

## ANEMIA HEMOLÍTICA NA SÍNDROME DE KAWASAKI: UMA REVISÃO DA LITERATURA

HEMOLYTIC ANEMIA IN KAWASAKI SYNDROME:  
A LITERATURE REVIEW

**Willian Cardoso Ferreira, Biomédico**

Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)

**Beatriz Amante Moritz, Biomédica**

Universidade do Sul de Santa Catarina(UNISUL)

**Carolina Neves Baldissareli, Biomédica**

Universidade do Sul de Santa Catarina(UNISUL)

**Prof.<sup>a</sup> Msc. Ana Daniela Coutinho Vieira**

Universidade do Sul de Santa Catarina(UNISUL)

### Resumo

A Síndrome de Kawasaki é uma vasculite sistêmica aguda e autolimitada. Apesar de alguns estudos apontarem alguns fatores de risco, sua etiologia ainda é desconhecida. A consequência mais preocupante da síndrome é o acometimento das artérias coronárias. O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos pré-estabelecidos e o principal tratamento é feito com imunoglobulina intravenosa combinada com ácido acetilsalicílico. Apesar de ser consagrado na literatura, tal tratamento apresenta risco de desenvolvimento de anemia hemolítica por mecanismos ainda desconhecidos, porém com algumas hipóteses. Objetivo: descrever as principais características da Síndrome de Kawasaki e relacioná-la com o surgimento de quadros de anemia hemolítica a partir do tratamento com imunoglobulina intravenosa, por meio de revisão da literatura.

**Palavras-chave:** Síndrome de Kawasaki; Síndrome do linfonodo mucocutâneo; Aneurisma coronário; Imunoterapia.

### Abstract

Kawasaki Syndrome is an acute, self-limiting systemic vasculitis. Although some studies point to certain risk factors, its etiology remains unknown. The most concerning consequence of the syndrome is the involvement of the coronary arteries. Diagnosis is based on pre-established clinical criteria, and the primary treatment involves intravenous immunoglobulin combined with acetylsalicylic acid. Although well-established in the literature, this treatment presents a risk of developing hemolytic anemia through mechanisms that are still unknown but with some hypotheses. Objective: to describe the main characteristics of Kawasaki Syndrome and relate it to the occurrence of hemolytic anemia following treatment with intravenous immunoglobulin, through a literature review.

Willian Cardoso Ferreira, UNISUL. [williancardosoferreira@gmail.com](mailto:williancardosoferreira@gmail.com) ORCID.ORG/0009-0005-3934-4331

Beatriz Amante Moritz, UNISUL. ORCID.ORG/0009-0005-3984-8510

Carolina Neves Baldissarelli, UNISUL. ORCID.ORG/0009-0005-7588-022X

Prof.<sup>a</sup> Msc. Ana Daniela Coutinho Vieira, UNISUL.

**Keywords:** Kawasaki Syndrome; Mucocutaneous Lymph node syndrome; Coronary aneurysm; Immunotherapy.

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Kawasaki (SK) é uma condição vascular orgânica que afeta principalmente crianças e adolescentes, sendo particularmente preocupante durante a infância. É geralmente relacionada com alterações cardíacas que, se não forem diagnosticadas e tratadas de forma oportuna, podem levar à morte. Descrita pela primeira vez em 1967 por Tomisaku Kawasaki como "síndrome mucocutânea linfonodal", a SK é caracterizada por uma série de sintomas clínicos, incluindo febre com duração de pelo menos cinco dias, conjuntivite não purulenta, língua em aspecto de framboesa, eritema e edema na orofaringe, fissuras e eritema labial, eritema e edema de mãos e pés, exantema escarlatiniforme e linfonodomegalias (Andrade, 2022).

Possui prevalência em nacionalidades asiáticas, principalmente no Japão, que apresenta uma incidência de 330 casos a cada 100.000 crianças menores de 5 anos; nos Estados Unidos, a incidência é de 25 casos a cada 100.000 crianças nessa mesma faixa etária. Não existem dados epidemiológicos claros quanto à incidência da SK no Brasil (Passos *et. al.*, 2006).

Apesar de sua origem ainda ser desconhecida, há indícios de que a SK possa ter uma causa infecciosa, devido à ocorrência de sintomas que desaparecem espontaneamente, a ocorrência sazonal, o predomínio em faixas etárias mais jovens e a disseminação em áreas geográficas específicas. A febre, um dos principais sintomas da síndrome, não responde a antibióticos ou quimioterápicos convencionais, e sua persistência é um fator de risco para danos cardiovasculares. Embora os achados clínicos como conjuntivite, erupções cutâneas e linfonodos aumentados sejam importantes para o diagnóstico, eles têm um valor preditivo positivo relativamente baixo quando considerados isoladamente.

Para o tratamento da SK, certos estudos mostraram eficácia do uso associado de imunoglobulina intravenosa (IVIG) e ácido acetilsalicílico (AAS). O mecanismo de ação da IVIG permanece desconhecido, porém diminui os riscos de lesão coronariana, enquanto o AAS diminui a intensidade da vasculite e promove inibição da agregação plaquetária e redução da conjuntivite.

No entanto, é importante entender as complicações da utilização da terapia com IVIG. Relatos de casos descrevem anemia hemolítica (AH) em pacientes com púrpura trombocitopênica idioática, porém depois que a IVIG se tornou padrão ouro para o tratamento

da SK, relatos esporádicos de anemia em pacientes com a síndrome apareceram na literatura científica. Portanto, este trabalho tem como objetivo descrever as principais características da Síndrome de Kawasaki e relacioná-la com o surgimento de quadros de anemia hemolítica a partir do tratamento com imunoglobulina intravenosa, a partir de uma revisão da literatura.

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de um artigo exploratório por meio de revisão da literatura com exposição de evidências. Para o levantamento de publicações, foi realizada uma busca nas bases de dados SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e Google Acadêmico, com descritores em ciências da saúde (DECS), combinados com o operador booleano AND: “*Kawasaki syndrome*”, “*Kawasaki disease*”, “*Intravenous immunoglobulin therapy*” e “*Hemolytic Anemia*”, compreendendo estudos publicados desde 1997 até 2022, tanto em inglês quanto em português e espanhol. Após a seleção, foi feita a leitura exploratória de cada um deles, excluindo artigos que não abordavam a temática do trabalho.

## **3. RESULTADOS**

Durante o processamento dos artigos publicados entre 1997 e 2023, foram pré-selecionados 26 artigos que, logo após análise de novas atualizações já publicadas sobre o assunto a fim de manter as informações nesta revisão descritiva de maneira o mais atualizada possível. Posteriormente à coleta de dados e leitura minuciosa, onze artigos foram selecionados e desta forma incluídos neste trabalho, contemplando o escopo de pesquisa.

## **4. DISCUSSÃO**

A Síndrome de Kawasaki (SK) é um conjunto de afecções orgânicas vasculares que comumente se manifesta de maneira autolimitada e aguda, apesar de ser considerada como uma patologia alarmante durante a infância e adolescência, com maior ênfase na lactância. Foi descrita pela primeira vez em 1967 por Tomisaku Kawasaki, que registrou os achados clínicos como "síndrome mucocutânea linfonodal", por atingir preferencialmente mucosas, acompanhado de linfadenopatias cervicais, apresentando acometimento de artérias coronárias (Andrade, 2022). Os sinais e sintomas incluem febre com duração de pelo menos cinco dias, conjuntivite não purulenta, língua em aspecto de framboesa, eritema e edema de orofaringe, fissuras e eritema labial, eritema e edema de mãos e pés, exantema escarlatiniforme e linfonodomegalias.

Esta síndrome tem uma prevalência em nacionalidades asiáticas, em particular, o Japão apresenta uma incidência de 330 casos a cada 100.000 crianças menores de 5 anos. No Brasil não há dados epidemiológicos claros quanto à incidência (Passos *et. al.*, 2006).

Ainda que sua origem seja desconhecida, há indícios de que sua etiologia seja infecciosa devido à ocorrência de sintomas que desaparecem espontaneamente, sazonalidade, grupo etário mais jovem e disseminação em uma área geográfica definida. A febre como um dos principais sinais cardinais da síndrome não responde a antibióticos e quimioterápicos conhecidos, sendo um fator predisponente à lesão cardiovascular. Os achados clínicos como conjuntivite, exantema e linfadenopatias são importantes para compor o critério diagnóstico, ainda que de baixo valor preditivo positivo quando analisados isoladamente.

Os achados laboratoriais incluem leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda, anemia normocítica e normocrômica, elevação da velocidade de hemossedimentação, aumento da proteína C reativa, trombocitose, aumento moderado de transaminases, hipoalbuminemia, líquido com pleocitose com predomínio de mononucleares e líquido sinovial com leucocitose. No âmbito da genética, já foi mostrado polimorfismo em alguns genes na população afetada, sendo o ITPKC o principal, o qual é o regulador negativo da ativação de células T, provavelmente conferindo essa susceptibilidade às populações japonesas e aumentando o risco de desenvolvimento de anomalias vasculares.

Como não há método diagnóstico específico para a síndrome, utilizam-se os critérios diagnósticos estabelecidos pela *American Heart Association* (AHA), sendo eles: síndrome febril persistente por mais de cinco dias, associada com mais de quatro dos principais sinais clínicos (alterações nas extremidades, exantema polimorfo, conjuntivite bilateral com exsudação, alteração nos lábios e cavidade oral, linfadenopatia cervical maior que 1,5cm de diâmetro), além da exclusão de outras doenças com achados similares.

Certos estudos mostraram eficácia do uso de imunoglobulina venosa (IVIG) em conjunto com ácido acetilsalicílico. O mecanismo de ação da imunoglobulina permanece desconhecido, porém é sabido que esta diminui os riscos de lesão coronariana, enquanto o ácido acetilsalicílico diminui a intensidade da vasculite e promove inibição da agregação plaquetária, além da redução da conjuntivite. Uma via alternativa aos casos que não respondem à IVIG são os corticoides; mesmo que seus efeitos sobre as artérias coronárias sejam ainda incertos, ensaios clínicos demonstraram que a adição de corticoides à IVIG é benéfica para a prevenção de aneurismas de artéria coronária.

O bom prognóstico pelo uso da gamaglobulina está diretamente relacionado ao tratamento precoce, especialmente se administrada nos primeiros oito dias da doença (Castro

et al., 2009). Segundo um estudo de uma amostragem de dezesseis casos que usaram gamaglobulina nesse período da doença, cinco tiveram aneurisma de artéria coronária, sendo que o outro caso com essa complicação utilizou apenas o AAS como terapia. Ainda assim, por falta de dados, não foi possível relacionar desfecho clínico de dois casos que utilizaram apenas IVIG no tratamento da doença.

Neste mesmo estudo relacionado no parágrafo anterior, o início precoce do tratamento, principalmente pela associação de ácido acetilsalicílico e IVIG, parece ser determinante para o sucesso no tratamento da SK (Silva *et al.*, 2006). Assim, os resultados chamam atenção para a importância do diagnóstico precoce, da terapêutica combinada (IVIG + ácido acetilsalicílico) em tempo hábil, evitando-se ao máximo a persistência da febre por mais de oito dias. Além disso, os relatos de casos mostraram a necessidade de acompanhamento ambulatorial com uso de ácido acetilsalicílico, sendo de extrema relevância para prevenção de complicações cardíacas (Moore *et al.*, 2014).

Apesar do aparente sucesso no tratamento, é importante entender as complicações da utilização da terapia com IVIG. Depois que a IVIG se tornou o tratamento padrão para a Síndrome de Kawasaki, relatos esporádicos de anemia hemolítica (AH) em pacientes com SK apareceram na literatura científica. De acordo com um estudo de vigilância de medicamentos realizado por empresas farmacêuticas no Japão, constatou-se que 4 de 7.631 (0,05%) pacientes que receberam tratamento com IVIG para SK desenvolveram AH; desta forma, a incidência é de aproximadamente 1 em 2.000 pacientes com SK tratados com IVIG.

Uma pesquisa no banco de dados PubMed, bem como nos bancos de dados da literatura médica japonesa, revelou 8 casos relatados em inglês e 4 casos em japonês (Tabela 1). Nesses laudos, a hemoglobina estava entre 4,8 e 7,8 g/dL; no entanto, a anemia nestes pacientes foi mais grave, chegando a 3,4 g/dL. Também vale ressaltar que em 6 dos 12 casos ocorreram em pacientes do grupo sanguíneo A. Não há evidências de qualquer mecanismo específico que explicaria por que os eritrócitos tipo A são mais propensos à hemólise. De acordo com um estudo realizado com diversos indivíduos com eritrócitos em todo o espectro ABO, descobriu-se que os pacientes do grupo não-O têm um risco maior de AH (Kajwaji *et al.*, 2009).

	Age	Sex	Lowest Hemoglobin Value (g/dL)	Blood Group	References
Japanese reports	4 mo	Male	7.3	NS	5
	5 mo	Female	4.8	A	6
	11 mo	Female	7.8	A	7
	5 y	Female	6.0	B	8
	10 mo	Male	3.4	A	Present report
Non-Japanese reports	3 y	Male	Hematocrit 11%	O	9
	3 y	Female	6.0	A	1
	7 y	Male	6.3	A	1
	6 mo	Female	6.2	AB	1
	1 y	Male	6.5	A	2
	4 y	Female	6.4	A	2
	16 y	Male	5.6	B	2
	7 mo	Male	5.6	AB	2

IVIg indicates intravenous immunoglobulin; NS, not specified.

**Tabela 1: Relatos de anemia progressiva após tratamento da Síndrome de Kawasaki com IVIG.**

Segundo alguns autores, os anticorpos anti-A ou anti-B contidos nas preparações de imunoglobulinas são os responsáveis pela hemólise (Gordon *et al.*, 2009). No entanto, considerando o título mínimo acima do qual pode ocorrer hemólise, os regulamentos europeus que regem as preparações de IVIG prescrevem que o título deve ser inferior a 1:64, de acordo com estudos realizados foi possível descobrir que títulos superiores a 1:16 apresentam um risco real de hemólise (Wilson *et al.*, 1997). Recentemente, novos métodos para melhorar a redução de isohemaglutinina em preparações de imunoglobulinas foram relatados, porém ainda não há estudos conclusivos que indiquem se os pacientes tratados com esses produtos altamente purificados apresentam menores taxas de AH quando comparados aos tratados com os produtos atuais.

Além das isohemaglutininas para antígenos ABO, anticorpos para antígenos menores do grupo Rh podem desempenhar um papel na hemólise, pois o Teste de Antiglobulina Indireta (Coombs Indireto) pode tornar-se positivo para anticorpos anti-C e anti-E após o tratamento com IVIG. Existe uma hipótese de que esses anticorpos estejam contidos nas preparações de imunoglobulina.

Uma explicação mais plausível é que anticorpos tenham sido desenvolvidos em pacientes após a administração de IVIG. Em pacientes com AH autoimune, os anticorpos quentes visam principalmente os epítomos Rh (Barcellini, 2015). Em estudo realizado no Japão, o Teste de Coombs Indireto foi realizado após o tratamento com IVIG em grupo de pacientes, sendo este sugestivo de anticorpos quentes contra os epítomos C e E, enquanto o Teste de Coombs Indireto com soro obtido antes do tratamento com IVIG foi negativo para os mesmos anticorpos (Tocan *et al.*, 2017). Por esse motivo, concluiu-se tratar-se de um caso de

AH autoimune causado pela administração de IVIG. A observação de que o tratamento com prednisolona foi eficaz corrobora a natureza autoimune do processo.

Outro mecanismo proposto para a AH após a administração de IVIG é o sequestro de hemácias por complexos inespecíficos de IgG de alto peso molecular presentes em preparações de IVIG, uma condição que facilita a lise das hemácias ativando a via mediada pelo complemento (Kessary-Shohan *et al.*, 1999). Os autores do estudo relatam que esse mecanismo é visto principalmente em pacientes jovens, uma vez que indivíduos mais jovens são mais propensos a imunocomplexos de ligação via receptor de complemento.

## 5. CONCLUSÃO

A combinação de imunoglobulina venosa (IVIG) com ácido acetilsalicílico tem se mostrado eficaz no tratamento da Síndrome de Kawasaki (SK) e na prevenção de aneurismas de artéria coronária. No entanto, o mecanismo de ação da IVIG ainda é desconhecido, e mais pesquisas são necessárias para compreender plenamente seu papel terapêutico. Complicações como anemia hemolítica (AH), têm sido relatadas em pacientes tratados com IVIG, destacando a importância de investigar as causas e os fatores de risco associados a essa reação. Estudos sugerem que anticorpos anti-A ou anti-B presentes nas preparações de IVIG podem desempenhar um papel na hemólise, e novos métodos estão sendo desenvolvidos para reduzir as isohemaglutininas. Além disso, anticorpos para antígenos menores do grupo Rh e o sequestro de hemácias por complexos de IgG de alto peso molecular também podem estar envolvidos na hemólise induzida pela IVIG. A compreensão desses mecanismos e a identificação de fatores de risco são essenciais para melhorar a segurança e a eficácia do tratamento com IVIG na SK. O uso de IVIG no plano terapêutico da Síndrome de Kawasaki mostrou fortes indícios da gênese de anemia hemolítica em grupos de pacientes com determinadas características, ainda assim são necessários estudos mais aprofundados para aprimorar a conduta terapêutica após o diagnóstico.

## 6. REFERÊNCIAS

- Jaramillo Andrade, A. P.. **Enfermedad de Kawasaki; una revisión bibliográfica**. Universidad Católica de Cuenca. 2022.
- Barcellini, Wilma. New Insights in the Pathogenesis of Autoimmune Hemolytic Anemia. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 42, n. 5, p. 287-293, 7 set. 2015. DOI <https://doi.org/10.1159%2F000439002>.
- Castro, Patrícia Aparecida de *et al.* Doença de Kawasaki. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Brasil, v. 84, n. 4, p. 317-331, 29 maio 2009. DOI <https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000400002>.

Gordon, David J. *et al.* A pediatric case series of acute hemolysis after administration of intravenous immunoglobulin. **American Journal of Hematology**, v. 84, n. 11, p. 771-772, 23 out. 2009. DOI <https://doi.org/10.1002/ajh.21544>.

Kajwaji, Joseph *et al.* Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, [s. l.], v. 4, n. 12, p. 1993-1997, dez 2009. DOI <https://doi.org/10.2215%2FCJN.04540709>.

Kessary-Shoham, H *et al.* In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. **Journal of Autoimmunity**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 129-135, ago 1999. DOI <https://doi.org/10.1006/jaut.1999.0302>.

Moore, Abigail *et al.* Recognising Kawasaki disease in UK primary care: a descriptive study using the Clinical Practice Research Datalink. **British Journal of General Practice**, [s. l.], v. 64, n. 625, p. 477-483, 25 jul. 2014. DOI <https://doi.org/10.3399%2Fbjgp14X680953>

Passos, S. D.; Okumura, A. C.; Uchida, M.; Costa, V. L.. Diagnostic accuracy of the clinical findings in Kawasaki disease. **Revista de Ciências Médicas**, v. 15, n. 6, p.531–537. 2006.

Silva, M. E. P. B.; Faria, S. M.; Silva, Maurício Laerte. Aspectos epidemiológicos, cardiológicos e terapêuticos da Doença de Kawasaki em pacientes internados no Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis-SC, no período de 1980 a 2008. In: XX Congresso Brasileiro de Cardiologia Pediátrica, II Congresso Brasileiro de Cirurgia Cardiovascular Pediátrica, II Fórum de Cardiopatias Congênitas no Adulto, 2008, Florianópolis. "Do feto ao Adulto: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento". **Anais do XX Congresso Brasileiro de Cardiologia Pediátrica, II Congresso Brasileiro de Cirurgia Cardiovascular Pediátrica, II Fórum de Cardiopatias Congênitas no Adulto**, 2008.

Tocan, Vlad *et al.* Severe Hemolytic Anemia Following Intravenous Immunoglobulin in an Infant With Kawasaki Disease. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 39, ed. 2, p. 100-102, mar 2017. DOI <https://doi.org/10.1097/mpb.0000000000000704>.

Wilson, John R. *et al.* Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. **Muscle & Nerve**, [s. l.], v. 20, n. 9, p. 1142-1145, set 1997. DOI [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199709\)20:9%3C1142::aid-mus8%3E3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199709)20:9%3C1142::aid-mus8%3E3.0.co;2-8).