

Dilatação das Artérias Coronárias em Crianças com Doença Exantemática Febril sem Critérios para a Doença de Kawasaki

Coronary Artery Dilation in Children with Febrile Exanthematous Illness without Criteria for Kawasaki Disease

Jesus Reyna,¹ Luz Marina Reyes,² Lorenzo Reyes,³ Freya Helena Campos,⁴ Patricia Meza,⁵ Alfredo Lagunas,⁶ Carla Contreras,⁶ Ana Elena Limón⁵

Hospital Central Sur de Alta Especialidad – Pediatría,¹ Ciudad de México – México

Hospital Central Sur Pemex – Pediatría,² Ciudad de México – México

Hospital Central Sur Pemex – Cardiología,³ Ciudad de México – México

Hospital Central Sur Pemex – Alergología,⁴ Ciudad de México – México

HCSAE Pemex,⁵ Ciudad de México – México

INSP México,⁶ Ciudad de México – México

Resumo

Fundamento: A dilatação das artérias coronárias é a principal complicação da Doença de Kawasaki (DK) e, além de algumas características clínicas, é comum à DK e a doenças exantemáticas febris (DEFs).

Objetivo: Avaliar se crianças com DEF e que não têm critério para DK apresentam alterações nas dimensões das artérias coronárias.

Métodos: Foi realizada ecocardiografia nas primeiras duas semanas da doença em crianças com idade inferior a 10 anos, que apresentaram febre e exantema e nenhum outro critério de DK. Para comparar com pacientes com DK, fizemos a revisão de ecocardiogramas e prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de DK dos últimos cinco anos. Ectasia coronária foi avaliada usando escore Z das artérias coronárias. As médias das dimensões das artérias coronárias foram comparadas pelo teste z, e um nível de significância de 0,05 foi adotado.

Resultados: Foram incluídos no estudo 34 pacientes, 22 (64,7%) com diagnóstico de DEF e 12 (35,2%) com diagnóstico de DK. Usando o escore Z das artérias coronárias, observou-se dilatação em algum dos ramos da artéria coronária em seis (27,2%) pacientes com DEF.

Conclusão: Uma porcentagem importante dos pacientes com DEFs apresenta dilatação das artérias coronárias. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1114-1118)

Palavras-chave: Criança; Doença das Coronárias; Exantema; Febre; Doença de Kawasaki; Síndrome de Linfonodos Mucocutâneos; Ecocardiografia/métodos.

Abstract

Background: Coronary dilatation is the most important complication of Kawasaki disease (KD) and, in addition to some clinical characteristics, is common to KD and febrile exanthematous illnesses (FEIs).

Objective: To assess whether children with FEI, who do not meet the criteria for KD, have changes in coronary arteries dimensions.

Methods: Echocardiography was performed within the first two weeks of the disease in patients < 10 years with fever and exanthema without other KD criteria. To make a comparison with KD patients, we reviewed the echocardiograms and medical records of patients with a diagnosis of KD of the last five years. Coronary ectasia was assessed using Z scores of coronary arteries. The means of the dimensions of the coronary arteries were compared with a z test and a level of significance of 0.05 was adopted.

Results: A total of 34 patients were included, 22 (64.7%) with FEI, and 12(35.2%) with a diagnosis of KD. Using the Z scores of coronary artery, a dilation of any of the coronary artery branches was observed in six (27.2%) patients with FEI.

Conclusions: An important percentage of patients with FEI has coronary artery dilation. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1114-1118)

Keywords: Child; Coronary Disease; Exanthema; Fever; Kawasaki Disease; Mucocutaneous Lymph Node Syndrome; Echocardiography/methods.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Jesus Reyna •

Hospital Central Sur de Alta Especialidad – Pediatría - Periferico Sur Delgación Tlapan Mexico D. F. 14140 – México

E-mail: jesusreynaf@gmail.com

Artigo recebido em 05/10/2018, revisado em 27/12/2018, aceito em 10/03/2019

DOI: 10.5935/abc.20190191

Introdução

Até alguns anos atrás, a presença de exantema e febre em crianças era diagnosticada como uma das doenças exantemáticas febris (DEFs), complexo que inclui sarampo, rubéola e escarlatina. Assim, considerava-se que, na maioria dos casos, os sintomas se desapareceriam com tratamento sintomático.¹ Uma vez que o calendário de vacinação tornou-se universal, a epidemiologia das DEFs mudou, de modo que a doença de Kawasaki (DK), antes vista como exceção entre essas doenças, tornou-se a primeira doença a ser considerada diante de sinais clínicos como febre persistente e exantema. As anormalidades nas artérias coronárias são as complicações mais graves da DK.^{2,3}

Além de febre e exantema, as DEFs e a DK apresentam outras características clínicas em comum, tais como hiperemia conjuntival, adenomegalias e, em alguns casos, descamação da pele e edema de extremidades, o que apoia a suspeita de DK, em qualquer de suas formas.^{4,5} É um paradoxo o fato de que, quando a apresentação clínica de DK incompleta é confundida com doenças autolimitadas como as DEFs, a ocorrência de uma complicação cardiovascular grave pode ser negligenciada.⁶

Estudos têm demonstrado mecanismos fisiopatológicos e sinais clínicos em comum entre as DEFs e a DK⁷ e, por isso, alguns agentes infecciosos foram propostos como causadores da DK. Isso implica que pacientes que receberam o diagnóstico de DEFs, e que não fecharam os critérios para DK, poderiam desenvolver anormalidades coronárias.^{7,8} Embora sejam consideradas causas incomuns para doença cardíaca em pacientes pediátricos, a mortalidade em alguns casos tornam tais anormalidades relevantes na prática clínica.⁹

Diante do exposto, neste estudo, nosso objetivo foi avaliar se as dimensões das artérias coronárias de crianças com doença febril e sem critério diagnóstico para DK estão alteradas.

Métodos

Em um estudo transversal, incluímos pacientes com idade inferior a 10 anos, com diagnóstico de DEF atendidos no ambulatório pediátrico de dois hospitais pertencentes aos Serviços de Saúde da empresa Petróleos Mexicanos no México. Os pais das crianças assinaram o termo de consentimento para participar do estudo. Para descartar o diagnóstico de DK, usamos os critérios estabelecidos pelo *American Heart Association (AHA)*,¹⁰ incluindo os casos que poderiam ser considerados como DK atípica ou incompleta. Todos os pacientes foram submetidos a uma ecocardiografia nas primeiras duas semanas da doença, usando o aparelho Vivid 7 General Electric®. Foram incluídos pacientes com exantema e febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ com duração de pelo menos um dia. Crianças com doenças prévias, tais como hipertensão arterial, história familiar de doenças cardíacas, cardiopatia congênita, crianças com peso corporal acima do percentil 95 ou abaixo do percentil 5 para idade, e crianças em uso de esteroides por pelo menos um mês antes da doença não foram incluídas.

Para estabelecer uma comparação com pacientes com DK, fizemos a revisão dos ecocardiogramas e dos prontuários

médicos eletrônicos de pacientes com diagnóstico de DK detectado pelo Serviço de Cardiologia Pediátrica durante os últimos cinco anos.¹¹ Os pacientes que atingiram os critérios da AHA para DK foram incluídos na análise, e a seleção da amostra foi então realizada por conveniência.

Avaliação das artérias coronárias

A ecocardiografia foi realizada conforme descrito por Muniz et al.,¹² Ectasia coronariana (EC) foi definida como a presença de dilatação da artéria coronária $>1,5$ vez no diâmetro, detectada no ecocardiograma, quando comparada aos segmentos adjacentes normais das mesmas artérias de acordo com o escore Z da artéria coronária.¹¹ O escore Z médio para cada segmento da artéria coronária foi 0, com desvio padrão de 1.

Análise estatística

A comparação das médias das dimensões das artérias coronárias foi realizada pelo teste z unicaudal e intervalo de confiança de 95%. Características clínicas e demográficas foram analisadas pelo teste t de Student não pareado ou teste exato de Fisher, dependendo da variável, com uma diferença de $p < 0,05$. Não foram realizados ajustes nas análises, uma vez que o propósito do estudo foi exploratório. A análise dos resultados foi realizada pelo programa Stata versão 13.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de ambos os hospitais. Os pais das crianças incluídas no estudo assinaram o termo de consentimento.

Resultados

Foram incluídos 34 pacientes: 22 (64,7%) com diagnóstico de DEF sem critério para DK; 11 foram diagnosticados com exantema viral, sendo os mais comuns a síndrome pé-mão-boca ($n = 5$; 22,7%) e exantema súbito ($n = 4$; 18,1%). Havia também um caso de escarlatina e um caso de síndrome de Gianotti-Crosti. Os demais 12 pacientes foram diagnosticados com DK. Em relação à distribuição das crianças por sexo, no grupo DEF, 13 (59%) eram do sexo masculino e 9 (40,9%) do sexo feminino; no grupo DK, 9 (75%) eram do sexo masculino e 3 (25%) eram do sexo feminino. Quanto à idade, no grupo DEF, a idade média foi de 41,3 meses (7 a 120 meses), e no grupo DK, a idade média foi de 18,1 meses (6 a 36 meses). Outras variáveis clínicas e demográficas estão descritas na Tabela 1.

Crítérios para DK

Em relação aos critérios diagnósticos para DK na nossa amostra, encontramos que a média de duração da febre foi de $3,6 \pm 2$ dias; somente seis indivíduos (27,2%) apresentaram o critério de febre ≥ 5 dias. A média do pico de temperatura corporal foi $38,3^{\circ}\text{C}$.

Todos os indivíduos apresentaram exantema, uma vez que esse foi um dos critérios de inclusão no estudo. Um deles apresentou hiperemia de conjuntiva, nenhum

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos pacientes com doenças exantemáticas febris (DEFs) e pacientes com doença de Kawasaki (DK)

Variáveis	DEF (n = 22)	DK (n = 12)	Valor de p
Homens (%)	59	75	0,02
Idade, em meses (média)	41,3	18,1	0,05
Duração da febre, em dias (média)	3,6	6,5	0,06
Temperatura máxima (°C)	38,3	38,7	0,9
Exantema	22(100)	12 (100)	1
Conjuntivite	2(6,2)	12 (100)	0,03
Adenomegalia cervical	0(0)	12 (100)	-----
Inchaço e vermelhidão das mãos e plantas dos pés, n (%)	0(0)	12 (100)	-----
Descamação da pele, n (%)	0(0)	12 (100)	-----
Edema lingual, n (%)	0(0)	12 (100)	-----
Tempo entre o diagnóstico e a realização da ecocardiografia, em dias (média)	12	25,3	0,05
Dilatação da artéria coronária, n (%)	6 (27,2)	4(33,3%)	0,4

deles apresentou edema ou descamação nos pés, mãos ou língua, ou gânglios aumentados. A comparação com pacientes com DK está apresentada na Tabela 1, a qual mostra que a frequência de alguns problemas clínicos é maior nos pacientes com DK, incluindo adenomegalia cervical, inchaço e eritema nas mãos e planta dos pés, e descamação na pele e edema da língua. Não foi observada diferença nessas porcentagens em comparação às observadas nos pacientes com dilatação da artéria coronária.

Avaliação das artérias coronárias em indivíduos com DEF

Medidas da artéria coronária esquerda (ACE), da artéria coronária direita proximal (ACDP), da artéria coronária direita média (ACDM), da artéria coronária direita distal (ACDD), da artéria circunflexa, e da artéria coronária descendente anterior (ACDA) estavam disponíveis em 22 pacientes com DEF. A ACDP mostrou a maior dilatação (escore Z médio = $0,45 \pm 0,63$, $p < 0,005$), seguida da ACE (escore Z médio = $0,14 \pm 1,0$, $p < 0,05$) (Tabela 2). De acordo com os escores Z da artéria coronária, seis (27,2%) dos pacientes diagnosticados com DEF mostraram dilatação em pelo menos um dos ramos da artéria coronária. A comparação entre os grupos encontra-se na Tabela 3.

Discussão

Estudos prévios relataram casos de aumento nas dimensões das artérias coronárias em indivíduos com algumas doenças tais como poliarterite nodosa, doença periodontal, febre botonosa causada pela *Rickettsia*, tifo murinho, e febre reumática. Além disso, observou-se que as dimensões das artérias coronárias das crianças com febre prolongada, e que não preenchiam os critérios de DK, são maiores que as de indivíduos saudáveis, mas menor que crianças com DK.¹²⁻¹⁵ Esses resultados estão de acordo com os de nosso estudo. Encontramos uma alta de porcentagem de indivíduos com DEF e dilatação da artéria coronária, mas a dimensão de

suas artérias coronárias era menor que as de indivíduos diagnosticados com DK.

Sabe-se que alterações nas artérias coronárias estão presentes em 20% dos casos diagnosticados com DK.¹⁶ Em nosso estudo, a porcentagem de dilatação da artéria coronária em indivíduos com DEF e sem critério para DK foi de 26% segundo o escore Z. Esse resultado indica que alterações na artéria coronária são mais comuns nas DEFs que na DK. Ainda, sugere que é provável que muitos dos casos diagnosticados como DK atípica ou incompleta (com base na presença de alteração da artéria coronária) poderia ser, na verdade, outra DEF.

Apesar de a patogênese da dilatação das artérias coronárias nas DEFs não ter sido elucidada, ela poderia estar relacionada com uma maior demanda de oxigênio pelo miocárdio devido à febre e taquicardia. O consequente aumento de fluxo sanguíneo nas artérias coronárias ocorre pela dilatação compensatória dessas artérias. Outro mecanismo potencial de dilatação envolveria proteínas patogênicas que se ligariam a células endoteliais, ativando vias de resposta imune que produzem citocinas e promovem mais danos celulares.

Esses achados deixam claro que a etiologia das alterações nas artérias coronárias não é única. Existe um mecanismo fisiopatológico comum capaz de causar danos temporários e permanentes. Assim, os danos nas artérias coronárias devem ser avaliados com cuidado para o diagnóstico de DK. Uma ecocardiografia deveria ser realizada em crianças diagnosticadas com DEF, e o início de um tratamento profilático deveria ser considerado. Ainda, esses resultados têm implicações que devem ser definidos e discutidos. Apesar do pequeno número de participantes, esses resultados são importantes e levantam algumas questões:

1. A ecocardiografia deveria ser realizada em todos os pacientes diagnosticados com DEFs?
2. Se forem detectadas alterações nas artérias coronárias, deve-se administrar gama globulina aos pacientes?

Tabela 2 – Valores Z das artérias coronárias em indivíduos com doença exantemática febril e dilatação de pelo menos um dos ramos das artérias coronárias

Sexo	Idade (meses)	ACDP	Z	ACDM	Z	ACDD	Z	ACE	Z	Circunflexa	Z	ACDA	Z	Diagnóstico
F	7	2	*1,7	1,9	*2,1	1,6	1,57	3	*4,1	2	*2,5	2,8	*4,9	Exantema súbito
F	27	2,4	*1,67	1,7	0,51	1,4	-0,1	2,2	0,49	1,6	0,29	1,5	-0,16	Síndrome PMB
M	84	3	*2,21	1,9	0,27	1,5	-0,53	3,3	*2,3	1,7	-0,16	1,6	-0,6	Escarlatina
M	120	3,4	*1,85	3	*1,7	2,3	0,47	3,5	1,48	2,6	0,94	2,5	0,74	Exantema viral
F	36	2,3	1,16	2	1,09	1,8	0,82	3,1	*2,6	2,1	1,4	2	1,07	Síndrome PMB
M	36	1,6	-0,57	1,2	-0,92	1	-1,34	2	-0,2	1,1	-1,16	1	*1,7	Síndrome PMB
Média	51,6	2,45	0,93	1,95	0,24	1,6	0,15	2,85	0,59	1,85	0,26	1,9	0,26	

*: escores Z aumentados; F: feminino; M: masculino; ACDP: artéria coronária direita proximal; ACDM: artéria coronária direita média; ACDD: artéria coronária direita distal; ACE: artéria coronária esquerda; ACDA: artéria coronária descendente anterior; Z: escores-Z; PMB: pé-mão-boca.

Tabela 3 – Comparação de escores Z das artérias coronárias entre indivíduos com doença exantemática febril (DEF) e indivíduos com doença de Kawasaki (DK)

	DEF, em média (IC 95%)	DK	p
ACDP	0,45 (-0,01-0,9)	0,2	0,05
ACDM	-0,004 (-0,3-0,3)	4,8	0,05
ACDD	-0,2(-0,8-0,3)	2,3	0,05
ACE	0,13 (-0,2-0,5)	0,6	0,05
Circunflexa	-0,01(-0,4-0,4)	0,6	0,05
ACDA	-0,36 (-0,01-0,5)	0,5	0,05

ACDP: artéria coronária direita proximal; ACDM: artéria coronária direita média; ACDD: artéria coronária direita distal; ACE: artéria coronária esquerda; ACDA: artéria coronária descendente anterior.

3. As alterações nas artérias coronárias nas DEFs sem critério para DK são persistentes ou são reversíveis?

Qualquer resposta afirmativa teria um impacto sobre a saúde pública e a economia na saúde. Talvez, muitos dos casos de DEF antes considerada como incompatível com DK deveria ser reconsiderados, e o número de pacientes com DK atípica ou incompleta aumentaria simplesmente pelo fato de que a presença de alterações nas artérias coronárias ser determinante para o diagnóstico de DEFs sem critério para DK. Já existe um exemplo similar na literatura: pacientes sem critérios diagnósticos de DEFs, que foram diagnosticados com DK devido às alterações nas artérias coronárias.^{17,18}

Limitações

A principal limitação do estudo é o tamanho da amostra, mas, apesar disso, foram encontradas importantes diferenças. Além disso, em nosso país não existe nomogramas de artérias coronárias de crianças mexicanas, o que permitiria uma comparação direta e evitaria os vieses inerentes ao uso de nomogramas de outras regiões. Este estudo pode incentivar estudos futuros para o desenvolvimento desses nomogramas com a população mexicana. Ainda, o próximo passo seria a realização de um estudo longitudinal que acompanhasse e avaliasse a evolução desses pacientes.

Conclusão

No presente estudo, encontramos uma importante porcentagem de pacientes diagnosticados com DEF que apresentaram alterações na dimensão das artérias coronárias. Isso nos permite concluir que as alterações nas artérias coronárias adquiridas na infância não são exclusivas da DK e devem ser cuidadosamente consideradas para a definição do diagnóstico. Apesar de os mecanismos fisiopatológicos das alterações nas artérias coronárias não serem claros, foi observado que eles podem causar danos temporários ou permanentes nessas artérias.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Reyna J, Limón AE; Obtenção de dados: Reyna J, Reyes LM, Reyes L, Campos FH, Meza P, Lagunas A, Contreras C; Análise e interpretação dos dados: Reyna J, Reyes L, Meza P, Contreras C, Limón AE; Análise estatística: Reyna J; Redação do manuscrito: Reyna J, Reyes LM, Campos FH, Meza P, Lagunas A, Contreras C, Limón AE; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Reyna J, Reyes LM, Reyes L, Campos FH, Lagunas A, Limón AE.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Luz Marina Reyes pela National University from Mexico.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Central Sur de Alta Especialidad sob o número de protocolo 39/17. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Kang JH. Febrile illness with skin rashes. *Infect Chemother*. 2015;47:155-66.
2. Trevisan A, Morandin M, Frasson C, Paruzzolo P, Davanzo E, Marco LD, et al. Prevalence of childhood exanthematic disease antibodies in paramedical students: need of vaccination. *Vaccine*. 2006;24(2):171-6.
3. Kil HR, Yu JW, Lee SC, Rhim JW, Lee KY. Changes in clinical and laboratory features of Kawasaki disease noted over time in Daejeon, Korea. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):60.
4. Frieden IJ, Resnick SD Childhood exanthems. Old and new. *Pediatr Clin North Am*. 1991;38(4):859-87.
5. Ghelani, SJ, Sable, C, Wiedermann, BL, Spurney CF. Increased incidence of incomplete Kawasaki disease at a pediatric hospital after publication of the 2004 American Heart Association guidelines. *Pediatric Cardiol*. 2012;33(7):1097-103.
6. Pucci A, Martino S, Tibaldi M, Bartoloni G. Incomplete and atypical Kawasaki disease: a clinicopathologic paradox at high risk of sudden and unexpected infant death. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(5):802-5.
7. Kim JH, Kang HR, Kim SY, Ban JE. Discrimination of Kawasaki disease with concomitant adenoviral detection differentiating from isolated adenoviral infection. *Korean J Pediatr*. 2018;61(2):43-8.
8. Capittini C, Emmi G, Mannarino S, Bossi G, Dellepiane RM, Salice P, et al. An immune-molecular hypothesis supporting infectious aetiopathogenesis of Kawasaki disease in children. *Eur J Immunol*. 2018;48(3):543-5.
9. ElGuindy MS, ElGuindy AM. Aneurysmal coronary artery disease: an overview. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2017;2017(3):e201726.
10. Pilania RK, Bhattarai D, Singh S. Controversies in diagnosis and management of Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr*. 2018;7(1):27-35.
11. Parameter (z) - Echo Z-Score Calculators [Internet]. [acesso em 18 Nov 2017]. Disponível em: <http://parameterz.blogspot.mx/2008/09/coronary-artery-z-scores.html>
12. Muniz JC, Dummer K, Gauvreau K, Colan SD, Fulton DR, Newburger JW. Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):239-44.
13. Vignesh P, Bhattad S, Singhal M, Singh S. A 5-year-old boy with only fever and giant coronary aneurysms: the enigma of Kawasaki disease? *Rheumatol Int*. 2016;36(8):1191-3.
14. Bindstadt BA, Levine JC, Nigrovic PA, Gauvrerau K, Dedeoglu F, Fuhlbrigge RC, et al. Coronary artery dilation among patients presenting with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics*. 2005;116(1):e89-93.
15. Lockhart P, Bolger A, Papapanou P, Osinbowale O, Trevisan M, Levison M, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(20):2520-44.
16. Goo HW. Coronary artery imaging in children. *Korean J Radiol*. 2015;16(2):239-50.
17. Reyna FJ, Arano SS. El problema de identificar enfermedad de Kawasaki sin el criterio de fiebre. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(4):e191-5.
18. Lafuente PC, Ansó G, Martínez AB, Moreno MB, Juan Martín F. ¿Enfermedad de Kawasaki sin fiebre? *An Pediatr*. 2013;78(6):351-422.

