



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MÁRCIA CAROLINA RODRIGUES

Doença de Kawasaki em Pediatria - Após a fase aguda

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DOUTORA PATRÍCIA ALEXANDRA BATISTA MAÇÃO
PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES OLIVEIRA

ABRIL DE 2016

Artigo Científico Original

TÍTULO: Doença de Kawasaki em Pediatria – após a fase aguda

AUTORES: Márcia Rodrigues¹, Patrícia Mação^{1,2}, Fernanda Rodrigues^{1,2,3}, António Pires⁴, Guiomar Oliveira¹

FILIAÇÃO:

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

²Serviço de Urgência, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

³Unidade de Infeciologia, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

⁴Serviço de Cardiologia Pediátrica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO	7
MATERIAL E MÉTODOS	9
RESULTADOS	11
DISCUSSÃO.....	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

RESUMO

Introdução: A doença de Kawasaki (DK) é a principal causa de doença cardíaca adquirida em idade pediátrica nos países desenvolvidos. A existência de complicações a longo prazo está descrita em diversos estudos sendo as alterações cardiovasculares responsáveis pela maior morbidade e mortalidade. No entanto, o seu impacto a longo prazo noutros órgãos não está completamente estabelecido. Estudos recentes sugerem que está também implicada no desenvolvimento de surdez neurosensorial e patologia neuro-cognitiva. Foi objetivo deste estudo avaliar e caracterizar um grupo de doentes que tiveram DK há mais de 10 anos.

Material e métodos: Estudo exploratório, com colheita retrospectiva de dados, efetuado num hospital pediátrico de referência para a região centro do país, durante 11 anos (1995-2005), com recurso ao processo clínico e a contacto telefónico. Foram incluídos todos os casos de Doença de Kawasaki (clássica e incompleta) de acordo com os critérios da American Heart Association. Foi obtido consentimento informado de todos os doentes.

Resultados: Foram incluídos 30 casos, com predomínio do sexo masculino (80%) e idade mediana à data do diagnóstico de 2,8 anos (AIQ 1,3-6,5). Preenchiam critérios de DK clássica 26 casos (87%). A mediana da duração da febre até ao diagnóstico foi de 8 dias (AIQ 7-14). Onze crianças tinham alterações ecocardiográficas na fase aguda (37%), com posterior resolução em 10. A terapêutica combinada com imunoglobulina (IGEV) e ácido acetilsalicílico foi administrada em 23 casos (77%), em média $10,4 \pm 4,2$ dias após o início da doença.

Foi possível contactar 26 doentes/famílias (90%). A mediana de tempo após diagnóstico de DK foi de 16 anos (AIQ 13-19). Dez (38%) referiram manifestações de doença ao longo dos anos, nomeadamente alterações do ritmo cardíaco, síncope de repetição, obesidade, diabetes *mellitus*, depressão, crises de ansiedade, perturbação de hiperatividade e défice de atenção e um caso de surdez neurosensorial. Não se registaram óbitos e três crianças fazem atualmente medicação crónica.

Discussão: O envolvimento coronário na fase aguda foi elevado, em provável relação com o início tardio da IGEV. Na avaliação a longo prazo deste grupo de doentes que tiveram DK, encontramos patologia cardíaca e neurocognitiva concordante com a descrita na literatura, abrindo a discussão à sua associação com DK. O tamanho

reduzido da amostra e o seguimento muito diverso destes doentes torna impossível estabelecer uma relação causal. Para tal são necessários estudos longitudinais com seguimento a longo prazo deste grupo de doentes, o que irá permitir aumentar o conhecimento nesta área e conseqüentemente melhorar a abordagem destes doentes.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Kawasaki, Complicações, Pediatria

ABSTRACT

Introduction: Kawasaki disease (KD) is the leading cause of acquired heart disease in children in developed countries. Long-term complications have been described in several studies and cardiovascular involvement is responsible for increased morbidity and mortality. However, long term impact on other systems is not fully clarified. Recent studies suggest that KD is also responsible in the development of sensorineural hearing loss and neuro-cognitive disorder. The purpose of this study was to evaluate and characterize a group of patients who had a diagnosis of KD more than 10 years ago.

Materials and Methods: Exploratory study, with retrospective data collection, performed in a pediatric hospital, reference for the central region of the country, during an 11-year period (1995-2005). Data was obtained from clinical records and telephonic contact. All cases of KD (classic and incomplete), according with American Heart Association criteria, were included. Informed consent was obtained from all patients.

Results: Thirty cases were included, with male predominance (80%) and median age at diagnosis of 2,8 years (IQR 1,3-6,5). Twenty six cases (87%) were defined as classic KD. The median duration of fever before the diagnosis was 8 days (IQR 7-14). Eleven children had echocardiographic abnormalities (37%), with posterior resolution in 10. Combined therapy with immunoglobulin (IVIG) and acetylsalicylic acid was administered in 23 cases (77%), with a mean time of $10,4 \pm 4,2$ days after the onset of disease.

It was possible to contact 26 patients/families (90%) during. The median time after diagnosis is 16 years (IQR 13-19). Ten (38%) reported manifestations of disease over the years, namely dysrhythmias, recurrent syncope, obesity, diabetes *mellitus*, depression, anxiety disorder and a case of sensorineural hearing loss. There were no reported deaths and three children are chronically medicated.

Discussion: The coronary involvement was high, and probably related to the late start of IVIG. During the long term evaluation of this group of patients that had KD, we found cardiovascular and neurocognitive involvement consistent with that described in the literature, opening the discussion to its association with KD. The small sample size and the different follow-up between patients makes it impossible to establish a causal relationship. For that purpose, longitudinal studies with long-term monitoring are

required, what will increase knowledge in this area and therefore improve the management of these patients.

KEYWORDS: Kawasaki disease, Complications, Pediatrics

INTRODUÇÃO

A doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite aguda, febril e sistêmica que atinge sobretudo artérias de pequeno e médio calibre, particularmente as coronárias. É a segunda vasculite mais comum em idade pediátrica, nomeadamente abaixo dos 5 anos, e representa cerca de um quarto do total das vasculites neste grupo etário. Constitui a principal causa de cardiopatia adquirida nos países desenvolvidos em idade pediátrica. (1-3)

Após várias décadas de investigação, a etiologia da doença permanece desconhecida. (4-6) O diagnóstico é clínico e baseia-se nos critérios de classificação definidos por Tomisaku Kawasaki em 1967. (7) A febre por um período igual ou superior a cinco dias é um critério obrigatório e são necessários mais quatro de cinco para definir um caso clássico de DK. Os casos incompletos da doença, que não reúnem todos os critérios, exigem um elevado índice de suspeição, e necessitam de cumprir determinados critérios laboratoriais e/ou alterações ecocardiográficas. (8) O tratamento inicial é com imunoglobulina endovenosa (IGEV) e ácido acetilsalicílico (AAS).

A literatura é extensa na descrição das manifestações clínicas e complicações, no entanto, a grande maioria refere-se às alterações ocorridas durante as três fases clínicas da doença: aguda ou febril, subaguda e de convalescença. Sabe-se contudo, que se não for adequadamente tratada, pode complicar-se com aneurismas coronários em cerca de um quarto dos casos. (9) A informação é mais escassa relativamente às complicações a longo prazo, que podem existir apesar da terapêutica atempada com IGEV e AAS. (10-13)

As complicações cardiovasculares são a principal causa de morbidade e mortalidade a longo prazo. Resultados de estudos japoneses evidenciam que as manifestações destas complicações surgem mais de duas décadas após a fase aguda da doença. (10,14) Estão descritos graus variáveis de disfunção endotelial, alterações do metabolismo lipídico e espessamento da íntima das paredes das artérias coronárias. Estas alterações parecem estar diretamente implicadas no desenvolvimento de aterosclerose, com aumento consequente do risco de eventos coronários agudos. (13,15-17) Julga-se que estas ocorrências são mais frequentes em doentes com anomalias cardiovasculares, nomeadamente aneurismas gigantes das artérias coronárias (>8 mm). (18,19) É também referido na literatura que a taxa de mortalidade é mais elevada em adultos jovens com antecedentes de DK comparativamente à da população geral. (12,15,20,21)

Há outras complicações cardíacas descritas na fase aguda da DK tais como as alterações valvulares, mais frequentes nas válvulas mitral e tricúspide que, a longo prazo, têm risco de evoluir para insuficiência valvular e fibrose em 2-4%, podendo necessitar de reparação cirúrgica. ⁽¹⁰⁾

A fibrose do miocárdio também está descrita em alguns doentes após um processo de miocardite difusa e está relacionada com o desenvolvimento de arritmias e insuficiência cardíaca (IC) a longo prazo. ^(10,22)

Fora do âmbito cardiovascular, uma das complicações mais frequentemente descrita é a surdez neurossensorial. Numa revisão sistemática recentemente publicada no Canadá, que incluiu 4 estudos controlados prospetivos e um total de 240 doentes, a surdez foi descrita como bilateral e, habitualmente, surge na fase aguda da doença, estando descrita em cerca 36% dos doentes. Em 14% dos casos não é reversível. A fisiopatologia não está completamente esclarecida, e vários mecanismos têm sido propostos, tais como efeito citopático direto no labirinto/cóclea tal como observado em outros quadros de infeções víricas, lesão por depósito de imunocomplexos na membrana da cóclea ou nas proteínas das células ciliadas internas e vasculite dos pequenos vasos com conseqüente neuropatia axonal do nervo auditivo. ^(23,24)

Lesões cerebrais isquémicas estão descritas em alguns casos graves de DK, explicadas pela vasculite das artérias cerebrais. ⁽²⁵⁾ Alterações comportamentais e psiquiátricas a longo prazo têm sido referidas em alguns jovens adultos com antecedentes de DK, embora sejam necessários mais estudos que provem a relação com a doença. ^(23,26,27)

Passaram menos de 50 anos desde os primeiros relatos de DK. A evidência científica relativa ao seguimento e prognóstico a longo prazo é escassa e os primeiros estudos longitudinais incluem um pequeno número de doentes. ⁽²⁸⁾ A nível nacional apenas estão publicados relatos de casos com complicações a longo prazo. ⁽²⁹⁾

Foi objetivo principal deste estudo avaliar e caracterizar manifestações de doença potencialmente relacionadas com a DK, fora da fase aguda e por um período de mais de 10 anos após o diagnóstico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efetuado um estudo exploratório, com colheita retrospectiva de dados, realizado no Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP-CHUC), compreendendo um período de 11 anos (janeiro 1995 a dezembro 2005).

Trata-se de um hospital terciário, de referência para a região centro do país. O serviço de urgência (SU) é do tipo polivalente pediátrico, com cerca de 60 mil admissões por ano e com idade limite de atendimento de 13 anos no período do estudo.

Foram incluídas todas as crianças com o diagnóstico de DK, sendo este estabelecido através dos critérios da American Heart Association (AHA).⁽⁸⁾ Definiu-se como caso de DK clássica a presença de: um período de febre superior ou igual a cinco dias e pelo menos quatro de cinco critérios: exantema; alterações da mucosa oral; alterações das extremidades; conjuntivite bilateral não exsudativa e adenopatia cervical.⁽³⁰⁾ Definiu-se como um caso de DK incompleta quando o período da febre foi superior ou igual a cinco dias e existiam menos do que quatro dos critérios acima descritos, na presença de anomalias ecocardiográficas ou um conjunto de parâmetros laboratoriais alterados (proteína C reactiva (pCr) ≥ 3 mg/dl; velocidade de sedimentação (VS) ≥ 40 mm na primeira hora e três ou mais dos seguintes critérios: albumina < 30 g/L; anemia para a idade; elevação das aminotransferases; número de plaquetas > 450 G/L, número de leucócitos > 15 G/L e > 10 leucócitos por grande campo de ampliação com urocultura negativa).⁽⁸⁾

Todas as crianças foram observadas na fase aguda por Pediatra e especialista em Cardiologia Pediátrica.

Recolheram-se as seguintes variáveis: idade, ano de diagnóstico, sexo, antecedentes patológicos, manifestações clínicas na apresentação, alterações analíticas, parâmetros ecocardiográficos, complicações na fase aguda da doença e tratamento efetuado (IGE, AAS, corticoterapia, antibioterapia, outras). Relativamente à evolução a longo prazo foram analisados: tempo decorrido desde o diagnóstico até à inclusão no estudo e manifestações de doença ao longo deste período, atividade desportiva e medicação habitual.

Foi consultado o processo clínico em papel e informatizado (SCLínico[®] e Plataforma Dados Saúde – PDS[®]) e foram contactados telefonicamente todos os

doentes. Obtivemos consentimento informado verbal de todos os doentes ou representantes legais.

Este estudo obedeceu aos princípios éticos para investigação médica em seres humanos consagrada na Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

A análise estatística foi realizada com o programa Statistical Package for the Social Science[®] versão 22. Procedeu-se à caracterização da população por cálculo de medidas de tendência central e de dispersão para variáveis quantitativas e pela determinação de frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas. Para comparar variáveis nominais, foram utilizados os testes de qui-quadrado ou exato de Fisher, de acordo com as regras de Cochran. Em relação às variáveis numéricas foram efetuados os testes t-student ou U de Mann-Whitney após a aplicação de um teste de normalidade. Considerou-se um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Foram incluídos 30 casos de DK, correspondentes a 29 crianças. Uma das crianças teve uma recorrência da doença, 6 anos após o primeiro diagnóstico. A distribuição dos casos foi variável ao longo dos anos, com um mínimo de zero casos/ano em 2001 e um máximo de 5 casos/ano em 1995 e 2002 (média de $2,73 \pm 1,7$ casos/ano). (Fig.1)

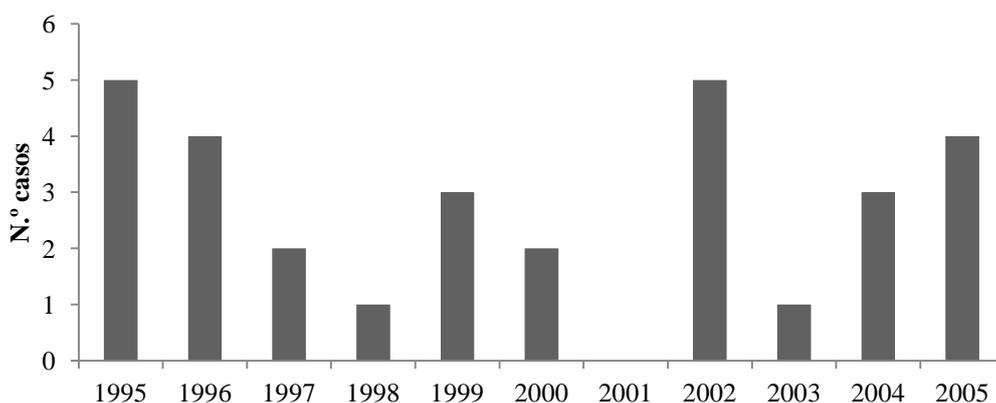


Figura 1 – Distribuição anual dos casos de DK (n=30).

A mediana da idade à data do diagnóstico foi 2,8 anos (AIQ 1,3-6,5); 20 crianças (67%) tinham menos de 5 anos. Verificou-se um predomínio do sexo masculino (24/30; 80%).

Preenchiam critérios de DK clássica 26 casos (87%), sendo os restantes considerados casos incompletos (13%).

Apresentavam o diagnóstico de trissomia 21, duas crianças (7%), uma delas com comunicação aurículo-ventricular corrigida cirurgicamente três anos antes do diagnóstico de DK e a outra com comunicação interventricular.

A mediana do tempo de duração da febre até à data do diagnóstico foi de 8 dias (AIQ 7-14). As restantes manifestações clínicas são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 – Manifestações clínicas na fase aguda dos casos de DK (n=30).

Manifestações clínicas	Nº casos (%)
Febre	30 (100%)
Exantema	29 (97%)
Alterações da mucosa oral	27 (90%)
Alterações das extremidades	26 (87%)
Conjuntivite bilateral não exsudativa	24 (80%)
Adenopatia cervical	22 (73%)
Irritabilidade/agitação psicomotora	16 (53%)
Eritema da cicatriz do BCG	2 (7%)
Icterícia	2 (7%)

Legenda: BCG–Bacilo de Calmette e Guérin.

Um doente não efetuou investigação analítica. Tratou-se de um caso clássico de DK cujo diagnóstico foi retrospectivo, não apresentando alterações cardíacas no ecocardiograma realizado na fase de convalescença. Na tabela 2 estão descritas as características laboratoriais à data do diagnóstico.

A maioria dos doentes apresentava elevação da pCr (26/27; 96%) e VS (18/18; 100%). As outras alterações analíticas mais frequentes foram: anemia (17/29; 59%), leucocitose (12/29; 41%) e trombocitose (10/28; 36%). Dois casos tinham trombocitopenia, diagnosticada na primeira semana de doença. Foi documentada hipoalbuminémia em 5 casos (5/5; 100%).

Tabela 2 – Parâmetros laboratoriais à apresentação nas crianças com DK (n=29).

Parâmetros laboratoriais	Nº casos (%)	Valores (Média ± DP)
Hemoglobina (g/dl)	29 (97%)	11,1 ± 1,5
Leucócitos (G/L)	29 (97%)	14,6 ± 4,6
Neutrófilos (G/L)	10 (33%)	10,3 ± 4
Plaquetas (G/L)	28 (93%)	444 ± 229
VS (mm/h)	18 (60%)	80,84 ± 37,9
pCr (mg/dl)	27 (90%)	31,6 ± 25,4
Albumina (mg/dl)	5 (17%)	26,4 ± 2,4

Legenda: VS–velocidade de sedimentação; pCr–proteína C reativa; DP–desvio padrão.

Realizou ecocardiograma a totalidade das crianças. Em 11 (37%) foram detetadas alterações: hiperecogenicidade das artérias coronárias em 7 (64%); ectasia das artérias coronárias em 3 (27%); aneurismas das artérias coronárias em 4 (36%); alterações valvulares em 4 (36%), nomeadamente insuficiência mitral; derrame pericárdico em 3 (27%) e disfunção cardíaca em 3 (27%).

Uma criança apresentou aneurismas das artérias ilíacas e um aneurisma coronário gigante (>8mm) localizado na artéria coronária direita com trombose e evolução para EAM ínfero-posterior.

Após quatro semanas da fase aguda da doença, mantiveram as alterações ecocardiográficas oito das 11 crianças (73%). Dois anos após o diagnóstico apenas uma criança com aneurismas mantinha essa alteração.

Foram descritas complicações na fase aguda da doença em cinco dos 30 casos (17%), estando descritas na tabela 3. Registaram-se dois casos de meningite asséptica e um caso de hidrósia vesicular, ambos com evolução favorável.

Tabela 3 – Complicações agudas mais frequentes nos doentes com DK (n=30).

Complicações	Nº casos (%)
Choque	3 (10%)
Insuficiência renal aguda	2 (7%)
Insuficiência cardíaca congestiva	1 (3%)
Enfarte agudo do miocárdio	1 (3%)
Coagulação intravascular disseminada	1 (3%)

Foram internadas 25 crianças (86%), com uma duração mediana de 7 dias (AIQ 2,0-14,5). Quatro crianças nas quais o diagnóstico de DK foi retrospectivo não foram internadas,. Houve um internamento superior a um mês que ocorreu no contexto de DK refratária, com alterações ecocardiográficas de fase aguda (hiperecogenicidade perivascular, insuficiência mitral e alteração da função cardíaca) e choque cardiogénico.

A terapêutica combinada (IGE + AAS) foi administrada a 23 crianças (77%), e em três (10%) o AAS foi realizado isoladamente. Nas restantes três crianças não foi efetuada nenhuma destas terapêuticas. A duração média da doença até ao tratamento foi de $10,4 \pm 4,2$ dias, tendo 13 de 23 casos (57%) iniciado tratamento antes do décimo dia.

A doença foi refratária ao tratamento inicial em dois casos (2/23; 9%), sendo necessário repetir IGEV num caso e iniciar corticoides noutra.

O período da doença em que foi administrada a IGEV foi em média aos $12,6 \pm 4,6$ dias vs $8,5 \pm 2,7$ dias no grupo com e sem alterações cardíacas ($p= 0,020$, T-student).

Foi instituída antibioterapia em 24 casos (80%), a maioria antes do diagnóstico de DK. Os diagnósticos mais frequentes foram: otite média aguda (OMA), pneumonia, infeção do trato urinário (ITU) e amigdalite bacteriana. Uma criança foi submetida a laparotomia exploradora por suspeita de apendicite aguda, que não se comprovou após exame anatomopatológico.

Não se verificaram óbitos.

Das 29 crianças incluídas no estudo, foi possível contactar telefonicamente 26 (90%). Das três crianças que não foi possível contactar, duas tinham alterações cardíacas na fase aguda da doença, nomeadamente aneurismas das artérias coronárias. A mediana do tempo após o diagnóstico de DK foi de 16 anos (AIQ 13-19) e 10 casos (38%) referiram manifestações de doença ao longo desse período. Os problemas referidos de novo encontram-se descritos na tabela 4.

Tabela 4 – Alterações encontradas nos doentes com DK (n=26).

Sexo	Idade do diagnóstico de DK	Alterações ecocardiográficas de fase aguda	Terapêutica na fase aguda	Data início IGEV (Dias doença)	Idade atual	Manifestação de doença potencialmente relacionada com DK	Seguimento atual em consulta
♂	2M	Hiperecogenicidade	IGEV+AAS	8	15A	Síncope de repetição	Cardiologia Pediátrica
♂	5M	Aneurismas	IGEV+AAS	14	19A	Depressão psicótica	Psiquiatria
♀	2A	-	AAS	-	22A	Síncope de repetição	-
♂	2A	Hiperecogenicidade, insuficiência mitral e derrame pericárdico	IGEV+AAS	7	15A	Crises de ansiedade	Cardiologia Pediátrica
♂	2A	Aneurismas e derrame pericárdico	IGEV+AAS	16	12A	Extrassístoles supraventriculares e obesidade	Cardiologia Pediátrica
♀	3A	-	IGEV+AAS	6	18A	Surdez neurossensorial ligeira, obesidade e DM2	Endocrinologia, ORL
♀	3A	-	IGEV+AAS	6	20A	HTA	Cardiologia e Ginecologia
♂	3A	-	-	-	24A	Extrassístoles ventriculares e bloqueio incompleto de ramo direito	-
♂	7A	-	IGEV+AAS	13	26A	Parésia do nervo troclear direito	Neurologia
♂	8A	Insuficiência mitral, hiperecogenicidade e alterações da função cardíaca	IGEV+AAS	7	21A	PHDA	Cardiologia

Legenda: ♀-feminino; ♂-masculino; M-meses; A-anos; IGEV-imunoglobulina endovenosa; AAS-ácido acetilsalicílico; DM2-diabetes *mellitus* tipo 2; HTA: hipertensão arterial; PHDA- Perturbação de Hiperatividade e défice de atenção. ORL-Otorrinolaringologia

Apenas três crianças (3/26; 12%) não são atualmente seguidas em nenhuma consulta. As consultas de especialidade mais frequentes são as de Medicina Geral e Familiar (24/26; 92%), Cardiologia/Cardiologia Pediátrica (5/26; 19%) e de Otorrinolaringologia (2/26; 8%).

Três (3/26; 14%) dos inquiridos referiram hábitos tabágicos regulares. A atividade física programada regular (>2 horas/semana) foi citada em 14 casos (14/26; 54%). Três doentes faziam medicação crónica à data do contacto telefónico: metformina (1), anti-depressivos (1) e anti-hipertensores (1).

Quando comparados os grupos com e sem manifestações cardiovasculares atuais potencialmente relacionadas com a DK, verificou-se que foram tratados com IGEV 60% no primeiro grupo vs 76% no segundo ($p=0,588$, Fisher). A IGEV foi administrada em média aos $10,0 \pm 5,3$ dias vs $10,5 \pm 4,4$ dias nos mesmos grupos ($p=0,789$; MW).

DISCUSSÃO

A primeira descrição da DK é da década de 60 e corresponde a um grupo de 50 crianças do Japão. Em Portugal os primeiros casos publicados de DK são de 1981. ⁽³¹⁾

Durante o período do estudo a distribuição anual de casos foi variável, e o número de casos foi semelhante ao descrito noutras casuísticas nacionais no mesmo período de tempo. ^(32,33)

Ocorreu preferencialmente em lactentes e crianças pequenas, estando 80% dos casos abaixo dos cinco anos. Estão descritos casos raros em lactentes com idade inferior a cinco meses. ⁽³⁴⁾ Os resultados obtidos no nosso estudo estão de acordo com os dados da literatura, e este padrão de distribuição etária é consistente com a hipótese da DK ser de causa infecciosa. ⁽⁴⁾ O sexo masculino foi responsável pela maioria dos casos nesta série (4:1), com proporção superior ao relatado noutras (1,5:1), o que poderá estar relacionado com o reduzido número de casos incluídos neste estudo.

Ocorreram dois casos em doentes com trissomia 21, apesar desta associação não estar atualmente estabelecida na literatura. Poderá ser um viés condicionado pelo tamanho reduzido da amostra estudada.

O diagnóstico da DK baseia-se em critérios clínicos bem estabelecidos. ^(7,8) No nosso estudo a maioria preenchia os critérios clássicos. Em 13% dos casos foi considerada a forma de DK incompleta, semelhante ao descrito noutras casuísticas (13-36%). ⁽³⁶⁾ A DK incompleta não parece ser diferente da DK clássica em nenhum aspeto, exceto na totalidade de critérios de acordo com a definição epidemiológica. Pelo risco semelhante de sequelas cardiovasculares, em 2004 a AHA publicou recomendações para otimizar o diagnóstico e tratamento das formas incompletas. ⁽⁸⁾

Na fase aguda da doença, o exantema esteve presente na maioria das crianças. A adenopatia cervical foi um critério de diagnóstico menos frequente, tal como é descrito na literatura, sendo referido em apenas 50 a 75% dos casos. ⁽³⁰⁾ Apesar de não incluídos nos critérios clínicos há outros achados característicos da DK. A irritabilidade presente em 53% dos doentes é habitualmente descrita nesta doença. ^(2,37) O eritema e induração da cicatriz da inoculação do bacilo de Calmette e Guérin (BCG), descrito em dois casos, é um sinal específico. É referido mais frequentemente em crianças dos três aos 20 meses e até ao quarto dia de doença ⁽³⁸⁾. No nosso país, onde a vacina integra o Programa

Nacional de Vacinação, este sinal deve ser sempre pesquisado nos casos suspeitos de DK principalmente nos primeiros dias de doença. ⁽³⁰⁾

Não existem testes laboratoriais específicos para o diagnóstico da DK. As alterações analíticas apesar de inespecíficas, são características de um processo inflamatório agudo. ⁽⁸⁾ No nosso caso observamos, tal como esperado, elevação da pCr e VS, leucocitose com neutrofilia e anemia normocítica. A trombocitose foi menos frequente à data do diagnóstico, pois é habitualmente um marcador da fase subaguda da doença. ⁽³⁹⁾ Os dois casos descritos de trombocitopenia referem-se a crianças gravemente doentes, uma das quais com coagulopatia de consumo, cuja evolução veio a ser favorável.

As anomalias cardíacas são as características patológicas com maior significado clínico na DK, sendo o ecocardiograma o método diagnóstico de eleição. É recomendada a sua realização imediatamente após suspeita clínica da doença. ^(8,9,41) Destaca-se no nosso estudo que todos os doentes foram observados por especialistas de Cardiologia Pediátrica e submetidos a estudo ecocardiográfico.

As alterações cardíacas na fase aguda da DK são variáveis, sendo a mais grave o envolvimento das artérias coronárias, que podem variar desde ectasias a aneurismas. Alguns autores consideram também a hiperecogenicidade destas artérias como um marcador precoce de vasculite, que deverá ser valorizado. ^(40,41) Outras complicações cardiovasculares possíveis são a disfunção miocárdica, insuficiência valvular, derrame pericárdico e aneurismas periféricos, nomeadamente axilares, braquiais e das ilíacas. Estes são muito raros (<1%) e estão descritos apenas em crianças com DK complicada com aneurismas coronários gigantes, tal como verificado num dos nossos casos. ⁽⁴²⁾

Na fase inicial da DK, apesar do edema endotelial e subendotelial, a lâmina elástica interna da parede das artérias coronárias permanece intacta. Só mais tarde, por volta do sétimo dia de febre, existe um influxo de neutrófilos, células gigantes mononucleares, linfócitos T CD8+ e plasmócitos produtores de IgA. Ocorre destruição da lâmina elástica interna por metaloproteínases, que têm um papel crucial na formação dos aneurismas, seguida de proliferação fibroblástica semanas mais tarde. ^(30,43)

Estima-se que os aneurismas das artérias coronárias surjam em 20 a 25% dos doentes não tratados. ^(1-3,35) No nosso estudo o envolvimento coronário foi detetado numa proporção superior ao descrito internacionalmente, no entanto semelhante ao

referido a nível nacional. ^(9,32,33,44) Este facto pode estar relacionado com o início tardio da terapêutica com IGEV verificada no nosso trabalho ou eventualmente com características genéticas da nossa população que favoreçam estas complicações.

A prescrição de antibióticos pode ser justificada pela presença de infeções concomitantes, e também pela dificuldade no diagnóstico diferencial com algumas doenças infecciosas. ^(4,35) A realização de uma laparotomia exploradora no segundo dia de doença por suspeita de apendicite aguda já foi descrita noutros estudos em doentes com DK. A arterite da artéria apendicular parece ser uma das possíveis explicações para o quadro doloroso que mimetiza apendicite. ^(36,45)

A terapêutica com IGEV é o *gold standard* no tratamento da DK, embora o seu mecanismo de ação seja desconhecido. O seu início é recomendado nos primeiros 10 dias de febre, reduzindo o risco de desenvolvimento de aneurismas coronários de 25 para 5%. ^(1,8) Na nossa série, um elevado número de casos (20%) não realizaram IGEV, explicado pelo facto de o diagnóstico de DK ter sido retrospectivo, quando os doentes já estavam apiréticos, e, portanto sem indicação para IGEV. Apesar do atraso no diagnóstico, motivado na maioria dos casos por atraso na vinda ao SU, a maioria iniciou tratamento no período recomendado.

A evolução é habitualmente favorável, com regressão de mais de metade dos casos de aneurismas nos dois anos seguintes à DK. A probabilidade de regressão é superior nos aneurismas mais pequenos, em lactentes, nos aneurismas com morfologia fusiforme e nos que atingem os segmentos coronários mais distais. Os aneurismas gigantes (>8 mm) são os de pior prognóstico. ⁽⁴⁶⁾ Na nossa amostra apenas uma criança, com aneurismas gigantes na apresentação, manteve as alterações dois anos após a fase aguda da doença.

A médio e longo prazo, os aneurismas e restantes lesões coronárias podem regredir ou evoluir para trombose e/ou estenose, com risco de enfarte do miocárdio. Este é a principal causa de morte mais tarde justificada por DK prévia, ocorrendo os primeiros casos habitualmente no primeiro ano após o diagnóstico. Todavia, a maioria dos doentes permanece assintomática, pelo desenvolvimento de circulação coronária colateral. ^(16,46,47)

Na avaliação agora efetuada, cinco doentes referiram problemas cardiovasculares, que incluem dois casos de síncope, dois distúrbios do ritmo e um caso

de hipertensão arterial crônica (HTA), todos diagnosticados pela Cardiologia Pediátrica do HP-CHUC. Os casos de síncope realizaram angiografia que não mostrou alterações, concluindo-se por provável reação vaso-vagal, sem relação com a DK. Relativamente aos distúrbios do ritmo, estão descritos casos de morte súbita na sequência de taquicardias ventriculares em doentes assintomáticos com história prévia de DK. ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ É pertinente a sua referência embora não seja possível estabelecer, neste caso, uma associação definitiva com a DK. A HTA é um fator de risco cardiovascular independente, e por isso a sua avaliação sistemática é recomendada atualmente em todos os doentes com DK prévia. Um estudo caso-controlo que incluiu 24 doentes no Canadá verificou que, cerca de 11 anos após a fase aguda, o grupo com DK tinha *z-scores* de pressão arterial média superiores aos controlos. ⁽⁵¹⁾ O caso de HTA foi referido numa doente com diagnóstico de síndrome de ovário poliquístico, não se podendo estabelecer uma relação com a DK.

Todos os doentes mantêm seguimento em consulta de Cardiologia Pediátrica, e estão assintomáticos. Destacam-se estes casos, pela gravidade potencial destes sintomas em doentes com antecedentes de DK, devendo proceder-se a investigação imagiológica com angiografia para melhor caracterização anatómica e manutenção do seguimento a longo prazo. Estas manifestações cardiovasculares potencialmente relacionadas com a DK foram referidas em doentes com e sem envolvimento cardíaco na fase aguda da doença. Também não se encontraram diferenças relacionadas com a terapêutica com IGEV.

Classicamente considerava-se que as crianças com DK sem sequelas cardiovasculares durante as primeiras oito semanas após o início da doença voltavam ao seu estado prévio de saúde, sem aumento do risco cardiovascular. No entanto, sabe-se atualmente que a inflamação vascular crónica e o stress oxidativo provocam uma remodelação arterial contínua que se traduz em proliferação da íntima e angiogénese com conseqüente espessamento da íntima, alterações da *compliance* arterial e compromisso da reserva de fluxo das coronárias mesmo em doentes que não evidenciam alterações ecográficas na fase aguda da DK. ^(13,52)

Além disso, as artérias das crianças que sofreram de DK apresentam senescência característica, com redução das proteínas vasculares fisiológicas, como a sintetase de óxido nítrico endotelial (eNOS) e as prostaciclina. Essas alterações, a par da quimiotaxia dos monócitos, parecem estar relacionadas com o desenvolvimento precoce de placas ateroscleróticas. As alterações do perfil lipídico, nomeadamente, diminuição

das lipoproteínas de elevada densidade (HDL) e apolipoproteína A-I com elevação da apolipoproteína B são permanentes e também estão relacionadas com o desenvolvimento de aterosclerose. ^(11,16) Na nossa amostra não foram analisadas alterações do perfil lipídico de forma sistemática.

Foram encontrados dois casos de obesidade (índice massa corporal (IMC) >P95 para o sexo e idade), em adolescentes com 12 e 18 anos respetivamente. A frequência da obesidade neste grupo de doentes não parece ser superior à da população geral da mesma faixa etária. ⁽⁵³⁾ Destacamos, no entanto, pequenos estudos que referem valores superiores do IMC em grupos com DK prévia e que associam alterações da distribuição da gordura corporal, nomeadamente um perímetro abdominal tendencialmente superior em rapazes que tiveram DK comparativamente com a população sem doença da mesma faixa etária. ⁽⁵⁴⁾ Esta relação com a DK carece de mais estudos para poder ser estabelecida.

De acordo com as recomendações mais recentes da AHA, de 2006, em todas as crianças com antecedentes de DK devem ser pesquisados outros fatores de risco cardiovascular, como a obesidade e a dislipidemia. ⁽⁵⁵⁾ Estes fatores, quer estejam ou não relacionados com a DK, determinam o seguimento e a atuação subsequente de acordo com o risco estabelecido.

Registamos um caso de surdez neurosensorial ligeira adquirida, nove anos após o diagnóstico de DK, sem causa aparente identificada ou história familiar de surdez. Não existia nenhuma avaliação formal da audição prévia ao diagnóstico da DK, embora não houvesse evidência clínica de surdez. A doente é seguida atualmente em consulta de Otorrinolaringologia. Em 2014 foi publicada uma revisão sistemática que estima a presença de surdez em 36% dos doentes, tornando-se na complicação mais frequente, ultrapassando mesmo o envolvimento coronário. Em 14% dos casos é persistente. Todos estes estudos têm como limitação a ausência de uma avaliação prévia da audição, o que dificulta o estabelecimento de uma relação causal definitiva com a DK. Pelo risco de perturbações da linguagem, alguns autores sugerem uma modificação no seguimento de crianças com DK, com inclusão do rastreio auditivo em menores de cinco anos, possibilitando uma intervenção mais precoce e melhorando o prognóstico. O período de seguimento recomendado em doentes assintomáticos não está ainda estabelecido. ^(23,24)

As alterações psiquiátricas e comportamentais, tais como hiperatividade, déficit de atenção, agressividade e labilidade emocional foram relacionadas na literatura com a DK a médio e longo prazo. Estudos caso-controlo realizados no Reino Unido verificaram que grupos de crianças com DK tinham significativamente mais problemas de comportamento e distúrbios internalizantes, chegando a representar 40% ⁽²⁶⁾. A base fisiopatológica apontada seria a de vasculopatia cerebral na fase aguda da DK, com consequente hipoperfusão e isquemia. As áreas de isquemia já foram demonstradas imagiologicamente e poderão ser a base para as alterações psiquiátricas e comportamentais permanentes. ^(23,26,27) No nosso estudo registámos três casos com alterações neuro-psiquiátricas, nomeadamente depressão psicótica, perturbação de ansiedade e perturbação de hiperatividade e déficit de atenção (PHDA) diagnosticadas em consulta de Pedopsiquiatria. O número reduzido de casos não nos permite tirar conclusões acerca da associação com a DK.

O atingimento do sistema nervoso central na DK também pode envolver os pares cranianos e nervos periféricos na fase aguda da doença. A sua ocorrência é rara, estando descrita apenas em casos graves com atividade inflamatória intensa e prolongada que atinge as artérias responsáveis pela irrigação dos núcleos dos pares cranianos. ⁽⁵⁶⁾ O nervo facial é o mais frequentemente atingido, estando descritos mais de 40 casos na literatura. ⁽⁵⁷⁾ No entanto, outros pares cranianos poderão também ser afetados, aparentemente em menor número. Na nossa amostra foi encontrado um caso de parésia do nervo troclear, cerca de 17 anos após a DK, estando ainda em investigação em consulta de Neurologia. A apresentação vários anos após o diagnóstico não permite, neste caso, estabelecer uma relação com a DK.

Não se observaram óbitos, tal como referido noutras casuísticas nacionais. A mortalidade referida na literatura internacional é muito baixa (<0,1%). ⁽³²⁻³⁴⁾

O tipo e a forma de seguimento destes doentes não é consensual. Em 2006, a AHA atualizou as suas recomendações. Estas estratificam os doentes com DK em três níveis de risco de acordo com a presença de alterações das artérias coronárias detetada na fase aguda. Os doentes sem alterações das artérias coronárias, que representam a maioria, têm indicação para pesquisa de outros fatores de risco cardiovascular, tais como: obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes *mellitus*. Na sua ausência é sugerida vigilância clínica apenas no primeiro ano após o diagnóstico. ⁽⁵⁵⁾ À luz dos conhecimentos atuais, mesmo sem outros fatores de risco associados, alguns autores

consideram que o seguimento destes jovens adultos deveria ser alargado, mantendo-se a longo prazo, mesmo quando assintomáticos pelo risco de aterosclerose acelerada. ⁽¹⁵⁾

Este estudo foi inovador a nível nacional, dado que se trata da primeira casuística publicada que avalia a longo prazo manifestações de doença potencialmente relacionadas com DK. Tem como limitações a inclusão de um número reduzido de doentes, a colheita retrospectiva de dados e o facto de o seguimento destes doentes não ser sistemático e não ter incluído uma reavaliação presencial, com realização de exames complementares para deteção de sequelas que possam não ter ainda manifestações, tais como as complicações cardiovasculares. São necessários mais estudos, nomeadamente longitudinais de crianças com DK. Seria útil o seguimento a longo prazo deste grupo de doentes, permitindo aumentar o conhecimento nesta área, e, conseqüentemente, melhorar a abordagem destes doentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yeom JS, Woo HO, Park JS, Park ES, Seo J-H, Youn H-S. Kawasaki disease in infants. *Korean J Pediatr.* 2013;56(9):377–82.
2. Scuccimarri R. Kawasaki Disease. *Pediatr Clin North Am.* Elsevier Inc; 2012;59(2):425–45.
3. Kim DS. Kawasaki disease. *Yonsei Med J.* 2006;47(6):759–72.
4. Principi N, Rigante D, Esposito S. The role of infection in Kawasaki syndrome. *J Infect.* Elsevier Ltd; 2013;67(1):1–10.
5. Onouchi Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know. *Circ J.* 2012;76(7):1581–6.
6. Kim KY, Kim DS. Recent Advances in Kawasaki Disease. 2016;57(1):15–21.
7. Central C, Shike H, Shimizu C, Burns JC, Jolla L. Pediatric acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome with characteristic desquamation of fingers and toes : my clinical observation of fifty cases. *Breast.* 2002;21(11):1–38.
8. Newburger JW, Takahashi M, Gerber M a., 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(6):1708–33.
9. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: Part II. Complications and treatment. *J Am Acad Dermatol.* Elsevier Inc; 2013;69(4):513.e1–513.e8.
10. Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When Children With Kawasaki Disease Grow Up. Myocardial and Vascular Complications in Adulthood. *J Am Coll Cardiol.* Elsevier Inc.; 2009;54(21):1911–20.
11. Cheung YF, Yung TC, Tam SCF, Ho MHK, Chau AKT. Novel and Traditional Cardiovascular Risk Factors in Children after Kawasaki Disease: Implications for Premature Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(1):120–4.
12. Lin M-T, Sun L-C, Wu E-T, Wang J-K, Lue H-C, Wu M-H. Acute and late coronary outcomes in 1073 patients with Kawasaki disease with and without intravenous gamma-immunoglobulin therapy. *Arch Dis Child.* England; 2015 Jun;100(6):542–7.
13. Shah V, Christov G, Mukasa T, Brogan KS, Wade a, Eleftheriou D, et al. Cardiovascular status after Kawasaki disease in the UK. *Heart.* 2015;101(20):1646–55.
14. Society P, Ogawa S, Medical N, Akagi T, Intensive C, Unit C, et al. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2003). *J Cardiol.* 2004;43(4):263–83.

15. Fukazawa R. Review-Long-Term Prognosis of Patients with Kawasaki Disease: At Risk for Future Atherosclerosis? *J Nippon Med Sch.* 2009;76:124–33.
16. Fukazawa R, Ikegam E, Watanabe M, Hajikano M, Kamisago M, Katsube Y, et al. Coronary artery aneurysm induced by Kawasaki disease in children show features typical senescence. *Circ J.* 2007;71(5):709–15.
17. Fomby P, Cherlin AJ. *NIH Public Access.* 2011;72(2):181–204.
18. Suda K, Iemura M, Nishiono H, Teramachi Y, Koteda Y, Kishimoto S, et al. Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease complicated by giant coronary aneurysms: A single-institution experience. *Circulation.* 2011;123(17):1836–42.
19. Samada K, Shiraishi H, Sato A, Momoi MY. Grown-up Kawasaki disease patients who have giant coronary aneurysms. *World J Pediatr.* 2010;6(1):38–42.
20. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Tsuboi S, Kojo T, Aoyama Y, et al. Mortality Among Japanese With a History of Kawasaki Disease: Results at the End of 2009. *J Epidemiol.* 2013;23(December 1992):1–6.
21. Yosikazu Nakamura, MD, MPH, FFPHM; Hiroshi Yanagawa, MD, FFPHM; Kensuke Harada, MD; Hirohisa Kato, MD; Tomisaku Kawasaki M. Mortality Among Persons With a History of Kawasaki Disease in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(2):162–5.
22. Hartopo AB, Setianto BY. Coronary artery sequel of kawasaki disease in adulthood, a concern for internists and cardiologists. *Acta Med Indones.* 2013;45(1):69–75.
23. Alves NRDM, Magalhães CMR De, Almeida RDFR, Santos RCR Dos, Gandolfi L, Pratesi R. Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(3):295–300.
24. Smith KA, Yunker WK. Kawasaki disease is associated with sensorineural hearing loss: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* Elsevier Ireland Ltd; 2014;78(8):1216–20.
25. Gitiaux C, Kossorotoff M, Bergounioux J, Adjadj E, Lesage F, Boddaert N, et al. Cerebral vasculitis in severe Kawasaki disease: Early detection by magnetic resonance imaging and good outcome after intensive treatment. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(12):1160–3.
26. Carlton-Conway D, Ahluwalia R, Henry L, Michie C, Wood L TR. Behaviour sequelae following acute Kawasaki disease. *BMC Pediatr.* 2005;5(1):14.
27. Muneuchi J, Kusuhara K, Kanaya Y, Ohno T, Furuno K, Kira R, et al. Magnetic resonance studies of brain lesions in patients with Kawasaki disease. *Brain Dev.* 2006;28(1):30–3.

28. Sugimura, T. Akagi, N. Sato, K. Hashino, Y. Maeno et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 1996;1379–85.
29. Santos V, Simões AS, Teixeira A, Abecasis M, Loureiro M, Anjos R. Cirurgia de revascularização coronária após doença de Kawasaki. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(6):433–7.
30. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: Part I. Diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. Elsevier Inc; 2013;69(4):501.e1–501.e11.
31. Lemos L, Pinto L, Zamith D, Batista R MC. Lemos L, Pinto L, Zamith D, Batista R, Mota C. Três casos de doença de Kawasaki ou síndrome adeno-cutâneo-mucoso agudo febril. *Rev Port Pediatr*. 1981;12:167–74.
32. Almeida S, Estevão MH, Castela E, Ribeiro L, Barroso Â. Doença de Kawasaki . Casuística do Hospital Pediátrico de Coimbra. 1998;29.
33. Fonseca HF. Doença de Kawasaki - Casuística do Hospital Fernando da Fonseca. 2005;(August):1097–113.
34. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012;22(2):79–85.
35. Jamieson N, Singh-Grewal D. Kawasaki Disease: A Clinician’s Update. *Int J Pediatr*. 2013(6):4539-1.
36. Cimaz R, Sundel R. Atypical and incomplete Kawasaki disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Elsevier Ltd; 2009;23(5):689–97.
37. Thapa R CS. Atypical Kawasaki disease with remarkable paucity of signs and symptoms. *Rheumatol Int*. 2009;29:1095–6.
38. Uehara R1, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura Y YH. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(5):430–3.
39. Sánchez-Manubens J, Bou R, Anton J. Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *J Autoimmun*. 2014;48-49:113–7.
40. Masato Takahashi¹, Wilbert H Mason², Ruben J Acherman¹, Alan B Lewis¹, Jacqueline R Szmuszkovicz¹ PCW and JCW. Is Perivascular Echo Brightness a Reliable Marker of Coronary Arteritis in Acute Kawasaki Syndrome? *Pediatr Res*. 2003;53:177–177.
41. Abe O¹, Karasawa K, Hirano M, Miyashita M, Taniguchi K, Ayusawa M, Sumitomo N, Okada T, Harada K MHJ. Quantitative evaluation of coronary artery wall echogenicity by integrated backscatter analysis in Kawasaki disease. *Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(9):938–42.

42. Hoshino S, Tsuda E, Yamada O. Characteristics and Fate of Systemic Artery Aneurysm after Kawasaki Disease. *J Pediatr.* 2015;167(1):108–12.e2.
43. Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(2):197–203.
44. Tacke CE, Breunis WB, Pereira RR, Breur JM, Kuipers IM, Kuijpers TW. Five Years of Kawasaki Disease in the Netherlands: A National Surveillance Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(8).
45. Garnett GM, Kimball S, Melish ME, Thompson KS, Puapong DP, Johnson SM, et al. Appendicitis as the presenting manifestation of Kawasaki disease. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(5):549–52.
46. Senzaki H. Long-Term Outcome of Kawasaki Disease. *Circulation.* 2008;118(25):2763–72.
47. Kwak JH, Song J, Kang IS, Huh J, Lee HJ. Changes in coronary perfusion after occlusion of coronary arteries in Kawasaki disease. *Yonsei Med J.* 2014;55(2):353–9.
48. Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, Ichikawa R, Fukuhara J, Abe O, et al. Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. *Circ J.* 2008;72(2):274–80.
49. Yagi S, Tsuda E, Shimizu W, Kurita T. of Ventricular Tachycardia and Left Ventricular. 2005;69(July):870–4.
50. Tsuda E1, Arakaki Y, Shimizu T, Sakaguchi H, Yoshimura S, Yazaki S ES. Changes in causes of sudden deaths by decade in patients with coronary arterial lesions due to Kawasaki disease. *Cardiol Young.* 2005;15(5):481–8.
51. Silva AA1, Maeno Y, Hashmi A, Smallhorn JF, Silverman ED MB. Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: a case-control study. *J Pediatr.* 2001;138(3):400–5.
52. Baker AL, Lu M, Minich LL, Atz AM, Klein GL, Korsin R, et al. Associated Symptoms in the Ten Days Before Diagnosis of Kawasaki Disease. *J Pediatr.* 2009;154(4).
53. Fusion DV. HHS Public Access. 2015;54(9):1831–40.
54. Anna A.E e Silva M, , Yasuki Maeno M, , Aijaz Hashmi M, , Jeffrey F. Smallhorn M, , Earl D. Silverman M, , Brian W. McCrindle, MD M. Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: A case-control study. *J Pediatr.* 2001;138:400–5.
55. Kavey R-EW, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and

- Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, . *Circulation*. 2006;114(24):2710–38.
56. Thapa R, Mallick D, Biswas B, Chakrabartty S. Transient unilateral oculomotor palsy and severe headache in childhood Kawasaki disease. *Rheumatol Int*. 2011;31(1):97–9.
 57. Stowe RC. Facial nerve palsy, Kawasaki disease, and coronary artery aneurysm. *Eur J Paediatr Neurol*. Elsevier Ltd; 2015;19(5):607–9.