Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 13/12/2019
Data de Aprovação: 30/01/2020

RELATO DE CASO

Doença de Kawasaki com acometimento hepático: relato de caso de um paciente com síndrome colestática

Kawasaki disease with hepatic attack: case report of a patient with cholestatic syndrome

Kellen Cristina Kamimura Barbosa Silva[1], Joao Henrique Amaral Silva[2], Paula Aragão Coimbra[1], Vírgina Resende Silva Weffort[1], Valéria Cardoso Alves Cunali[1], Augusto Ventura Ceranto[1], Lucas Alves Berzotti[3], Mariana dos Santos Teixeira[3]

Palavras-chave:
Doença de Kawasaki, Síndrome de Linfonodos Mucocutâneos, Colestase, Diagnóstico.

Resumo

A doença de Kawasaki (DK) é caracterizada por vasculite em artérias de médio calibre, principalmente, em crianças com menos de 5 anos de idade. O diagnóstico deve ser feito por critérios clínicos, já que não existe teste laboratorial específico. No entanto, alguns achados laboratoriais e histopatológicos podem ajudar a corroborar o diagnóstico, principalmente em casos inconclusivos. O objetivo deste trabalho é relatar caso de um paciente com quadro clínico clássico de DK, que evoluiu com síndrome colestática e linfadenopatia, sendo necessárias investigações laboratoriais e anatomopatológicas (biópsias linfonodal e hepática) para excluir outras doenças. O caso clínico descrito neste trabalho exemplifica como a investigação complementar pode ser utilizada para afastar outras etiologias e contribuir para o diagnóstico e tratamento precoces da DK, o que pode evitar que a doença evolua com complicações e sequelas graves, como os aneurismas coronarianos.

Keywords:
Kawasaki Disease, Mucocutaneous Lymph Node Syndrome, Cholestasis, Diagnosis.

Abstract

Kawasaki disease (KD) is characterized by vasculitis in medium-caliber arteries, mainly in children under 5-years-old. The diagnosis should be made by clinical criteria, since there is no specific laboratory test. However, some laboratory and histopathological findings may help to corroborate the diagnosis, especially in inconclusive cases. The objective of this study is to report a case of a patient with a classic DK, who developed cholestatic syndrome and lymphadenopathy, requiring laboratory and pathological investigations (lymph node and hepatic biopsies) to rule out other etiologies. The clinical case described in this study exemplifies how complementary investigation can be used to rule out other etiologies and contribute to the early diagnosis and treatment of KD, which may prevent the disease from developing with complications and severe sequelae, such as coronary aneurysms.

[1] Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Disciplina de Pediatria - Uberaba - Minas Gerais - Brasil.
[2] Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Disciplina de Patologia - Uberaba - Minas Gerais - Brasil.
[3] Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Curso de Medicina - Uberaba - Minas Gerais - Brasil.

Endereço para correspondência:
Lucas Alves Berzotti.
Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Av. Frei Paulino, 30 - Nossa Sra. da Abadia, Uberaba/MG, 38025-180. E-mail: lucasberzotti@gmail.com

DOI: 10.25060/residpediatr-2021.v11n3-236

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

A doença de Kawasaki (DK) é caracterizada por vasculite em artérias de médio calibre, principalmente, em crianças com menos de 5 anos de idade. A doença tem distribuição mundial, mas é bem mais comum em crianças de origem asiática e no sexo masculino. Estudos genômicos amplos de associação (GWASs) identificaram as regiões FCGR2A, BLK, CD40 e do antígeno leucocitário humano (HLA) de classe II como locus de suscetibilidade. A exata etiologia da DK permanece desconhecida, apesar de várias hipóteses sobre o papel dos microrganismos e superantígenos já terem sido postuladas[1].

O diagnóstico clínico da DK é baseado na febre por pelo menos cinco dias e quatro ou mais das principais manifestações clínicas que incluem: exantema polimórfico, alterações nas extremidades (eritema palmoplantar e edema de mãos e pés na fase aguda; descamação periungeal na fase subaguda), alterações nos lábios e na cavidade oral (eritema, fissuras, língua em "framboesa" ou "morango" e hiperemia difusa da mucosa oral e faríngea), conjuntivite não supurativa bilateral e linfadenopatia cervical. Estes sinais tendem a aparecer como em uma cascata sequencial de eventos e baseiam o diagnóstico clínico da DK[2]. O curso clínico da DK pode ser dividido em três fases:

(a) Fase aguda que dura 10-14 dias, caracterizada por febre, alterações mucocutâneas, hidropsia da vesícula biliar, piúria estéril e miocardite;

(b) Fase subaguda que dura de 2-4 semanas após o início dos sintomas e é caracterizada por descamação periungeal e anormalidades coronárias juntamente com resolução das manifestações clínicas;

(c) Fase de convalescença que é caracterizada pela completa resolução dos sinais clínicos e normalização dos exames laboratoriais.

Embora as principais manifestações da DK sejam alterações mucocutâneas, esta doença é caracterizada por inflamação sistêmica nas artérias de médio calibre e pode afetar em maior ou menor grau os demais órgãos durante a fase febril aguda. A depender desse grau de dano e do órgão lesado, o paciente poderá apresentar outros sinais, sintomas ou anormalidades laboratoriais. Neste sentido, pode-se encontrar quadros clínicos marcados por hepatite, pneumonite intersticial, dor abdominal, vômitos, diarreia, hidropsia da vesícula biliar, meningite asséptica, irritabilidade, miocardite, pericardite, valvulite, piúria asséptica, pancreatite e linfadenopatia.

Apesar de não existir teste laboratorial patognomônico, determinadas alterações laboratoriais associam-se à DK, por exemplo: leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda, elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS), da proteína C-reativa (PCR), de transaminases séricas e da gama glutamil transpeptidase (GGT), além de anemia, dislipidemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, trombocitose após a 1ª semana, piúria estéril, pleocitose de fluido cerebrospinal e leucocitose no líquido sinovial.

Crianças com quadro clínico não usual são ditas portadoras de DK atípica e crianças que apresentem febre e menos de quatro dos demais critérios clínicos são ditas portadoras de DK incompleta. Devido à inespecificidade das manifestações da DK, sobretudo nos primeiros dias de adoecimento, a lista de diagnósticos diferenciais é extensa. Desta maneira, o diagnóstico de DK tende a ser concluído durante o curso da doença[3]. No entanto, deve-se primar pelo diagnóstico precoce, visto que somente 5% dos pacientes tratados com ácido acetilsalicílico (AAS) e imunoglobulina humana nos primeiros 10 dias de doença terão aneurismas coronarianos, a mais perigosa complicação. Por outro lado, até 25% dos casos não tratados poderão desenvolver esta temida complicação[4]. O monitoramento cuidadoso do paciente, inclusive com ecocardiogramas seriados é fundamental para o devido acompanhamento.

Eventualmente, biópsias de linfonodo podem ser realizadas, principalmente nos casos marcados por febre e linfadenopatia que fazem diagnóstico diferencial com linfomas. Pacientes tratados com diversas medicações e que apresentem alteração laboratorial em enzimas hepáticas podem ter indicada biópsia do fígado por suspeita de hepatotoxicidade, por exemplo. Embora no nível histológico também não haja sinal patognomônico, determinadas alterações inespecíficas em conjunto com o quadro clínico-laboratorial ajudam a sustentar do diagnóstico de DK.

Existem na literatura poucos estudos sobre a DK com aspectos laboratoriais e de anatomia patológica correlacionados, sobretudo sobre as patologias em linfonodo e fígado. O objetivo deste trabalho é relatar caso de um paciente com DK que apresentou síndrome colestática e linfadenopatia, tendo sido submetido às biópsias de fígado e de linfonodo, cujos achados histopatológicos, em conjunto com as alterações clínico-laboratoriais, corroboraram a hipótese clínica e ajudaram a excluir outras etiologias.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, com dois anos de idade, branco, natural e procedente de Uberaba. A mãe relatou o início há seis dias de febre não aferida, gânglio cervical à direita e exantema difuso. Procurou outro serviço após dois dias do início do quadro, quando foi indicada a internação hospitalar e tratamento com penicilina cristalina. A febre persistiu após 48 horas de antibioticoterapia, quando notou-se o surgimento de hiperemia conjuntival, edemas labial e bipalpebral, irritabilidade e sudorese. Diante deste quadro clínico, optou-se pela troca da antibioticoterapia por ceftriaxona associada à oxacilina. Devido a não melhora da sintomatologia, o paciente foi transferido para um hospital terciário universitário.

O paciente era previamente hígido e sem antecedentes patológicos obstétricos, familiares e pessoais dignos de nota.

O exame físico geral de entrada revelou criança eutrófica, com o peso de 16,4kg, temperatura axilar de 37,6°C, bom estado geral, agitada, sudorética, com mucosas hipocoradas (2+/4+), hidratadas, acianóticas e anictéricas. À palpação cervi-

cal notou-se adenomegalia à direita, de consistência fibroelástica, móvel, indolor, sem sinais flogísticos medindo aproximadamente 3x2cm. Notava-se edema facial (2+/4+) e bipalpebral (3+/4+), além de hiperemia e hipertrofia de tonsilas palatinas, lábios secos e edemaciados e hiperemia conjuntival bilateral. A ausculta pulmonar, bem como a frequência respiratória e a saturação de oxigênio por oximetria de pulso encontravam-se normais. A ausculta cardíaca era normal apesar de taquicardia com até 120 batimentos por minuto. O abdome encontrava-se plano, com ruídos hidroaéreos presentes, normotenso, indolor e sem visceromegalias. A genitália estava normal. Nos membros observou-se edema de pés e mãos com hiperemia local e boa perfusão periférica. O exame neurológico encontrava-se dentro dos limites da normalidade.

Frente a esse quadro clínico, foi aventada a hipótese diagnóstica de doença de Kawasaki e a conduta tomada foi internação hospitalar em acompanhamento conjunto com a reumatologia, manutenção da antibioticoterapia e solicitação de exames laboratoriais (Tabelas 1 e 2).

No dia seguinte, a criança apresentou melhora total do exantema, mas persistiu com os demais sinais e sintomas, inclusive a febre. Diante disso, foi iniciado tratamento com imunoglobulina humana associada ao AAS. Além disso, foram solicitados ecocardiograma, ultrassonografias cervical e abdominal e exame de urina tipo I para melhor avaliação do quadro (Tabelas 2 e 3).

No 3º dia de internação, o paciente apresentou hepatomegalia ao exame físico e foi notado padrão de síndrome colestática em exames laboratoriais. Diante disso, foram iniciadas investigações renal (proteinúria de 24 horas) e hepática para melhor avaliação do quadro. Além disso, foram solicitadas sorologias e investigadas causas para a colestase.

O paciente apresentou melhora significativa do edema e se manteve afebril por 48 horas nos dias seguintes. Diante disso, foi reduzida a dose de AAS. No 9º dia de internação, foram programadas biópsias de linfonodo e hepática para que se pudesse excluir outras etiologias, como linfoma e hepatotoxicidade medicamentosa. Além disso, foram solicitados outros exames laboratoriais para melhor elucidação da colestase. Devido aos altos valores de marcadores de lesão hepática, foi iniciado ácido ursodesoxicólico e reduzida a dose de ceftriaxona, além de ter sido solicitada nova ultrassonografia abdominal.

No 12º dia de internação, o paciente havia apresentado melhora clínica significativa e, diante disso, recebeu alta hospitalar com retorno ambulatorial. Foi orientada a redução gradual do AAS e repetição da ecocardiografia duas semanas após a primeira.

Duas semanas após a alta, em consulta ambulatorial, o paciente estava assintomático, com hepatomegalia em regressão e descamação laminar nas mãos. Mantinha uso de AAS e ácido ursodesoxicólico. Resultados de exames pendentes na alta hospitalar: ceruloplasmina: 31,3mg/dL (VR: 30-70mg/dL), cobre: 161µg (VR: 90-190µg); FAN: 1:80 com padrão pontilhado; antiLMK: negativo; antimúsculo liso: negativo; eletroforese de proteínas: aumento policlonal das gamaglobulinas.

A biópsia do fígado revelou fragmento hepático com arquitetura preservada e espaços porta levemente expandidos por infiltrado inflamatório composto de neutrófilos que agrediam ductos biliares e acompanhado de eosinófilos, linfócitos e plasmócitos caracterizando quadro histológico genérico de colangite aguda (Figura 1). O compartimento lobular apresentou discreta inflamação lobular associada a leve degeneração hidrópica dos hepatócitos. Não havia necrose hepatocitária.

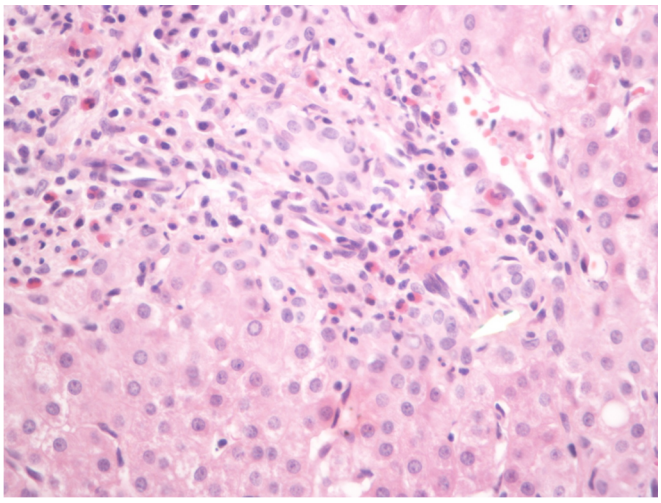


Figura 1. Biópsia hepática, HE, 400x, colangite aguda. Espaço porta com infiltrado polimorfonuclear envolvendo ducto biliar.

Já a biópsia de linfonodo revelou tecido linfático com hiperplasia reacional folicular e paracortical, vênulas epitelioides proeminentes e área de espessamento fibroso periférico e na cápsula, acompanhado de infiltração de eosinófilos, linfócitos, plasmócitos e neutrófilos envolvendo pequenos vasos sanguíneos com tumefação do endotélio (Figura 2).

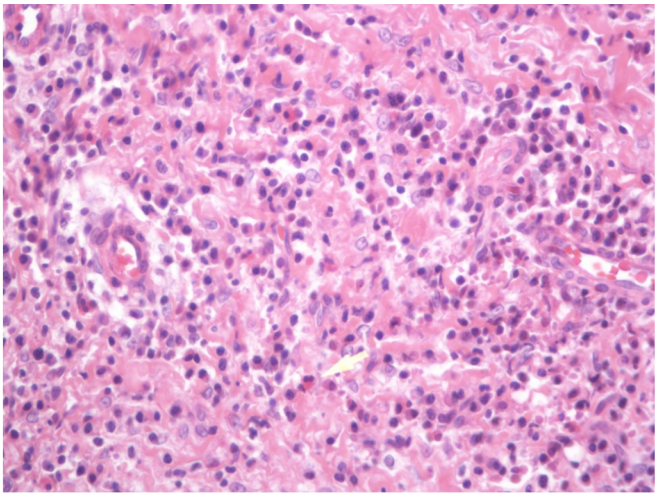


Figura 2. Biópsia linfonodal, HE, 400x, área periférica de fibrose com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e polimorfonuclear e indício de vasculite.

Tabela 1. exames laboratoriais.

Dias da internação	3º dia pré--internação	1º dia pré--internação	1º dia pós--internação	4º dia pós--internação	5º dia pós--internação	8º dia pós--internação	11º dia pós--internação
Hemácias (milhões/mm³)	4,3	4,0	4,07	3,41	3,56	4,15	
Hemoglobina (g/dL)	11,6	10	10,2	8,7	9,1	10,3	
Hematócrito (%)	35,4	31,2	28,8	24,6	25,8	31,6	
Plaquetas (/mm³)	397.000		309.000	304.000	308.000	689.000	
Leucócitos (/mm³)	19.000	21300	21220	17.520	17.310	8.770	
Mielócitos (%)					02	02	
Metamielócitos (%)					09	02	
Bastonetes (%)	18	15	05	07	13	12	
Segmentados (%)	71	67	37	67	54	35	
Eosinófilos (%)	0	01	02	03	03	04	
Basófilos (%)	0	0	0	0	0	0	
Linfócitos (%)	09	10	14	20	13	41	
Monócitos (%)	02	07	02	03	06	04	
Proteína C reativa (PCR) (mg/dL)	142,5		30,4	10,5	7,1	1,7	0,4
Ureia (mg/dL)	13,6			10,8	7,4		20,1
Creatinina (mg/dL)	0,22			0,21	0,25		0,31
Albumina (g/dL)			2,29				3,75
Aspartato-transaminase (AST) (U/L)	138,9			141	136	200	177
Alanina-transaminase (ALT) (U/L)	204,9			101,3	98	121	147,6
Velocidade de hemossedimentação (VHS) (mm/h)	93				110	30	20

O paciente manteve o uso do AAS até o próximo retorno. Foi solicitada nova ecocardiografia (seis semanas após a primeira) e mantida a rotina de coleta de exames controles da função hepática. No momento do presente relato, encontra-se bem e em seguimento ambulatorial.

DISCUSSÃO

Segundo dados de diversos estudos, as alterações nos lábios e na cavidade oral são vistas em aproximadamente 90% dos casos de DK, exantema polimórfico em 70 a 90%, alterações nas extremidades em 50 a 85%, alterações oculares em mais de 75% e linfadenopatia cervical em 25% a 70%[5-7]. Em virtude disso, um número considerável de casos pode não ser inicialmente diagnosticado como DK, sendo confundido com outras doenças, o que posterga o tratamento e pode levar a consequências indesejáveis. Nesses casos, a investigação complementar se faz necessária para que se possa afastar outras etiologias e permitir um diagnóstico em tempo hábil.

No caso apresentado, apesar da hipótese diagnóstica de DK ter sido apontada logo na internação, dados clínicos e laboratoriais levaram à suspeição de outras etiologias, o que justificou a investigação histopatológica.

Os achados histológicos nas biópsias de linfonodo e de fígado foram inespecíficos. Mas não há alteração histológica patognomônica. Giesker et al. (1982)[8] e Katano et al. (2012)[9] citam o encontro de necrose coagulativa multifocal e microtromboses como alterações em linfonodos de pacientes com DK. No presente caso não foi encontrada necrose. Por outro lado, foram encontradas hiperplasia linfática reacional, fibrose e infiltração inflamatória polimorfonuclear compatíveis com DK. Já na biópsia hepática foi encontrado padrão de colangite aguda compatível com DK, segundo o descrito por Bader-Meunier et al. (1992)[10], a ausência de necrose hepatocítica desfavoreceu a possibilidade de injúria tóxica.

Em relação à avaliação laboratorial, os achados também foram inespecíficos, pois não existem testes de elevada especificidade para doença. No entanto, alguns exames podem corroborar o diagnóstico, principalmente, em casos inconclusivos. Devido à inflamação sistêmica característica da DK, as alterações típicas incluem elevação dos reagentes da fase aguda (PCR e VHS) e leucocitose com desvio à esquerda. A contagem de plaquetas geralmente aumenta até a segunda semana da doença e pode chegar a 1.000.000/mm³ (trombocitose reativa) nos casos mais graves. As crianças com DK frequentemente apresentam anemia normocítica e normocrômica, com concentrações de hemoglobina abaixo da média para a idade em metade dos pacientes dentro das primeiras duas semanas da doença[11]. Essas alterações foram observadas no paciente em estudo.

A literatura médica também descreve outras alterações laboratoriais associadas à DK. Em uma série retrospectiva

Tabela 2. exames laboratoriais.

Dias da internação		2º dia pós-internação	5º dia pós-internação	8º dia pós-internação	9º dia pós-internação	11º dia pós-internação
Razão normatizada internacional (RNI)		1,2	1,2		1,09	
Relação do TTPA paciente/ controle		1,01	1,0		0,79	
Fibrinogênio (mg/dL)		598	110		390	
Gamaglutamil-transpeptidase (GGT) (U/L)			403,8	1112		789
Fosfatase alcalina (FA) (U/L)			550,2	1324		902,4
Colesterol total (mg/dL)			161,2		447	
Triglicerídos (mg/dL)					163	
Colesterol-LDL (mg/dL)					400,4	
Colesterol-HDL (mg/dL)					14	
Bilirrubina direta (BD) (mg/dL)			2,05	2,068		1,21
Bilirrubina indireta (BI) (mg/dL)			0,2	0,25		0,291
Bilirrubinas totais (mg/dL)			2,3	2,321		1,504
Sódio (mEq/L)				136		140
Potássio (mEq/L)				5,69		4,58
Cálcio (mg/dL)				9,53		9,42
Magnésio (mg/dL)						2,06
Fósforo (mg/dL)						4,55
Antistreptolisina O		Não reagente				
C3		Normal				
Urina 1	pH	7				
	Densidade	1,010				
	Proteínúria	2+				
	Leucócitos (células/campo)	1500				
	Hemácias (células/campo)	750				
Proteínuria de 24h (mg/dia)			164			
Hemocultura		Negativa				Negativa
Citomegalovírus IgG			Reagente			
Citomegalovírus IgM			Não reagente			
Toxoplasmose IgG			Reagente			
Toxoplasmose IgM			Não reagente			
Rubéola IgG			Reagente			
Rubéola IgM			Não reagente			
Anti-HIV			Não reagente			
Vírus Epstein-Barr IgG			Reagente			
Vírus Epstein-Barr IgM			Não reagente			
Anti-Hepatite A IgG			Reagente			
Anti-Hepatite A IgM			Não reagente			

de 259 pacientes, 45% tiveram pelo menos um teste de função hepática anormal[12]. Em outra série de casos, aproximadamente 30% de 280 pacientes com DK apresentaram elevação leve a moderada das transaminases devido à congestão intra-hepática[13]. Diversos estudos relatam alterações significativas nos perfis lipídicos, com aumento de triglicérides e lipoproteínas

Tabela 3. exames de imagem.

Dias da internação	Exame de imagem	Resultado
2º dia pós-internação	Ultrassonografia cervical	Linfonodomegalia cervical bilateral sem sinais de necrose linfonodal. Medindo o maior à direita 3,0 x 2,5 cm e à esquerda medindo o maior 2,4 x 2,2 cm.
	Ultrassonografia de abdome total	Sem alterações.
9º dia pós-internação	Ultrassonografia de abdome total	Hepatomegalia discreta.
3º dia, 2 e 6 semanas após interação	Ecocardiografia	Sem alterações. Não evidenciou alterações ao nível da porção proximal das artérias coronárias.

de baixa densidade (LDL) e diminuição de lipoproteínas de alta densidade (HDL)[1,14,15]. Também foi possível encontrar essas alterações no caso clínico relatado neste estudo.

Em suma, o caso clínico descrito neste trabalho exemplifica como a investigação complementar pode ser utilizada para afastar outras etiologias e contribuir para o diagnóstico e tratamento precoces da DK, o que pode evitar que a doença evolua com complicações e sequelas graves, como os aneurismas coronarianos.

Conflitos de interesses

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Son MB, Sundel RP. Kawasaki disease. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, eds. Textbook of pediatric rheumatology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 467-83.
2. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA. 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 Out;114(17):1708-33.
3. Son MBF, Newburger JW. Kawasaki disease. Pediatr Rev. 2018 Fev;39(2):78-90.
4. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki disease. J Am Coll Cardiol. 2016 Abr;67(14):1738-49.
5. Ozdemir H, Ciftçi E, Tapisiz A, Ince E, Tutar E, Atalay S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of children with Kawasaki disease in Turkey. J Trop Pediatr. 2010 Ago;56(4):260-2.
6. Fukushige J, Takahashi N, Ueda Y, Ueda K. Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki disease. Acta Paediatr. 1994 Out;83(10):1057-60.
7. Sung RYT, Ng YM, Choi KC, Mol GCF, Cheng YW, Ho MHK, et al. Lack of association of cervical lymphadenopathy and coronary artery complications in Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J. 2006 Jun;25(6):521-5.
8. Giesker DW, Pastuszak WT, Forouhar FA, Krause PJ, Hine P. Lymph node biopsy for early diagnosis in Kawasaki disease. Am J Surg Pathol. 1982 Set;6(6):493-501.
9. Katano H, Sato S, Sekizuka T, Kinumaki A, Fukumoto H, Sato Y, et al. Pathogenic characterization of a cervical lymph node derived from a patient with Kawasaki disease. Int J Clin Exp Pathol. 2012;5(8):814-23.
10. Bader-Meunier B, Hadchouel M, Fabre M, Arnoud MD, Dommergues JP. Intrahepatic bile duct damage in children with Kawasaki disease. J Pediatr. 1992 May;120(5):750-2.
11. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. Lancet. 2004 Ago;364(9433):533-44.
12. Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Abnormal liver panel in acute Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J. 2011 Fev;30(2):141-4.
13. Burns JC, Mason WH, Glode MP, Shulman ST, Melish ME, Meissner C, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. J Pediatr. 1991;118:680-6.
14. Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, Loscalzo J. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. Circulation. 1991 Ago;84(2):625-31.
15. Cabana VG, Gidding SS, Getz GS, Chapman J, Shulman ST. Serum amyloid A and high density lipoprotein participate in the acute phase response of Kawasaki disease. Pediatr Res. 1997;42:651-5.