

Diagnosi**Diagnosi urgente,
terapia scrupolosa**

domande all'esperto

Malattia di Kawasaki dalla diagnosi al follow-up. Quesiti specifici e risposte accreditate

summary

Kawasaki disease is a systemic vasculitis predominantly affecting children under the age of 5 years. The cause remains uncertain, although epidemiological studies support an infectious agent inducing the disease in a genetically susceptible minority. Although generally benign and self-limited, the disease is associated with coronary artery aneurism in about 25% of affected children. Early treatment with high-dose i.v. gammaglobulin and oral aspirin has been shown to reduce the incidence of aneurism. Some patients who are clinically non-responsive to i.v. gammaglobulin may benefit from i.v. pulse steroids therapy. Both typical and atypical cases require precocious diagnosis and very careful treatment.

Key words: Kawasaki disease, coronary artery aneurism, i.v. gammaglobulin.

riassunto

La malattia di Kawasaki è una vasculite sistemica che colpisce in prevalenza bambini di età inferiore ai 5 anni. Sebbene le cause rimangano sconosciute, i dati epidemiologici lasciano supporre una eziologia infettiva che interagisce con fattori genetici predisponenti. La malattia, che nella maggior parte dei casi è benigna e autolimitantesi, nel 25% dei soggetti affetti si complica con aneurismi coronarici. Il precoce trattamento con gammaglobuline ad alte dosi e per via venosa si è dimostrato utile nel ridurre la frequenza delle complicanze coronariche. Alcuni pazienti resistenti alla terapia con gammaglobuline trovano beneficio nella somministrazione supplementare di un bolo di steroidi.

Parole chiave: malattia di Kawasaki, aneurisma coronarico, gammaglobuline endovena.

Una malattia con incognite

La malattia di Kawasaki (MK) è oggi, a quasi 50 anni dalla sua prima definizione, una patologia la cui conoscenza in campo scientifico e assistenziale è notevolmente migliorata. L'incidenza della cardiopatia acquisita correlata alla MK ha superato da anni quella legata al reumatismo articolare acuto. Tuttavia, molte domande rimangono ancora senza risposta, soprattutto in relazione alle cause eziologiche e alla tipologia di monitoraggio indicata per i pazienti a rischio per la presenza di aneurismi coronarici. Ciò ci ha indotto a utilizzare la recente revisione delle Linee Guida della American Heart Association, del 2004, per rispondere ai quesiti più ricorrenti in materia di MK.

● **La MK è una malattia infettiva?**

L'ipotesi infettiva nell'eziologia della MK è stata reiteratamente accreditata. Alcuni segni clinici (febbre, linfadenopatia, *rash*), la prevalenza stagionale (inverno e inizio estate), l'alta incidenza in età pediatrica con esclusione dei primi mesi di vita (anticorpi materni trasmessi per via placentare?), l'assenza in età adulta, l'autolimitazione e l'evidenza di piccole epidemie deporrebbero per tale ipotesi. In Giappone, dove l'incidenza della malattia è stata valutata nell'ordine di 90-100 casi per 100.000 bambini di età inferiore ai 5 anni, la documentata ricorrenza familiare ha fatto supporre una predisposizione genetica che interagisce con fattori esterni. A tale proposito è stata ipotizzata, in patogenesi, una reazione immunologica a una tossina batterica che agisce come superantigene in condi-

Alberto Fischer, Francesco De Luca*, Ferdinando Antonio Gulino

UOC di Pediatria di Acireale
*Cardiologia Pediatrica AO Ospedale Vittorio Emanuele, Catania

domande all'esperto

zioni di predisposizione genetica. La risposta immune nella MK è di tipo oligoclonale, più che policlonale, e le IgA vi sono significativamente rappresentate^{1,2}.

● *Che definizione potremmo dare di questa malattia che la caratterizzi da un punto di vista patogenetico?*

La MK è una vasculite sistemica, che coinvolge numerosi distretti arteriosi, determinando aneurismi o semplici ectasie. Aneurismi sono stati descritti soprattutto a livello coronarico (fig. 1), ma anche a carico delle arterie mesenterica, celiaca, femorale, renale e brachiale. Gli aneurismi a livello delle coronarie, con possibile rischio di trombosi e infarto miocardico, si repertano nel 25% dei soggetti non sottoposti a trattamento. La MK, che in Europa, compresa l'Italia, ha un'incidenza di 15 casi ogni 100.000 bambini al di sotto dei 5 anni di età, comporta una letalità che varia dall'1,25% allo 0,17% segnalata nel decennio 82-92, strettamente legata alle sequele cardiache, con un picco maggiore tra il 15° e il 45° giorno dall'inizio della malattia³.

● *La diagnosi è semplice?*

Nel 70% dei casi la diagnosi non è difficile, infatti la MK si caratterizza per la presenza costante di febbre elevata, con durata superiore ai 5 giorni, in associazione con almeno altri 4 dei seguenti segni o sintomi, cronologicamente sequenziali:

- iperemia congiuntivale bilaterale, non essudativa;
- linfadenomegalia, prevalentemente monolaterale con alcune linfoghiandole a diametro > 1,5 mm;
- edema duro e dolente del dorso delle mani e/o dei piedi, con o senza eritema palmo-plantare;
- iperemia della mucosa orale e delle labbra, che spesso si presentano fissurate e screpolate;
- rash cutaneo, di tipo scarlattiniforme o morbilliforme od orticarioide, mai vescicolare.

Un'altra caratteristica è, successivamente, la desquamazione che si verifica in 2° o 3° settimana, che coinvolge soprattutto le zone inguinale e periungueale, qui con caratteristiche "a dito di guanto". In alcuni casi, quando la diagnosi è incerta per incompletezza dei sintomi, la desquamazione costituisce un segno di allarme, poiché nel sospetto di una progressiva MK è necessario attuare la specifica terapia onde prevenire il rischio di coronaropatia che può insorgere anche dopo due mesi dall'inizio della sintomatologia. Il laboratorio non aiuta molto, ma sono poche le malattie rispetto alla MK che si presentano con un'intensa leucocitosi e una elevazione marcata delle proteine della fase acuta. Una caratteristica, poi, importante, è la notevole piastrinosi, che supera nell'80% dei casi valori di 700.000/mm³. Regredisce dopo 4-8 settimane. Una trombocitopenia è molto rara e, se presente, è indice di una possibile CID (????? Per Autore: esplicitare acronimo).

Nel 30% dei casi la diagnosi è difficile. Sono forme definite come "incomplete" per la povertà dei sintomi che accompagnano la febbre elevata, sempre presente. Sono coinvolti in genere bambini di età inferiore a 1 anno, periodo in cui più elevato è il rischio di aneurisma coronarico. La presenza di uno o due soli sintomi in associazione alla febbre può ritardare la diagnosi, per cui è consigliabile che a ogni lattante febbrile, in diagnosi dubbia, venga eseguito un ecocolordoppler, in grado di evidenziare anche nella fase iniziale modificazioni sospette.

● *Nel bambino con MK esistono alla diagnosi dei criteri che ne sottolineano il rischio coronarico?*

Harada⁴ ha descritto un *risk score* che è anche una forte indicazione per attuare il trattamento con gammaglobuline (Ig) endovena. Criteri di rischio sono: 1) leucociti > 12.000/mm³; 2) piastrine in numero < 350.000/mm³; 3) PCR > 100; 4) ematocrito < 35%; 5) albumina < 3,5 g/dl; 6) età < 12 mesi; 7) sesso maschile. A questi andrebbero aggiunti anche una febbre che dura per oltre i 10 gg o che non recede a 36-48 ore dalla terapia con Ig ev.

Diagnosi

Diagnosi urgente, terapia scrupolosa

domande all'esperto

Tabella I **Complicazioni della malattia di Kawasaki**

■ Meningite asettica
■ Idrope della colecisti
■ Diarrea
■ Epatite
■ Otite media
■ Pancreatite
■ Miosite
■ Pericardite e miocardite
■ Aneurisma coronarico
■ Infarto miocardico e/o cerebrale

● *L'aneurisma coronarico è l'unica complicazione della MK?*

Non l'unica, ma certamente la più importante e quella che fa della MK oggi una causa di cardiopatia acquisita superiore per frequenza alla malattia reumatica. Nella tabella I sono evidenziate altre possibili complicazioni che possono caratterizzare la malattia.

● *Qual è oggi il trattamento più accreditato?*

Numerosi studi hanno evidenziato come il trattamento con Ig ev ad alte dosi, in associazione all'aspirina, sia in grado di ridurre fortemente il rischio di aneurisma coronarico, che coinvolge il 25% dei soggetti non trattati. Le Ig vanno somministrate al momento della diagnosi (anche sospetta) alla dose di 2 g/kg, in 12 ore. A esse si associa aspirina alla dose di 70 mg/kg/die in 3-4

Tabella II **Livello di rischio e modalità di intervento⁶**

Livello	Caratteristiche	Diagnostica	Trattamento	Consigli
Livello 1	Nessuna anomalia coronarica in eco a 6 e 8 settimane dall'inizio della MK	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuna eco dopo quella all'8^a settimana • Suggestivo un controllo ogni 5 anni 	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere ASA a riduzione piastriane 	<ul style="list-style-type: none"> • Può essere svolta attività fisica
Livello 2	Paziente con ectasia o dilatazione transitoria, scomparsa entro le prime 8 settimane	<ul style="list-style-type: none"> • Rivalutazione clinica ed eco ogni 3-5 anni 	<ul style="list-style-type: none"> • ASA sospesa dopo le iniziali 8 settimane 	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuna restrizione dell'attività fisica
Livello 3	Paziente con isolato aneurisma coronarico compreso tra i 3 e i 6 mm	<ul style="list-style-type: none"> • ECO annuale con ECG • Stress test ogni 2 anni in pazienti > 10 anni 	<ul style="list-style-type: none"> • ASA per lungo tempo e fino a risoluzione dell'aneurisma 	<ul style="list-style-type: none"> • Attività fisica controllata dopo le prime 8 settimane • Guida all'attività fisica dopo stress test • Evitare sport di impatto corporeo
Livello 4	Paziente con > 1 aneurisma grande (≥ 6 mm), con inclusi aneurismi giganti	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione cardiologica ogni 6 mesi con stress test annuale • Consigliata angiografia 6-12 mesi dopo la diagnosi o quando consigliato da cardiologo 	<ul style="list-style-type: none"> • ASA a tempo indefinito • Se aneurisma gigante aggiungere warfarin o eparina • Alcuni consigliano ASA + clopidogrel 	<ul style="list-style-type: none"> • Restrizioni dell'attività fisica in particolar modo per gli sport con fatica corporea ravvicinata
Livello 5	Paziente con ostruzione arteria coronarica confermata angiograficamente	<ul style="list-style-type: none"> • Come sopra • Ripetere cateterizzazione quando vi siano nuove manifestazioni ischemiche 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia antiaggregante a tempo illimitato • Cardiocirurgia per dissestruzione 	<ul style="list-style-type: none"> • Restrizioni su attività sportiva

Stress test: test da sforzo con monitoraggio costante ECG. Si può eseguire anche con monitoraggio costante eco. In quest'ultimo caso lo stress test può essere eseguito con farmaci.

Clopidogrel: antiaggregante piastrinico, derivato dalla ticlopidina. Agisce bloccando i recettori ADP, prevenendo il legame del fibrinogeno al sito recettoriale. Cautela in pediatria per l'incidenza di reazioni avverse (porpora trombotica trombocitopenica).

ASA: aspirina; dosaggio quotidiano 3 mg/kg.

domande all'esperto

dosi, che deve essere somministrata, tale, fino alla scomparsa della febbre e dei sintomi della malattia. Quindi si scende a una dose di 3 mg/kg, sfruttandone l'attività antiaggregante, da somministrare in assenza di patologia coronarica fino alla normalizzazione del numero delle piastrine. Se non vi è miglioramento (la febbre non scompare e permangono elevati i reattanti della fase acuta) è necessario ripetere la somministrazione ev di Ig alla stessa dose e in caso di refrattarietà al trattamento è consigliato procedere al bolo di metilprednisolone (30 mg/kg) controllando i valori pressori. In caso di aneurisma coronarico l'aspirina va somministrata fino a sua risoluzione, e alcuni autori consigliano anche per almeno un anno e oltre. Se l'aneurisma è ≥ 8 mm, allora, l'aspirina va continuata per tutta la vita e spesso associata, su indicazione del cardiologo, ad altri antiaggreganti o trombolitici (dipiridamolo, warfarin). È opportuno procedere a una somministrazione di Ig ev anche quando, non essendo stata posta la diagnosi in tempo, alcuni segni lasciano supporre che quel bambino possa avere avuto una MK (desquamazione a dito di guanto, piastrinosi $> 700.00/\text{mm}^3$, linee di Beau alle unghie, anomalie cardiache all'eco).

● *Ma allora il cortisone si può usare in terapia?*

I cortisonici erano utilizzati nella MK, come in altre vasculiti, prima del 1984, quando fu evidenziata l'efficacia delle Ig ev. Recentemente, un *trial* randomizzato aveva evidenziato che, in fase iniziale, l'associazione alla classica terapia con Ig di un bolo di 30 mg/kg di metilprednisolone produceva un miglioramento nell'efficacia del trattamento⁵. Attualmente, si riserva questo bolo alle MK refrattarie anche alla seconda somministrazione di Ig ev.

● *Il bambino che ha avuto una MK ed è stato trattato con Ig ev può essere sottoposto a vaccinazioni?*

La somministrazione di alte dosi di Ig consiglia di differire le vaccinazioni. Quella per morbillo, parotite e rosolia dovrebbe essere ritardata di almeno 11 mesi. Si può derogare da tale consiglio in corso di epidemia di morbillo. In tal caso è opportuno vaccinare il bambino e ripetere la vaccinazione dopo 11 mesi. Inoltre, è consigliata la vaccinazione antivari-cella per il timore che terapie a lungo termine con aspirina possano esporre al rischio di *sindrome di Rye* in corso di varicella.

● *Quando vi è l'indicazione per eseguire una ecocardiografia?*

L'indicazione all'ecocardiografia si pone al momento del sospetto diagnostico, e comunque in un lattante che presenta febbre da almeno 5 gg senza che se ne evidenzii la causa. Ma l'aneurisma non è l'unico danno cardiaco imputabile alla MK; sono state descritte altre alterazioni, alcune delle quali presenti precocemente e tali da confermare un semplice sospetto. Una miocardite è stata descritta sia nelle autopsie sia negli studi biotipici. La MK può dare anche pericardite e disfunzione dei muscoli papillari delle valvole che provoca reflusso valvolare. Bisogna inoltre distinguere in maniera appropriata le semplici ectasie, date da dilatazioni simmetriche del vaso, dalle forme saccolari o fusiformi che comportano un maggior impegno terapeutico.

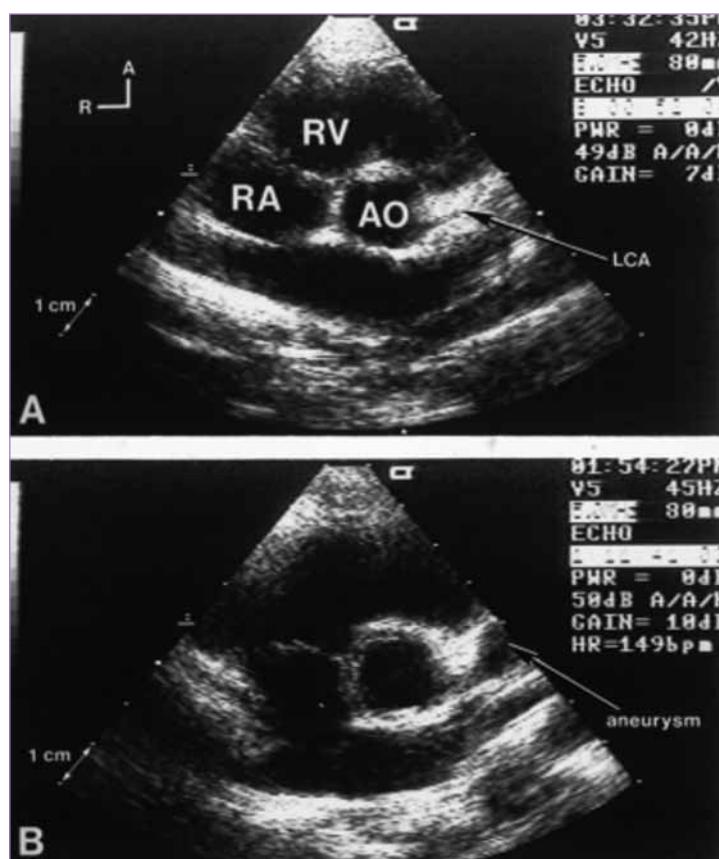


Figura 1 Questa figura mostra 2 fotogrammi. Proiezione parasternale: asse corto sull'aorta. A. Immagine di cuore normale in un bimbo di 4 anni. B. Aneurisma della coronaria sinistra, in una bambina della stessa età, complicanza di una malattia di Kawasaki contratta 2 anni prima. RV: ventricolo destro; RA: atrio destro; AO: aorta; LCA: arteria coronarica sinistra.

Diagnosi

Diagnosi urgente,
terapia scrupolosa

domande all'esperto

● *Come bisogna controllare questi bambini?*

L'American Heart Association, nelle linee guida del 2004, ha definito una tipologia di intervento stadiata in cinque livelli⁶, che vengono esposti nella tabella II.

● *Come concludere?*

La malattia di Kawasaki è relativamente rara, se si considera che da noi può coinvolgere 15 bambini ogni 100.000 al di sotto dei 5 anni di età, ma una diagnosi precoce e una terapia, ormai da protocollo, sono in grado di evitare al bambino rischi che ne limiterebbero la qualità della vita. Particolare attenzione deve esser posta nei bambini al di sotto dei 12 mesi, poiché la malattia è più insidiosa per la povertà dei sintomi che ne costituiscono criterio diagnostico. Nei casi dubbi è preferibile affrancarsi da remore economiche e attuare terapia con Ig ev, l'unica che finora ha dimostrato una riduzione del rischio coronarico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Leung DY. Superantigens related to Kawasaki syndrome. Springer Semin Immunopathol 1996;17:385-396.
- 2 Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. J Immunology 2001;166:1334-1343.
- 3 Nakamura Y, Yanagawa H, Harada K, Kato H, Kawasaki T. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: the fifth look. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:162-165.
- 4 Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L et al. The Cochrane Database of Systemic Reviews 2004;4.
- 5 Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomised trial. J Pediatrics 2003;142:611-616.
- 6 AHA. Diagnosis, treatment, and long term management of Kawasaki disease. Circulation 2004;110:2747-2771.

Indirizzo per la corrispondenza:

dott. Alberto Fischer
UOC di Pediatria di Acireale

.....
.....