subacute phases in 11 (9.5%); 15 patients had ophthalmologic complications (13.2%), with uveitis in 13, papilledema in one patient, and conjunctival hemorrhage in another patient. One patient experienced chorea (0.9%), with a magnetic resonance angiography showing changes consistent with cerebral ischemia. In one patient, a thoracic aorta aneurism was found (0.9%) and another patient had a necrotizing vasculitis progressing to peripheral gangrene and tongue tip loss (0.9%). Behavioral changes over convalescence were observed in 23 children. **Conclusion:** KD may progress with several complications even within months of the disease acute phase, eventually resulting in permanent sequelae. The earlier the diagnosis and therapeutic intervention with IV IgG administration are, the lower will be the occurrence of complications; the presence of thrombocytosis, anemia and elevated and extended inflammatory activity are risk factors for complication arising.

**Keywords:** Mucocutaneous lymph node syndrome; coronary aneurism; aortic aneurism; sensorineural auditory loss; clinical course.

Trabalho realizado no Serviço de Pediatria, Unidade de Reumatologia Pediátrica, Hospital de Base de Brasília, Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasília, DF

Artigo recebido: 30/08/2010  
Aceito para publicação: 09/03/2011

**Correspondência para:**  
Riccardo Pratesi  
SQN 212 - Bloco F - Apto 605  
Asa Norte  
CEP: 70864-060  
Brasília - DF  
Tels.: (61) 3307-2134 (UnB);  
(61) 3340-9192 (res); (61) 9298-6028  
pratesir@unb.br ou  
pratesir@gmail.com

**Conflito de interesse:** Não há.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Kawasaki (DK), também conhecida como síndrome mucocutânea linfonodal, é uma vasculite primária frequente na infância, mediada por IgA<sup>1</sup>, que acomete mais frequentemente vasos de pequeno e médio calibres, podendo levar à necrose fibrinoide da parede dos vasos. Compromete os vasos desde a camada íntima até a região perivascular com formação de aneurismas em vários estágios de aparecimento, uma poliarterite da infância. É uma vasculite sistêmica, mas com predileção pelas artérias coronárias<sup>2</sup>.

O diagnóstico da DK é puramente clínico, com base na presença de febre persistente por pelo menos cinco dias, e mais quatro dos cinco critérios diagnósticos: alterações nas extremidades, como eritema e/ou edema de mãos e/ou pés durante a fase aguda e descamação da polpa digital na convalescença; exantema polimorfo; conjuntivite bilateral sem secreção purulenta; alterações nos lábios e cavidade oral, como edema, eritema e fissuras nos lábios, língua em framboesa, hiperemia de orofaringe e adenopatia cervical anterior com 1,5 cm ou mais de diâmetro. Devido à falta de marcadores laboratoriais específicos, um índice elevado de suspeita é necessário, o que geralmente resulta em um aumento do número de casos diagnosticados<sup>3</sup>.

A complicação mais grave da doença é a vasculite coronariana, levando a alterações nas artérias coronárias, que afeta 15%-20% dos pacientes não tratados<sup>4</sup>. Essas alterações incluem aneurismas, ectasias e estenoses das artérias coronárias, responsáveis por 2% de mortalidade. A administração de imunoglobulina intravenosa (IVIG), nos 10 primeiros dias da doença, leva à redução do comprometimento da artéria coronária para 3%-8% e da mortalidade para 0,2%<sup>2,3</sup>.

Outras complicações da DK têm sido descritas como aneurismas em outras artérias: aneurisma de aorta, com maior número de casos relatados comprometendo a aorta abdominal<sup>5-7</sup>; aneurisma de artéria axilar<sup>8</sup>; aneurisma de artéria braquiocefálica<sup>9</sup>; aneurismas de artérias ilíacas, femorais e aneurisma de artérias renais<sup>10,11</sup>.

Complicações gastrointestinais na DK são descritas na literatura como relatos de casos semelhantes às observadas na púrpura de Henoch Schönlein como: obstrução intestinal<sup>12</sup>, edema em cólon<sup>13</sup>, isquemia intestinal<sup>14</sup>, pseudo-obstrução intestinal<sup>15</sup> e abdome agudo<sup>16</sup>.

Alterações oftalmológicas associadas à DK são descritas desde a década de 1980, como uveíte, iridociclite, hemorragia conjuntival<sup>17-19</sup>, neurite óptica<sup>20</sup>, amaurose e obstrução da artéria ocular<sup>21</sup>.

A DK também se manifesta como vasculite necrosante, evoluindo para gangrena periférica conforme alguns relatos de casos<sup>22-24</sup> descritos na literatura.

Complicações neurológicas por lesão do sistema nervoso central (SNC) aparecem na literatura em número cada vez maior. As complicações neurológicas encontra-

das são: meningoencefalite<sup>25,26</sup>, coleção subdural<sup>27,28</sup>, hipoperfusão cerebral<sup>29</sup>, isquemia e infarto cerebral<sup>30</sup>, infarto cerebelar<sup>31</sup>, manifestando-se com convulsão, coreia, hemiplegia, confusão mental, letargia e coma<sup>8</sup>, ou mesmo infarto cerebral sem manifestações neurológicas<sup>30,31</sup>.

Outras complicações neurológicas, por acometimento de nervos cranianos, são relatadas como ataxia<sup>3</sup>, paralisia facial<sup>32-34</sup> e perda auditiva neurossensorial<sup>35-37</sup>.

A primeira descrição de perda auditiva na DK foi feita por Suzuki *et al.*, no Japão, em 1988. Em 1992, Sundel *et al.* avaliaram 40 pacientes com audiometria convencional e com BERA (*Brainstem Evoked Response Audiometry*), nos pacientes em que a audiometria não foi possível ser realizada. Sete pacientes (17,5%) apresentaram perda auditiva neurossensorial e 14 pacientes foram inconclusivos. Em 2001, Knott *et al.* publicaram outro estudo no qual realizaram avaliação audiológica em 62 pacientes nos 30 primeiros dias da DK, sendo que destes, 13 apresentaram perda auditiva neurossensorial e dois pacientes mantiveram a deficiência auditiva neurossensorial em uma segunda avaliação audiológica 10 dias depois<sup>35-37</sup>.

Alterações de comportamento, como deficiência de atenção, deficiência no aprendizado, alterações emocionais (labilidade emocional, medo e terror noturno) e problemas de internalização (comportamento ansioso, depressivo e agressivo) têm sido descritas na literatura em estudos<sup>38,39</sup> realizados tendo como base os questionários *Child Behavior Check List (CBCL-18/1991) Strengths and Difficulties Questionnaire (1997) Parenting Stress Index (PSI/1983)*.

A proposta do presente estudo foi a obtenção de dados referentes às complicações da DK e a identificação da incidência dessas complicações em uma amostra de 115 casos acompanhados em serviço especializado de reumatologia pediátrica no DF. O objetivo do estudo é chamar a atenção para o diagnóstico das complicações da DK, que podem ocorrer mesmo após as fases aguda e subaguda da doença, de possíveis sequelas transitórias ou permanentes e para os fatores de risco para estas complicações.

## MÉTODOS

Foi realizada uma coorte clínica de pacientes com doença de Kawasaki, acompanhados no Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF). O estudo avaliou 115 pacientes que apresentaram DK diagnosticada, segundo os critérios do *American Heart Association (HAH)*<sup>3</sup>, atendidos no Serviço de Reumatologia Pediátrica do HBDF de abril de 2002 a abril de 2009 (critérios de inclusão). Foram excluídas as formas incompletas da DK e os pacientes que apresentavam patologias que pudessem levar às mesmas complicações avaliadas. Todos os pacientes deram seu consentimento informado para participar desse estudo, que foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do DF.

Todos os 115 pacientes foram acompanhados com exames clínicos e laboratoriais seriados, ecocardiogramas, estudo dos potenciais evocados auditivos (BERA) e imitanciométrica, avaliação oftalmológica com biomicroscopia e exame de fundo de olho e avaliação psicológica. Angiorressonância magnética foi realizada somente em um paciente, que apresentou coreia. Todos os pacientes foram tratados com gamaglobulina endovenosa no momento do diagnóstico.

Exames clínicos e laboratoriais e os ecocardiogramas foram realizados na admissão, 1 mês após, de 3 em 3 meses no primeiro ano após a DK, e depois de 6 em 6 meses, sendo realizados por um mesmo cardiologista usando o mesmo aparelho de ecodoppler (ALOKA SSD 2200, com transdutor de 2.5 e 5.0 MHz fabricado no Japão).

O exame oftalmológico foi realizado nas fases aguda e subaguda da DK e 30 dias após o primeiro exame em todos os pacientes.

Um questionário baseado nos questionários *Child Behavior Check List* (CBCL4-18/1991); *Strengths e Difficulties Questionnaire* (1997); *Parenting Stress Index* (PSI/1983), avaliando dificuldades cognitivas, emocionais, comportamentais ou sociais, foi aplicado a todos os pacientes 30 dias após a fase aguda. Os pacientes que apresentaram distúrbios de comportamento, emocional ou cognitivo tiveram acompanhamento psicológico periódico.

A imitanciométrica foi realizada inicialmente em todos os pacientes para excluir os que apresentavam perda auditiva por alterações de condução. Para avaliação imitanciométrica, utilizou-se o imitanciómetro *AZ7 INTE-RACOUSTICS* (Denmark, 2000). A avaliação auditiva foi realizada por meio de Potenciais Evocados de Tronco Cerebral (BERA) em todos os pacientes durante os 30 primeiros dias da doença e 6 meses após nos pacientes que apresentaram perda auditiva inicialmente. O equipamento utilizado para a realização do BERA foi do tipo *MEDELEC SAPHIRE IV PREMIERE PLUS* (England, 1996), com eletrodos de superfície de prata colocados nas posições baseadas no sistema internacional 10-20-Fz, A1, A2.

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de qui-quadrado de Pearson foi utilizado para se verificar a associação entre a ocorrência de complicações da DK com as seguintes variáveis: presença de trombocitose (plaquetas acima de 500.000); anemia com hemoglobina abaixo de 10 g/dL; VHS acima de 50 mm por mais de 30 dias e tratamento com IGIV na fase aguda e após a fase aguda. Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas aquelas com  $p < 0,05$ . Empregou-se o programa SAS 9.2 para Windows na análise dos dados.

#### RESULTADOS

Dos 115 pacientes, 77 (67%) eram do sexo masculino e as idades dos pacientes variaram de 2 meses a 11 anos, com

média de 3,2 anos. Oitenta e cinco eram caucasóides, 24 pardos, um negro e cinco descendentes de japoneses. Setenta e quatro por cento dos pacientes eram menores de 5 anos.

Todos os pacientes usaram gamaglobulina intravenosa (IGIV) 2 g/kg/dose, embora somente 58 nos dez primeiros dias da doença.

Vinte cinco pacientes (21,7%) apresentaram aneurismas de coronárias, sendo quatro pacientes em ambas coronárias, em um somente à direita e em 20 somente à esquerda – dois eram médios e os demais eram pequenos. Dos 25 pacientes que apresentaram aneurisma de coronária, quatro tinham idade abaixo de seis meses e dois acima de 5 anos, dez pacientes usaram gamaglobulina na fase aguda e 15 na fase subaguda.

Um paciente (0,9%) apresentou aneurisma de aorta torácica, sendo diagnosticado na fase subaguda através do estudo histopatológico do aneurisma e pelos dados da história clínica.

Trinta e oito pacientes (33%) apresentaram perda auditiva neurossensorial durante as fases aguda e subaguda da doença, e 13 (11,3%) mantiveram a perda auditiva seis meses depois da primeira avaliação. Desses 38 pacientes, 20 usaram gamaglobulina na fase subaguda.

Um paciente apresentou paralisia facial na fase subaguda, e 11 pacientes (9,5%) apresentaram ataxia, sendo 30% na fase aguda e os demais na subaguda. A presença de ataxia foi observada nos pacientes com atividade inflamatória intensa e prolongada.

Quinze pacientes (13,2%) apresentaram complicações oftalmológicas: 13 pacientes apresentaram uveíte anterior, um paciente apresentou edema de papila e outro apresentou hemorragia conjuntival, sendo 40% na fase aguda e o restante na subaguda. Essas complicações não se mantiveram na segunda avaliação oftalmológica, ocorrida 30 dias depois.

Um paciente evoluiu com coreia seis meses após a fase aguda, controlada com o uso de ácido valproico. A angiorressonância magnética cerebral mostrou lesões, compatíveis com isquemia cerebral, próximas ao núcleo caudado, alterações essas que permaneceram mantidas em angiorressonância realizada um ano após a primeira.

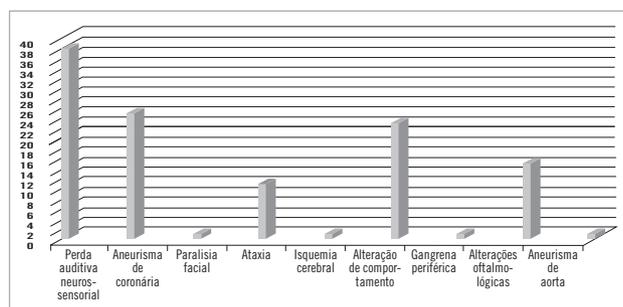
Um paciente com intensa e prolongada atividade inflamatória associada a anemia e trombocitose apresentou vasculite necrosante com gangrena periférica e consequente perda da ponta da língua.

Vinte e três pacientes (20%) apresentaram alterações de comportamento na convalescença: os 23 pacientes apresentaram irritabilidade, 13 pacientes evoluíram com agressividade, nove com deficiência de atenção, sete com deficiência de aprendizado e dois com comportamento antissocial. Seis pacientes permaneceram com comportamento agressivo, três com deficiência de aprendizado e cinco com deficiência de atenção seis meses após a fase aguda.

Dos pacientes que apresentaram aneurisma de coronária, quatro mantiveram o aneurisma pequeno de coronária esquerda por 9 meses, 2 anos, 2,5 anos e um paciente mantém um aneurisma médio de coronária direita 6 anos após a fase aguda da DK.

Cinco pacientes (4,3%) apresentaram recorrência da fase aguda. Três usaram IGIV e, destes, dois pacientes apresentaram aneurisma de coronária. Os outros dois usaram gamaglobulina na fase subaguda, e um deles evoluiu com aneurisma de coronária.

As complicações mais prevalentes foram: perda auditiva neurossensorial (33%), aneurismas de coronárias (21,7%), distúrbios de comportamento e cognitivo (20%), alterações oculares (13,2%), ataxia (9,5%), paralisia facial (0,9%), gangrena periférica (0,9%), aneurisma de aorta (0,9%) e isquemia cerebral (0,9%) (Figura 1).



**Figura 1** – Incidência das complicações da DK em uma amostra de 115 pacientes encaminhados ao serviço de Reumatologia Pediátrica do HBDF, de janeiro 2002 a janeiro de 2011.

As complicações persistentes foram: aneurisma de coronária em quatro pacientes, perda auditiva neurossensorial em 13, alterações de comportamento em seis pacientes.

As complicações ocorreram mais nos pacientes que apresentaram mais anemia, mais trombocitose e atividade inflamatória maior e mais duradoura (Tabela 1). A incidência das complicações da DK foi maior nos pacientes que usaram IVIG após os dez dias de evolução da doença (Tabela 2). Pela análise estatística, foi possível detectar uma

associação significativa entre a frequência de complicações com as seguintes variáveis: anemia com Hg < 10 g/dL ( $p = 0,0001$ ); trombocitose ( $p = 0,0015$ ); VHS > 50 mm/h por mais de 30 dias (0,0001); e tratamento com IGIV após a fase aguda (dez primeiros dias de doença) ( $p = 0,0111$ ).

## DISCUSSÃO

Takahashi *et al.*<sup>40</sup> observaram na necropsia de crianças que tiveram DK, sem anormalidades cardíacas no ecocardiograma e que haviam morrido anos depois por outras causas, que as artérias coronárias eram marcadamente anormais com impressionantes alterações pró-ateroscleróticas, o que sugere que o dano cardiovascular pós-DK é difuso, persistente, mesmo na ausência de lesões agudas dessa artéria. Esse dano cardiovascular não reconhecido ou não identificado na fase aguda irá manifestar-se mais tarde como doença cardiovascular no adulto, explicando muitos enfartos do miocárdio em adolescentes e adultos jovens sem causa aparente<sup>41</sup>.

Os aneurismas de coronárias foram classificados pelo novo *guideline* da AHA<sup>3</sup> em: pequenos (diâmetro interno de 3 a 5 mm), médio (de 5 a 8 mm), e gigante (maior que 8 mm). Outras alterações que podem ser encontradas na DK, mesmo na ausência de aneurismas, são ectasias ou estenoses dos vasos. Os aneurismas gigantes das coronárias são de alto risco para trombose, calcificação e/ou estenose e, conseqüentemente, para infarto do miocárdio. Os pequenos e médios aneurismas geralmente regridem espontaneamente, e em raros casos geram outras complicações<sup>3</sup>.

Os aneurismas de aorta também devem ser sempre pesquisados; o diâmetro da aorta deve ser mensurado com exames de imagem, porque existem evidências de que a dilatação da aorta é comum em pacientes com DK e que essas dilatações não regridem no primeiro ano da doença<sup>5</sup>.

A incidência de acometimento do SNC na DK varia de 1,1% a 3,7%<sup>25,41</sup>, manifestando-se como convulsões, ataxia, coma, letargia, coleção subdural, hemiplegia, paralisia facial e perda auditiva neurossensorial.

**Tabela 1** – Relação entre as complicações da DK e a presença de trombocitose (plaquetas > 500.000), anemia com hemoglobina (Hb) < 10 mg/dL e VHS > 50 mm/h por mais de 30 dias

	Pacientes [n]	Plaquetas [> 500.000] n (%)	Anemia [Hg <10 mg/dL] n (%)	VHS (> 50 mm/h) Por mais que 30 dias n (%)
Com complicações da DK	63	44 (70)	38 (62)	55 (87)
Sem complicações da DK	52	21 (40)	13 (25)	23 (44,2)

**Tabela 2** – Relação entre as complicações da DK e o uso de imunoglobulina EV durante a fase aguda e após a fase aguda

	Pacientes (n)	IGIV durante a fase aguda n (%)	IGIV após a fase aguda n (%)
Com complicações da DK	63	25 (40)	38 (60)
Sem complicações da DK	52	33 (63,4)	19 (36,6)

A paralisia facial costuma ser unilateral, mais frequente do lado esquerdo, transitória e com frequência aparece associada ao comprometimento coronariano. Desaparece espontânea e completamente sem qualquer seqüela. Poon *et al.*, em 2000, publicaram um estudo de 28 pacientes com paralisia facial transitória variando de 2 dias a 3 meses, mais à esquerda, como complicação da DK. Os pacientes tinham idade entre 3 a 25 meses, com predomínio no sexo feminino (1,4:1). Destes pacientes, 54% apresentavam também aneurisma de coronária, porém somente um havia usado gamaglobulina EV. No presente estudo, a única paciente que apresentou paralisia facial foi diagnosticada no 26º dia de doença, apresentou febre prolongada, atividade inflamatória intensa e prolongada. A paralisia facial surgiu na fase subaguda, à esquerda, melhorou 30 dias após com fisioterapia, e a paciente também apresentou ataxia, perda auditiva e aneurisma pequeno de coronária esquerda. É importante suspeitar de DK em crianças com febre prolongada e paralisia facial<sup>32</sup>.

A perda auditiva neurossensorial, pouco mencionada na literatura, é outro tipo de complicação grave, que pode ser irreversível<sup>37,42</sup>. A perda auditiva neurossensorial da DK pode refletir anormalidades do ouvido interno devido ao intenso processo inflamatório da cóclea ou da parede dos vasos (*vasa nervorum* e vasos perineurais), levando à neuropatia vasculítica<sup>43,44</sup>.

O número de casos publicados de deficiência auditiva neurossensorial na DK parece subestimado. A diminuição da acuidade auditiva, além de poder ser discreta e transitória por se tratar de crianças de baixa idade, pode não ser percebida pelos pais. Muitas vezes, a perda auditiva só é detectada por audiometria, ou em crianças menores em que a audiometria tonal apresenta dificuldades de execução, por meio da avaliação por potenciais evocados auditivos (BERA)<sup>42</sup>. Diferente dos estudos realizados anteriormente, em nosso estudo foi encontrada alta porcentagem de pacientes com perda auditiva neurossensorial, tanto nos primeiros 30 dias da doença (33%) como na avaliação seis meses mais tarde (11,3%). Essa diferença ocorreu, provavelmente, porque os estudos anteriores não realizaram o BERA em todos os pacientes, e a segunda avaliação foi feita em um período variável de tempo naqueles em que o BERA foi realizado<sup>36,37</sup>.

Concordamos com Knott *et al.*<sup>37</sup> que a perda auditiva neurossensorial é uma complicação frequente da DK; contudo, discordamos destes autores que a perda auditiva neurossensorial persistente é rara, uma vez que encontramos 11,3% dos nossos pacientes mantendo a perda auditiva na avaliação seis meses mais tarde. De forma similar, concordamos com o estudo de Sundel *et al.*<sup>36</sup> que a intensa e prolongada atividade inflamatória é um fator de risco para a perda auditiva na DK, mas observamos que anemia e trombocitose também são fatores predisponentes para a perda auditiva na DK.<sup>42</sup>

Ataxia ocorre na fase aguda ou subaguda e geralmente é transitória<sup>3</sup>. Em nosso estudo, 30% dos pacientes apresentaram ataxia na fase aguda e os demais na subaguda, desaparecendo na convalescença.

Lesões do SNC podem ocorrer, e apesar de sua gravidade, na maioria das vezes são achados autolimitados, conforme alguns relatos de casos na literatura<sup>29</sup>, cuja resolução pode levar alguns meses, podendo no entanto deixar sequelas como atrofia cerebral, lesões isquêmicas<sup>30</sup>, inclusive problemas cognitivos e comportamentais<sup>39</sup>. Meningoencefalites, coleções subdurais, hipoperfusão cerebral, isquemia, infarto cerebral e cerebelar são alterações do SNC que também vêm sendo frequentemente detectadas pelo maior reconhecimento da DK e por um acompanhamento mais prolongado desses pacientes<sup>26-31</sup>. As lesões do SNC devem ser sempre consideradas na DK, principalmente nos casos graves, com atividade inflamatória intensa e prolongada, e com presença de comprometimento coronariano, com ou sem manifestações neurológicas<sup>31</sup>.

Estudos histopatológicos *post mortem*, em casos de DK, são escassos. Amano *et al.*, em estudo de necropsia de 30 crianças afetadas por DK, encontraram ganglionite e neurite de nervos cranianos e periféricos, endoarterite, periarterite coriomeningite e leptomeningite, além de atrofia, degeneração com perda de neurônio, glicose marginal e subependimal e formação de nódulos gliais ao redor das degenerações de neurônios<sup>43</sup>.

As complicações oftalmológicas, conforme os relatos de casos encontrados na literatura, ocorrem na fase aguda e subaguda, costumam ser transitórias e desaparecem meses após a fase aguda<sup>18</sup>. Burns *et al.* (1985) avaliaram 41 pacientes na fase aguda da DK e observaram 27 pacientes com uveíte anterior (25 bilateral), cinco pacientes com ceratites puntáceas e três com ceratite e uveíte<sup>45</sup>. No presente estudo, 15 pacientes apresentaram complicações oftalmológicas como uveíte anterior, edema de papila e hemorragia conjuntival, que surgiram também na fase aguda e subaguda e foram transitórias.

A DK, por ser histologicamente uma vasculite do grupo da poliarterite, com comprometimento de toda a parede vascular e por cursar com necrose fibrinoide do vaso, pode evoluir devido à intensidade do acometimento inflamatório do vaso, para uma vasculite necrosante e chegar à gangrena periférica, conforme relatos de casos descritos na literatura<sup>22-24</sup>. A paciente que apresentou vasculite necrosante evoluiu com gangrena periférica com perda da ponta da língua, foi diagnosticada na fase subaguda como DK, apresentou atividade inflamatória intensa e prolongada associada a importante trombocitose.

A DK está associada a significantes sequelas comportamentais, como dificuldade de concentração, labilidade emocional, hiperatividade, agressividade, dificuldade no relacionamento social e outras. Essas complicações devem ser consideradas no seguimento dos pacientes com DK, e estes

devem ser sempre encaminhados para avaliação psicológica. Estudos realizados tendo como base os questionários *Child Behavior Check List* (CBCL-18/1991) *Strengths e Difficulties Questionnaire* (1997) *Parenting Stress Index* (PSI/1983), como o de Conway *et al* em 2005, que encontraram 40% dos pacientes com ansiedade, depressão, problemas associados à conduta (agressividade, hiperatividade, desobediência e comportamento argumentativo), e poucas alterações nas interações sociais e/ou na *performance* escolar. King *et al*, em 2000, com base nos mesmos questionários, encontraram 34% dos pacientes com alterações de comportamento como: deficiência de atenção, deficiência no aprendizado, efeitos emocionais (medo e terror noturno). Predominaram problemas de internalização (comportamento ansioso e depressivo). No presente estudo, 20% dos pacientes apresentaram alterações de comportamento predominando em concordância com os achados de Conway *et al.*, alterações da conduta (agressividade, hiperatividade comportamento argumentativo) e com os achados de King *et al.*, predominância de deficiência de atenção, deficiência de aprendizado e efeitos emocionais (labilidade emocional) que duraram de 1 a 6 meses depois da fase aguda da DK. A alteração mais frequente e que ocorre comumente na fase aguda é a irritabilidade<sup>38,39</sup>.

No presente estudo as complicações mais prevalentes da DK foram perda auditiva neurosensorial (33%), aneurismas de coronárias (21,7%) e os distúrbios de comportamento e cognitivo (20%). Por ser uma vasculite sistêmica, a DK pode evoluir com várias complicações, algumas transitórias, outras podendo levar a sequelas permanentes, como as complicações coronarianas que podem levar à morte. Algumas complicações podem ser persistentes, como é o caso das sequelas devido a lesões cerebrais, da perda auditiva neurosensorial e das alterações comportamentais, que podem levar às incapacidades residuais, com prejuízo no aprendizado e nas relações interpessoais.

Da análise de nossos dados, concluímos que quanto mais precoces o diagnóstico e a intervenção terapêutica com IgG EV, menor será a ocorrência de complicações; a presença de trombocitose, anemia e atividade inflamatória elevada e por tempo prolongado são fatores de risco para as complicações. Adicionalmente, é importante que seja mantido um seguimento atento e periódico dos pacientes, pois muitas dessas complicações têm aparecimento tardio e podem tornar-se permanentes.

## REFERÊNCIAS

- Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol.* 2001;166:1334-43.
- Burns JC, Glodé MP. Kawasaki disease syndrome. *Lancet* 2004;364:533-44.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
- Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Breiser AS, Chung KJ, Glode MP *et al.* The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med.* 1986;315:341-7.
- Ravekes WJ, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RD, van der Veld ME. Aortic root dilation in Kawasaki disease. *Am J Cardiol.* 2001;87:919-22.
- Fuyama Y, Hamada R, Uehara R, Yano I, Fujiwara M, Matoba M *et al.* Long-term follow up of abdominal aortic aneurysm complicating Kawasaki disease: comparison of the effectiveness of different imaging methods. *Acta Paediatr Jpn.* 1996;38:252-5.
- Miyake T, Yokoyama T, Shinohara T, Seto S, Oiki M. Transient dilatation of the abdominal aorta in infant with Kawasaki disease associated with thrombocytopenia. *Acta Paediatr Jpn.* 1995;37:521-5.
- Tizard EJ. Complications of Kawasaki disease. *Curr Paediatr.* 2005;15:62-8.
- Yang G, Thompson D, Warren A. Late-appearing brachiocephalic aneurysm: an atypical vascular sequella of Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2009;30:197-9.
- Kim DS. Kawasaki disease. *Yonsei Med J.* 2006;47:759-72.
- Dhillon R, Clarkson P, Donald AE, Powe AJ, Nash M, Novelli FV *et al.* Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease. *Circulation* 1996;94:2103-6.
- Yaniv L, Jaffe M, Shaoul R. The surgical manifestations of the intestinal tract in Kawasaki disease. *J Pediatr Surg.* 2005;40:1-4.
- Kim MY, Noh JH. A case of Kawasaki disease with colonic edema. *J Korean Med Sci.* 2008;23:723-6.
- Beiler HA, Schmidt KG, Herbay A, Löffler W, Daum R. Ischemic small bowel strictures in a case of incomplete Kawasaki disease. *J Pediatr Surg.* 2001;36:648-50.
- Akikusa JD, Laxer RM, Friedman JN. Intestinal pseudo obstruction in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2004;113:504-6.
- Zulian F, Falconi F, Zancan L, Martini G, Seccieri S, Luzzato C *et al.* Acute abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2003;142:731-5.
- Ohno S, Miyajima T, Higuchi M, Yoshida A, Matsuda H, Nagamatsu I *et al.* Ocular manifestations of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Am J Ophthalmol.* 1982;93:713-17.
- Burke MJ. Eye involvement in Kawasaki disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1981;18:7-11.
- Anand S, Yang YC. Optic disc changes in Kawasaki disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2004;41:177-9.
- Yousef N, Alhmoode A, Mawri F, Kaddurah A, Diskin D, Abuhammour W. Bilateral optic neuritis in a patient with Kawasaki disease. 2009;4:301-3.
- Farvardin M, Kashef S, Aleyasin S, Nabavizadeh SH, Sajjadi M, Safari M. Sudden Unilateral blindness in a girl with Kawasaki disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2007;44:303-4.
- Kim YN, Choi DY, Jung MJ, Jeon I. A case of refractory Kawasaki disease complicated by peripheral ischemia. *Pediatr Cardiol.* 2008;29:1110-4.
- Dogan OF, Kara A, Devrim I, Tezer H, Besbas N, Ozen S *et al.* Peripheral gangrene associated with Kawasaki disease and successful management using prostacycline analogue: a case report. *Heart Surg Forum.* 2007;10:70-2.
- Bonté Y, Mahr A, Laroche L, Guillemin L, Robeniau M. Peripheral gangrene in adult-onset Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:71-3.
- Takagi K, Umezawa T, Saji T, Morooka K, Matsuo N. Meningoencephalitis in Kawasaki disease. *No to Hattatsu.* 1990;22:429-35.
- Tabarki B, Mahdhaoui A, Selmi H, Yacoub M, Essoussi AS. Kawasaki disease with predominant central nervous system involvement. *Pediatr Neurol.* 2001;25:239-41.
- Aoki N. Subdural effusion in the acute stage of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Surg Neurol.* 1988; 29:216-7.
- Bailie NM, Hensey OJ, Ryan S, Allcut D, King MD. Bilateral subdural collections - an unusual feature of possible Kawasaki disease. *Eur Paediatr Neurol.* 2001;5:79-81.
- Ichiyama T, Nishikawa M, Hayashi T, Koga M, Tashiro N, Furukawa S. Cerebral hypoperfusion during acute Kawasaki disease. *Stroke* 1998; 29:1320-1.

30. Fujiwara S, Yamano T, Hattori M, Fujiseki Y, Shimada M. Asymptomatic cerebral infarction in Kawasaki disease. *Paediatr Neurol.* 1992;8:235-6.
31. Muneuchi J, Kusuha K, Kanaya Y, Ohna T, Furuno K, Kira R *et al.* Magnetic resonance studies of brain lesions in patients with Kawasaki disease. *Brain Dev.* 2006;28:30-3.
32. Poon LKH, Lun KS, Ng YM. Facial nerve palsy and Kawasaki disease. *HKMJ* 2000;6:224-7.
33. Wright H, Waddington C, Geddes J, Newburger W, Burgner D. Facial nerve complications Kawasaki disease. *Pediatrics* 2008;122:783-5.
34. Li ST, Chiu NC, Chen MR. Facial palsy in Kawasaki disease: report two cases. *Acta Paediatr Taiwan* 2008;49:24-7.
35. Suzuki H, Yanagawa T, Kihira S. Two cases of hearing loss associated with Kawasaki disease. *Clin Pediatr.* 1988;41:167-72.
36. Sundel RP, Cleveland SS, Bener AS, Newburger JW, Mc Gill T, Baker AL *et al.* Audiologic profiles of children with Kawasaki disease. *Am J Otol.* 1992;13:512-5.
37. Knott DP, Orloff LA, Harris JP, Novak RE, Burns JC. Sensorial hearing loss and Kawasaki disease: a prospective study. *Am J Otolaryngol.* 2001;22:343-8.
38. Conway CD, Ahluwalia R, Henry L, Michie C, Wood L, Tulloh R. Behaviour sequelae following acute Kawasaki disease. *BMC Pediatrics* 2005;14:1471-8.
39. King JW, Schlieper A, Birdi N, Cappelli M, Korneluk Y, Rowe PC. The effect of Kawasaki disease on cognition and behavior. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:463-8.
40. Takahashi K, Oharaseki T, Nave S. Pathological study of post coronary artries in adolescents and young adults with reference to the relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis. *Pediatr Cardiol.* 2001;22:138-42.
41. Terasawa K, Ichinose E, Matsuishi T, Kato H. Neurological complications in Kawasaki disease. *Brain Dev.* 1983;5:371-4.
42. Magalhães CMR, Alves NRM, Oliveira KMA, Silva IMC, Gandolfi L, Pratesi R. Sensorial hearing loss: an underdiagnosed complication of Kawasaki disease. *J Clin Rheumatol.* 2010.
43. Amano S, Hazam F. Neural involvement in Kawasaki disease. *Acta Pathol Jpn.* 1980;30:365-73.
44. Pagnoux C, Guillevin L. Peripheral neuropathy in systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:41-8.
45. Burns JC, Joffe L, Sargent RA, Glode MP. Anterior uveitis associated with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis.* 1985;4:258-61.