

Jéssica de Oliveira Silveira¹ , Mariana Grando Pegoraro², Juliana Ferreira Ferranti³ , Albert Bouso², Tadeu Silveira Martins Renattini²

1.Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.
2.Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Municipal Vila Santa Catarina Dr. Gilson de Cássia Marques de Carvalho - São Paulo (SP), Brasil.
3.Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Instituto da Criança, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Infecção por Influenza B e doença de Kawasaki em adolescente durante a pandemia da COVID-19: relato de caso

Influenza B infection and Kawasaki disease in an adolescent during the COVID-19 pandemic: a case report

RESUMO

Apresentação de um caso de infecção por Influenza B e doença de Kawasaki em adolescente ocorrido durante a pandemia da COVID-19. Adolescente asmática evoluiu com febre e síndrome gripal por 7 dias e deu entrada com quadro de insuficiência respiratória aguda, necessitando de intubação orotraqueal. Evoluiu também com instabilidade hemodinâmica respondedora ao uso de droga vasoativa. Foram introduzidas antibioticoterapia e medidas de suporte. Apresentou melhora hemodinâmica e respiratória progressiva, porém manteve febre e alteração de provas inflamatórias. Durante internação, evoluiu com conjuntivite não purulenta bilateral, descamação de mão e pés, língua em framboesa e linfonodomegalia cervical, recebendo diagnóstico de doença de Kawasaki. Recebeu gamaglobulina e, por conta de quadro clínico refratário,

foi administrado também corticoide, evoluindo afebril 24 horas após. Não apresentou alterações coronarianas. O único agente isolado foi Influenza B, mesmo realizando painel viral e investigação para COVID-19 com reação em cadeia da polimerase e sorologia. Durante internação, apresentou tromboembolismo pulmonar, e, em investigação de coagulopatias, foi diagnosticada com mutação em heterozigose de fator V de Leiden. Há uma potencial associação entre doença de Kawasaki e infecção por Influenza B ou outros vírus, como o coronavírus e, por isso, esses diagnósticos devem ser investigados nos pacientes pediátricos, incluindo adolescentes, com quadros febris prolongados.

Descritores: Síndrome de linfonodos mucocutâneos; Vírus da Influenza B; Infecções por coronavírus; COVID-19; SARS-CoV-2; Insuficiência respiratória; Adolescente

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 24 de setembro de 2020
Aceito em 27 de fevereiro de 2021

Autor correspondente:

Jéssica de Oliveira Silveira
Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
Hospital Israelita Albert Einstein
Avenida Albert Einstein, 627 - Jardim Leonor
CEP: 05652-900 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: jessica.med.uempa@gmail.com

Editor responsável: Arnaldo Prata-Barbosa

DOI: 10.5935/0103-507X.20210041

INTRODUÇÃO

A doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite sistêmica, cujo diagnóstico é obtido por critérios clínicos. A presença de febre persistente durante 5 dias ou mais, associada a quatro de outros cinco critérios clínicos, fecha o diagnóstico de DK, sendo estes: conjuntivite não purulenta; língua framboesiforme, eritema e edema de orofaringe ou fissuras e eritema labial; eritema e edema de mãos e pés com descamação periungueal; exantema escarlatiniforme, morbiliforme ou polimórfico e linfonodomegalia cervical.⁽¹⁾

A etiologia da DK é desconhecida, porém as principais teorias indicam a associação com gatilhos infecciosos em criança geneticamente predispostas, como defendido por Chang et al. em estudo prospectivo de caso-controle.⁽²⁾ A infecção, na maioria dos casos, é viral, podendo ser causada por uma gama

variada de agentes (influenza, adenovírus, vírus sincicial respiratório e Epstein-Barr) e até mesmo pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). Além disso, a suscetibilidade à doença e a gravidade do quadro são influenciados por variantes relacionadas a diversos genes e suas vias de sinalização. Esse polimorfismo varia entre populações com importantes diferenças na frequência de alelos, o que explicaria a incidência aumentada entre grupos asiáticos.⁽¹⁾

Apesar de alguns autores relatarem casos de DK em paciente com diagnóstico de infecção por Influenza, a associação com Influenza B é rara e pouco abordada na literatura.

Esse relato de caso foi elaborado obedecendo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitando as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (resolução nº 466/12) do Conselho Nacional de Saúde, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde a paciente estava internada, do próprio sujeito da pesquisa e de sua representante legal, por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RELATO DE CASO

M.C.L.M., 16 anos, relatava história de tosse produtiva por 7 dias, evoluindo com febre e desconforto respiratório progressivo por 4 dias. Apresentava passado de asma sem seguimento, com última crise há 1 ano. Negava outras comorbidades, alergias, cirurgias ou internações anteriores. Pais eram hígidos, e não havia contactantes doentes.

Procurou pronto-socorro no início do quadro, sendo prescrita azitromicina. No sétimo dia dos sintomas, foi novamente ao pronto-socorro, devido à piora importante da dispnéia e queda da saturação. Foram realizadas medidas para broncoespasmo, e ela foi acoplada em ventilação não invasiva, sem resposta, evoluindo com necessidade de suporte ventilatório. Foi aberto protocolo de sepse, e a paciente recebeu ceftriaxone (2g por via endovenosa - EV - a cada 12 horas) e oseltamivir (75mg por via oral - VO - a cada 12 horas). Foram coletados painel de vírus respiratórios, reação em cadeia da polimerase (PCR) para doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19), culturas e exames laboratoriais e de imagem (Figura 1). A paciente foi transferida no mesmo dia para unidade de terapia intensiva pediátrica.

No dia seguinte, ela testou positivo para Influenza B e negativo para os demais agentes. Tolerou desmame ventilatório e foi extubada em 2 dias. Necessitou de noradrenalina por 1 dia por hipotensão e instabilidade hemodinâmica. No terceiro dia de ceftriaxone, mantinha



Figura 1 - Radiografia de tórax no momento da admissão hospitalar de paciente com infecção por Influenza B e posterior diagnóstico de doença de Kawasaki.

febre, tendo sido associada oxacilina (2g EV a cada 4 horas) para ampliar cobertura antibiótica. No oitavo dia de internação, apesar de progredir com melhora do estado geral, mantinha febre por 11 dias, quando iniciou descamação laminar em mão, pés e região inguinal e língua em framboesa (Figura 2). Apresentava conjuntivite bilateral (Figura 2A) desde a admissão, além de linfonodo cervical à esquerda (5cm), fechando critérios para DK. Recebeu ácido acetilsalicílico (AAS) 200mg uma vez ao dia e gamaglobulina 80g EV dose única, conforme protocolo. Foi realizado ecocardiograma (ECO) inicial e de controle, sem alteração de coronárias (ECO inicial: artéria coronária direita: 2,9mm e escore-z -0,57; artéria coronária esquerda: 3,3mm e escore-z -0,49; artéria descendente anterior: 3,2mm e escore-z +1,0). Os exames laboratoriais são demonstrados na tabela 1.

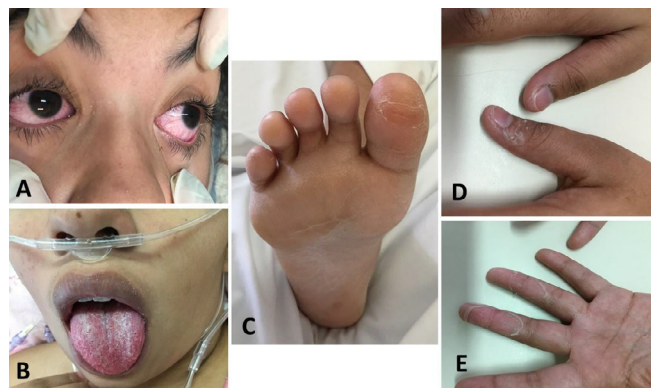


Figura 2 - Conjuntivite (A), alterações orais (B), descamação laminar plantar (C) e palmar (D e E) em paciente com infecção por Influenza B e doença de Kawasaki.

Tabela 1 - Exames laboratoriais

	Valores	Referência laboratorial
Hemoglobina (g/dL)	13,4	12 - 15,5
Leucócitos (μ L)	26.180	3.500 - 10.500
Linfócitos (μ L)	785	900 - 2.900
PCR (mg/dL)	260	\leq 5
VHS (mm)	108	3 - 13
Pró-calcitonina (ng/mL)	0,56	$<$ 0,5
D-dímero (ng/mL)	3.243	\leq 500
Interleucina 6 (pg/mL)	1.207	1,5 - 7
Troponina (pg/mL)	12	\leq 5
Ferritina (ng/mL)	350	3,88 - 114

PCR - reação em cadeia da polimerase; VHS - velocidade de hemossedimentação.

Como mantinha taquipneia com piora da imagem da radiografia de tórax, além de necessidade de oxigênio suplementar, foi realizada angiotomografia, evidenciando tromboembolismo pulmonar, pequeno derrame pleural bilateral e infiltrado pulmonar compatível com a doença pulmonar atual, sendo prescrita enoxaparina 40 mg subcutânea a cada 12 horas. A investigação para lúpus eritematoso sistêmico e sorologias (citomegalovírus, toxoplasmose e Epstein-Barr) foram negativas. No 18º dia febril, foi introduzido prednisolona (60mg, VO, uma vez ao dia) pela persistência de febre, que cessou em 24 horas após introdução do corticoide. Devido ao tromboembolismo pulmonar, foram investigadas coagulopatias, com a presença de mutação em heterozigose de fator V de Leiden. Recebeu alta em uso de ácido acetilsalicílico (AAS, 200mg, VO, uma vez ao dia) e varfarina (10mg, VO, uma vez ao dia) com seguimento ambulatorial. Durante o seguimento, coletou sorologia para COVID-19, após mais de 1 mês do início dos sintomas, apresentando imunoglobulina G (IgG) e M (IgM) negativas (Figura 3).

DISCUSSÃO

Após a pandemia da COVID-19, a DK destacou-se no cenário mundial, devido à emergência de complicações pediátricas relacionadas a síndromes inflamatórias multissistêmicas e à ocorrência de surtos de DK, sendo alguns casos de COVID-19 descritos em concomitância com essa doença.^(3,4) A ocorrência desses eventos levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a criar uma definição preliminar para a síndrome inflamatória multissistêmica secundária à COVID-19, que, posteriormente, foi ratificada pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).^(5,6) O presente caso foi diagnosticado antes mesmo dessas novas definições serem estabelecidas e acompanhou a tendência mundial de aumento dos casos de DK.

A etiologia da DK ainda não está totalmente esclarecida, porém muito autores têm levantado a hipótese da associação com infecções virais. Dentre os agentes descritos, estão enterovírus, adenovírus, rinovírus, metapneumovírus e Influenza B.⁽²⁾ No que diz respeito ao Influenza B, em 1993, Jackson et al.⁽⁷⁾ descreveram um caso de DK e Influenza B e, posteriormente, novos relatos correlacionaram o vírus Influenza com a doença, porém foram raras as descrições em relação ao subtipo B.^(7,8) Assim, este relato de caso levanta a hipótese de associação entre a DK e a infecção pelo vírus Influenza B.

Alguns autores defendem que a DK é causada por um patógeno endêmico que geralmente causa uma doença leve, autolimitada e indistinguível de outras doenças virais da infância em paciente com predisposição genética.⁽⁸⁾ Estudos grandes de prevalência já foram conduzidos ao longo de vários anos e demonstraram que a DK aparenta ter características epidemiológicas sazonais. No Sudeste do Brasil, o aumento da curva de prevalência de infecções pela

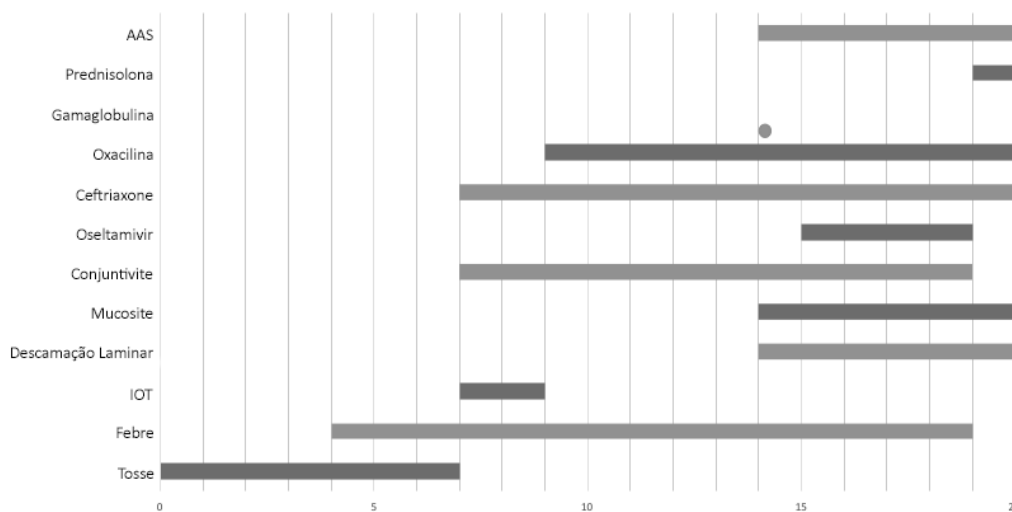


Figura 3 - Desenvolvimento do quadro clínico de tratamento de paciente com infecção por Influenza B e doença de Kawasaki. AAS - ácido acetilsalicílico; IOT - intubação orotraqueal.

Influenza B se inicia no mês de março e tem seu pico durante o inverno.⁽⁹⁾ A paciente deste relato foi diagnosticada em abril, acompanhando assim a sazonalidade do vírus.

A DK ocorre principalmente em menores de 5 anos, e, muitas vezes, o diagnóstico em crianças mais velha é atrasado.⁽¹⁰⁾ Apesar disso, em casos mais raros, seu diagnóstico pode ser dado em crianças mais velhas ou, até mesmo, adultos. Desse modo, outro aspecto particular deste relato é a idade da paciente (16 anos), ou seja, fora da faixa de prevalência da doença. Crianças mais velhas diagnosticadas com DK tem resposta inflamatória mais marcada, são mais propensas a necessitarem de mais de uma dose de gamaglobulina e apresentam maior prevalência de anormalidades coronarianas, e algumas evoluem com miocardite ou choque hipotensivo.⁽¹⁰⁾ A paciente do atual relato foi diagnosticada no 12º dia de febre, próximo a média de 13,5 dias observada no estudo de Jindal et al.⁽¹⁰⁾ Apesar da paciente não ter exibido alterações coronarianas, ela apresentou choque hipotensivo responsivo ao uso de droga vasoativa e teve persistência da febre por 6 dias após administração da gamaglobulina, tendo recebido a partir do quinto dia corticoterapia adjuvante. Essas características mais graves são mais prevalentes em crianças mais velhas.

É recomendado que imagens das artérias coronárias sejam registradas, e a avaliação quantitativa das dimensões luminais seja normalizada por meio de escores-z ajustados para a superfície corporal. Seguindo o protocolo, a paciente descrita repetiu o ECO após 1 semana e, novamente, em 2 semanas após o tratamento, mantendo, posteriormente, o

seguimento. Apesar de não haver alterações coronarianas, é importante reconhecer as limitações do ECO na avaliação e no acompanhamento dos pacientes com DK. Embora usado para detecção de trombos e estenose da artéria coronária, sua sensibilidade e sua especificidade para identificar essas anormalidades não são claras. Além disso, a visualização das artérias coronárias se torna progressivamente mais difícil, à medida que a criança cresce, e o tamanho do corpo aumenta.⁽¹⁾

Ressalta-se, novamente, o diagnóstico ocorrido durante a pandemia e a associação mencionada na literatura entre a infecção por SARS-CoV-2 e a síndrome inflamatória multissistêmica com apresentação clínica semelhante à de DK. A paciente deste relato apresentou tanto PCR como sorologia negativos para o SARS-CoV-2, o que pode estar relacionado ao tempo de coleta ou refletir um resultado falso-negativo do exame.⁽⁵⁾

CONCLUSÃO

Este relato corrobora a hipótese de associação da doença de Kawasaki e da infecção por Influenza B e acompanhou a tendência mundial do aumento de casos de síndrome inflamatória multissistêmica durante a pandemia da COVID-19. Deve-se ter essas possibilidades diagnósticas em mente, e elas devem ser investigadas nos pacientes pediátricos com quadros febris prolongados. Além disso, este caso destaca a importância de se pensar esse diagnóstico nos pacientes adolescentes que, muitas vezes, acabam tendo seu diagnóstico retardado.

ABSTRACT

We report a case of Influenza B infection and Kawasaki disease in an adolescent, diagnosed during the COVID-19 pandemic. An asthmatic female adolescent presented with fever and flu-like symptoms for 7 days and was admitted with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation. She progressed with hemodynamic instability responsive to vasoactive drugs. Antibiotic therapy and support measures were introduced, showing progressive hemodynamics and respiratory improvement, however with persistent fever and increased inflammatory markers. During the hospitalization, she developed bilateral non-purulent conjunctivitis, hand and feet desquamation, strawberry tongue, and cervical adenopathy, and was diagnosed with Kawasaki disease. She was prescribed intravenous immunoglobulin and, due to the

refractory clinical conditions, corticosteroid therapy was added; 24 hours later, the patient was afebrile. No coronary changes were found. A full viral panel including COVID-19 C-reactive protein and serology could only isolate the Influenza B virus. During the hospitalization, she was diagnosed with pulmonary thromboembolism; coagulopathies were investigated, and she was diagnosed with heterozygous factor V Leiden mutation. There is a potential association between Kawasaki disease and infection with Influenza B or with other viruses such as coronavirus. Therefore, this association should be considered in pediatric patients, adolescents included, with prolonged febrile conditions.

Keywords: Mucocutaneous lymph node syndrome; Influenza B virus; Coronavirus infections; COVID-19; SARS-CoV-2; Respiratory insufficiency; Adolescent

REFERÊNCIAS

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji TT, Pahl E; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-e999. [published correction appears in *Circulation*. 2019;140(5):e181-e184].
2. Chang LY, Lu CY, Shao PL, Lee PI, Lin MT, Fan TY, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc*. 2014;113(3):148-54.
3. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10239):1741-3.
4. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-8.
5. World Health Organization (WHO). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Scientific brief. 15 May 2020. [cited 2020 May 27]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
6. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. 2020 May 20 [citado 2020 Mai 21]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532dNA_Sindr_Inflamat_Multissistêmica_associada_COVID19.pdf
7. Jackson MA, Burry VF. Influenza mimicking Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(9):787-8.
8. Joshi AV, Jones KD, Buckley AM, Coren ME, Kampmann B. Kawasaki disease coincident with influenza A H1N1/09 infection. *Pediatr Int*. 2011;53(1):e1-2.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Influenza: Monitoramento até a Semana Epidemiológica 49 de 2019. *Bol Epidemiol*. 2019 Sep 19 [citado 2020 Mai 28]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/25/boletim-especial-21ago19-web.pdf>
10. Jindal AK, Palaria RK, Guleria S, Vignesh P, Suri D, Gupta A, et al. Kawasaki disease in children older than 10 years: a clinical experience from Northwest India. *Front Pediatr*. 2020;8:24.