

# Preditores Clínico-Analíticos da Doença de Kawasaki Refratária à Imunoglobulina Endovenosa

## Clinical and Laboratory Predictors of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease

Maria Adriana Rangel<sup>1</sup>, Diana Soares<sup>1</sup>, Helena Santos<sup>1</sup>, Lúcia Rodrigues<sup>2</sup>, Ana Carriço<sup>3</sup>, Diana Moreira<sup>4</sup>

Acta Pediatr Port 2018;49:152-60

DOI: 10.21069/APP.2018.11958

### Resumo

**Introdução:** A doença de Kawasaki refratária à imunoglobulina endovenosa ocorre em 10% a 20% dos casos, condicionando maior risco de anomalias das artérias coronárias. O objetivo deste estudo foi determinar fatores preditivos de doença de Kawasaki refratária à imunoglobulina endovenosa.

**Métodos:** Estudo retrospectivo analítico dos doentes com doença de Kawasaki que realizaram imunoglobulina endovenosa num hospital do norte de Portugal, entre 2006-2016. Os doentes foram divididos em dois grupos consoante a resposta à imunoglobulina endovenosa, refratária e não refratária.

**Resultados:** Foram incluídos 23 doentes, 73,9% sexo masculino, mediana da idade 19 meses, dos quais seis (26,1%) foram considerados refratários. Os grupos não diferiram quanto ao género e manifestações clínicas. Identificaram-se diferenças significativas quanto à idade > 4 anos (66,7% vs 17,6%;  $p < 0,04$ ), duração da febre à data de diagnóstico e administração imunoglobulina endovenosa (5 vs 9 dias;  $p < 0,01$ ), linfócitos na admissão (1400 vs 4400 células/ $\mu\text{L}$ ,  $p = 0,01$ ), plaquetas na admissão (255 000 vs 432 000 células/ $\mu\text{L}$ ,  $p < 0,01$ ), mínimo de hemoglobina (7,3 vs 9,9 g/dL,  $p < 0,01$ ) e mínimo de albumina (2,4 vs 3,4g/dL,  $p = 0,01$ ). Ocorreram alterações ecocardiográficas em 34,8% (anomalias das artérias coronárias em 8,7%). Embora sem atingir a significância estatística, uma proporção superior de doentes na doença de Kawasaki refratária apresentou ecocardiograma alterado na fase aguda (66,7% vs 25,0%).

**Discussão:** Os fatores preditivos de doença de Kawasaki refratária identificados foram sobreponíveis aos descritos na literatura, excetuando a idade e os linfócitos na admissão. A diversidade de fatores preditivos nos estudos publicados em diferentes grupos étnicos, salientam a necessidade de um estudo multicêntrico português para a validação destes fatores na nossa população, que poderão condicionar a abordagem terapêutica inicial.

**Palavras-chave:** Criança; Imunoglobulinas Intravenosas; Portugal; Resistência a Medicamentos; Síndrome de Linfonodos Mucocutâneos/complicações; Síndrome de Linfonodos Mucocutâneos/tratamento

### Abstract

**Introduction:** Intravenous immunoglobulin resistance occurs in 10% to 20% of cases of Kawasaki disease, resulting in a higher risk of coronary artery abnormalities. The objectives of the study were to determine predictive factors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease.

**Methods:** We performed a retrospective Analytical study of Kawasaki disease patients treated by intravenous immunoglobulin in a northern Portugal hospital between 2006 and 2016. Patients were divided into two groups according to intravenous immunoglobulin response, resistant and non-resistant.

**Results:** The study included 23 patients, 73.9% male gender, median age 19 months, of whom six (26.1%) were considered intravenous immunoglobulin-resistant. The groups did not differ in terms of gender or clinical manifestations. Significant differences were observed for age >4 years (66.7% vs 17.6%;  $p < 0.04$ ), duration of fever at the time of diagnosis and intravenous immunoglobulin administration (5 vs 9 days;  $p < 0.01$ ), lymphocytes at admission (1400 vs 4400 cells/ $\mu\text{L}$ ,  $p = 0.01$ ), platelets at admission (255 000 vs 432 000 cells/ $\mu\text{L}$ ,  $p < 0.01$ ), minimum haemoglobin (7.3 vs 9.9 g/dl,  $p < 0.01$ ) and minimum serum albumin (2.4 vs 3.4 g/dl,  $p = 0.01$ ). Echocardiographic abnormalities occurred in 34.8% (coronary artery abnormalities in 8.7%). Although not

1. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

2. Consulta de Reumatologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

3. Unidade de Cardiologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

4. Consulta de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

#### Correspondência

Maria Adriana Rangel

mariaadrianarangel@hotmail.com

Serviço Pediatria, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho, Rua Francisco Sá Carneiro, 4400-129 Vila Nova de Gaia, Portugal

Recebido: 19/05/2017 | Aceite: 16/11/2017

statistically significant, a higher proportion of patients in intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease presented abnormalities on the acute phase echocardiogram (66.7% vs 25.0%).

**Discussion:** The factors identified predicting intravenous immunoglobulin resistance were similar to those described in the literature, except for age and lymphocytes on admission. The diversity of predictive factors in studies published in different ethnic groups highlights the need for a Portuguese multicentre study to validate these factors in our population, which may influence the initial therapeutic approach.

**Keywords:** Child; Drug Resistance; Immunoglobulins, Intravenous; Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/complications; Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/therapy; Portugal

## Introdução

A doença de Kawasaki (DK), descrita pela primeira vez no Japão em 1967 por Tomisaku Kawasaki, é uma vasculite aguda e autolimitada, de etiologia desconhecida, que pode originar sequelas cardiovasculares, designadamente ao nível das coronárias, com elevada morbidade e mortalidade.<sup>1,2</sup> Em Portugal, a primeira publicação sobre esta patologia remonta a 1981.<sup>3</sup> Até muito recentemente, a maioria das publicações portuguesas era referente a casos clínicos ou séries retrospectivas pequenas, sendo o primeiro estudo multicêntrico publicado em 2017, estimando uma incidência em Portugal de 6,48 em 100 000 crianças com menos 5 anos de idade.<sup>4</sup> A DK é atualmente a principal causa de cardiopatia adquirida na infância nos países desenvolvidos. O tratamento com imunoglobulina endovenosa (IgEV), instituído até ao 10º dia de doença, é o tratamento recomendado, sendo altamente eficaz em reduzir as complicações cardíacas, especificamente as anormalidades das artérias coronárias (AAC).<sup>5</sup> Contudo, 10% a 20% dos pacientes são refratários à primeira dose de IgEV.<sup>6</sup> Este subgrupo de doentes apresenta um fenótipo “hiperinflamatório” que condiciona um maior risco de complicações e sequelas.<sup>7-9</sup> Pela necessidade de identificar precocemente estes doentes, os quais poderão beneficiar de uma atitude terapêutica inicial mais agressiva, vários preditores e sistemas de pontuação têm vindo a ser propostos. Na população japonesa, foram desenvolvidos os *scores* de Kobayashi, Egami e Sano. O *score* de Harada, embora inicialmente desenvolvido para identificar os pacientes em risco de desenvolver AAC, também tem sido usado com o intuito de identificar os pacientes

resistentes à IgEV.<sup>10</sup> Apesar de terem uma sensibilidade e especificidade aceitáveis na população japonesa, parecem ter menos aplicabilidade na população caucasiana, conforme demonstrado em alguns estudos.<sup>11-14</sup> Até à data, nenhum preditor suficientemente fidedigno e consistente foi identificado.

O objetivo do presente estudo foi identificar possíveis preditores clínicos e/ou analíticos da DK refratária à imunoglobulina, numa amostra de pacientes com DK tratados num hospital de nível II. Como objetivo adicional, procurou-se averiguar a sensibilidade e especificidade dos diferentes *scores* nesta população.

## Métodos

### Desenho do estudo e amostra populacional

Estudo retrospectivo, descritivo e analítico realizado num serviço de pediatria de um hospital nível II da região norte de Portugal, de 1 de janeiro de 2006 até 31 de agosto de 2016. Foram incluídas todas as crianças com diagnóstico de doença de Kawasaki à data de alta. Os pacientes foram identificados através dos grupos de diagnóstico homogéneo (GDH) baseado no *Internacional Classification of Diseases, 9th revision (ICD-9)*: doença de Kawasaki 446.1; pelo registo informático da prescrição de ácido acetilsalicílico (AAS) da farmácia hospitalar e pela consulta do arquivo de notas de alta do serviço de pediatria. Procedeu-se à análise retrospectiva dos processos clínicos, com inclusão de variáveis demográficas, clínicas, analíticas e ecocardiográficas. O diagnóstico de DK baseou-se nos critérios da American Pediatric Academy de 2004,<sup>15</sup> tendo sido revisto por dois investigadores. Definiu-se: - DK clássica, como febre com cinco ou mais dias de evolução e pelo menos quatro de cinco critérios clínicos clássicos adicionais, especificamente conjuntivite bilateral não exsudativa, alterações dos lábios e da mucosa oral, exantema polimorfo, alterações das extremidades e linfadenopatia cervical não supurativa. - DK atípica, como febre com cinco ou mais dias de evolução associada a dois ou três dos critérios clínicos da DK clássica, velocidade de sedimentação (VS)  $\geq 40$  mm/h e proteína C reativa (PCR)  $\geq 3,0$  mg/dL e pelo menos três das seguintes alterações laboratoriais adicionais: albumina sérica  $\leq 3$  g/dL, anemia para a idade, aumento das transaminases hepáticas para a idade, plaquetas após sete dias de doença  $\geq 450 000$  células/ $\mu$ L, leucócitos  $\geq 15 000$  células/ $\mu$ L e piúria estéril (sedimento urinário com  $> 10$  leucócitos por campo de grande ampliação, com urocultura negativa).

O primeiro dia de febre foi considerado o primeiro dia de doença (D1). Foram considerados critérios de exclusão a existência de um diagnóstico alternativo que

justificasse o quadro clínico, a não realização de IgEV no nosso hospital e a perda de seguimento durante a fase subaguda. Todos os casos incluídos foram tratados com IgEV, 2 g/kg, em dose única, infundida num período de 10-12 horas, bem como AAS (dose inicial, até apirexia, foi variável consoante o protocolo do serviço em vigor: até 2012 doses de 80-100 mg/kg/dia, 2013 em diante doses de 30-50 mg/kg/dia).

### Protocolo do estudo

A amostra foi dividida em dois grupos consoante a resposta à primeira administração de IgEV: DK refratária e DK não refratária. Considerou-se doença refratária como febre persistente ou recrudescimento da febre  $\geq 36$  horas após completar a IgEV, de acordo com as recomendações da American Pediatric Academy.<sup>15</sup> Definiu-se febre como temperatura corporal  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ . Os dois grupos foram comparados em termos de variáveis demográficas, clínicas, analíticas e ecocardiográficas. Para cada paciente individual foi calculado o *score* de Harada, Egami, Kobayashi e Sano e analisada a capacidade de cada um destes *scores* predizer a necessidade de segunda dose de IgEV.

### Variáveis demográficas, clínicas e analíticas analisadas

As variáveis analisadas foram a idade (em meses à data de diagnóstico), sexo, etnia, manifestações clínicas clássicas e atípicas, dia de febre à data de diagnóstico e de administração de imunoglobulina, duração total da febre, complicações agudas da doença e sequelas. Foi ainda determinado o dia em que os autores consideraram já cumprir critérios para o diagnóstico de DK clássica ou atípica e calculado o número de dias de atraso. Para cada paciente foram registados os valores analíticos na admissão do hemograma (hemoglobina, leucócitos, neutrófilos e linfócitos, plaquetas), PCR, VS, albumina sérica, alanina aminotransferase (ALT) e presença de piúria estéril. Foram registados achados positivos em outros exames complementares de diagnóstico (como radiografia de tórax, ecografia abdominal, ecografia articular, entre outros). Para cada doente foi ainda registado o valor mínimo da hemoglobina e da albumina, bem como o valor máximo de leucócitos, neutrófilos, plaquetas, ALT, PCR e VS até à data de apirexia. Registaram-se ainda os achados ecocardiográficos, tanto na fase aguda como subaguda e crónica. Considerou-se ecocardiograma alterado quando<sup>15</sup>: (i) Anormalidades das artérias coronárias (AAC) presentes (definidas como lúmen interno do vaso com diâmetro  $> 3$  mm em crianças com  $< 5$  anos de idade ou  $> 4$  mm em crianças com  $\geq 5$  anos de idade; lúmen 1,5 vezes superior que o lúmen do segmento adjacente; *z-score* para

o diâmetro interno  $> 2,5$ ); (ii) Ausência de afunilamento das artérias coronárias; (iii) Aumento da hiperecogenicidade perivascular; (iv) Diminuição da função ventricular esquerda definida como uma fração de ejeção inferior a 55%; (v) Regurgitação mitral ou tricúspide ou (vi) derrame pericárdico. Nos casos de DK refratária, registou-se o dia de febre à data de realização da segunda dose de IgEV, bem como a necessidade de outras terapêuticas, nomeadamente pulsos de metilprednisolona.

### Análise estatística

Na análise estatística utilizou-se o programa SPSS® (IBM®, SPSS® Statistics Inc., Chicago), versão 21.0. O teste de Shapiro-Wilk ( $p > 0,05$ ) foi usado para testar a normalidade da amostra. A comparação de frequências relativas, de distribuições e de valores médios foi avaliado através dos testes exato de Fisher (variáveis categóricas) e Mann-Whitney (variáveis numéricas não paramétricas). Para avaliar a capacidade discriminativa dos parâmetros identificados na análise univariada foram construídas curvas *receiver operating characteristic* (ROC). Estas curvas foram também usadas na identificação de pontos de corte dos parâmetros analíticos para a predição da doença refratária, determinação da sensibilidade e especificidade do teste. A regressão logística multivariada foi realizada para avaliar o efeito independente de cada preditor clínico e analítico na resistência à IgEV. Considerou-se uma probabilidade de erro tipo I ( $\alpha$ ) de 0,05.

## Resultados

### Caracterização da amostra

Durante o período de estudo, cumpriam critérios de inclusão 24 doentes. Um paciente foi excluído do estudo por tratamento e seguimento não efetuado no hospital do estudo. A idade mediana à data do diagnóstico foi de 19 meses, com uma amplitude interquartil (IQR) de 15-50 meses, sendo 73,9% do género masculino. Eram caucasianos 95,7% dos casos, havendo um caso de etnia indiana. Na admissão, a mediana da duração da febre era de cinco dias (IQR 4-8 dias). Em 47,8% foram cumpridos critérios de DK clássica. Relativamente às manifestações clínicas, o exantema e as alterações dos lábios e da mucosa oral foram os sinais clássicos mais frequentes (em 95,7% dos casos), seguidos da linfadenopatia cervical (65,2%), conjuntivite (56,5%) e alterações das extremidades (56,5%). De salientar a elevada frequência de manifestações respiratórias (69,6%), incluindo dois casos de derrame pleural, e gastrointestinais (52,2%), incluindo um caso de hidrópia vesicular e edema cólico, e um caso de icterícia colestática.

### Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico de DK foi estabelecido com uma mediana de oito dias (IQR 6-10 dias) de febre. Em 47,8% dos casos considerou-se existir um atraso no diagnóstico de DK, com uma mediana de três dias (IQR 1-5 dias), que não se relacionou com a apresentação atípica ( $p > 0,05$ ), nem com a doença refratária (100% dos doentes com atraso no diagnóstico, responderam à primeira dose de IgEV,  $p = 0,014$ ). A IgEV foi realizada a uma mediana de nove dias (IQR 6-11 dias) de doença. Dos 23 casos, seis (26,1%) foram considerados refratários à IgEV (dois por recrudescência da febre e quatro por persistência da febre) e 17 (73,9%) foram considerados não refratários. Na Tabela 1 encontra-se a comparação entre os dois grupos, que não diferiram significativamente em termos de género, manifestações clínicas e apresentação clássica *versus* atípica. Obteve-se diferença estatisticamente significativa no que respeita à idade superior a 4 anos,

duração da febre à data do diagnóstico, valor absoluto de linfócitos na admissão, plaquetas na admissão, valor mínimo da hemoglobina e valor mínimo da albumina. O dia de doença à data de administração de IgEV foi também estatisticamente diferente, ocorrendo mais cedo na DK refratária. Foram realizadas curvas ROC para os parâmetros preditivos identificados de resposta refratária à IgEV (Fig. 1), com uma área sob a curva (AUC) sempre superior a 0,80 (Tabela 2). Não foi possível realizar a análise logística multivariada atendendo ao reduzido número da amostra obtida. Relativamente aos *scores* analisados (Harada, Egami, Kobayashi e Sano), nenhum teve poder estatístico discriminativo suficiente para identificar os pacientes refratários à IgEV ( $p > 0,05$ ), conforme apresentado na Tabela 3.

Nos casos refratários, a segunda dose de IgEV foi realizada com uma mediana de 8,5 dias (7,0-10,3 dias) de doença. Dois doentes mantiveram febre mesmo após administração

Tabela 1. Comparação entre a doença de Kawasaki refratária e a doença de Kawasaki não refratária à imunoglobulina endovenosa.

Variável	DK refratária (n = 6)	DK não refratária (n = 17)	p
Idade (meses), mediana (IQR)	50 (17-56)	18 (11-35)	NS
Idade > 4 anos, %	66,7	17,6	0,045
Sexo feminino, %	50,0	17,6	NS
DK atípica	33,3	58,8	NS
Exantema, %	100	94,1	NS
Linfadenopatia cervical, %	83,3	58,8	NS
Conjuntivite, %	50,0	58,8	NS
Alterações das extremidades, %	83,3	47,1	NS
Alterações dos lábios e mucosa oral, %	83,3	100	NS
Hb (g/dL), mediana (IQR)*	10,8 (9,8-11,5)	11,2 (10,2-11,6)	NS
Leucócitos (x 10 <sup>3</sup> células/μL), mediana (IQR)*	11,3 (8,1-15,7)	16,4 (9,1-19,1)	NS
Neutrófilos (x 10 <sup>3</sup> células/μL), mediana (IQR)*	8,9 (2,5-13,5)	9,3 (6,2-11,0)	NS
Linfócitos (x 10 <sup>3</sup> células/μL), mediana (IQR)*	1,4 (1,1-2,9)	4,4 (2,7-6,8)	0,010
Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> células/μL), mediana (IQR)*	255 (153-292)	432 (299-640)	0,008
PCR (g/dL), mediana (IQR)*	8,17 (1,92-20,02)	8,76 (3,49-22,97)	NS
VS (mm/h), mediana (IQR)*	114 (85-130)	103 (75-120)	NS
Albumina (g/dL), mediana (IQR)*	3,2 (2,9-3,9)	3,8 (3,0-4,1)	NS
Min Hb (g/dL), mediana (IQR)	7,3 (6,8-7,4)	9,9 (9,4-10,6)	< 0,001
Max neutrófilos (x 10 <sup>3</sup> células/μL), mediana (IQR)	16,7 (12,4-17,8)	11,0 (9,5-12,2)	NS
Min Albumina (g/dL), mediana (IQR)	2,4 (1,7-3,0)	3,4 (2,9-3,6)	0,010
Max ALT (UI/L), mediana (IQR)	59 (47-100)	92 (25-292)	NS
Diagnóstico†	5,0 (4,8-6,3)	9,0 (7,5-11,0)	< 0,001
Administração IgEV†	5,5 (5,0-6,3)	9,0 (7,5-11,5)	< 0,001
Ecocardiograma†	7,0 (5,0-8,0)	10,0 (8,3-10,8)	0,008
Alterações no ecocardiograma na fase aguda, %	66,7	25,0	NS
Complicações não coronárias, %	33,3	0	NS
Total de dias de febre, mediana (IQR)	9,5 (8,5-12,5)	9,0 (7,5-12,00)	NS

ALT - alanina aminotransferase; DK - doença de Kawasaki; Hb - hemoglobina; IgEV - imunoglobulina endovenosa; IQR - amplitude interquartil; Max - valor máximo; Min - valor mínimo; NS - não significativo; PCR - proteína C reativa; VS - velocidade de sedimentação.

\* admissão.

† dia de doença.

Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I ( $\alpha$ ) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

de segunda dose de IgEV, tendo necessitado de pulsos de metilprednisolona. A duração da febre na amostra total de doentes foi de 9,0 dias (IQR 8,0-12,0 dias), não tendo sido estatisticamente diferente entre os dois grupos (Tabela 1). Apenas dois doentes apresentaram complicações não coronárias da DK: um caso de síndrome de choque da DK e uma síndrome de ativação macrofágica, ambos refratários à primeira dose IgEV.

### Dados ecocardiográficos

Os ecocardiogramas, que foram realizados com uma mediana de nove dias (IQR 7-10 dias) de doença,

apresentaram alterações em 36,4% dos casos, designadamente: AAC (n = 2, dos quais um com aneurismas múltiplos), regurgitação valvular (n = 4) e derrame pericárdico (n = 4). A data de realização do ecocardiograma foi mais precoce na DK refratária (7 vs 10 dias,  $p = 0,008$ ) e, apesar de não ser estatisticamente significativo, uma proporção superior apresentou alterações do ecocardiograma (66,7% vs 25,0%,  $p = 0,096$ ).

O único paciente com aneurismas coronários (5 mm, sacular, na coronária direita e 4 mm, sacular, no tronco comum) realizou IgEV em D11 de febre, com apirexia sustentada desde então. Realizou o primeiro ecocardiograma

**Tabela 2. Curvas receiver operating characteristic para os parâmetros analíticos: área sob a curva, ponto de corte, sensibilidade e especificidade**

Parâmetro analítico	AUC	IC 95%	Ponto de corte	S (%)	E (%)
Dia de febre à data de realização da IgEV	0,951	0,857-1,000	6,5 dias	83,3	91,7
Plaquetas na admissão	0,806	0,603-1,000	301 x 10 <sup>9</sup> células/ $\mu$ L	83,3	66,7
Linfócitos na admissão	0,847	0,656-1,000	3000 células/ $\mu$ L	83,3	75,0
Mínimo de hemoglobina	1,000	1,000-1,000	9,30 g/dL	100	91,7
Mínimo de albumina	0,868	0,698-1,000	2,95 g/dL	83,3	75,0

AUC - área sob a curva; E - especificidade; IC - intervalo de confiança; IgEV - imunoglobulina endovenosa; S - sensibilidade. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I ( $\alpha$ ) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

**Tabela 3. Poder discriminativo dos diferentes scores, para doença de Kawasaki refratária à imunoglobulina endovenosa**

Score	DK refratária (n = 6)	DK não refratária (n = 17)	p	AUC	IC 95%
Harada	5,0 (4,8-5,3)	4,0 (2,0-6,0)	NS	0,365	0,146-0,589
Kobayashi	4,0 (1,0-4,3)	2,0 (1,5-3,5)	NS	0,387	0,133-0,642
Sano	0,5 (0,0-1,3)	1,0 (0,5-2,0)	NS	0,662	0,090-0,648
Egami	2,5 (0-1,3)	2,0 (1,0-3,0)	NS	0,387	0,406-0,917

Parâmetros do score de Harada: 1) Leucócitos > 12 000 células/ $\mu$ L, 1 ponto; 2) Plaquetas < 350 000 células/ $\mu$ L, 1 ponto; 3) PCR > 3 mg/dL, 1 ponto; 4) Hematócrito < 35%, 1 ponto; 5) Albumina < 3,5 g/dL, 1 ponto; 6) Idade < 12 meses, 1 ponto; e 7) Género masculino.  
 Parâmetros do score de Kobayashi: 1) Sódio  $\leq$  133 mmol/L, 2 pontos; 2)  $\leq$  4 dias de doença à data de IgEV, 2 pontos; 3) AST  $\geq$  100 IU/L, 2 pontos; 4) % de neutrófilos  $\geq$  80, 2 pontos; 5) PCR  $\geq$  10 mg/dL, 1 ponto; 6) Idade  $\leq$  12 meses, 1 ponto; e 7) Plaquetas  $\leq$  300 000 células/ $\mu$ L, 1 ponto.  
 Parâmetros do score de Sano: 1) AST  $\geq$  200 IU/L, 1 ponto; 2) PCR  $\geq$  7 mg/dL, 1 ponto; e 3) Bilirrubina total  $\geq$  0,9 mg/dL, 1 ponto.  
 Parâmetros do score de Egami: 1) ALT  $\geq$  80 IU/L, 2 pontos; 2)  $\leq$  4 dias de doença à data de IgEV, 1 ponto; 3) PCR  $\geq$  8 mg/dL, 1 ponto; 4) Idade  $\leq$  6 meses, 1 ponto; e 5) Plaquetas  $\leq$  300 000 células/ $\mu$ L, 1 ponto.  
 ALT - alanina aminotransferase; AST - aspartato aminotransferase; AUC - área sob a curva; DK - doença de Kawasaki; IC - intervalo de confiança; IgEV - imunoglobulina endovenosa; NS - não significativo; PCR - proteína C reativa.  
 Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I ( $\alpha$ ) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

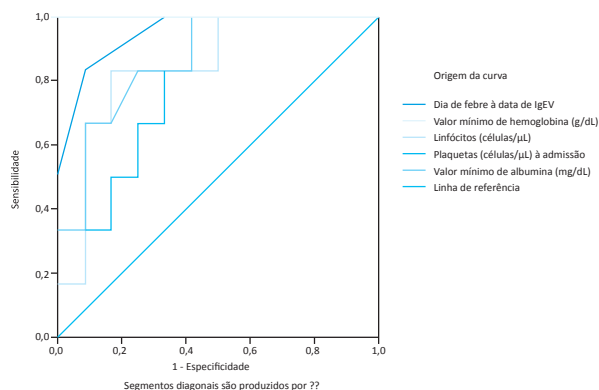
**Tabela 4. Diferenças nos estudos clínicos de scores de risco clínico para doença de Kawasaki refratária<sup>10</sup> (adaptado)**

Estudo clínico	Score de Egami	Score de Kobayashi	Score de Sano
Ano de publicação	2006	2006	2007
População	Japonesa	Japonesa	Japonesa
Tamanho da amostra (n)	320	750 (dos quais 204 prospetivamente)	112
Diagnóstico de DK	DK clássica, critérios japoneses (5ª edição)	DK clássica, critérios japoneses (5ª edição)	Critérios não especificados
Diagnóstico dos aneurismas coronários	Não ajustado à área corporal	Não ajustado à área corporal	Ajustado à área corporal (segundo os critérios de Zorzi)
Tratamento com IgEV	Dose única, 2 g/kg, < 10 dias de doença	1 g/kg/dia em dois dias consecutivos	1 g/kg/dia (nos dois primeiros dias de doença) em dois dias consecutivos
Definição de DK refratária	Febre persistente ( $\geq$ 37,2°C) e diminuição da PCR < 50% nas primeiras 48 horas após IgEV	Febre persistente ( $\geq$ 37,2°C) com duração superior a 24 horas ou recrudescência da febre (após um período afebril) associado a sintomas da doença	Febre persistente ( $\geq$ 37,2°C) por mais de 24 horas após terminar IgEV
Sensibilidade	78%	86%	77%
Especificidade	76%	68%	86%

DK - doença de Kawasaki; IgEV - imunoglobulina endovenosa; PCR - proteína C reativa.



grama em D13 de doença, já evidenciando as alterações descritas. A normalização do ecocardiograma verificou-se cinco meses após a fase aguda, tendo realizado hipocoagulação durante um ano e mantendo anti-agregação plaquetária com AAS aos 72 meses de doença.



ROC - receiver operating characteristic.

**Figura 1.** Curvas receiver operating characteristic para os parâmetros analíticos preditivos.

Apenas mais um doente teve AAC, apresentando no ecocardiograma em D5 de doença uma discreta ectasia do tronco comum (3 mm) associado a hiperecogenicidade perivascular, bem como derrame pericárdico de pequeno volume (não quantificado). Realizou IgEV em D5 de doença, mantendo febre 48 horas após, pelo que repetiu segunda dose em D7 de doença, com apirexia sustentada desde então. Em D10 de doença, apresentava ecocardiograma normal.

## Discussão

Descrita pela primeira vez há 50 anos, a etiologia da DK permanece largamente desconhecida. Atualmente, evoca-se a etiologia infecciosa como precipitante de uma resposta imunológica anormal em indivíduos geneticamente suscetíveis, contudo, ainda nenhum agente etiológico foi consistentemente associado.<sup>16</sup> As alterações imunológicas detetáveis durante a fase aguda da DK refletem a ativação marcada do sistema imunitário, condicionando uma produção aumentada de citocinas por células efectoras. Esta reação inflamatória exuberante origina uma vasculite difusa, responsável pelos sintomas clínicos agudos e anomalias cardiovasculares reconhecidas da doença.<sup>6</sup> O diagnóstico atempado e o início do tratamento com IgEV e AAS até ao 10º dia de febre, tem um efeito marcado nas manifestações clínicas, com rápida defervescência, e reduz significativamente o risco de desenvolvimento de aneurismas coronários,<sup>6,17</sup> pro-

vavelmente pelo efeito anti-inflamatório generalizado da IgEV, mantendo-se atualmente como o tratamento *standard* na DK.<sup>5</sup> Apesar da sua eficácia, 10% a 30% dos doentes não respondem à administração inicial de imunoglobulina, percentagem idêntica à encontrada no presente estudo (26,1%), designando-se esta situação DK refratária.<sup>5,6</sup> A abordagem deste grupo de doentes permanece pouco consensual. As *guidelines* mais recentes<sup>5</sup> recomendam a administração de uma segunda dose de IgEV (pelo seu efeito anti-inflamatório cumulativo) ou a administração de pulsos de corticoide em alta dose (preferencialmente metilprednisolona 20-30 mg/kg, durante três dias, com ou sem um curso subsequente de prednisolona oral). Estes pacientes, pelo fenótipo “hiperinflamatório” subjacente e continuado, apresentam maior risco de desenvolverem aneurismas coronários e complicações,<sup>8,9,18,19</sup> pelo que diversos sistemas de pontuação e preditores têm vindo a ser investigados no sentido de identificar precocemente este grupo de pacientes, permitindo um tratamento adjuvante anti-inflamatório mais agressivo numa fase inicial.

O *score* de Harada, desenvolvido no Japão em 1991, foi primeiro sistema de pontuação criado, inicialmente visando identificar as crianças com maior risco de AAC que seriam selecionadas para a administração de IgEV, nessa altura com disponibilidade limitada.<sup>10</sup> Foi posteriormente aplicado nos EUA, mostrando-se eficaz em identificar as crianças de risco elevado que beneficiariam de tratamento adjuvante inicial.<sup>14</sup> O *score* de Harada não testou, contudo, a capacidade de identificar os pacientes refratários. Três sistemas de pontuação foram mais recentemente criados com o objetivo de identificar estes doentes: Egami,<sup>20</sup> Kobayashi<sup>21</sup> e Sano. Estes *scores* devem ser interpretados com alguma cautela e sentido crítico (Tabela 4)<sup>10</sup>:

- Todos foram desenvolvidos na população japonesa, pelo que poderá ser problemática a sua aplicação em populações maioritariamente caucasianas, atendendo às diferenças na incidência e gravidade que refletem provavelmente variações genéticas e ambientais;
- Diferenças na amostra populacional estudada;
- Diferentes protocolos de diagnóstico e tratamento usados;
- Diferentes definições de doença refratária.

Os *scores* foram ainda desenvolvidos em pacientes com DK clássica (excluindo os casos atípicos). Atendendo a que as crianças < 12 meses e > 4 anos são as que mais frequentemente têm apresentações incompletas / atípicas e, também, maior risco de AAC,<sup>1,19</sup> estes *scores* podem ter uma sensibilidade reduzida para este subgrupo de pacientes, que constitui uma proporção significativa de doentes. Apesar de ter uma sensibilidade e

especificidades aceitáveis (78% e 76%, respetivamente), quando aplicado nos EUA, o *score* de Egami falhou em identificar 60% dos pacientes refratários.<sup>8</sup> Quanto ao *score* de Kobayashi, naqueles considerados de elevado risco, 43% não respondiam à IgEV (comparativamente a 5% no grupo de baixo risco) e 16% desenvolviam aneurismas coronários (comparativamente 1% no grupo baixo risco). Contudo, na população Norte-Americana, apresentou uma sensibilidade de apenas 33% e uma especificidade de 87%.<sup>11</sup> Finalmente, o *score* de Sano, avaliou apenas três parâmetros retrospectivamente: PCR, aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina total, com uma sensibilidade de 77% e especificidade de 86%. Na nossa amostra, nenhum dos *scores* supracitados teve poder discriminativo para identificar os casos refratários (Tabela 3), reforçando a necessidade de investigar fatores de risco específicos da população. De facto, as variações genéticas explicam muitas das diferenças em termos de incidência, apresentação clínica e gravidade nos diferentes grupos étnicos, o que justifica que a aplicabilidade dos diferentes *scores* e fatores de risco sejam testados individualmente.<sup>14</sup>

Até à data, vários preditores foram sendo descritos, nomeadamente idade inferior a 12 meses, IgEV antes de D5 de doença, níveis elevados de PCR, ALT, AST, percentagem de neutrófilos, valor absoluto baixo de plaquetas, níveis elevados de bilirrubina total, níveis baixos de hemoglobina e albumina, hiponatremia, presença de artrite, entre outros.<sup>7,9,13,18,22-25</sup> O padrão comum a estes estudos parece ser que as crianças com uma inflamação mais severa, traduzida pelo aumento mais exuberante dos marcadores inflamatórios e um atingimento multiorgânico (nomeadamente pelo aumento dos marcadores de disfunção hepática, presença de artrite, entre outros), têm maior risco de resistência à IgEV e, consequentemente, de AAC.

No presente estudo, na admissão, apenas se obteve diferença no que respeita às plaquetas mais baixas e valor absoluto de linfócitos também mais baixo no grupo de doentes refratários à IgEV. Uma vez que os parâmetros analíticos foram analisados até ao dia de apirexia, constatou-se que a defervescência se acompanhada de melhoria dos parâmetros analíticos, ao passo que nos casos refratários, os parâmetros analíticos identificados como hemoglobina e albumina, continuam a diminuir atingindo valores significativamente mais baixos, refletindo provavelmente um estado inflamatório continuado. Estes achados são similares aos identificados por outros autores.<sup>24</sup>

A realização de IgEV previamente ao D5 de doença encontra-se menos associado a AAC, contudo, por motivos ainda desconhecidos, encontra-se mais asso-

ciado a DK refratária.<sup>17,21,23,24</sup> Na presente amostra, a DK refratária associou-se a diagnóstico e administração de IgEV mais precoces e, apesar de uma proporção superior de doentes apresentar ecocardiograma alterado na fase aguda e maior proporção de complicações, não se traduziu em maior número de AAC ou sequelas, provavelmente porque a segunda dose de IgEV ocorreu ainda em tempo útil (mediana 8,5 dias), pelo que o número total de dias de febre não foi diferente entre os dois grupos (Tabela 1). Especula-se, contudo, que estes pacientes resistentes à IgEV tenham uma apresentação mais grave *ad initium*, que permite o diagnóstico e a administração de IgEV mais precoces. A resposta refratária ao tratamento, por seu turno, e a inflamação continuada, aumentaria o risco de AAC.<sup>20,21</sup> Por este motivo se advoga que o tratamento adjuvante, numa fase inicial em que a prevenção das AAC ainda é possível, nomeadamente com o uso de corticoterapia, poderá ser útil nestes pacientes.<sup>11</sup> A IgEV em associação ao corticoide mais eficazmente suprime a resposta inflamatória que a IgEV isoladamente e, portanto, é lícito equacionar a sua utilidade em pacientes com apresentações clínicas graves e/ou com risco de doença refratária. Dois estudos randomizados, realizados no Japão, demonstraram a utilidade da associação do corticoide em pacientes com elevado risco de DK refratária, com mais rápida redução nos parâmetros inflamatórios, menos dias de febre, e melhoria dos *scores-z* coronários na fase aguda, bem como um mês após.<sup>26,27</sup> Apesar de a corticoterapia ser largamente usada em outras formas de vasculite, a sua utilização na DK ainda carece de aceitação pela maioria dos clínicos, embora a evidência atual seja cada vez mais nesse sentido.<sup>5,22,28</sup>

Este estudo apresenta limitações inerentes ao seu carácter retrospectivo e à amostra pequena de doentes. O poder discriminativo dos diferentes preditores foi limitado pelo reduzido número da amostra, impedindo a realização de uma análise multivariada, pelo que não se pode excluir a existência de eventuais fatores confundidores. Outro aspeto que poderá limitar a interpretação dos resultados foi o facto de não ter sido registado a marca e o valor de pH da IgEV usada em cada paciente, aspeto que poderá influenciar a resposta, tal como alguns autores têm vindo a salientar e investigar.<sup>17,18</sup> Não foi possível determinar o método e o local de avaliação da temperatura, o que pode influenciar a sensibilidade da deteção de doença refratária.<sup>29</sup> Na maioria dos pacientes, a avaliação coronária não se baseou na superfície corporal (ou *z-score*), conforme atualmente recomendado, o que poderá ter subestimado o número de AAC. A ausência de alguns dados analíticos na maioria dos doentes, como bilirrubina e fibrinogénio, impos-

sibilitou o estudo destes parâmetros que poderiam ter utilidade preditiva.

Salienta-se como pontos fortes a seleção dos doentes através de vários métodos e não exclusivamente o código GDH, a revisão dos processos clínicos por mais que um investigador para confirmação diagnóstica e a inclusão de dados analíticos até à data de apirexia, o que permitiu uma melhor contextualização do perfil temporal dos vários preditores.

Pelas características do presente estudo, não se espera que os preditores aqui identificados sejam aplicados clinicamente, mas alertar para a variabilidade dos fatores identificados consoante os grupos étnicos e populações e para a necessidade de testar os scores conhecidos na nossa população (que nesta amostra não se mostraram úteis). Nesse sentido, salienta-se a necessidade de um estudo multicêntrico em Portugal com o objetivo de identificar fatores preditivos com aplicabilidade clínica nos nossos pacientes.

Pode concluir-se que os pacientes refratários têm apresentações mais exuberantes, com atingimento multiorgânico, alterações ecocardiográficas numa fase mais precoce e parâmetros analíticos consistentes com uma inflamação continuada, o que permite o diagnóstico e início do tratamento com IgEV mais precoce. Contudo, a inflamação exuberante pode não ser frenada por uma única dose de IgEV, aumentando o risco de AAC, obrigando a uma vigilância clínica e ecocardiográfica mais estreita e equacionando o uso adjuvante de corticoterapia numa fase inicial.

#### O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- Os preditores clínicos identificados diferem dos identificados na população japonesa, não havendo aplicabilidade dos scores previamente publicados
- Os pacientes refratários têm apresentações mais exuberantes, com atingimento multiorgânico, alterações ecocardiográficas numa fase mais precoce e parâmetros analíticos consistentes com uma inflamação continuada.
- O diagnóstico e administração de IgEV ocorreram significativamente mais cedo neste grupo de doentes.
- Os linfócitos e plaquetas mais baixos à admissão, bem como valores mínimos de albumina e hemoglobina mais baixos, associaram-se a DK refratária.

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

#### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

#### Apresentações e Prémios

Este trabalho foi apresentado sob a forma de poster com discussão no 17º Congresso Nacional de Pediatria, Porto, 2 a 4 de novembro de 2016. Foi vencedor do prémio “Investigação e Formação Avançada Pfizer Vaccines-SPP (Programa Crescemos Con-sigo) para Internos de Pediatria”, para os trabalhos no âmbito da infecciolgia pediátrica apresentados no mesmo congresso.

#### Referências

1. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version. *Circ J* 2014;78:2521-62.
2. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Mat-subara T, et al. Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics* 2000;106:E27.
3. Lemos LN, Pinto LS, Zamith D, Batista R, Mota HC. Três casos de doença de Kawasaki ou síndrome adeno-cutâneo-mucoso agudo febril. *Rev Port Pediatr* 1981;12:167-74.
4. Pinto FF, Laranjo S, Mota Carmo M, Brito MJ, Cruz Ferreira R. Twelve years of Kawasaki disease in Portugal: Epidemiology in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:364-8.
5. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927-9.
6. Shulman ST. Kawasaki disease. In: Cherry J, Demmler-Harrisson G, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, editors. Feigin

& Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.1064-84.

7. Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:145-8.
8. Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153:117-21.
9. Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, Mason W. Risk factors for nonresponse to therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153:365-8.
10. Rigante D, Andreozzi L, Fastiggi M, Bracci B, Natale MF, Esposito S. Critical overview of the risk scoring systems to predict non-responsiveness to intravenous immunoglobulin in Kawasaki syndrome. *Int J Mol Sci* 2016;17:278.
11. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr* 2011;158:831-5.
12. Davies S, Sutton N, Blackstock S, Gormley S, Hoggart



- CJ, Levin M, et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2015;100:366-8.
13. Sanchez-Manubens J, Anton J, Bou R, Iglesias E, Calzada-Hernandez J, Borlan S, et al. Role of the Egami score to predict immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among a western mediterranean population. *Rheumatol Int* 2016;36:905-10.
14. Tewelde H, Yoon J, Van Ittersum W, Worley S, Preminger T, Goldfarb J. The Harada score in the US population of children with Kawasaki disease. *Hosp Pediatr* 2014;4:233-8.
15. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
16. Galeotti C, Kaveri SV, Cimaz R, Kone-Paut I, Bayry J. Predisposing factors, pathogenesis and therapeutic intervention of Kawasaki disease. *Drug Discov Today* 2016;21:1850-7.
17. Kuo HC, Hsu YW, Wu MS, Chien SC, Liu SF, Chang WC. Intravenous immunoglobulin, pharmacogenomics, and Kawasaki disease. *J Microbiol Immunol Infect* 2016;49:1-7.
18. Hartas GA, Hashmi SS, Pham-Peyton C, Tsounias E, Bricker JT, Gupta-Malhotra M. Immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2015;28:13-9.
19. Kitano N, Suzuki H, Takeuchi T, Suenaga T, Kakimoto N, Shibuta S, et al. Epidemiologic features and prognostic factors of coronary artery lesions associated with Kawasaki disease based on a 13-year cohort of consecutive cases identified by complete enumeration surveys in Wakayama, Japan. *J Epidemiol* 2014;24:427-34.
20. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006;149:237-40.
21. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006;113:2606-12.
22. Baek JY, Song MS. Meta-analysis of factors predicting resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2016;59:80-90.
23. Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matsumoto Y, et al. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gamma-globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000;137:172-6.
24. Lee SM, Lee JB, Go YB, Song HY, Lee BJ, Kwak JH. Prediction of resistance to standard intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Korean Circ J* 2014;44:415-22.
25. Liu L, Yin W, Wang R, Sun D, He X, Ding Y. The prognostic role of abnormal liver function in IVIG unresponsiveness in Kawasaki disease: A meta-analysis. *Inflamm Res* 2016;65:161-8.
26. Ogata S, Ogihara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K, Ishii M. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics* 2012;129:e17-23.
27. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): A randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012;379:1613-20.
28. Reindel R, Shulman ST. Paediatric rheumatology: Corticosteroids as primary therapy in Kawasaki disease. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:373-4.
29. Kanegaye JT, Jones JM, Burns JC, Jain S, Sun X, Jimenez-Fernandez S, et al. Axillary, oral and rectal routes of temperature measurement during treatment of acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:50-3.