

# Doença de Kawasaki – Casuística do Hospital Fernando da Fonseca [78]

CATARINA GOUVEIA, MARIA JOÃO BRITO, GONÇALO CORDEIRO FERREIRA, MANUEL FERREIRA,  
MARIA ANA SAMPAIO NUNES, MARIA DO CÉU MACHADO

Departamento da Criança, Hospital Fernando Fonseca, Amadora, Portugal  
Serviço de Cardiologia Pediátrica, Hospital da Cruz Vermelha Portuguesa, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2005 ; 24 (9): 1097-1113

## RESUMO

**Introdução:** A doença de Kawasaki (DK) é a doença cardíaca adquirida mais importante da infância, em países desenvolvidos. Vinte por cento das crianças não tratadas desenvolvem doença das coronárias, sendo as complicações a nível cardiovascular que determinam a morbilidade e mortalidade da doença.

**Objectivo:** Avaliar a epidemiologia, clínica e alterações laboratoriais e ecocardiográficas dos casos de DK diagnosticados no H. Fernando Fonseca e identificar os eventuais factores que possam influenciar o prognóstico da doença

**População e Métodos:** Estudo retrospectivo, Junho 1996 a Dezembro de 2003, das crianças internadas no Hospital Fernando Fonseca com Doença Kawasaki. O diagnóstico baseou-se na presença de febre associada a 4 dos 5 critérios clássicos ou 3 deles em associação com aneurismas coronários. Analisaram-se parâmetros demográficos, clínica, exames complementares, terapêutica e evolução. A análise estatística foi realizada em SPSS, utilizando os testes de Mann-whitney e Teste Exacto de Fisher.

**Resultados:** Registaram-se 23 crianças com DK. A incidência foi de 8,2 por 100 000 crianças < 5 anos. A idade variou entre os 6 meses e os 5 anos (mediana - 20 meses) Vinte e uma (91 %) tinham < 5 anos, dos quais 13 tinham < 2 anos. Houve um predomínio do sexo masculino (74 %) e da raça caucasiana (83 %). Nove casos residiam na mesma área geográfica. Foi documentada patologia infecciosa concomitante em 10 (43 %)

## ABSTRACT

### Kawasaki Disease

**Introduction:** Kawasaki disease (KD) is the leading cause of acquired heart disease among children in developed nations. Its incidence has risen in recent years and 20 % of untreated patients develop coronary artery abnormalities.

**Objectives:** To analyze the epidemiological, clinical, laboratory and echocardiographic data of cases diagnosed in Hospital Fernando Fonseca and to identify factors that may influence prognosis.

**Population and Methods:** A retrospective study was performed of all children admitted to Hospital Fernando Fonseca with Kawasaki disease between June 1996 and December 2003. Diagnosis was based on the presence of fever plus four of the classic criteria or three of them in association with coronary aneurysms. Demographic and clinical features, laboratory and imaging findings, therapeutic measures and evolution were analyzed. SPSS for Windows was used for statistical analysis, applying the Mann-Whitney and Fisher's exact tests.

**Results:** A total of 23 children were admitted. The incidence was 8.2 per 100 000 children under 5. Their ages ranged from 6 months to five years (median 20 months). Half of the patients were aged < 2 years, and 21 (91 %) were under 5. Most were male (74 %) and white (83 %). Nine children lived in the same area and ten (43 %) had a concomitant infectious disease (parvovirus, Chlamydia pneumoniae, respiratory syncytial virus, enterovirus and herpesvirus 6). Twenty children had typical Kawasaki disease.

crianças (Parvovirus, Chlamydia pneumoniae, Vírus sincicial respiratório, Enterovirus e Herpes vírus 6). Vinte crianças preenchem os critérios de DK clássica. Em 22 crianças foi administrada terapêutica combinada com aspirina e imunoglobulina endovenosa, em média foi administrada ao 7.º dia de doença.

Sete (30 %) crianças apresentaram envolvimento das artérias coronárias. A idade inferior a 2 anos foi significativa para a lesão coronária. O tempo médio de seguimento foi de 16 meses. Não se registou mortalidade e actualmente apenas uma criança mantém aneurisma.

**Conclusões:** O risco de lesões cardíacas associou-se à idade inferior a 2 anos, como descrito em outras séries. A origem geográfica em comum e a presença de diversos agentes infecciosos, pode indiciar, a importância da causa infecciosa como desencadeadora do processo.

**Palavras-Chave**

Doença Kawasaki; Imunoglobulina;  
Aneurismas; Infecção

Twenty-two received combined therapy with aspirin and high dose immunoglobulin, which was administered, on average, on the seventh day of the disease. Coronary disease was diagnosed in seven (30 %) children. The frequency of cardiac lesions was highest in the youngest age group (<2 years). The mean follow-up was 16 months. There was no mortality and aneurysmal changes persisted in only one patient.

**Conclusions:** Cardiac disorders were more frequent in the youngest age group, as has been reported elsewhere. The common geographic origin and the evidence of several infectious agents suggest that infection may trigger the immunopathogenesis of KD.

**Key words**

Kawasaki disease; Immunoglobulin;  
Aneurysms; Infection

## INTRODUÇÃO

Em 1961, Tomisaku Kawasaki descreveu pela primeira vez uma doença rara caracterizada por febre prolongada, exantema e linfadenopatia. Os primeiros 50 casos desta patologia, que designou como síndrome «muco-cutâneo-ocular», só foram publicados em inglês em 1974<sup>(1)</sup>. Simultaneamente, no Hawaii, os pediatras Marian Melish e Raquel Hicks, descreveram um síndrome clínico semelhante<sup>(2)</sup>.

Actualmente a Doença de Kawasaki (DK) é a causa mais importante de doença cardíaca adquirida em crianças na América do Norte (EUA) e Inglaterra<sup>(3)</sup>. A incidência varia de 8 a 108 por 100 000 crianças com menos de cinco anos de idade, de acordo com a área geográfica em causa<sup>(4, 5, 6)</sup>. Aparece, sobretudo, entre os seis meses e os cinco anos (85 % dos casos) e é mais frequente no sexo masculino.

A DK é uma vasculite sistémica que afecta principalmente os vasos de pequeno e médio calibre, cuja complicação mais temível resulta da inflamação das artérias coronárias, que pode levar à formação de aneurismas, a doença cardíaca isquémica e/ou enfarte.

## INTRODUCTION

In 1961, Tomisaku Kawasaki was the first to describe a rare disease characterized by prolonged fever, exanthema and lymphadenopathy. The first series of 50 cases of this condition, which was then termed “mucocutaneous-ocular syndrome”, was not published in English until 1974<sup>(1)</sup>. Simultaneously, pediatricians Marian Melish and Raquel Hicks in Hawaii described a similar clinical syndrome<sup>(2)</sup>.

Kawasaki disease (KD) is the leading cause of acquired heart disease among children in the USA and Britain<sup>(3)</sup>. Its incidence ranges between 8 and 108 per 100 000 children under 5, depending on geographic area<sup>(4, 5, 6)</sup>. The disease appears generally between the ages of six months and five years (85 % of cases), and is more common in males.

KD is a systemic vasculitis that mainly affects small and medium-caliber vessels. The most serious complication is inflammation of the coronary arteries, which can lead to aneurysms, ischemic heart disease or infarction.

Its etiology remains unknown<sup>(7)</sup>. It is generally thought to be the result of an atypical im-

A etiologia permanece desconhecida<sup>(7)</sup>. Admite-se que resulte de uma resposta imunológica atípica em crianças geneticamente predispostas, desencadeada por uma série de agentes infecciosos comuns<sup>(3)</sup>.

O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos bem definidos, que implicam a presença de febre com pelo menos cinco dias de evolução, associada a quatro dos cinco critérios clássicos (*Quadro I*)<sup>(3,8)</sup>.

A evolução da doença divide-se em três fases clínicas. A fase aguda, uma a duas semanas após o início da doença com febre, caracteriza-se por injeção conjuntival, eritema da mucosa oral, eritema e edema das extremidades, exantema, adenopatias cervicais, irritabilidade, diarreia e disfunção hepática. A miocardite pode ocorrer nesta fase; a fase subaguda, dura geralmente até às 4 semanas após o início da doença, com resolução da febre, exantema e linfadenopatia, mas a irritabilidade, anorexia e conjuntivite podem persistir. Característico desta fase é a descamação periungueal e a trombocitose. Os aneurismas coronários desenvolvem-se, geralmente, nesta altura. Na fase de convalescença há desaparecimento dos sinais clínicos, mas manutenção dos parâmetros de inflamação elevados, que subsistem geralmente 6 a 8 semanas após o início da doença<sup>(1)</sup>.

Os aneurismas condicionam um aumento do risco de trombose, isquemia do miocárdio e morte súbita. No entanto, 50 a 75 % dos aneurismas regredem após 5 a 18 meses<sup>(3)</sup>, sendo mais frequente a regressão nos casos de menor calibre inicial<sup>(9)</sup>, localização mais distal e nas crianças mais jovens<sup>(10)</sup>.

Neste estudo, pretende-se avaliar as características epidemiológicas, clínicas e prognóstico das crianças internadas com o diagnóstico

imunológico response in genetically predisposed children that is triggered by a range of common infectious agents<sup>(3)</sup>.

Diagnosis is based on well-defined clinical criteria, which include fever of at least five days' duration together with four of five classic criteria (*Table I*)<sup>(3,8)</sup>.

The evolution of the disease can be divided into three phases. The acute lasts one or two weeks after the onset of the disease, with fever, conjunctival injection, erythema of the oral mucosa, erythema and edema of the extremities, exanthema, cervical adenopathy, irritability, diarrhea and liver dysfunction. Myocarditis can occur during this stage. In the subacute stage, which usually lasts up to four weeks after onset, the fever, exanthema and lymphadenopathy resolve, but irritability, anorexia and conjunctivitis may persist. Periungual desquamation and thrombocytosis are characteristic of this stage, during which coronary aneurysms may also develop. In the convalescent stage, the clinical signs disappear, but inflammatory markers remain high and may persist for six to eight weeks after onset of the disease<sup>(1)</sup>.

Coronary aneurysms increase the risk of thrombosis, myocardial ischemia and sudden death. However, 50 to 70 % of such aneurysms regress after 5-18 months<sup>(3)</sup>; regression is more frequent in cases of small initial caliber<sup>(9)</sup>, more distal location and younger children<sup>(10)</sup>.

The aim of this study was to analyze the epidemiological, clinical, and prognostic characteristics of children diagnosed with Kawasaki disease in the Pediatric Department of Hospital Fernando Fonseca and to identify risk factors that may be associated with cardiac involvement.

*Quadro I*

**Critérios de diagnóstico da Doença de Kawasaki**

*Febre com duração superior a 5 dias, associada a 4 dos 5 critérios*

1. Conjuntivite	Bilateral, bulbar, não exsudativa
2. Adenomegalia(s)	Cervicais, não purulentas, 1,5 cm
3. Exantema	Polimorfo, sem vesículas ou pústulas
4. Alteração dos lábios ou mucosa oral	Lábios secos, eritematosos, fissurados, língua de framboesa, eritema difuso da orofaringe
5. Alterações das extremidades	Edema duro e eritema palmas mãos e plantas pés; na convalescença descamação das mãos e pés

*Table I*

**Diagnostic criteria for Kawasaki disease**

*Fever lasting more than 5 days, associated with 4 of the 5 criteria*

1. Conjunctivitis	Bilateral, bulbar, non-exudative
2. Adenomegaly	Cervical, non-purulent, 1.5 cm
3. Exanthema	Polymorphic, without vesicles or pustules
4. Alterations of lips or oral mucosa	Dry, erythematous, fissured lips, strawberry tongue, diffuse oropharyngeal erythema
5. Alterations of the extremities	Hard edema and erythema of the palms of the hands and soles of the feet, desquamation of hands and feet during convalescence

de DK no Departamento de Pediatria do Hospital Fernando Fonseca (HFF), e identificar eventuais factores de risco associados ao envolvimento cardíaco.

## MATERIAL E MÉTODOS

Efectuou-se um estudo retrospectivo das crianças internadas no HFF com DK, de Junho 1996 a Dezembro 2003. Através da consulta de processos clínicos, foram analisados parâmetros demográficos, manifestações clínicas, exames complementares, terapêutica e evolução.

O diagnóstico baseou-se na presença de febre associada a quatro dos cinco critérios clássicos definidos no *Quadro I*. Foram excluídas infecção por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus do grupo A*, adenovirus, virus influenza, virus Epstein-Barr, citomegalovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsias* e *Leptospira*<sup>(9)</sup>.

Todas as crianças foram observadas por um cardiologista pediátrico. Realizaram ecodardiograma na altura do diagnóstico, na segunda semana de doença e posteriormente um mês, 6 meses e um ano após o início da doença. Considerou-se existir alteração das coronárias nos seguintes casos: 1) diâmetro do lúmen interno superior a 3 mm em crianças com menos de 5 anos ou superior a 4 mm em crianças com idade igual ou superior a 5 anos; 2) lúmen interno de um segmento 1,5 vezes superior ao segmento anterior; 3) lúmen coronário claramente irregular<sup>(11)</sup>. Quando o vaso se encontrava uniformemente dilatado, sem haver um aneurisma segmentar, considerou-se ectasia. As dilatações saculares ou fusiformes foram classificadas como aneurismas<sup>(12, 13)</sup>. A classificação do risco de desenvolvimento de isquemia do miocárdio realizou-se segundo a proposta do Comité de Febre Reumática, Endocardite e Doença de Kawasaki da Associação Americana de Cardiologia<sup>(13)</sup>.

Todas as crianças foram tratadas de acordo com o protocolo do Serviço. Administrou-se imunoglobulina inespecífica endovenosa, 2 g/kg, toma única, associada ao ácido acetilsalicílico (AAS), 80 a 100 mg/kg. Após a desfervescência e melhoria dos parâmetros de inflamação reduziu-se a dose de AAS para 3-5 mg/kg/dia durante um período mínimo de um mês após os sinais de doença aguda terem desaparecido ou até o valor das plaquetas, velocidade de sedimentação (VS) e proteína C reactiva (PCR) terem normalizado.

## METHODS

A retrospective study was performed of all children admitted to Hospital Fernando Fonseca with Kawasaki disease between June 1996 and December 2003. Demographic and clinical features, laboratory and imaging findings, therapeutic measures and evolution were analyzed from clinical records.

Diagnosis was based on the presence of fever plus four of the classic criteria listed in *Table I*. Infection by *Staphylococcus aureus*, group A streptococcus, adenovirus, influenza virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia* and *Leptospira* was excluded<sup>(9)</sup>.

All the children were observed by a pediatric cardiologist. An echocardiogram was performed at the time of diagnosis, in the second week of the disease, and one month, 6 months and one year after onset. Coronary involvement was considered to exist when 1) the internal luminal diameter was over 3 mm in children aged under 5 years or over 4 mm in children of 5 or over; 2) the internal luminal diameter of one segment was 1.5 times greater than the preceding segment; 3) the coronary lumen was clearly irregular<sup>(11)</sup>. When the vessel was uniformly dilated, without segmental aneurysm, this was classified as ectasia. Saccular or fusiform dilatation was classified as an aneurysm<sup>(12, 13)</sup>. The risk of developing ischemia was estimated according to the classification proposed by the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the American Heart Association<sup>(13)</sup>.

All the children were treated according to the Department's protocols. Intravenous non-specific immunoglobulin (2 g/kg) was administered in a single dose in association with aspirin (80 to 100 mg/kg). After resolution of fever and improvement in inflammatory markers, the dose of aspirin was reduced to 3-5 mg/kg/day for at least one month after the end of the acute phase or until platelets, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein returned to normal levels.

SPSS for Windows was used for statistical analysis, the Mann-Whitney and Fisher's exact tests being applied.

## RESULTS

A total of 23 children with KD were admitted (between one and six cases per year). Their

A análise estatística foi realizada em SPSS 10.0 para o windows, utilizando os testes de Mann-Whitney e Exacto de Fisher.

## RESULTADOS

Registaram-se 23 crianças com DK (um a seis casos/ano). A idade variou entre os seis meses e os cinco anos, sendo a mediana de 20 meses e o pico de incidência no segundo ano de vida. Vinte e uma (91%) tinham menos de cinco anos e 13 (56%) tinham menos de dois anos de idade. Houve um predomínio do sexo masculino (n=17; 74%; ratio-3:1).

Este estudo aponta para uma incidência possível de 8,2 por 100 000 crianças da área de residência do HFF baseada num registo hospitalar. O Departamento de Pediatria foi inaugurado a 1 de Junho de 1996 pelo que nesse ano foram apenas avaliados os últimos 6 meses (Fig. 1). Observou-se um predomínio sazonal, com um maior número de casos nos meses de Agosto, Novembro e Dezembro (Fig. 2). Nove (39%) crianças residiam na mesma área geográfica (Mem Martins e Cacém) (Fig. 3).

Vinte (87%) crianças preenchiam os critérios de DK clássica. Os três casos com DK atípica (13%) apresentaram-se da seguinte forma: febre com eritema da orofaringe, edema das extremidades, exantema polimorfo com descamação das mãos e pés, *hidropsis vesicularis* e valvulite mitral em um caso; febre com enantema, exantema generalizado, descamação das extremidades e envolvimento das coronárias em outro e febre, enantema, exantema e envolvimento das coronárias no último.

Vinte (87%) doentes tiveram febre com duração superior a cinco dias na altura do diagnóstico e três febre com quatro dias de evolução.

ages ranged from 6 months to five years (median 20 months), with the peak of incidence during the second year of life. Twenty-one (91%) were aged under 5 and 13 (56%) were under two. Most were male (n=17; 74%; ratio 3:1).

This study suggests an incidence of 8.2 per 100 000 children in the catchment area of Hospital Fernando Fonseca on the basis of hospital records. The Pediatric Department was established on June 1, 1996, and so only the last six months of that year were included in the assessment (Fig. 1). A seasonal variation can be observed, with a higher number of cases in August, November and December (Fig. 2). Nine (39%) children lived in the same area (Mem Martins and Cacém) (Fig. 3).

Twenty (87%) children had typical Kawasaki disease. The three atypical cases (13%) presented as follows: one case with oropharyngeal erythema, edema of the extremities, polymorphic exanthema with desquamation of the hands and feet, hydrops of the gallbladder and mitral valve endocarditis; one with fever, enanthema, generalized exanthema, desquamation of the extremities and coronary involvement; and fever, enanthema, exanthema and coronary involvement in the third.

Twenty (87%) patients had fever of over 5 days' duration at the time of diagnosis and three had fever of four days' evolution.

The exanthema found in 22 (96%) children (Fig. 4) had different morphological presentations: non-specific maculopapular (n=11); scarlatiniform (n=2); punctiform (n=1), erythematous (n=1); multiform (n=2) and unspecified (n=5). It was generalized in most cases (n=17), or mainly in the extremities (n=2) or the peri-

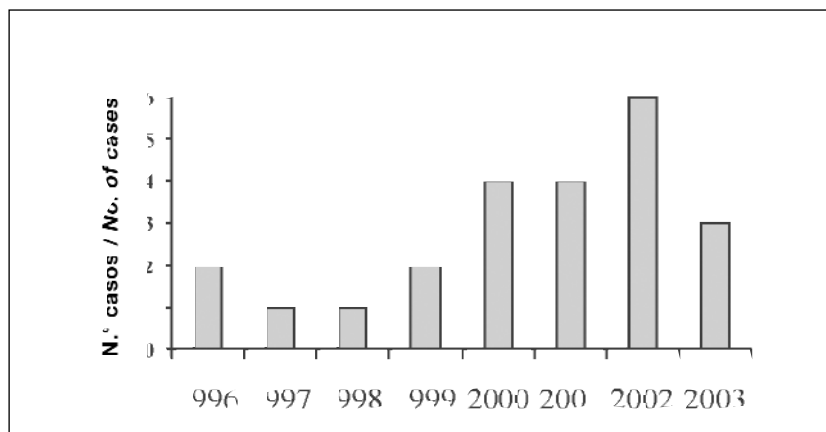


Fig. 1 Distribuição anual.

Fig. 1 Annual distribution.

O exantema presente em 22 (96 %) crianças (Fig. 4), apresentou-se sob diferentes aspectos morfológicos: inespecífico maculo-papular (n=11); escarlatiniforme (n=2); punctiforme (n=1); eritodérmico (n=1); multiforme (n=2); não especificado (n=5); sendo generalizado na maioria dos casos (n=17) ou com localização preferencial nas extremidades (n=2) ou períneo (n=1) e não especificado (n=2). Uma criança tinha eritema no local de inoculação do bacilo Calmette-Guerin (BCG).

Em 20 (87 %) doentes verificou-se envolvimento oftalmológico havendo conjuntivite com hiperemia bilateral não exsudativa em 19 e exsudativa em um caso, tendo ainda sido documentada uveíte anterior bilateral em dois casos.

Relativamente ao envolvimento das mucosas, dezanove (83 %) apresentavam alterações dos lábios ou mucosa oral, com lábios vermelhos (n=15), fissurados (n=8) e língua de framboesa (n=4).

Dezanove (83 %) crianças apresentaram alterações das extremidades que ocorreram na primeira semana de doença com edema e/ou eritema das extremidades (n=11) e, na terceira semana de doença com descamação periungueal fina (n=14).

As adenomegalias cervicais sem sinais inflamatórios, presentes em 15 (65 %) doentes tinham as seguintes características: múltiplas (n=14) e única (n=1), bilaterais (n=10) e unilaterais (n=5).

Em relação à sintomatologia associada, registou-se irritabilidade em 18 (78 %), diarreia em 1 e *hydropis vesicularis* em 1 (Fig. 4).

Na primeira semana de doença a maioria das crianças apresentou leucocitose (n=16; 70 %), proteína C reactiva (PCR) e velocidade

neum (n=1), or unspecified (n=2). One child had erythema at the site of the BCG inoculation.

In 20 (87 %) patients there was ophthalmologic involvement, with conjunctivitis and bilateral non-exudative hyperemia in 19 and exudative hyperemia in one. Bilateral anterior uveitis was also found in two cases.

With regard to involvement of the mucosa, 19 (83 %) presented alterations of the lips or oral mucosa, with red (n=15) or fissured lips (n=8) and strawberry tongue (n=4).

Nineteen (83 %) children presented abnormalities of the extremities, with edema and/or erythema in the first week of the disease (n=11) and in the third week with fine periungual desquamation (n=14).

Cervical adenomegaly without signs of inflammation, found in 15 (65 %) patients, had the following characteristics: multiple (n=14), single (n=1), bilateral (n=10) and unilateral (n=5).

Associated symptoms included irritability in 18 (78%), diarrhea in one and hydropsis of the gallbladder in one (Fig. 4).

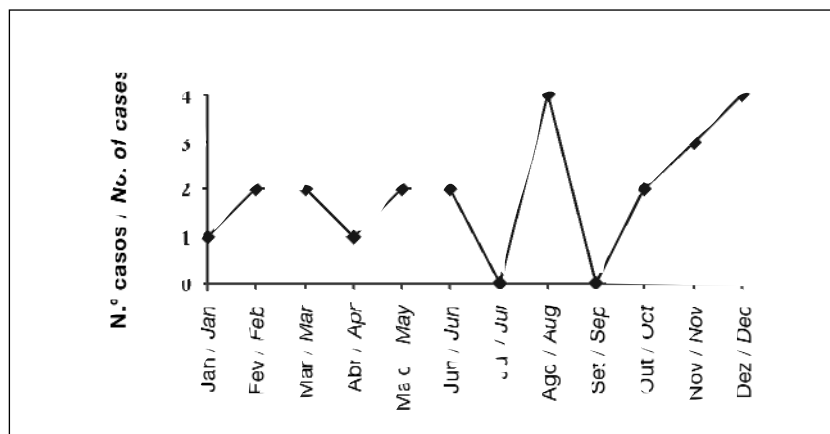
In the first week of the disease, most of the children presented leukocytosis (n=16; 70 %), elevated C-reactive protein and ESR (n=23; 100 %) and anemia (n=18; 78 %). In the second week, 22 (96 %) had thrombocytosis. Laboratory tests showed changes in liver function in three children (Table II).

Concomitant infectious disease was documented in 10 (43 %) children: parvovirus (n=1); *Chlamydia pneumoniae* (n=1); enterovirus (n=5); respiratory syncytial virus (n=1) and herpesvirus 6 (n=2).

The electrocardiogram revealed six cases of sinus tachycardia, reduced R wave amplitude in one child with myocarditis and first-degree

Fig. 2 Distribuição sazonal.

Fig. 2 Seasonal distribution.





de sedimentação (VS) elevadas (n=23; 100 %) e anemia (n=18; 78 %). Na segunda semana, 22 (96 %) tinham trombocitose. Verificaram-se ainda alterações laboratoriais compatíveis com alteração de provas hepáticas em três crianças (*Quadro II*).

Foi documentada patologia infecciosa concomitante em 10 (43 %) crianças: *Parvovirus* (n=1); *Chlamydia pneumoniae* (n=1); *Enterovirus* (n=5); *Vírus sincicial respiratório* (n=1) e *Herpes vírus 6* (n=2).

No electrocardiograma registaram-se seis casos de taquicardia sinusal, diminuição da amplitude da onda R em uma criança com miocardite e BAV de 1.º grau numa criança com ecocardiograma normal.

Em doze crianças (52 %) foi documentado envolvimento cardíaco na segunda semana da doença (*Quadro III*), nomeadamente dilatação das artérias coronárias (n=5), aneurisma de uma artéria coronária (n=2), miocardite (n=1), derrame pericardico (n=1), valvulite mitral (n=3), com insuficiência mitral em duas. Três crianças com ectasia das coronárias na segunda semana de doença, não apresentavam alterações da dimensão coronária na primeira observação, mas apenas hiperecogenicidade da parede. Três crianças apresentavam diminuição da função miocárdica ligeira a moderada (FE entre 20 a 24 %). Nenhuma destas tinha envolvimento das coronárias, mas apenas miocardite ou valvulite mitral. Logo após administração de imunoglobulina verificou-se melhoria da função

bundle branch block in a child with normal echocardiogram.

In 12 children (52 %) cardiac involvement was detected in the second week of the disease (*Table III*), namely dilatation of the coronary arteries (n=5), coronary artery aneurysm (n=2), myocarditis (n=1), pericardial effusion (n=1) and mitral valve endocarditis (n=3), with mitral regurgitation in two. Three children with coronary ectasia in the second week presented hyperechogenicity of the vessel wall on the first examination but no alterations in coronary diameter. Three children had mild to moderate myocardial impairment (ejection fraction 20 to 24 %). These children had myocarditis or mitral valve endocarditis but no coronary involvement; there was immediate improvement in ventricular function following administration of immunoglobulin. The other patients had normal ventricular function. One month after the acute phase, six children still had cardiac alterations: coronary artery dilatation (n=3), aneurysms (n=2), myocarditis (n=1) and pericardial effusion (n=1). Six months after the acute phase, aneurysmal changes persisted in only one patient and two had coronary dilatation. Coronary angiography was required in only one child with aneurysms persisting after one year; the exam showed no abnormalities. Only two children were at risk level III for myocardial ischemia.

Intravenous non-specific immunoglobulin (IVIG) was administered, on average, on the sev

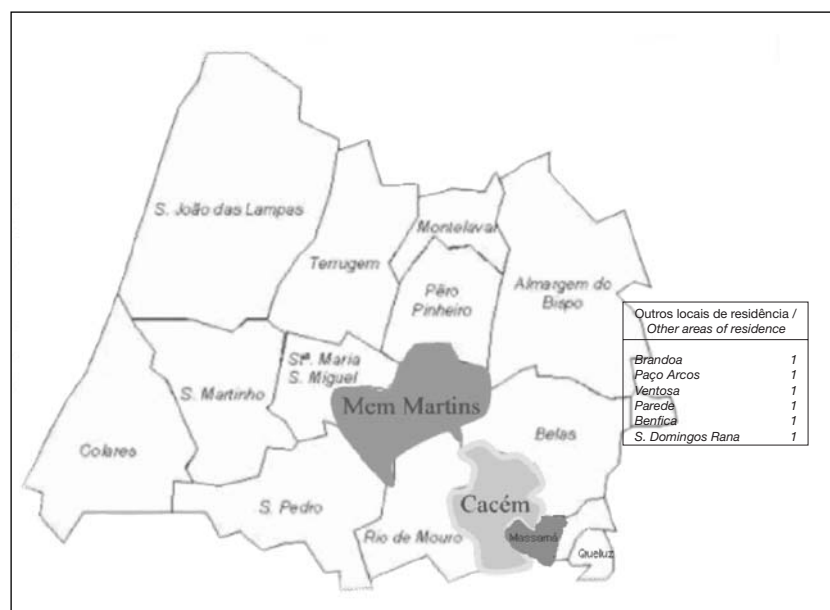


Fig. 3 Área de Residência.

Fig. 3 Area of residence.

*Quadro II*  
**Avaliação laboratorial**

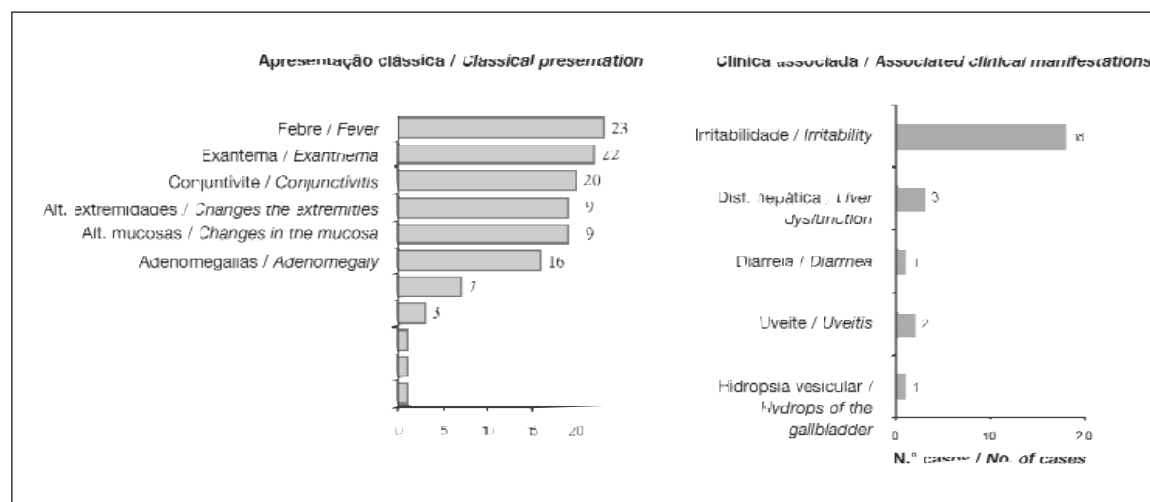
	Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	Neutrófilos (/mm <sup>3</sup> )	VS (mm/h)	PCR (mg/dl)	Hb (g/dl)	Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	AST/ALT (U/L)
Mediana (± SD)	15.550 ( 6.328)	10.205 ( 5.612)	120 ( 30)	8,4 ( 8)	9,9 (±0,9)	617.000 (±184.931)	44/26 (±71/90)
Máximo	32.100	22.400	>150	33	11,9	977.000	321/347
Mínimo	9.700	2.900	30	2	8,1	245.000	19/8

*Table II*  
**Laboratory test results**

	Leukocytes (/mm <sup>3</sup> )	Neutrophils (/mm <sup>3</sup> )	ESR (mm/h)	PCR (mg/dl)	Hb (g/dl)	Platelets (/mm <sup>3</sup> )	AST/ALT (U/L)
Median (± SD)	15.550 ( 6.328)	10.205 ( 5.612)	120 ( 30)	8,4 ( 8)	9,9 (±0,9)	617.000 (±184.931)	44/26 (±71/90)
Maximum	32.100	22.400	>150	33	11.9	977.000	321/347
Minimum	9.700	2.900	30	2	8.1	245.000	19/8

ventricular. As restantes crianças tinham função ventricular normal. Um mês após a fase aguda da doença, sete crianças mantinham alterações: dilatação da artéria coronária (n=3), aneurismas (n=2), miocardite (n=1) e derrame pericardico (n=1). Seis meses após a fase aguda, apenas uma criança mantinha o aneurisma e duas tinham dilatação das coronárias. Houve necessidade de realização de angiografia coronária em apenas uma criança com aneurisma persistente ao ano de evolução da doença, que não mostrou alterações. Apenas duas crianças se situaram no nível III de estratificação de risco para isquemia do miocárdio.

enth day of the disease, ranging between the 4th and the 18th day; in only two children was it administered after the 10th day. One patient was not treated with IVIG, as the disease was only diagnosed retrospectively, in the third week after onset. In 17 (74 %) of the children, the fever resolved in the first 24-48 hours after administration of IVIG, and no case required a second administration. The duration of aspirin therapy at an anti-inflammatory dosage was between 5 and 47 days (median 10 days), and ranged between 6 weeks and 24 months at an anti-platelet dosage. All the children received sucralfate during the administration of aspirin; there were no side effects.



*Fig. 4* Forma de apresentação da Doença de Kawasaki: critérios clássicos e clínica associada.

*Fig. 4* Form of presentation of Kawasaki disease: classical criteria and associated clinical manifestations.



Quadro III

**Envolvimento cardíaco, às 2 semanas, 4 semanas e 6 meses após o início da doença**

Envolvimento Cardíaco	2.ºS N=12	4-6.ºS N=7	6M N=3	1 Ano N=3
Dilatações coronárias	5	3	2	2
Aneurismas coronários	2	2	1	1
Derrame pericárdio	1	1	-	
Miocardite	1	1	-	
Valvulite mitral	3	-	-	

A administração da imunoglobulina inespecífica endovenosa (IVIG) foi, em média, ao 7.º dia de doença, com uma variação entre o 4.º e o 18.º dia, sendo que apenas duas crianças fizeram a IVIG após o 10.º dia de doença. Uma não fez imunoglobulina, porque o diagnóstico foi realizado retrospectivamente na 3.ª semana de doença. Em 17 (74 %) das crianças verificou-se resolução da febre nas primeiras 24 a 48 horas após a administração de IVIG, não tendo sido necessária segunda administração de IGIV em nenhum caso. A duração da terapêutica com AAS em dose anti-inflamatória teve uma mediana de 10 dias (variação de 5 a 47 dias) e em dose antiagregante plaquetária variou de seis semanas a 24 meses. Todas as crianças receberam sucralfate durante a administração do AAS e não houve efeitos secundários deste fármaco em nenhuma.

Compararam-se as crianças com e sem envolvimento cardíaco em relação à idade, sexo, raça, forma de apresentação clínica (típica vs atípica), documentação de infecção concomitante e dia da doença em que foi administrada a imunoglobulina (Quadro IV). A idade inferior a 2 anos foi significativa para a existência de lesões coronárias, e verificou-se que as crianças com envolvimento cardíaco foram mais precocemente internadas. Não se verificaram diferenças em relação aos outros parâmetros analisados.

O tempo de seguimento teve uma mediana de 16 meses, com uma variação entre os seis meses e os três anos. Não houve mortalidade, nem recorrências.

## DISCUSSÃO

A DK é considerada actualmente a causa mais importante de doença cardiovascular adquirida na infância, em países desenvolvidos<sup>(3)</sup>. A incidência de 8,2 por 100 000 crianças com

Table III

**Cardiac involvement at 2 weeks, 4 weeks, 6 months and 1 year after onset**

Cardiac involvement	2 weeks n=12	4-6 weeks n=7	6 months n=3	1 year n=3
Coronary dilatation	5	3	2	2
Coronary aneurysms	2	2	1	1
Pericardial effusion	1	1	-	
Myocarditis	1	1	-	
Mitral valve inflammation	3	-	-	

Children with and without cardiac involvement were compared in terms of age, gender, race, form of clinical presentation (typical vs. atypical), concomitant infection, and day of evolution on which IVIG was administered (Table IV). Age <2 years was a significant factor for cardiac lesions; it was also found that children with cardiac involvement were admitted earlier. No differences were found in the other parameters analyzed.

Mean follow-up was 16 months, ranging between six months and three years. There was no mortality and no recurrence.

## DISCUSSION

Kawasaki disease is the leading cause of acquired heart disease among children in developed nations<sup>(3)</sup>. The incidence of 8.2 per 100 000 children under 5 in this study is similar to that in other European countries. According to the results of other series, hospitalizations for Kawasaki disease have risen in recent years, which may reflect improved diagnosis of the disease and the more frequent inclusion of atypical cases rather than a real increase in its incidence<sup>(4)</sup>.

The disease occurs almost exclusively in infants and young children, 80 % of whom are aged under four. It is rare before three months of age, but it has been described in a 20-day-old newborn<sup>(3)</sup>. The age-groups affected vary depending on geographic area, with the peak incidence between six and eleven months in Japan and between 18 and 24 months in the USA<sup>(4)</sup>, Europe<sup>(6)</sup> and Portugal<sup>(14)</sup>. These findings are in agreement with our series, in which most of the children were less than two years old.

With regard to gender, the clear predominance of males (3:1), considerably higher than reported in the literature (1.5:1)<sup>(3,4)</sup>, may be the result of the small study sample.

Quadro IV

Comparação entre os casos com e sem alterações das coronárias

	COM alteração coronária n=7	SEM alteração coronárias n=16	p*
Idade (mediana±sd)	1,25 ± 0,28	2,25 ± 1,4	0,02
Sexo Masculino (n/ %)	6 (86 %)	11 (69 %)	0,6
Raça caucasiana (n/ %)	5 (71,4 %)	14 (87 %)	0,5
Serologia positiva (n/ %)	3 (43 %)	7 (43 %)	0,3
Terapêutica (dia±sd)	5,5 ± 2,9	7,5 ± 3,9	0,4
Internamento (dia de doença±sd)	3,4 ± 2,5	5,5 ± 3,2	0,047

Consideraram-se significativos os valores de p menor que 0,05

idade inferior a cinco anos é semelhante à encontrada em outros países da Europa. De acordo com os resultados de outras séries, a hospitalização por DK tem aumentado, o que pode não reflectir um verdadeiro aumento da incidência, mas um maior reconhecimento da patologia, associado à inclusão, cada vez mais frequente, de casos atípicos<sup>(4)</sup>.

Ocorre quase exclusivamente em lactentes e crianças jovens, 80 % das quais com menos de quatro anos. Embora seja rara antes dos três meses de idade, já foi descrita num recém-nascido com 20 dias de vida<sup>(3)</sup>. Os grupos etários afectados variam de acordo com a origem geográfica dos doentes, com um pico de incidência entre os seis e os onze meses no Japão<sup>(5)</sup> e os 18 e 24 meses nos EUA<sup>(4)</sup>, Europa<sup>(6)</sup> e Portugal<sup>(14)</sup>. Estes dados estão de acordo com esta série em que se encontrou um predomínio em crianças com menos de dois anos.

Relativamente ao sexo, o franco predomínio do sexo masculino (3:1), muito superior ao reportado na literatura (1,5:1)<sup>(3,4)</sup>, pode estar condicionado pelo número reduzido da amostra estudada.

A maioria das crianças residia na mesma área geográfica (Cacém e Mem Martins). Embora na literatura não exista uma predilecção geográfica ou sócio-cultural consistente, também na zona Centro de Portugal (Coimbra) se verificou um predomínio de casos na zona de Leiria<sup>(14)</sup>.

Na fase aguda da doença, assiste-se a uma activação de imunorreguladores, com inflamação vascular endotelial e aumento de marcadores imunológicos, como citocinas, óxido nítrico, auto-anticorpos e moléculas de adesão. Estudos epidemiológicos e imunológicos sugerem uma

Table IV

Comparison between cases with and without coronary lesions

	With coronary lesions n=7	Without coronary lesions n=16	p*
Age (median±SD)	1.25 ± 0.28	2.25 ± 1.4	0.02
Male (n/ %)	6 (86 %)	11 (69 %)	0.6
White (n/ %)	5 (71.4 %)	14 (87 %)	0.5
Positive serology (n/ %)	3 (43 %)	7 (43 %)	0.3
Therapy (days±SD)	5.5 ± 2.9	7.5 ± 3.9	0.4
Hospitalization (day of disease±SD)	3.4 ± 2.5	5.5 ± 3.2	0.047

SD: Standard deviation; \* Values pf p<0.05 were considered significant

Many of the children lived in the same geographic area (Cacém and Mem Martins). Although there are no consistent geographic or sociocultural trends reported in the literature, in the Coimbra area in the central region of Portugal most cases were detected around Leiria<sup>(14)</sup>.

In the acute phase of the disease, immunoregulators are activated, leading to vascular endothelial inflammation and rises in immunologic markers such as cytokines, nitric oxide, autoantibodies and adhesion molecules. Epidemiologic and immunologic studies suggest that it is triggered by infection in genetically predisposed individuals<sup>(3)</sup>. The seasonal distribution (mainly during epidemic periods), the common geographic origin, the rarity of the disease in the first months of life and in older children, which suggests immunologic protection, and the evidence of several infectious agents, indicate that infection may trigger the disease process<sup>(3)</sup>. In this review, concomitant infection was documented in around half of the children, which would appear to be significant. However, after more than 30 years of research, an exhaustive list of infectious agents have been excluded<sup>(2)</sup> and the etiology of KD has yet to be determined.

Certain intracellular micro-organisms and bacterial superantigens have been implicated in the etiopathogenesis of Kawasaki disease<sup>(15, 16)</sup>. When they interact with the type II major histocompatibility complex, superantigens, which are produced by micro-organisms such as staphylococcus, streptococcus, mycoplasma and retroviruses, can stimulate polyclonal activation of T cells, leading to a massive release of cytokines. Superantigens have been associated with KD<sup>(17)</sup>, but there is no evidence that these pa-

etiologia infecciosa em indivíduos geneticamente predispostos<sup>(3)</sup>. A distribuição sazonal preferencial durante períodos epidémicos, a origem geográfica em comum, a raridade da doença nos primeiros meses de vida e nas crianças mais velhas, sugerindo uma protecção imunológica, e a presença de agentes infecciosos diversos, poderá indiciar uma etiologia infecciosa como desencadeadora do processo<sup>(3)</sup>. Nesta revisão, foi documentada patologia infecciosa concomitante em cerca de metade das crianças, o que parece significativo. Contudo, após mais de 30 anos de investigação, uma lista exaustiva de agentes infecciosos têm sido excluídos<sup>(2)</sup> e a etiologia da DK continua por esclarecer.

Alguns microrganismos intracelulares e superantígenos bacterianos têm sido implicados na etiopatogenese da doença<sup>(15, 16)</sup>. Os superantígenos, ao interagirem com o complexo *major* de histocompatibilidade tipo II, poderão estimular a activação policlonal de células T, com libertação maciça de citocinas. Os superantígenos, produzidos por microorganismos como o estafilococo, estreptococo, micoplasma ou retrovirus, foram associados à DK<sup>(17)</sup>, mas não se tem encontrado evidência de exposição aos superantígenos nestes doentes<sup>(18)</sup>. Há autores que sugerem que o Parvovirus B19, Micoplasma, Retrovirus e o Herpesvirus-6, entre outros, poderão ter um papel patogénico no desenvolvimento da DK<sup>(17, 19)</sup>, mas também não é consensual<sup>(20, 21)</sup>. A documentação de patologia infecciosa concomitante por serologia, métodos moleculares ou cultura viral deverá ser sempre cuidadosa e sistematicamente realizada em todos os casos, pois só assim se poderá vir a inferir da sua importância na etiopatogenese da doença.

Independentemente dos aspectos etiológicos, o diagnóstico da DK baseia-se em critérios clínicos bem estabelecidos (*Tabela 1*). Nesta série, 20 crianças preenchiam os critérios clássicos e apenas em três a doença cursou com formas atípicas. As formas atípicas têm adquirido uma importância crescente, pela frequência do atfingimento cardíaco<sup>(22)</sup>. Sonobe e Kawasaki propuseram que o diagnóstico de doença atípica se limitasse a 3 dos 5 critérios associados ao envolvimento das coronárias. No entanto, muitos autores consideram esta definição demasiado restrita<sup>(23)</sup>, considerando o termo «atípica» para descrever um quadro clínico que não preenche os critérios clássicos mas com alterações laboratoriais compatíveis, na ausência de outro diagnóstico<sup>(24)</sup>.

tients were exposed to them<sup>(18)</sup>. Some authors suggest that parvovirus B19, mycoplasma, retroviruses and herpesvirus 6, among others, may play a part in the pathogenesis of Kawasaki disease<sup>(17, 19)</sup>, but there is no agreement on this point<sup>(20, 21)</sup>. Concomitant infections should always be carefully and systematically documented in all cases using serology, molecular analysis or viral culture, since only in this way can their importance in the etiopathogenesis of the disease be ascertained.

Leaving questions of etiology aside, diagnosis of KD is based on well-established clinical criteria (*Table 1*). In our series, 20 children had typical disease, as opposed to only three with atypical forms. The latter are assuming increasing importance, due to the frequency of cardiac involvement<sup>(22)</sup>. Sonobe and Kawasaki proposed that diagnosis of atypical disease should be limited to 3 of the 5 criteria associated with coronary involvement; however, many authors consider this definition too restrictive<sup>(23)</sup> and use the term «atypical» to describe a clinical setting that, while not meeting the classic criteria, includes compatible laboratory findings in the absence of an alternative diagnosis<sup>(24)</sup>.

Evolution was typical in almost all cases. In most of the children, during the acute phase fever was associated with exanthema, conjunctival injection, and alterations of the mucosa and the extremities. Cervical lymphadenopathy, found in 50-75 % of cases, was the most common sign, as reported elsewhere.

Irritability, which is not one of the diagnostic criteria, is a particularly important symptom, being generally more evident in Kawasaki disease than in other exanthemic fevers. In our series, irritability was recorded in 18 children, which demonstrates its importance. Another clinical sign that is not among the diagnostic criteria, but which is relatively specific to KD, is erythema and induration at the site of the BCG inoculation. T cells in children with KD appear to have cross-reactivity between epitopes specific to mycobacteria and acute phase proteins such as HSP63, which would explain this finding<sup>(25)</sup>. One of the children in our study had this sign, which while uncommon is highly characteristic.

Besides mucocutaneous involvement, KD also affects other organs and systems. In our series, one child had hydrops of the gallbladder and two had anterior uveitis. The number with

A evolução foi típica em quase todos os casos. Na fase aguda da doença, a febre esteve associada na maioria das crianças, a exantema, injeção conjuntival, alterações das mucosas e das extremidades. A linfadenopatia cervical que surge em 50-75 % dos casos, foi o sinal menos frequente, tal como está descrito.

A irritabilidade, não incluída nos critérios diagnósticos, é um sintoma particularmente importante, pois geralmente é mais evidente na DK do que em outras doenças febris exantemáticas. Na nossa série a irritabilidade registou-se em 18 crianças, o que traduz bem a importância deste sinal. Outro sinal clínico que também não faz parte dos critérios de diagnóstico, mas relativamente específico de DK, é o eritema e induração no local da inoculação do BCG. As crianças com DK parecem apresentar células T com reactividade cruzada entre epitopes específicos das micobactérias e as proteínas de fase aguda (HSP65), o que poderá explicar este achado<sup>(25)</sup>. Uma das nossas crianças apresentava este sinal muito característico embora pouco frequente.

Paralelamente ao envolvimento muco-cutâneo a DK afecta também outros órgãos e sistemas. Na nossa série uma das crianças tinha hidropsia vesicular e duas uveíte anterior. O reduzido número de uveítes diagnosticadas traduz, provavelmente, um número inferior ao real dado que menos de metade das crianças foram avaliadas por oftalmologia. Vários autores apontam para a importância da uveíte na confirmação da DK, pelo que pensamos que uma observação oftalmológica seriada deverá ser sempre incluída na abordagem destes doentes.

As alterações laboratoriais da DK são inespecíficas mas consistentes com um processo inflamatório agudo. A elevação da velocidade de sedimentação e de outros reagentes de fase aguda, a leucocitose com neutrofilia, a anemia e a disfunção hepática, estão geralmente presentes na fase aguda da doença. A trombocitose está classicamente associada a DK durante a segunda e terceira semana de doença<sup>(26)</sup>. Estes achados também foram encontrados no estudo efectuado.

O envolvimento cardíaco pode aparecer em qualquer fase da doença, mas é mais frequente no final da fase aguda<sup>(7)</sup>. Geralmente há taquicardia e pode haver um sopro sistólico funcional. O ECG é normal na maioria das vezes, embora possam surgir alterações inespecíficas na

uveítis is probably lower than the real incidence, because less than half the children underwent ophthalmologic assessment. Several authors have stressed the importance of uveitis in confirming a diagnosis of KD and therefore, in our opinion, the approach to these patients should always include serial ophthalmologic examination.

Lab test results in Kawasaki disease are non-specific but are consistent with acute inflammation. Elevation of ESR and other acute phase reactants, leukocytosis with neutrophilia, anemia and liver dysfunction, are all generally found in the acute phase of the disease. Thrombocytosis is classically associated with KD during the second and third week of evolution<sup>(26)</sup>, which was also a finding of our study.

Cardiac involvement can appear at any stage of the disease, but is more frequent at the end of the acute phase<sup>(7)</sup>. Tachycardia is usually found and there may be a functional systolic murmur. In most cases, ECG is normal, although there may be non-specific alterations in the acute phase, including prolonged PR interval, reduced R wave amplitude, minor ST segment abnormalities, atrioventricular block or extrasystoles that then regress<sup>(11)</sup>. In our experience, ECG alterations are generally of little diagnostic value even in children with cardiac involvement.

Two-dimensional echocardiography is the method of choice to study the coronary arteries in KD, since it is non-invasive and has high sensitivity and specificity for detecting abnormalities in the proximal segments of the left and right coronaries<sup>(7)</sup>. A detailed echocardiogram, preferably recorded for subsequent assessment, should be performed as soon as the disease is suspected<sup>(3)</sup>. The diagnostic criteria for coronary ectasia were defined by the Japanese Ministry of Health in 1998<sup>(11)</sup>. Since these criteria may underestimate its incidence, Zorzi et al. suggested that measurements of coronary vessels should be adjusted for body surface area and compared with those of the population without the disease (z scores)<sup>(27)</sup>. However, this method is not generally used in Portugal.

The most serious complication of Kawasaki disease is coronary aneurysm. Other coronary alterations may include increased wall echogenicity and transient dilatation<sup>(7)</sup>. Recent research indicates an incidence of coronary involvement of between 15 and 20 % in Japan<sup>(28)</sup>;

fase aguda da doença – como PR prolongado, diminuição da amplitude da onda R, alterações *minor* do segmento ST, bloqueio auriculoventricular ou extrassístoles – que depois regredem<sup>(11)</sup>. A nossa experiência é que mesmo nas crianças com envolvimento cardíaco as alterações do ECG são, em geral, pouco valorizáveis.

O ecocardiograma bidimensional é o método de eleição para o estudo das artérias coronárias na DK, pois não é invasivo e tem uma sensibilidade e especificidade elevada na detecção de alterações na porção proximal da coronária esquerda e direita<sup>(7)</sup>. Deve ser realizado imediatamente após suspeição clínica da doença, de forma detalhada e se possível gravada para avaliação posterior<sup>(3)</sup>. Os critérios de diagnóstico de ectasia foram definidos pelo Ministério da Saúde do Japão em 1998<sup>(11)</sup>. Uma vez que estes critérios podem subestimar a incidência de ectasia coronária, Zorzi e colaboradores sugeriram que as medições dos vasos coronários fossem ajustadas para a superfície corporal e comparados com a população sem a doença (z scores)<sup>(27)</sup>. Estes valores não são, contudo, geralmente utilizados entre nós.

A complicação mais temível da Doença de Kawasaki é o aneurisma da coronária. Outras alterações como aumento da ecogenicidade das paredes das coronárias e dilatação transitória das artérias coronárias podem também estar presentes<sup>(7)</sup>. Os artigos mais recentes apontam para uma incidência de envolvimento coronário entre 15 e 25 % no Japão<sup>(28)</sup>. Estudos na população portuguesa mostram prevalências superiores (32 a 49 %)<sup>(14, 22, 13)</sup>. Das crianças estudadas, sete (30 %) tinham alteração das coronárias, o que está de acordo com os estudos no nosso país. Em 50 % parece haver uma resolução espontânea<sup>(28)</sup>. De facto, na nossa série as alterações das coronárias surgiram entre a primeira e a sexta semana de doença e apenas uma criança mantinha um aneurisma seis meses após a fase aguda.

Podem surgir outras complicações como miocardite, valvulite (insuficiência mitral em 1 %) e derrame pericárdico (pancardite)<sup>(11)</sup>. Duas crianças com valvulite mitral e uma criança com miocardite apresentavam diminuição da função ventricular inicial, com recuperação total após administração de imunoglobulina, tal como tem sido descrito.

O envolvimento cardíaco tem sido correlacionado com um curso febril superior a 14 dias,

studies in the Portuguese population show a higher prevalence (32 to 49 %)<sup>(14, 22, 13)</sup>. Of the children in our series, seven (30 %) had coronary abnormalities, which is in agreement with other studies carried out in Portugal. Fifty per cent of cases appear to resolve spontaneously<sup>(28)</sup>. In our population, coronary alterations appeared between the first and sixth week of the disease, with aneurysmal changes persisting in only one patient six months after the acute phase.

Other complications may include myocarditis, valve endocarditis (mitral regurgitation in 1%), and pericardial effusion (pancarditis)<sup>(11)</sup>. Two children with mitral valve endocarditis and one with myocarditis initially had impaired ventricular function but recovered completely after administration of immunoglobulin, as described elsewhere.

Cardiac involvement has been related to fever of over 14 days' duration, recurrence of fever after apyrexia lasting over 48 hours, male gender, age <1 year, cardiomegaly, initial thrombocytopenia or hypoalbuminemia, and elevation of acute phase reactants such as C-reactive protein, leukocytosis, ESR, and thrombocytosis persisting for more than one month<sup>(3, 28)</sup>. In our study, increased risk of coronary lesions was related only to age. It is interesting that children with cardiac involvement were hospitalized earlier than those without, which may be explained by the more severe clinical setting and the fact that these children were younger.

A combination of aspirin and IVIG is considered the therapy of choice for the prevention of coronary aneurysms in children with Kawasaki disease. This therapy reduces the occurrence of aneurysms to 9 % at 30 days and 4 % at 60 days after the onset of the disease<sup>(29, 30, 31, 32)</sup>. It has been shown that a single high dose of IGIV (2 g/kg), particularly when administered in the first 10 days after the onset of fever, reduces the incidence of coronary aneurysms<sup>(9, 25)</sup>. To minimize cardiac sequelae, it is essential to avoid any delay in the administration of IVIG. In our series, the median time of IVIG administration was the seventh day of the disease; it was after the tenth day in only two cases, one of which was an atypical form and in the other the child was not admitted until the 14th day after onset. One child did not receive IVIG because the disease was not diagnosed until after the acute



recorrência da febre após apirexia superior a 48 horas, sexo masculino, idade inferior a um ano, cardiomegalia, trombocitopenia ou hipoalbuminemia inicial e também uma elevação persistente, por um período superior a 1 mês, dos reagentes de fase aguda como leucocitose, VS, PCR e trombocitose<sup>(3, 28)</sup>. Neste estudo, o aumento do risco de lesão coronária relacionou-se apenas com a idade. Interessante é o facto das crianças com envolvimento cardíaco terem sido internadas mais precocemente que as sem envolvimento cardíaco. O facto do quadro clínico ter sido mais exuberante e das crianças serem mais jovens condicionou, provavelmente, a precocidade do internamento.

A utilização combinada de AAS e IGIV tem sido considerada a terapêutica de eleição para a prevenção de aneurismas das artérias coronárias (AAC) nas crianças com DK. Reduz a ocorrência de aneurismas coronários para 9% aos 30 dias e 4% aos 60 dias após o início da doença<sup>(29, 30, 31, 32)</sup>. Está comprovado que uma única dose elevada, de 2 g/kg de IGIV, sobretudo quando administrada nos primeiros 10 dias após o início do quadro febril reduz a incidência de AAC<sup>(9, 25)</sup>. Para se minimizarem as sequelas cardíacas é fundamental evitar qualquer atraso na administração de IVIG. Nesta série a mediana de administração da IVIG foi ao sétimo dia de doença e apenas em dois casos foi administrada após o 10.º dia. Num caso tratava-se de uma forma atípica e noutra a criança foi internada somente ao 14.º dia de doença. Uma criança não fez IGIV uma vez que o diagnóstico só foi realizado após a fase aguda. Três crianças foram tratadas antes do 5.º dia de febre por apresentarem todos os restantes 5 critérios clínicos. Não foi necessário repetir a imunoglobulina em nenhum caso. Apesar de uma terapêutica atempada, sete (30%) apresentaram lesões das coronárias, três delas com aneurismas, embora apenas uma (4%) tenha aneurisma das coronárias ao ano de seguimento. O cateterismo cardíaco realizado após 2 anos documentou coronárias normais.

As recomendações em relação às doses do AAS são mais controversas<sup>(31)</sup>. A dose diária recomendada na fase aguda varia de 30 a 150 mg/kg, tornando-se difícil comparar a eficácia dos diferentes regimes. A incidência de AAC parece ser independente da dose de AAS administrada na fase aguda; no entanto, doses elevadas parecem reduzir o tempo de hospitalização

phase. Three children were treated before the fifth day of fever because they presented all of the other five clinical criteria. None of the patients required repeated immunoglobulin therapy. Despite prompt treatment, seven (30%) developed coronary lesions, three with aneurysms, although only one (4%) had coronary aneurysms after one year of follow-up. Cardiac catheterization after two years showed normal coronaries.

There is less agreement on guidelines on the dosage of aspirin<sup>(31)</sup>. The recommended daily dose during the acute phase ranges between 30 and 150 mg/kg, which makes it difficult to compare different treatment regimens. The incidence of coronary artery aneurysms appears to be independent of the dose of aspirin during the acute phase, but high doses appear to reduce hospital stay and the duration of fever<sup>(31)</sup>. In children with coronary artery aneurysms, 5 mg/kg of dipyridamole or warfarin to keep INR between 1.5 and 2 can be added to the therapeutic regimen until the aneurysms resolve<sup>(28)</sup>.

There is disagreement concerning follow-up of these patients. Brogan et al. suggest a long-term follow-up of more than 2 years, even when there is no coronary involvement, due to the increased risk of atherosclerosis and the need to control risk factors such as hypertension and obesity<sup>(9)</sup>. By contrast, the American Cardiology Association recommends a follow-up of only one year in the absence of previous coronary involvement<sup>(12)</sup>. Tuohy et al. also consider that long-term follow-up is not justified in patients with normal echocardiogram two months after onset since they do not subsequently present echocardiographic abnormalities<sup>(33)</sup>. We currently recommend long-term follow-up. Low-risk patients (disease of short duration and no cardiac involvement) are assessed in the first and twelfth month after onset and then in adolescence. For patients at high risk for cardiac involvement (prolonged or recurrent disease or evidence of cardiac involvement), cardiac catheterization is performed at the end of the first year of the disease. If the coronaries are normal, aspirin is suspended and the patient is reassessed annually. In the case of coronary abnormalities, combined therapy with antiplatelets and dipyridamole or warfarin is maintained until the coronaries are normal.

The prognosis of children with KD is generally good. In our series, as in other Portuguese



e a duração da febre<sup>(31)</sup>. Nas crianças com AAC o dipiridamol 5 mg/kg ou a warfarina, de modo a manter o INR entre 1,5 a 2, poderão ser adicionados ao regime terapêutico, até resolução do AAC<sup>(28)</sup>.

O tipo e a forma de seguimento destes doentes não é consensual. Brogan e colaboradores sugerem um seguimento a longo prazo por um período superior a 2 anos, mesmo quando não existe qualquer envolvimento coronário, por um risco aumentado de desenvolvimento de aterosclerose que obriga a controlar factores de risco, como a hipertensão e a obesidade<sup>(9)</sup>. Pelo contrário, a Associação Americana de Cardiologia, na ausência de envolvimento coronário prévio, recomenda apenas um seguimento durante o primeiro ano<sup>(12)</sup>. Também Tuohy e colaboradores referem que os doentes com ecocardiograma normal dois meses após o início da doença não apresentam alterações ecográficas posteriores<sup>(33)</sup>, pelo que não se justifica o seu seguimento a longo prazo. A nossa recomendação actual é a de um seguimento a longo prazo. Os doentes de baixo risco (doença de curta duração e sem envolvimento cardíaco) são avaliados no primeiro e 12.º mês após a doença e depois na adolescência. Nos doentes de alto risco de envolvimento cardíaco (doença prolongada ou recorrente e evidência de envolvimento cardíaco) é realizado um cateterismo cardíaco no final do primeiro ano após a doença. Se as coronárias são normais suspende-se o AAS e reavalia-se anualmente. Se as coronárias estão alteradas mantém terapêutica combinada com anti-agregantes plaquetários, dipiridamol ou warfarina até normalização das coronárias.

O prognóstico das crianças com DK geralmente é bom. Na nossa série não se registaram óbitos, tal como em vários outros estudos portugueses<sup>(13, 14)</sup>. Em 1993, a mortalidade em Inglaterra por DK era de 3,7 %<sup>(34)</sup>. Actualmente a mortalidade no Japão é 0,08 %<sup>(5)</sup> e nos EUA 0,17 %<sup>(4)</sup>. Esta redução deve-se a um maior reconhecimento da doença associado a uma terapêutica adequada e atempada.

A DK continua a colocar-nos questões fascinantes. Muito há ainda que investigar. A realização de estudos multicêntricos e internacionais que incluam o conhecimento de alterações epidemiológicas e clínicas, associada a uma pesquisa completa e pormenorizada de agentes infecciosos através de metodologias moleculares, complementadas com estudo de marcado-

studies, there were no deaths<sup>(13, 14)</sup>. In 1993, mortality in Britain was 3.7 %<sup>(34)</sup>, while it is currently 0.08% in Japan<sup>(5)</sup> and 0.17 % in the USA<sup>(4)</sup>. This improvement in mortality is due to earlier diagnosis together with prompt and appropriate treatment.

Kawasaki disease continues to pose fascinating questions. Much research remains to be done to improve our knowledge of its etiopathogeny, through multicenter and international studies on its epidemiology and clinical manifestations, as well as thorough investigation of infectious agents by molecular methods, complemented by research into individual genetic and immunologic markers. In Portugal the incidence of the disease is not known; an epidemiologic study currently under way by the Pediatric Surveillance Unit of the Portuguese Pediatric Society may help to clarify our understanding of the disease. Our study showed that over a period of two years, the mean number of cases remained relatively stable (30-35 cases per year), with a prevalence of cardiac complications of 54.5 % and of coronary artery aneurysms of 31 %<sup>(35)</sup>. The process of monitoring confirmed cases needs to be optimized by improving communication between notifiers and investigators, standardizing diagnostic criteria including cardiac lesions, disseminating guidelines and effectively monitoring the evolution of confirmed cases.

res genéticos e imunológicos individuais, são áreas de investigação futura que poderão contribuir para um melhor conhecimento etiopatogénico da doença. Em Portugal a incidência da doença ainda não está documentada. O estudo nacional elaborado pela Unidade Pediátrica de Vigilância Epidemiológica da Sociedade Portuguesa de Pediatria (UVP-SPP) actualmente a decorrer poderá vir a contribuir para um melhor conhecimento da doença. Neste estudo verificou-se que durante um período de dois anos o número médio de casos permanece relativamente estável (30-35 casos/ano), com uma prevalência de complicações cardíacas de 54,5 % e, de aneurismas das artérias coronárias de 31 %<sup>(35)</sup>. Actualmente o processo de monitorização dos casos validados necessita ainda de ser optimizado através de uma melhor comunicação entre notificadores e investigadores, uniformização nos critérios de diagnóstico incluindo o das lesões cardíacas, divulgação de recomendações e monitorização efectiva da evolução dos casos confirmados.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

MARIA JOÃO BRITO

Departamento de Pediatria

do Hospital Fernando Fonseca

IC 19 – 2700 AMADORA, PORTUGAL

e-mail: joao.rochabrito@netcabo.pt

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974;54:271-6.
2. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H et al. Kawasaki disease: a brief history. *Pediatrics* 2000;106(2):e27-33.
3. Rowley AS, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Ped Clin North Am* 1999;46(2):313-29.
4. Chang RK. Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988-1997. *Pediatrics* 2002;109(6):e87.
5. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001;107(3):e33.
6. Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ* 2002 15;324(7351):1424-5.
7. Newburger JW, Takahashi M, Gerber M, Gewitz MH, Tani LY 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.
8. Diagnostic guidelines of AHA. *Circulation* 2001;103:335-6.
9. Brogan PA, Bose A, Burger D et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002;86:286-90.
10. Surdel RP, Newburger JW. Kawasaki disease and its cardiac sequelae. *Hosp Pract (off Ed)* 1993;28:51-66.
11. Research Committee on Kawasaki Disease. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Tokyo, Japan: Ministry of Health and Welfare;1984.
12. Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M et al. Guidelines for long term management of Kawasaki disease. *Circulation* 1994;89:916-22.
13. Pereira A, Silva A, Álvares S. Síndrome de Kawasaki-experiência da consulta de cardiologia pediátrica do Hospital M<sup>a</sup> Pia. *Nascer e crescer* 2000;9(2):96:100.
14. Almeida S, Estêvão MH, Castela E, Ribeiro L, Barroso A. Doença de Kawasaki. *Casística do Hospital Pediátrico de Coimbra*. *Acta Ped Port* 1998;29:237-41.
15. Curtis N, Zheng R, Lamb JR, Levin M. Evidence for a superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1995;72:308-11.
16. Hamidou M, Belizna C. Superantigens and vasculitis. *Ann Med Interne (Paris)*. 2003; 154(2):96-100.
17. Leen C, Ling S. Mycoplasma infection and Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1996;75:266-7.
18. Nishiyori A, Sakaguchi M, Kato H et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1994;343:299-300.
19. Nigro G, Zerbini M, Musiani M et al. Active or recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease. *Lancet* 1994;343:1260-1.
20. Yoto Y, Rudoh T, Suzuki N et al. Human parvovirus B19 infection in Kawasaki disease. *Lancet* 1994;344:58-9.
21. Rowley AH, Castro B, Levy J et al. Failure to confirm the presence of a retrovirus in culture supernatants from patients with Kawasaki syndrome. *Pediatr Res* 1991;29:417-9.
22. Rato Q, Macedo AJ, Henrickson I et al. Formas típicas e atípicas da doença de Kawasaki. *Acta Pediatr Port* 1996;27:675-4.
23. Sonobe T, Kawasaki T. Atypical Kawasaki disease. *Prog Clin Biol Res* 1987;250:367-78.

24. Pfaffert C, Wirtzfeld A, Permanetter B. Atypical Kawasaki syndrome: how many symptoms have to be present? *Heart*.1997;78:619-21.
25. Sireci G, Dieli F, Salerno A. T cells recognize an immunodominant epitope of heat shock protein 65 in Kawasaki disease. *Mol Med*. 2000;6(7):581-90.
26. Shulman St, Inocencio J, Hirsch R. Kawasaki disease. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1205-22.
27. Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baket AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998;133: 254-8.
28. Neches WH. Kawasaki disease. In: Anderson RH, Baker EJ, Macartney F et al. *Pediatric cardiology*. 2nd ed. London, Churchill Livingstone, 2002; 1683-96.
29. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-7.
30. Lima M, Sachicanta K, Agualusa A, Carvalho L, Sampayo F. Influência do diagnóstico e do tratamento precoce na evolução da Doença de Kawasaki. *Rev Port Pediatr* 1993;24:195-198.
31. Durongpistkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martim CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995;96:1057-61.
32. Shulman T, Boss JL, Biemen F et al. Management of Kawasaki syndrome: a consensus statement prepared by North American participants of the third international Kawasaki disease symposium. *Ped Infect Dis J*.1989;8:663.-5.
33. Tuohy AMM, Tani LY, Cetta F et al. How many echocardiograms are necessary for follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease? *Am J Cardiol*. 2001;88:328-30.
34. Dhillon R, Newton I, Rudd PT, Hall SM. Management of Kawasaki disease in the British Isles. *Arch Dis Child* 1993;69:631-8.
35. Paixão A, Trigo C, Pinto F. Doença de Kawasaki. *Boletim Unidade Vigilância Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria* 2003. 4:15-6.

# ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE PACING, ARRITMOLOGIA E ELECTROFISIOLOGIA

## Curso de Arritmologia para Internos (2.º módulo – Electrofisiologia CDI)

**5 de Novembro de 2005**

## Reunião Anual da Área de Electrofisiologia

(Évora – Convento do Espinheiro)

**26 de Novembro de 2005**

## Curso de Arritmologia para Internos (3.º módulo – *Pacing* e CRT)

**7 de Janeiro de 2006**