

Síndromes de febre recorrente em pacientes após recuperação de Síndrome de Kawasaki

Abstract

*A recorrência de febre em uma criança com história de síndrome de Kawasaki (SK) representa um dilema para os médicos que devem considerar a possibilidade de SK recorrente. Neste relato, apresentamos os casos de 4 pacientes que tiveram sintomas clássicos de SK, foram tratados com sucesso com imunoglobulina intravenosa e, posteriormente, tiveram um reaparecimento de sintomas inflamatórios em um padrão consistente com uma síndrome febril recorrente. A associação dessas síndromes no mesmo paciente sugere que alguns pacientes podem ter uma propensão genética para respostas imunes alteradas e síndromes autoinflamatórias. Nós propomos que essas duas síndromes existem dentro de uma família de distúrbios febris relacionados à desregulação imunológica inata. *Pediatrics* 2011; 127: e489 – e493*

AUTORES:

Lori Broderick, MD, PhD^a, Adriana H. Tremoulet, MD^a, Jane C. Burns, MD^a, John F. Bastian, MD^{a,b}, Hal M. Hoffman, MD^{a,b,c}

^aDepartamento de Pediatria, Universidade da Califórnia em San Diego e Hospital Infantil Rady, San Diego, Califórnia;

^bDivisão de Alergia e Imunologia, Universidade da Califórnia em San Diego e Hospital Infantil Rady, La Jolla, Califórnia

^cSan Diego Branch, Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, La Jolla, Califórnia

PALAVRAS-CHAVE

febre recorrente, síndrome de Kawasaki, síndromes autoinflamatórias

ABREVIATURAS

KS - síndrome de Kawasaki

IVIg - imunoglobulina intravenosa

PFAPA - febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite

www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-1218

doi: 10.1542/peds.2010-1218

Aceito para publicação em 22/10/2010

Endereço correspondência para Lori Broderick, MD, PhD, 9500 Gilman Dr, MC 0635, La Jolla, CA 92093. E-mail: lbroderick@ucsd.edu

PEDIATRIA (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).

Copyright © 2011 pela Academia Americana de Pediatria

DIVULGAÇÃO FINANCEIRA: Os autores indicaram que não têm relações financeiras relevantes para este artigo para divulgar.

Financiado pelo National Institutes of Health (NIH).

Traduzido para o Português por:

Eng. Henrique Cardella, 2018

O diagnóstico da síndrome de Kawasaki (SK) baseia-se em critérios clínicos sem exame laboratorial específico¹. O tratamento precoce com imunoglobulina intravenosa (IVIg) é importante para reduzir o risco de sequelas cardíacas². Com o aumento da conscientização dos casos de SK com sinais clínicos incompletos ou casos com resistência à IVIg e febre persistente após o tratamento^{3,4}, a distinção entre SK recorrente e outras febres de origem desconhecida, especificamente as síndromes febris recorrentes, torna-se mais difícil. O termo “síndrome da febre recorrente” engloba vários distúrbios autoinflamatórios geneticamente definidos, bem como entidades clinicamente definidas, como febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA^{en}). Os distúrbios febris hereditários consistem em episódios recorrentes de febre associados a constelações específicas de rash, linfadenopatia, ulcerações orais, achados oculares, queixas abdominais e artralgias⁵, enquanto pacientes com síndrome PFAPA apresentam episódios febris em intervalos regulares, com sintomas associados de forma limitada a cabeça e pescoço. Muitos pacientes com distúrbios hereditários de febre têm evidência de inflamação crônica, enquanto pacientes com síndrome de PFAPA são completamente saudáveis entre os episódios e demonstram crescimento e desenvolvimento normais.

A presença dessas duas condições em um único paciente sugere uma possível predileção genética por desregulação inflamatória. De fato, relatos recentes têm relação as mutações nas vias

imunorreguladoras na patogênese da SK⁶. Esses defeitos também podem resultar em uma maior probabilidade de desenvolver outras síndromes inflamatórias, como os distúrbios recorrentes da febre. Neste relatório, destacamos um caso representativo entre 4 pacientes que foram inicialmente diagnosticados com SK e tratados com sucesso com IVIg e que posteriormente desenvolveram síndromes de febre recorrentes.

RELATO DE CASO

Um menino branco de 3 anos de idade apresentou uma história de 7 dias de febre a 40,5°C (105°F), erupção cutânea, conjuntiva injetada, lábios inchados, língua de morango e edema das mãos e pés. A investigação laboratorial revelou inflamação acentuada com uma taxa de sedimentação de eritrócitos de 94 mm/h. Ele foi diagnosticado com SK no sétimo dia de febre, tratado com

sucesso com 1 dose de IVIg (2 g/kg) e iniciada terapia com aspirina. Um ecocardiograma não mostrou anormalidades cardiovasculares (Tabela 1). Dois anos após seu diagnóstico inicial de SK, ele desenvolveu episódios recorrentes de febre associados a úlceras orais, faringite, linfadenopatia, cefaléia, náusea e vômitos. Estes episódios febris ocorreram a cada 3 semanas e duraram de 4 a 5 dias. As temperaturas máximas atingidas durante esses episódios variaram de 39°C a 40,5°C (102°F a 105°F). Os resultados de múltiplas culturas de garganta estreptocócica foram negativos. Os episódios febris foram terminados com sucesso com prednisolona (1 mg/kg) administrada no início da febre. O uso recorrente de corticosteróides encurtou a periodicidade do ciclo febril para intervalos de 2 semanas e depois limitou-se ao uso apenas intermitente. Entre os episódios febris, ele estava bem com crescimento e desenvolvimento

Sinais e Sintomas	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Idade no diagnóstico (meses)	36	14	12	10
Gênero	Homem	Mulher	Homem	Homem
Etnia	Branco	Hispânica	Branco	Hispânico
Duração da febre (dias)	7	35	10	7
Faringite	-	+	+	+
Linfadenopatia	+	+	+	+
Injeção conjuntival	+	+	+	+
Língua de morango	+	+	-	+
Exantema	+	+	+	+
Edema/peeling	-	+	-	+
Proteína C-reativa, mg/dL	NA	7,4	NA	3,8
Taxa de sedimentação eritrocitária, mm/h	94	6	NA	49
Urinálise	NA	Negativa	NA	Pyuria estéril
Ecocardiograma	Normal	Dilatação de artéria coronária	Normal	Normal

Tabela 1 - Sinais e sintomas presentes no momento do diagnóstico de Síndrome de Kawasaki

¹ Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. 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. *Circulation*. 2004;110(17):2747–2771

² Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324(23):1633–1639

³ Wilder MS, Palinkas LA, Kao AS, Bastian JF, Turner CL, Burns JC. Delayed diagnosis by physicians contributes to the development of coronary artery aneurysms in children with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(3):256–260

⁴ Tremoulet AH, Best BM, Song S, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008;153(1):117–121

⁵ Scully C, Hodgson T, Lachmann H. Autoinflammatory syndromes and oral health. *Oral Dis*. 2008;14(8):690–699

⁶ Yeung RSM. Kawasaki disease: update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22(5):551–560

normais e sem doenças infecciosas recorrentes. Aos 11 anos, os episódios febris do paciente se resolveram espontaneamente, sem aparentes sequelas.

Observamos esse padrão em 3 pacientes adicionais até o momento (resumidos na Tabela 1). Cada um desses pacientes apresentava menos de 5 anos e preenchia os critérios clássicos para SK. Cada um foi tratado com sucesso com 2 g/kg IVIg para a apresentação inicial de SK, mas desenvolveu febres recorrentes nos meses após o término dos sintomas de SK. Apesar da variação no tempo para desenvolver uma recorrência de febres, cada um dos pacientes desenvolveu um padrão definido de sintomas que se encaixam na síndrome da febre recorrente (Tabela 2). Em 2 dos 3 casos, as febres foram similarmente responsivas à prednisolona, e os

DISCUSSÃO

Nós relatamos uma série de 4 pacientes que preencheram os critérios clínicos para SK e tiveram uma resposta apropriada à terapia padrão de IVIg, mas subsequentemente desenvolveram episódios febris recorrentes dentro de semanas a meses após o diagnóstico inicial de SK. Propomos que esta associação possa ser atribuída a ligações genéticas compartilhadas influenciadas por fatores ambientais, e encorajamos os pediatras a considerar as síndromes febris recorrentes no diagnóstico diferencial de pacientes com uma história de SK. A recorrência de febres prolongadas em um paciente com história de SK apresentou um desafio clínico de distinguir entre SK recorrente e síndrome de febre recorrente. SK

outros antecedentes genéticos^{7,8,9}. O diagnóstico diferencial é ainda mais freqüente na ocorrência de SK incompleto em lactentes e crianças. Crianças mais novas^{7,10}. O reconhecimento dos sintomas posteriormente levou ao diagnóstico de uma síndrome febril recorrente. O diagnóstico diferencial de febres recorrentes incluiu as síndromes febris recorrentes hereditárias, bem como a síndrome de PFAPA. Em 3 de 4 casos, os episódios febris foram responsivos a prednisona única e baixa dose, o que é consistente com o diagnóstico de síndrome de PFAPA. Para o paciente 4, a sintomatologia e a responsividade à prednisona foram consistentes com a síndrome de PFAPA, embora a duração dos episódios febris tenha sido atípica. Em cada caso, os pacientes estavam bem entre os episódios e normalizaram os níveis de proteína C reativa. As apresentações clínicas, a falta de inflamação crônica, a etnia e o desaparecimento final dos episódios de febre recorrente tornaram improvável a síndrome da febre hereditária. Embora o teste genético esteja disponível para as síndromes febris hereditárias conhecidas, não foi realizado para esses pacientes. Como a patogênese da síndrome de PFAPA é atualmente desconhecida, nenhum teste genético específico está disponível, e o mecanismo por trás do desenvolvimento de febre atual nesses pacientes permanece um enigma. Identificamos uma população de pacientes pediátricos em San Diego, Califórnia, com síndromes febris recorrentes (dados não publicados), e uma revisão sistemática das histórias de nossos pacientes revelou os casos discutidos acima e também quatro pacientes adicionais com síndrome febril recorrente com parentes de primeiro grau com uma história de SK.

Sinais e Sintomas	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Tempo para febre recorrente (meses)	24	12	5	2
Duração dos episódios (dias)	4 a 5	4 a 5	4	1 a 10
Periodicidade de febres (semana)	3	4	6	2
Faringite	+	-	+	+
Estomatite aftosa	+	+/-	-	+
Linfadenite	+	+	+	+
Sintomas oculares	-	+	-	+
Dor abdominal	+	-	-	-
Náusea/vômito	+	-	-	-
Mialgias/artralgias	-	-	-	-
Erupção cutânea	+	-	-	+
Proteína C-reativa, mg/dL	<0,3	<0,5 a 7,4	NA	<0,3 a 8,5
Taxa de sedimentação eritrocitária, mm/h	3 a 94	1 a 6	NA	10 a 82
Prednisona responsiva?	Sim	Sim	Não usado	Sim
Diagnóstico final	PFAPA	PFAPA	PFAPA	PFAPA atípica
Tempo para resolução, ano	5	perdido	1,5 Amigdalectomia	4

Tabela 2 - Resumo dos Episódios Febris Recorrentes em 4 Pacientes com História de SK

episódios recorrentes foram resolvidos após tonsilectomia no terceiro caso.

recorrente ocorre em até 10% das crianças japonesas com história de SK e uma porcentagem desconhecida, embora muito menor, de filhos de

⁷ Hsieh YC, Wu MH, Wang JK, Lee PI, Lee CY, Huang LM. Clinical features of atypical Kawasaki disease. *J Microbiol Immunol Infect.* 2002;35(1):57–60

⁸ Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from

the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr.* 2001;90(1):40–44

⁹ Levy M, Koren G. Atypical Kawasaki disease: analysis of clinical presentation and diagnostic clues. *Pediatr Infect*

Dis J. 1990;9(2): 122–126

¹⁰ Rowley AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(6): 563–565

Síndrome	Duração	Critério para Diagnóstico Positivo	Tratamento Padrão/Reportado	Genética
Síndrome de Kawasaki clássica	Episódio singular ou recorrente > 5 dias	Quatro dos seguintes sintomas: injeção conjuntival bilateral, mucosa bucal alterações, erupção cutânea polimorfa, eritema/edema de palmas/solas ou descamação das pontas dos dedos dos pés/dedos do pé, adenopatia cervical	Infusão de IVIg, inibidores de TNF	Mutação genética desconhecida
Síndrome PFAPA	Recorrente, 3 a 5 dias, intervalos regulares	Estomatite aftosa, faringite, linfadenite cervical; exclusão de infecção bacteriana/neutropenia cíclica	Corticosteróides, colchicina, amigdalectomia*	Mutação genética desconhecida
Síndrome de hiperimmunoglobulina D (HIDS) com febre periódica	Recorrente, 3 a 7 dias	Febre, dor abdominal, úlceras orais, artralgia, vômitos, diarreia	Anakinra*	Defeito autossômico recessivo em MVK afetando a cinase mevalônica
Síndrome periódica associada ao receptor de TNF (TRAPS)	Recorrente, > 1 semana	Febre, dor abdominal, erupção cutânea centrífuga, edema periorbital, artralgia migratória	Corticosteróides, anakinra, etanercept	Defeito dominante autossômico no gene TNFRS1A afetando o TNFR
Febre Mediterrânea Familiar (FMF)	Recorrente, 2 dias	Peritonite estéril com dor abdominal, monoartrite, mialgia, eritema erisipela (canela/pé)	Colchicina, Anakinra*	Defeito autossômico recessivo no MEFV, afetando a pirina
Síndrome autoinflamatória de frio familiar (FCAS)	Recorrente, < 1 dia	Artralgia, erupção cutânea tipo urticária induzida pelo frio, conjuntivite	Anakinra, rilonacept, canakinumab	Defeito autossômico dominante no NLRP3, afetando a criopirina
Síndrome de Muckle-Wells (MWS)	Recorrente, 1 a 2 dias	Artralgia, erupção cutânea tipo urticária generalizada, conjuntivite, perda auditiva neurosensorial	Anakinra, rilonacept, canakinumab	Defeito autossômico dominante no NLRP3, afetando a criopirina
Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID)	Crônica	Início neonatal, hepatoesplenomegalia, artropatia, erupção generalizada de urticária, uveíte, meningite asséptica crônica, perda auditiva neurosensorial	Anakinra	Defeito autossômico dominante, frequentemente esporádico, no NLRP3, afetando a criopirina

* Terapia relatada necessita de mais investigação.

Neste momento, não está claro se a associação entre SK e síndrome de PFAPA nesses pacientes representa uma predisposição genética para respostas autoinflamatórias, suscetibilidade a exposições ambientais ou uma combinação dos dois. A baixa prevalência dessas duas síndromes representa um desafio para responder a essa questão. A prevalência geral de recorrências de febre, além das síndromes hereditárias relatadas em regiões geográficas específicas, ainda não está bem estabelecida.¹¹ Nos últimos 3 anos, identificamos 84 casos de síndromes de febre recorrente de diversas etiologias em crianças no

município de San Diego (dados não publicados), que produz uma incidência anual de 9 a 34 em 100.000 crianças menores de 18 anos, enquanto a incidência anual de KS no condado de San Diego é de 21.7 em 100.000 crianças menores de 5 anos.¹² Estimamos que a probabilidade de uma criança tendo essas duas condições raras como $<5 \times 10^{-6}$ ou 1 em 19 milhões, com base nos dados disponíveis no Condado de San Diego. Assim, 4 casos de SK entre 84 pacientes com síndrome de febre recorrente conhecida (4,7%) são maiores do que seria esperado apenas pelo acaso. A associação de SK e outras condições imunomediadas tem sido

reconhecida, assim como foi reconhecido entre SK e atopia^{13,14} e SK com psoríase em crianças¹⁵, o que sugere que pacientes com SK podem ter uma propensão geral à imunodisregulação.

As semelhanças entre a apresentação de SK e síndromes de febre recorrentes podem sugerir ativação de vias semelhantes que desencadeiam respostas imunes inatas. Além disso, as semelhanças nos perfis de citocinas são evidentes na SK aguda e nas síndromes febris recorrentes, incluindo elevações nos níveis do fator de necrose tumoral α (TNF- α), Interleucina 1 (IL-1) e IL-6. Vários estudos recentes descobriram

¹¹ Hoffman HM, Simon A, Recurrent febrile syndromes: what a rheumatologist needs to know. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(5): 249–256

¹² Kao AS, Getis A, Brodine S, Burns JC. Spatial and temporal clustering of Kawasaki syndrome cases. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(11):981–985

¹³ Brosius CL, Newburger JW, Burns JC, Hojnowski-Diaz P, Zierler S, Leung DY. Increased prevalence of atopic dermatitis in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1988; 7(12):863– 866

¹⁴ Matsuoka S, Tataka K, Nakagawa R, Mori K, Kuroda Y. Tendency toward atopy in Kawasaki disease. *Eur J*

Pediatr. 1997;156(1): 30–32

¹⁵ Eberhard BA, Sundel RP, Newburger JW, et al. Psoriatic eruption in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2000;137(4):578–580

que a IVIg aumenta o nível de IL-1Ra^{16,17}, um inibidor da citocina IL-1 que foi demonstrado ser importante na patogênese de várias síndromes autoinflamatórias^{18,19}. Assim, hipotetizamos que os distúrbios febris recorrentes e SK existem juntos dentro de uma família de doenças autoinflamatórias.

A interpretação dos dados aqui apresentados deve ser vista à luz de várias limitações. É claramente impossível diagnosticar uma síndrome exemplificada pela recorrência após um único episódio. Os pacientes aqui descritos apresentavam inicialmente uma constelação clássica de sintomas consistentes com o diagnóstico de SK, foram adequadamente tratados e, posteriormente, apresentaram uma síndrome de febre recorrente. No entanto, a raridade de SK e síndromes de febre recorrentes como distúrbios individuais e a necessidade de reconhecimento padrão de sintomas para formular o diagnóstico são os fatores limitantes para estudos maiores. Dado o atraso no diagnóstico frequentemente observado com as síndromes febris recorrentes devido ao tempo necessário para estabelecer a recorrência, é possível que pacientes adicionais com história de síndrome de KS e síndromes de febre recorrente sejam identificados. No entanto, conforme nosso conhecimento, essa associação não foi descrita anteriormente na literatura. Para o médico que inicia o atendimento, a identificação dessas duas condições relativamente raras cria um desafio clínico. No entanto, características históricas e achados clínicos sutis podem ajudar o clínico a alcançar um diagnóstico. A Tabela 3 resume as características clínicas do SK e as

síndromes de febre recorrente hereditária e não hereditária. Embora o envolvimento da mucosa possa ser observado em ambas as doenças, as manifestações clínicas específicas para cada doença são diferentes. A SK é caracterizada por orofaringe e conjuntiva injetadas, e os pacientes com SK não exibem estomatite aftosa vista em algumas síndromes febris recorrentes. Da mesma forma, a língua de morango observada em pacientes com SK está ausente em pacientes com febre recorrente. Esses achados mutuamente exclusivos devem ser observados durante um episódio febril e podem levar o clínico a um diagnóstico específico. Do ponto de vista laboratorial, tanto o SK como as síndromes de febre recorrente demonstram níveis elevados de proteína C-reativa e taxa de sedimentação de eritrócitos durante o período agudo, e normalizam entre episódios febris. A identificação de um padrão de febres recorrentes com sinais clínicos adicionais (Tabela 3) torna-se a característica diagnóstica mais importante.

CONCLUSÕES

Neste relato, descrevemos um subconjunto de pacientes com SK que desenvolveram síndromes febris recorrentes, o que indica que esses distúrbios podem ter um filamento imunológico comum, especificamente relacionado à imunodisregulação de mecanismos efetores imunes inatos. Para os pediatras comunitários que tratam pacientes com uma história de SK, a recorrência de episódios febris deve levar à consideração de diagnósticos alternativos, incluindo síndromes de febre recorrentes.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi apoiado em parte por bolsas do Departamento de Pediatria da Universidade da Califórnia em San Diego e uma bolsa de pesquisa da Academia Americana de Pediatria (concedida ao Dr. Broderick) e do National Institutes of Health, National Heart, Lung e Blood Institute. K24 HL074864 (concedido à Dra. Burns).

¹⁶ Aukrust P, Müller F, Svenson M, Nordøy I, Bendtzen K, Frøland SS. Administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) in vivo: down-regulatory effects on the IL-1 system. *Clin Exp Immunol*. 1999;115(1):136–143

¹⁷ Bhol KC, Desai A, Kumari S, Colon JE, Ahmed AR. Pemphigus vulgaris: the role of IL-1 and IL-1 receptor

antagonist in pathogenesis and effects of intravenous immunoglobulin on their production. *Clin Immunol*. 2001; 100(2):172–180

¹⁸ Hoffman HM. Therapy of autoinflammatory syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(6):1129–1138

¹⁹ Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet*. 2004;364(9447):1779–1785