

GERENCIAMENTO DAS SEQUELAS DA DOENÇA DE KAWASAKI EM ADULTOS

John B. Gordon¹, Jane C. Burns^{2*}

¹ San Diego Cardiac Center and Sharp Memorial Hospital, San Diego, CA, USA
² Dept of Pediatrics, University of California San Diego, and Rady Children's Hospital, San Diego, CA, USA
*Email: jcburns@ucsd.edu

ABSTRACT

Contexto:

Uma população crescente de adultos jovens está apresentando cardiologias com manifestações tardias da doença de Kawasaki (DK), que incluem cardiomiopatia, isquemia e infarto. O manejo dessas condições difere de maneira importante da doença cardíaca aterosclerótica, e ainda há pouca conscientização na comunidade cardiológica de adultos em relação aos desafios especiais colocados pelas sequelas cardiovasculares da DK.

Métodos:

Observações foram feitas em uma população de 140 pacientes adultos com DK inscritos no Estudo Colaborativo Adulto San Diego KD.

Resultados:

Os aneurismas da artéria coronária resultantes da DK na infância estão associados a um alto risco de trombose e estenose na entrada ou na saída do aneurisma. Esses aneurismas costumam ser altamente calcificados e podem conter uma grande carga de trombo que pode obscurecer o tamanho real do aneurisma. Armadilhas no tratamento desses pacientes decorrem, em grande parte, da incapacidade de reconhecer a natureza das lesões, o que leva a tentativas de dilatar segmentos estenóticos altamente calcificados e subdimensionamento de stents. A ultrassonografia intravascular é útil para avaliar as verdadeiras dimensões do aneurisma, que podem ser preenchidas com trombo.

A trombólise e o uso de agentes antiplaquetários seguidos de anticoagulação sistêmica são estratégias de manejo adequadas para pacientes com infarto agudo. A revascularização do miocárdio com as artérias torácicas internas pode ser uma estratégia bem-sucedida, mas é preciso ter cuidado para evitar o fluxo competitivo através do vaso nativo, levando à falha do enxerto. Em contraste com os indivíduos que desenvolveram aneurismas da artéria coronária, os adultos jovens que documentaram ecocardiogramas normais associados à DK aguda na infância e que não têm evidência de deposição de cálcio na parede arterial, avaliada pela tomografia computadorizada (TC), parecem estar sem aumento do risco cardiovascular a médio prazo. Resultados a longo prazo para adultos pós-KD na infância ainda estão sendo definidos.

Conclusões:

A DK apresenta desafios especiais de manejo para o cardiologista adulto, que deve reconhecer as características únicas das lesões cardiovasculares nessa população crescente de pacientes.

<http://dx.doi.org/10.21542/gcsp.2017.31>

Received: 29 August 2017
Accepted: 28 October 2017 © 2017 The Author(s), licensee Magdi Yacoub Institute. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution license CC BY-4.0, which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

INTRODUÇÃO

Um princípio orientador no cuidado de adultos com lesão coronariana grave como resultado da doença de Kawasaki (DK) na infância é *primum non nocere*. Todos esses pacientes devem estar em acompanhamento com um cardiologista adulto com conhecimento sobre os desafios únicos no manejo dessa população de pacientes, que serão analisados aqui.

ENTENDENDO AS LESÕES DO KD

Primeiro, é importante perceber que, uma vez que a arquitetura da parede arterial normal tenha sido danificada durante a fase inflamatória aguda da DK, o segmento afetado sempre terá características anormais. As alterações patológicas nestas lesões podem incluir a proliferação de miofibroblastos como a formação de camadas de trombo ao longo da parede do aneurisma.

Esses processos, isolados ou em conjunto, contribuem para a estenose progressiva da luz do vasoⁱ. Baseado em estudos de cateterismo cardíaco, o endotélio é disfuncional e demonstra vasoconstrição paradoxal em resposta à injeção intracoronária de acetilcolinaⁱⁱ. Estudos ultrassonográficos intravasculares documentaram a composição anormal da parede arterial, que não pode se dilatar sob condições de aumento da demanda miocárdica de oxigênioⁱⁱⁱ. Assim, embora o lúmen pareça normal pela angiografia, a parede fibrótica e calcificada atua como uma estenose funcional^{iv}. Estudos de autópsia revelaram uma escassez de alterações ateroscleróticas nesses vasos danificados^v. Assim, as alegações de aterosclerose acelerada nestas lesões baseadas na histologia virtual por USIC são infundadas e as lesões necróticas e calcificadas detectadas por este método representam um único padrão de lesão em KD que não é aterosclerose. A história natural dos aneurismas ao longo do tempo está surgindo com o maior período de acompanhamento relatado no Japão. Esses estudos longitudinais estabeleceram que a maior taxa de complicações está entre os pacientes com aneurismas grandes que afetam as artérias coronárias esquerda e direita^{vi,vii e viii}. Para a cohort com aneurismas grandes bilaterais, a taxa livre de eventos cardíacos de médio prazo (10 a 30 anos) foi de apenas 36%, com um evento cardíaco definido como morte, infarto do miocárdio ou intervenção. Assim, este é um grupo que requer monitorização frequente e terapias para prevenir a trombose. Outro aspecto importante da DK é a propensão a desenvolver aneurismas em leitos arteriais sistêmicos, mais comumente nas artérias femorais axilar e ilíaca e comum^{ix e x}. Essas lesões são geralmente simétricas e os maiores aneurismas seguem o mesmo padrão dos aneurismas da artéria coronária, com alta propensão a trombose e calcificação. Os pacientes podem apresentar sintomas isquêmicos, incluindo claudicação ou fraqueza em uma extremidade.

GERENCIANDO LESÕES KD

Gerenciamento médico

As conseqüências dos danos da parede arterial podem se manifestar de várias maneiras. Uma via final comum é a trombose completa do aneurisma com desenvolvimento de colaterais. Não é incomum ver indivíduos que tromboseiam uma ou mais artérias epicárdicas sem sintomas associados de isquemia ou infarto do miocárdio. Esse cenário é mais frequente quando a fase aguda da DK ocorre em uma idade muito precoce, o que

parece favorecer o desenvolvimento de colaterais^{xi}. Esses pacientes basicamente realizaram um "auto-desvio" com o crescimento de colaterais para abastecer territórios em risco. Seu potencial para isquemia deve ser avaliado por ecocardiografia de estresse repetida em intervalos para assegurar o reconhecimento oportuno de alterações na perfusão miocárdica. No entanto, muitos desses pacientes vão bem e não são candidatos a intervenções ou cirurgia de bypass. O tratamento médico com aspirina em baixas doses e uma estatina para manter a saúde vascular são terapias razoáveis nessa população de pacientes. Esses pacientes não são candidatos a anticoagulação sistêmica, a menos que haja aneurismas que não tenham trombosado. Simulações computacionais de hemodinâmica cardiovascular sugerem que os longos segmentos ectásicos comumente vistos na artéria coronária direita apresentam maior risco de trombose^{xii}. As condições de estresse de parede baixo, alto tempo de ressonância de partículas e aumento do índice oscilatório criam um potente substrato para a trombose. Simulações computacionais sugerem que o diâmetro absoluto do aneurisma não é o melhor preditor de risco trombótico.

Dados de estudos observacionais e séries retrospectivas de casos apoiam fortemente anticoagulação sistêmica para todas as crianças com escore Z (dimensão interna do artérias descendente anterior direita ou esquerda normalizadas para área de superfície corporal) ≥ 10 e todos os adultos com diâmetro de aneurisma de 8 mm ou maior^{xiii e xiv}. No entanto, as simulações computacionais sugerem que lesões longas de menor diâmetro também apresentam risco de trombose. Melhores métodos são necessários para avaliar o impacto hemodinâmico desses aneurismas para melhorar a seleção de pacientes que devem ser tratados com anti-coagulação sistêmica. Embora a varfarina tenha sido amplamente utilizada no passado, a nova geração de anticoagulantes orais (inibidores diretos da trombina e inibidores do fator Xa) provavelmente substituirá a varfarina e a enoxaparina em um futuro próximo. Por enquanto, a anticoagulação sistêmica com varfarina ou enoxaparina associada à terapia antiplaquetária com aspirina constitui a base da terapia para pacientes com aneurismas grandes. O uso de estatinas para promover a saúde das células endoteliais também é razoável.

Intervenções baseadas em cateteres

Os adultos jovens podem apresentar agudamente com angina instável ou segmento ST elevado infarto do miocárdio. Na ausência de uma história conhecida de DK na infância, o diagnóstico de DK perdida é feito com base na localização e na natureza dos aneurismas. Em duas séries examinando angiogramas de pacientes com menos de 40 anos de idade apresentando síndrome coronariana aguda, 5 e 7% dos pacientes dos EUA e Egito, respectivamente, foram julgados como portadores de lesões compatíveis com KD não diagnosticada na infância^{xv e xvi}. Os aneurismas proximais característicos com calcificação extensa devem ser reconhecidos como devidos ao DK antecedente e o USIC deve ser utilizado durante a tentativa de revascularização para dimensionar corretamente o stent. O uso de inibidores IIb / IIIa e heparina são importantes adjuntos para estabelecer e manter a patência nessas artérias. Todos os pacientes nesta categoria necessitarão de terapia anticoagulante e antiplaquetária sistêmica de longa duração.

Para adultos jovens com história conhecida de aneurismas após DK aguda, a monitorização de lesões deve ser guiada por princípios estabelecidos para doença aterosclerótica. Os pacientes devem ser acompanhados de forma não invasiva com uma combinação de angiografia por TC e ecocardiograma de estresse. O cateterismo invasivo deve ser reservado para aqueles pacientes nos quais uma intervenção é contemplada. O uso de reserva de fluxo fracionada para avaliar o grau de estenose e o USIC para

dimensionar corretamente o vaso para o implante de stent é fundamental para o manejo dessas lesões^{xvii e xviii}.

Quando ocorre estenose, estas lesões tendem a ser altamente calcificadas e, portanto, requerem diferentes estratégias de manejo de lesões ateroscleróticas típicas. Rotacional aterectomia é necessária para dilatar esses segmentos calcificados, bem como balões de alta pressão com angioplastia podem levar à formação de neoaneurismas^{xix, xx e xxi}. Existe uma experiência limitada com stents farmacológicos e sondas biorreabsorvíveis na DK, mas, em princípio, ambas as abordagens devem ser apropriadas para essa população de pacientes. Uma literatura de estudo de caso descreve o uso de stents revestidos para realizar um procedimento de "passagem" no qual o grande aneurisma é excluído pela passagem de um stent coberto^{xxii}.

Intervenções cirúrgicas

O uso da cirurgia de revascularização miocárdica em adultos pós-KD tem obtido sucesso misto. A armadilha principal está ao nível da seleção de pacientes. Na ausência de isquemia provocável, o tratamento clínico conservador é geralmente o melhor caminho. Os cardiologistas adultos não familiarizados com os aneurismas gigantes que podem resultar de DK muitas vezes sentem-se obrigados a seguir estratégias agressivas, incluindo cirurgia. Às vezes isso é motivado pela preocupação de que esses aneurismas se rompam. Felizmente, essa é uma ocorrência extremamente rara em adultos, pois essas lesões tendem a ser altamente calcificadas^{xxiii}. Uma complicação potencial da cirurgia de bypass é o fluxo competitivo persistente através do vaso nativo, o que pode levar à falência do enxerto^{xviii}. Embora a maioria dos aneurismas na DK esteja localizada na artéria coronária proximal, aneurismas também podem ocorrer na artéria coronária direita distal, próxima à separação da artéria descendente posterior. Essas lesões são muito distantes para serem contornadas com a artéria torácica interna.

O uso de pontes de safena nesta população adulta jovem é problemática devido à reduzida taxa de permeabilidade desses enxertos^{xxiv}. Uma abordagem mais difícil usando a artéria gastroepiplóica pode ser cogitada. Em geral, as indicações para revascularização do miocárdio em DK seguem as mesmas diretrizes da doença aterosclerótica, incluindo a grave doença de três vasos. A maior experiência com revascularização miocárdica para KD é em pacientes pediátricos e vem de Osaka^{xxiv}. Nas mãos de um cirurgião altamente qualificado, a taxa de perviedade de enxerto de 20 anos para crianças foi de 87% (IC95%, 78 a 93) para enxertos de artéria torácica interna (n = 154) e 44% (IC95%, 26 para 61) para enxertos de veia safena (n = 30) (P < 0,001). Os aspectos técnicos desafiadores da cirurgia de bypass em crianças não são um problema para os cirurgiões que lidam com pacientes adultos com DK. No entanto, a questão do fluxo competitivo deve ser cuidadosamente avaliada antes de optar pela intervenção cirúrgica.

DIREÇÕES FUTURAS

Embora esta revisão tenha focado a patologia da artéria coronária e as conseqüências clínicas da formação de aneurismas, também há uma preocupação emergente com a fibrose miocárdica progressiva observada na autópsia e no transplante cardíaco^v. Se um subconjunto desses jovens adultos apresenta inflamação latente na parede arterial e no miocárdio, o que é clinicamente silencioso, permanece uma questão em aberto. Pesquisas futuras devem se concentrar em estudos de imagem e biomarcadores que

possam elucidar a inflamação presente que poderia se beneficiar da terapia direcionada. O papel da fibrose miocárdica e da arritmia nas mortes súbitas relatadas nessa população de pacientes requer mais estudos^{xxv}.

Claramente, existe a necessidade de melhorias na base de evidências para orientar o cuidado e o manejo de adultos com danos nas artérias coronárias após a DK na infância. O estabelecimento de um registro seria uma maneira de rastrear intervenções e resultados nessa população de pacientes. Infelizmente, tal registro não foi estabelecido até o momento em nenhum país. Com exceção da orientação específica da KD, o uso das melhores práticas para a doença aterosclerótica em adultos terá que ser suficiente por enquanto. Deve-se lembrar, no entanto, que a extensa calcificação dessas lesões, sua localização proximal e o desenvolvimento de circulação colateral robusta são diferenças importantes da doença aterosclerótica para estes jovens.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum a declarar

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho apoiado em parte por uma concessão da Fundação Gordon and Marilyn Macklin para JCB.

CONTRIBUIÇÕES DO AUTOR

JBG avaliou todos os pacientes dos quais as observações relatadas aqui foram derivado. JBG e JCB elaboraram e revisaram em conjunto o manuscrito.

NOTA DE TRADUÇÃO

Traduzido por Henrique Cardella

*Gordon JB, Burns JC. Management of sequelae of Kawasaki disease in adults, *Global Cardiology Science and Practice* 2017;31 <http://dx.doi.org/10.21542/gcsp.2017.31>

-
- ⁱ Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, Russo PA, Mierau GW, de Chadarevian JP, Perlman EJ, Trevenen C, Rotta AT, Kalelkar MB, Rowley AH. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: A light and transmission electron microscopic study. *PLOS ONE*. 2012;7(6):e38998.
- ⁱⁱ Yamakawa R, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Eto G, Iemura M, Tsutsumi T, Kato H. Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease: Evaluation by intracoronary injection of acetylcholine. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(5):1074–1080.
- ⁱⁱⁱ Sugimura T, Kato H, Inoue O, Fukuda T, Sato N, Ishii M, Takagi J, Akagi T, Maeno Y, Kawano T, et al. Intravascular ultrasound of coronary arteries in children. Assessment of the wall morphology and the lumen after Kawasaki disease. *Circulation*. 1994;89(1):258–265.
- ^{iv} Suzuki A, Yamagishi M, Kimura K, Sugiyama H, Arakaki Y, Kamiya T, Miyatake K. Functional behavior and morphology of the coronary artery wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):291–296.
- ^v Shimizu C, Sood A, Lau HD, Oharaseki T, Takahashi K, Krous HF, Campman S, Burns JC. Cardiovascular pathology in 2 young adults with sudden, unexpected death due to coronary aneurysms from Kawasaki disease in childhood. *Cardiovasc Pathol*. 2015.
- ^{vi} Tsuda E, Abe T, Tamaki W. Acute coronary syndrome in adult patients with coronary artery lesions caused by Kawasaki disease: Review of case reports. *Cardiology in the Young*. 2011;21(1):74–82
- ^{vii} Tsuda E, Hirata T, Matsuo O, Abe T, Sugiyama H, Yamada O. The 30-year outcome for patients after myocardial infarction due to coronary artery lesions caused by Kawasaki disease. *Pediatric Cardiology*. 2011;32(2):176–182
- ^{viii} Tsuda E, Hamaoka K, Suzuki H, Sakazaki H, Murakami Y, Nakagawa M, Takasugi H, Yoshibayashi M. A survey of the 3-decade outcome for patients with giant aneurysms caused by Kawasaki disease. *Am Heart J*. 2014;167(2):249–258
- ^{ix} Hoshino S, Tsuda E, Yamada O. Characteristics and fate of systemic artery aneurysm after Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2015;167(1):108–112 e102.
- ^x Lee A, Shimizu C, Oharaseki T, Takahashi K, Daniels LB, Kahn A, Adamson R, Dembitsky W, Gordon JB, Burns JC. Role of TGF-beta signaling in remodeling of non-coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Pediatr Dev Pathol*. 2015.
- ^{xi} Onouchi Z, Hamaoka K, Kamiya Y, Hayashi S, Ohmochi Y, Sakata K, Shiraishi I, Hayano T, Fukumochi H. Transformation of coronary artery aneurysm to obstructive lesion and the role of collateral vessels in myocardial perfusion in patients with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(1):158–162.
- ^{xii} Sengupta D, Kahn AM, Kung E, Esmaily Moghadam M, Shirinsky O, Lyskina GA, Burns JC, Marsden AL. Thrombotic risk stratification using computational modeling in patients with coronary artery aneurysms following Kawasaki disease. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2014.
- ^{xiii} Suda K, Kudo Y, Higaki T, Nomura Y, Miura M, Matsumura M, Ayusawa M, Ogawa S, Matsuishi T. Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. *Circ J*. 2009;73(7):1319–1323.
- ^{xiv} Su D, Wang K, Qin S, Pang Y. Safety and efficacy of warfarin plus aspirin combination therapy for giant coronary artery aneurysm secondary to Kawasaki disease: A meta-analysis. *Cardiology*. 2014;129(1):55–64.
- ^{xv} Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, Jimenez-Fernandez S, Trofimenko V, Fick Jr DB, Phan HA, Linz PE, Nayak K, Kahn AM, Burns JC, Gordon JB. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation*. 2012;125(20):2447–2453.
- ^{xvi} Rizk SR, El Said G, Daniels LB, Burns JC, El Said H, Sorour KA, Gharib S, Gordon JB. Acute myocardial ischemia in adults secondary to missed Kawasaki disease in childhood. *Am J Cardiol*. 2015;115(4):423–427.
- ^{xvii} Noto N, Karasawa K, Kanamaru H, Ayusawa M, Sumitomo N, Okada T, Harada K. Non-invasive measurement of coronary flow reserve in children with Kawasaki disease. *Heart*. 2002;87(6):559–565.
- ^{xviii} Gordon JB, Daniels LB, Kahn AM, Jimenez-Fernandez S, Vejar M, Numano F, Burns JC. The spectrum of cardiovascular lesions requiring intervention in adults after Kawasaki disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(7):687–696.
- ^{xix} Ino T, Akimoto K, Ohkubo M, Nishimoto K, Yabuta K, Takaya J, Yamaguchi H. Application of percutaneous transluminal coronary angioplasty to coronary arterial stenosis in Kawasaki disease. *Circulation*. 1996;93(9):1709–1715.
- ^{xx} Ishii M, Ueno T, Akagi T, Baba K, Harada K, Hamaoka K, Kato H, Tsuda E, Uemura S, Saji T, Ogawa S, Echigo S, Yamaguchi T. Guidelines for catheter intervention in coronary artery lesion in Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2001;43(5):558–562.
- ^{xxi} Tsuda E, Miyazaki S, Yamada O, Takamuro M, Takekawa T, Echigo S. Percutaneous transluminal coronary rotational atherectomy for localized stenosis caused by Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2006;27(4):447–453
- ^{xxii} Di Mario C, Kilic ID, Yeh JS, Pighi M, Serdoz R, Gatzoulis MA, Dimopoulos K. Exclusion of a giant aneurysm post-Kawasaki disease with novel polyurethane covered stents. *Int J Cardiol*. 2015;184:664–666
- ^{xxiii} Miyamoto T, Ikeda K, Ishii Y, Kobayashi T. Rupture of a coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: A rare case and review of the literature for the past 15 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(6):e67–69.
- ^{xxiv} Kitamura S, Tsuda E, Kobayashi J, Nakajima H, Yoshikawa Y, Yagihara T, Kada A. Twenty-five-year outcome of pediatric coronary artery bypass surgery for Kawasaki disease. *Circulation*. 2009;120(1):60–68.
- ^{xxv} Watanabe H, Kato M, Ayusawa M. Potentially fatal arrhythmias in two cases of adult Kawasaki disease. *Cardiol Young*. 2016;26(3):602–604