CARDIOLOGIA
TEORIA E PRÁTICA
Ed. XVII

Capítulo 17

ASSOCIAÇÃO ENTRE ANEURISMAS CORONARIANOS E DOENÇA DE KAWASAKI NÃO DIAGNOSTICADA: RELATO DE CASO

PIETRA PRZYBYLSKI DE BRUM[1]
MARIA EDUARDA PRZYBYLSKI DE BRUM[1]
VITÓRIA DOS SANTOS PRZYBYLSKI[1]
ELISA KALIL[1]
MARIANNA DE MOURA NORA[1]
THAINARA VILLANI[1]
RODRIGO RIBAS LEITE[2]
AMANDA WAGNER FIORE[1]
KARINA WAGNER FIORE[1]
JOANA DE FREITAS NICOLOSO[1]
PEDRO CORNÉLIO BORGES FORTES[1]
GABRIELA LAZZARI[1]
ANA CAROLINA DA COSTA MIRANDA[1]
GILVANE DA SILVA JUNIOR[3]
YASMIN MAIA MACHADO MARTINS[4]

1. Discente – Graduação de Medicina da Universidade Luterana do Brasil.
2. Discente – Graduação de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
3. Discente – Graduação de Medicina da Universidade Franciscana.
4. Discente – Graduação de Medicina da Universidade do Vale do Rio Sinos.

Palavras-chave
Aneurisma de Artéria Coronária; Doença de Kawasaki; Cineangiocoronariografia.

DOI 10.59290/978-65-6029-170-6.17

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Aneurisma da artéria coronária (AAC) é uma entidade clínica definida por um aumento focal da artéria coronária excedendo o diâmetro de 1,5 vez o segmento normal adjacente. Em geral, são divididos em dois tipos: sacular, quando o diâmetro longitudinal é menor que o diâmetro transversal, e fusiforme, na condição oposta. A maioria dos AACs são clinicamente silenciosos e detectados apenas incidentalmente durante angiografia coronária ou tomografia computadorizada, e a incidência relatada varia de 0,3 a 5%, com predileção por homens mais do que por mulheres e por segmentos proximais do leito coronário do que distais. Embora os processos patológicos subjacentes variem em cada etiologia, eles parecem contribuir para um mecanismo unificador de enfraquecimento da parede vascular e subsequente dilatação, sendo os principais fatores causais aterosclerose, doença de Kawasaki (DK), arterite de Takayasu, distúrbios congênitos e intervenção coronária percutânea (MATTA *et al*., 2021; KAWSARA *et al*., 2018; ABOU *et al*., 2017).

A doença de Kawasaki (DK) é uma doença febril aguda, autolimitada, de causa desconhecida, que afeta predominantemente crianças < 5 anos de idade, sendo atualmente a causa mais comum de doença cardíaca adquirida em crianças em países desenvolvidos. É caracterizada por febre prolongada (de pelo menos cinco dias de duração) e um conjunto de características clínicas (erupção cutânea, conjuntivite não purulenta, alterações orofaríngeas, linfadenopatia e alterações nas extremidades) que, juntas, constituem os critérios diagnósticos padrão. Sabe-se, ainda, que AAC ou ectasias se desenvolvem em aproximadamente 15 a 25% das crianças não tratadas e podem levar à doença cardíaca isquêmica ou morte súbita (BURGNER & HARNDEN, 2005; MCCRINDLE *et al.*, 2017).

Apesar dos debates em andamento sobre se a DK é causada por um único agente até então não identificado ou uma resposta imunológica a uma variedade de gatilhos, a etiologia da doença permanece desconhecida. Na ausência de testes patognomônicos, o diagnóstico continua a se basear na identificação dos principais achados clínicos e na exclusão de outras entidades clinicamente semelhantes com etiologias conhecidas. Ainda, pacientes que não apresentam os achados clínicos principais podem ser diagnosticados com DK incompleta, às vezes chamada de DK atípica (BURGNER & HARNDEN, 2005; MCCRINDLE *et al.*, 2017).

Embora a inflamação das artérias coronárias resulte nos resultados clínicos mais importantes, a DK é caracterizada por inflamação sistêmica em todas as artérias de médio calibre e em múltiplos órgãos e tecidos durante a fase febril aguda. Um modelo recentemente proposto de arteriopatia por DK identificou três processos patológicos. O primeiro é uma arterite necrosante que consiste em um processo neutrofílico autolimitado que destrói progressivamente a parede arterial na adventícia, causando aneurismas. O segundo processo é uma vasculite subaguda/crônica caracterizada por infiltração assíncrona de linfócitos, células plasmáticas e eosinófilos que começa nas primeiras 2 semanas após o início da febre, mas pode continuar por meses a anos. O terceiro processo, por sua vez, foi nomeado de proliferação miofibroblástica luminal (LMP) e é caracterizado por um processo miofibroblástico derivado de células musculares lisas mediais exclusivo que tem início nas primeiras 2 semanas e persiste por meses a anos, com o potencial de causar estenose arterial progressiva (SAREJLOO *et al*., 2022; ORENSTEIN *et al*., 2012).

O uso de imunoglobulina intravenosa (IVIG) como tratamento padrão para a doença de Kawasaki só foi estabelecido a partir dos anos

1980 e, apesar de desconhecidos, os possíveis mecanismos pelos quais a IVIG melhora os resultados na DK incluem a modulação dos níveis e da produção de citocinas, o aumento da atividade supressora de células T, a regulação negativa da síntese de anticorpos e o fornecimento de anticorpos anti-idiotípicos. Estudos randomizados e controlados e meta-análises confirmaram que a IVIG iniciada dentro de 10 dias do início da febre reduz o risco de AAC de aproximadamente 25 para < 5%, porém, há poucos dados sobre a eficácia da terapia administrada mais de 10 dias após o início da doença (SALEHZADEH *et al*., 2014).

Dessa forma, o diagnóstico da DK torna-se desafiador, especialmente em casos incompletos ou atípicos, e depende exclusivamente de critérios clínicos devido à ausência de um agente etiológico conhecido. A doença, caracterizada por inflamação sistêmica e destruição progressiva das artérias de médio calibre, acarreta maior risco de complicações coronarianas, particularmente em pacientes acometidos antes da introdução da IVIG nos anos 1980, o que reduziu significativamente o risco de aneurismas e ectasias coronarianas. Isso enfatiza a importância de um diagnóstico preciso e oportuno da DK visando a prevenção de complicações cardiovasculares a longo prazo.

O presente estudo tem como objetivo descrever o desfecho desfavorável de um paciente com raros achados de aneurisma em múltiplas artérias coronárias, sugerindo uma possível associação com doença de Kawasaki não diagnosticada na infância.

MÉTODO

Trata-se de um relato de caso com revisão de literatura realizado entre os meses de julho e setembro de 2024. O estudo foi realizado em um hospital de alta complexidade na cidade de Porto Alegre tendo como base as informações de um paciente com achados raros de aneurismas coronarianos. As informações relacionadas ao caso clínico foram coletadas por meio de revisão de prontuários físicos e eletrônicos, com análise detalhada de exames laboratoriais, exames de imagem (radiografia de tórax, ecocardiograma transtorácico, tomografia computadorizada), além de laudos de procedimentos cirúrgicos, como a cineangiocoronariografia e a cirurgia de revascularização do miocárdio. Todo o material foi obtido dos registros hospitalares, garantindo a confidencialidade e o anonimato.

A pesquisa por referencial teórico foi realizada em setembro de 2024, com buscas nas bases de dados PubMed e Medline. Utilizamos os descritores: "Doença de Kawasaki", "Aneurisma de Artéria Coronária" e "Ectasia da Artéria Coronária". Foram incluídos artigos publicados a partir de 2004, em inglês e português, que abordavam a associação entre doença de Kawasaki e complicações cardiovasculares, especialmente as relacionadas a aneurismas coronarianos em adultos. Foram excluídos estudos que não apresentavam foco em manifestações cardiovasculares ou que fossem revisões de escopo limitado. A pesquisa incluiu estudos retrospectivos, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e relatos de casos.

APRESENTAÇÃO DO CASO

P.E.B.R., paciente masculino, branco, 74 anos, portador de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS), sem histórico familiar relevante para cardiopatia ou doença aterosclerótica, foi encaminhado para investigação de doença arterial coronariana (DAC) após apresentar sintomas anginosos de início recente no dia 15 de dezembro de 2023. Para esclarecer o quadro clínico, foi realizada

cineangiocoronariografia pela via radial, procedimento que revelou significativos achados anatômicos e funcionais nas artérias coronárias: artéria circunflexa com importante aneurisma de diâmetro estimado em 20 mm e extensão de 40 mm (**Figura 17.1**), artéria descendente anterior com irregularidades discretas de calibre sem lesões estenosantes dignas de nota e artéria coronária direita, por sua vez, ectásica, com lesão severa no óstio da descendente posterior e estenose circular discreta no seu terço medial. Como exames complementares foram solicitados, ainda, radiografia de tórax, tomografia computadorizada de crânio e ecodopplercardiograma transtorácico.

Figura 17.1 Cineangiocoronariografia



Nota: Imagens obtidas através do exame realizado no dia 15 de dezembro de 2023.

Ao ecodopplercardiograma transtorácico, paciente apresentou ventrículo esquerdo com cavidade de dimensões normais, diâmetro diastólico de 42 mm e paredes de espessura aumentadas, as quais continham hipocinesia leve difusa e assinergia septal. Ainda, observou-se leve disfunção sistólica global, com fração de ejeção estimada em 50% (método de Simpson) e função diastólica com padrão de déficit de relaxamento. Ademais, analisou-se átrio esquerdo com cavidade de dimensões internas aumentadas (87 ml), ventrículo direito e átrio direito com cavidade de dimensões normais. Constatou-se valva mitral espessada com calcificação do anel e refluxo mínimo, e valva aórtica com esclerose dos folhetos.

O estudo tomográfico do crânio, por sua vez, foi realizado com estudo dinâmico de vasos encefálicos e não demonstrou evidência de aneurismas, malformações arteriovenosas, nem de lesões em topografia de vasos comunicantes. Ainda, artérias carótidas internas demonstraram-se pérvias, de calibre preservado, sem alterações parietais. À radiografia de tórax, paciente apresentou-se com aumento do volume cardíaco, mas sem sinais de insuficiência cardíaca e sem evidências de consolidações parenquimatosas pulmonares ou demais alterações.

Com os resultados dos exames supracitados, o paciente foi encaminhado para realizar cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) eletiva, a qual foi realizada no dia 28 de fevereiro de 2024. Na admissão da internação, o paciente encontrava-se em bom estado geral, lúcido e orientado com mucosas uniformemente coradas, eupneico em ar ambiente e afebril. De acordo com os sinais vitais aferidos, observou-se pressão arterial de 120-60 mmHg, frequência cardíaca de 18 bpm, temperatura axilar de 35,9, saturando 100% em ar ambiente, escore de Glasgow calculado de 15. Paciente é encaminhado ao bloco cirúrgico para realização de CRM, através da qual foi confirmado aneurisma de artéria circunflexa e ectasia de artéria coronária direita como descritos na cineangiocoronariografia e, ainda, foi encontrado outro aneurisma na artéria descendente anterior. Realizou-se ponte de safena para ramo marginal da artéria coronária circunflexa e ramo descendente posterior da artéria coronária direita, e ponte de mamária interna para artéria descendente anterior. O procedimento ocorreu sem intercorrências, com reperfusão miocárdica e desmame da circulação extracorpórea (CEC) após 80 minutos. Paciente chegou estável hemodinamicamente à unidade de terapia intensiva, saturando 98% e apresentando sinais vitais dentro da normalidade.

No primeiro dia de pós-operatório, o paciente começou a apresentar discreta piora da função renal, labilidade pressórica e extremidades frias ao toque. Notificou-se pressão arterial média de 65 mmHg e lactato discretamente aumentado com acidose metabólica compensada. Logo, foi necessária a administração de vasopressores em alta dose. Dessa forma, a evolução clínica do paciente foi marcada pelo desenvolvimento de choque distributivo atribuído à hipovolemia, vasoplegia e resposta inflamatória exacerbada. Ao longo de 52 dias, o paciente manteve-se instável, necessitando de ventilação mecânica prolongada, traqueostomia e cursando com múltiplas infecções nosocomiais, as quais culminaram em óbito.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O caso clínico apresentado destaca-se por apresentar o achado raro de mais de um AAC sem etiologia evidente. O achado de aneurismas significativos na artéria circunflexa e artéria descendente anterior, bem como ectasia na coronária direita, sugere um processo patológico subjacente, como, por exemplo, a DK. Embora essa condição seja tradicionalmente associada a crianças, pode se manifestar de forma tardia e inesperada em adultos que não tiveram o diagnóstico estabelecido ou que não receberam tratamento adequado, o que pode resultar no desenvolvimento de AAC, além de anormalidades em marcadores de aterosclerose e inflamação sistêmica ao longo do tempo.

De acordo com a literatura vigente, a etiologia da doença de Kawasaki permanece desconhecida e não há nenhum teste diagnóstico específico que possa ser usado para fazer um diagnóstico retrospectivo. O quadro clínico da doença é difícil de distinguir de outras condições febris comuns, sendo a DK comumente confundida com exantemas infecciosos da infância. A presença de características clínicas incomuns na DK, incluindo conjuntivite exsudativa, faringite exsudativa, lesões intraorais discretas, erupção cutânea bolhosa ou vesicular, esplenomegalia e/ou linfadenopatia generalizada, sugere outra etiologia. No entanto, a DK é suficientemente pleomórfica para que nenhum desses achados possa excluir definitivamente o diagnóstico. Ainda, pacientes com DK podem ter infecções concomitantes, particularmente com vírus circulando na comunidade no momento do diagnóstico. Logo, muitas crianças com DK não são diagnosticadas e tratadas cedo o suficiente para prevenir o desenvolvimento de AACs, o que configura o diagnóstico tardio como um fator de risco consistente para complicações cardiovasculares (GORDON *et al*., 2009; DOMINGUEZ *et al.*, 2012; WRIGHT *et al*., 2018; MCCRINDLE *et al.*, 2017).

Pesquisas sobre o acompanhamento de crianças com DK revelaram que até 25% das crianças não tratadas desenvolvem danos permanentes nas artérias coronárias, com infiltração de células inflamatórias da parede arterial, destruição da lâmina elástica interna, necrose das células musculares lisas, proliferação miointimal e subsequente formação de aneurisma. Os fatores associados ao aumento do risco de AAC incluem diagnóstico tardio e tratamento tardio com IVIG, idade inferior a um ano ou superior a nove anos, sexo masculino, febre $\geq$ 14 dias, concentração sérica de sódio < 135 mEq/L, hematócrito < 35% e contagem de glóbulos brancos >12.000/mm^3 (SON *et al*., 2009; NAKAMURA *et al*., 2004).

Em um estudo com 74 pacientes adultos diagnosticados com doença arterial coronariana relacionada à DK, os achados angiográficos revelaram a presença de aneurismas ou ectasia acentuada em 90% dos pacientes, estando as lesões localizadas em todos os três segmentos

principais da artéria coronária esquerda (tronco coronária esquerda, descendente anterior e circunflexa). Ademais, foi observado que todos os pacientes que vieram a óbito durante o estudo apresentavam aneurisma ou ectasia acentuada em pelo menos uma artéria coronária. Logo, o estudo aponta que as características das artérias coronárias que devem levar ao questionamento sobre DK incluem ectasia proximal acentuada, com ou sem calcificação, seguida por transição repentina para um segmento distal angiograficamente normal (BHAGWAT *et al*., 2015).

Ainda, estudos de acompanhamento de longo prazo de pacientes com AACs devido à DK mostraram anormalidades em marcadores pré-clínicos de aterosclerose, como, por exemplo, dilatação mediada por fluxo, medidas de rigidez vascular e espessura íntima-média da carótida (cIMT). Achados ultrassonográficos de aterosclerose carotídea foram relatados, independentemente da dislipidemia, 6 a 20 anos após o diagnóstico de DK entre pacientes com AACs. Em pacientes com acompanhamento ≥ 10 anos, os achados angiográficos coronários revelaram aumento da rigidez arterial periférica, diminuição da reatividade vascular e calcificação. Além disso, pacientes com AAC persistentes podem ter inflamação sistêmica de baixo grau em andamento, com níveis mais altos de PCR do que pacientes com DK que nunca tiveram aneurismas ou controles normais (DIETZ *et al*., 2016; TAKAHASHI *et al*., 2001; NOTO *et al*., 2001; MITANI *et al*., 2005).

Embora a decisão de realizar CRM no caso relatado ter sido respaldada pelos achados angiográficos, que mostraram a gravidade das lesões coronarianas, a evolução clínica do paciente no pós-operatório revela a complexidade do manejo desses pacientes com anormalidades coronarianas específicas e ressalta a importância de abordagens individualizadas e multidisciplinares. Tal fato, contribui para a reflexão sobre a intersecção entre anormalidades da artéria coronária e condições subdiagnosticadas como prevenção para complicações cardiovasculares futuras, visto que não há dados coletados sistematicamente disponíveis para informar os médicos sobre a história natural da DK décadas após a doença inicial na infância.

CONCLUSÃO

A ocorrência de AAC sem origem aparente, como neste caso, levanta hipóteses de uma etiologia subjacente. Como a etiologia da DK permanece desconhecida e seu quadro clínico agudo é autolimitado, com sinais físicos e achados laboratoriais mimetizando outras doenças infantis, o diagnóstico da doença torna-se desafiador. Logo, os pacientes pediátricos continuarão a ser diagnosticados incorretamente, o que contribui para que a DK passe despercebida na infância e danos cardiovasculares importantes permanecem silenciosos até a idade adulta.

Dessa forma, o subdiagnóstico da DK favorece o surgimento de uma população de jovens adultos com anormalidades cardiovasculares significativas que não têm conhecimento de sua DK antecedente, os quais terão um risco significativamente maior de síndromes coronárias agudas ou infarto do miocárdio, além de anormalidades em marcadores de aterosclerose e inflamação sistêmica ao longo do tempo. Um histórico de doença compatível com DK na infância deve alertar os cardiologistas para os desafios que essas lesões únicas das artérias coronárias podem significar, uma vez que configuram quadros clínicos complexos. Portanto, é crucial que profissionais da saúde estejam atentos aos sinais e sintomas que possam indicar uma DK não diagnosticada, possibilitando intervenções precoces.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOU, S.S. *et al*. Coronary artery aneurysms: a review of the epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Frontiers in Cardiovascular Medicine, v. 4, p. 24, 2017. doi: 10.3389/fcvm.2017.00024.

BHAGWAT, A. *et al*. Missed Kawasaki disease in childhood presenting as myocardial infarction in adults. Indian Heart Journal, v. 67, p. 385, 2015. doi: 10.1016/j.ihj.2015.04.014.

BURGNER, D. & HARNDEN, A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? International Journal of Infectious Diseases, v. 9, p. 185, 2005. doi: 10.1016/j.ijid.2005.03.002.

DIETZ, S.M. *et al*. Extracardial vasculopathy after Kawasaki disease: a long-term follow-up study. Journal of the American Heart Association, v. 5, e003414, 2016. doi: 10.1161/JAHA.116.003414.

DOMINGUEZ, S.R. *et al*. Prevenção de anormalidades da artéria coronária: uma necessidade de diagnóstico e tratamento mais precoces da doença de Kawasaki. Pediatric Infectious Disease Journal, v. 31, p. 1217, 2012.

GORDON, J.B. *et al*. When children with Kawasaki disease grow up: myocardial and vascular complications in adulthood. Journal of the American College of Cardiology, v. 54, p. 1911, 2009. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.102.

KAWSARA, A. *et al*. Gestão de aneurismas das artérias coronárias. JACC: Cardiovascular Interventions, v. 11, p. 1211, 2018. doi: 10.1016/j.jcin.2018.02.041.

MATTA, A.G. *et al*. Aneurisma da artéria coronária: uma revisão. World Journal of Cardiology, v. 13, p. 446, 2021. doi: 10.4330/wjc.v13.i9.446.

MCCRINDLE, BW *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation, v. 135, p. 927, 2017. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.

MITANI, Y. *et al.* Elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein and serum amyloid-A late after Kawasaki disease: association between inflammation and late coronary sequelae in Kawasaki disease. Circulation, v. 111, p. 38, 2005. doi: 10.1161/01.CIR.0000151311.38708.29.

NAKAMURA, Y. *et al.* Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. Pediatrics International, v. 46, p. 33, 2004. doi: 10.1111/j.1442-200X.2004.01840.x.

NOTO, N. *et al.* Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions. Pediatrics, v. 107, p. 1095, 2001. doi: 10.1542/peds.107.5.1095.

ORENSTEIN, J.M. *et al*. Três processos vasculopáticos vinculados que caracterizam a doença de Kawasaki: um estudo de microscopia eletrônica de luz e transmissão. PlosOne, v. 7, e38998, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0038998.

SALEHZADEH, F. *et al*. IVIG Effects on erythrocyte sedimentation rate in children. International Journal of Pediatrics, v. 2014, 2014. doi: 10.1155/2014/981465.

SAREJLOO, S. *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio as a biomarker for predicting the coronary artery abnormality in Kawasaki disease: a meta-analysis. Disease Markers, v. 2022, 2022. doi: 10.1155/2022/6421543.

SON, M.B. *et al.* Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. Pediatrics, v. 124, 2009. doi: 10.1542/peds.2008-0730.

TAKAHASHI, K. *et al*. Pathological study of postcoronary arteritis in adolescents and young adults: with reference to the relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis. Pediatric Cardiology, v. 22, p. 138, 2001. doi: 10.1007/s002460010180.

WRIGHT, V.J. *et al*. Diagnóstico da doença de Kawasaki usando uma assinatura de expressão gênica mínima de sangue total. JAMA Pediatrics, v. 172, e182293, 2018. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.2293.