

Malattia di Kawasaki: le difficoltà diagnostiche e l'importanza della terapia

Maria Cristina Pietrogrande, Rosa Maria Dellepiane, Lorena Beilis, Paola Pavesi, Micol Raimondi, Patrizia Salice*



Parole chiave: Malattia di Kawasaki, Forme incomplete, aneurismi coronarici, immunoglobuline endovena (IVIG)

Abstract

La malattia di Kawasaki (MK) è una vasculite sistemica acuta, che interessa prevalentemente i vasi di medio calibro e che colpisce in modo caratteristico i bambini nei primi anni di vita.

La diagnosi è basata esclusivamente su criteri clinici ed è spesso difficoltosa, sia per la somiglianza con altre malattie esantematiche dell'infanzia, sia per la possibilità che la malattia assuma, oltre alla forma classica, una forma incompleta o atipica.

Le forme incomplete sono un problema particolarmente rilevante in bambini di età inferiore ad 1 anno, notoriamente più a rischio di sviluppare aneurismi coronarici.

Nei casi incompleti o atipici la diagnosi viene spesso ritardata o addirittura posta solo dopo la comparsa delle complicanze coronariche, troppo tardi per una terapia efficace, che prevede l'impiego dell'associazione di immunoglobuline endovena (IVIG) ad alte dosi e di acido acetilsalicilico (ASA) per os a dosaggio antiinfiammatorio e successivamente antiaggregante. Circa il 16% dei 208 bambini della nostra casistica si sono presentati con una forma incompleta ed hanno presentato aneurismi coronarici nel 43% dei casi, rispetto al 22% delle forme classiche ($p = 0,01$).

Il trattamento precoce (entro 10 giorni) con IVIG ha ridotto le complicanze cardiologiche dal 48% al 20,7%. Solo il 42% dei casi incompleti è stato trattato precocemente rispetto al 72% dei casi classici, a dimostrazione della difficoltà della diagnosi. Nessuno dei casi trattati precocemente ha avuto esiti permanenti all'ecocardiogramma.

Molto utile è l'applicazione dell'algoritmo diagnostico proposto dalle linee guida nazionali e internazionali. Il ritardo infatti della diagnosi, e quindi dell'inizio della terapia, porta ad una maggiore incidenza e/o gravità delle complicanze coronariche.

Introduzione

La malattia di Kawasaki (MK) è una vasculite sistemica acuta, che interessa prevalentemente i vasi di medio calibro e che colpisce in modo caratteristico i bambini nei primi anni di vita (l'80% dei casi si manifesta al di sotto dei 5 anni di età).

Il primo caso fu osservato nel 1961 dal pediatra Tomisaku Kawasaki¹, che intuì di essere di fronte ad una malattia "diversa" tanto che la cartella clinica del paziente fu da lui stesso archiviata con la sigla "G.O.K." (God only knows).

L'incidenza di MK nei bambini con età inferiore ai 5

Clinica Pediatrica II, Università di Milano; * U.O. Cardiologia, Servizio di Cardiologia Pediatrica Fondazione Ca' Granda IRCCS Milano

mariacristina.pietrogrande@unimi.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

anni varia da un massimo di circa 112 casi/100.000 in Giappone ² a circa 10 casi/100.000 bambini caucasici negli Stati Uniti ^{2,3}, con rapporto maschi/femmine 1,5/1 e con diversa stagionalità a seconda delle varie latitudini.

Pur essendo la sua eziologia ancora sconosciuta, si può con buona probabilità asserire che si tratta di una patologia immunomediata. Si ipotizza che uno o più agenti eziologici sconosciuti (forse un superantigene) possano, in soggetti geneticamente predisposti, indurre una massiccia attivazione del sistema immunitario e, attraverso vari meccanismi, portare all'insulto vascolare.

In particolare l'interessamento coronarico rappresenta la più temibile complicanza della malattia che attualmente, nei Paesi industrializzati, rappresenta la principale causa di cardiopatia acquisita in età pediatrica. La diagnosi è basata esclusivamente su criteri clinici ed è spesso difficoltosa, sia per la somiglianza con altre malattie esantematiche dell'infanzia, sia per la possibilità che la malattia assuma, oltre alla forma classica, una forma incompleta o atipica.

Scopo di questo articolo è focalizzare l'attenzione sulla sempre maggiore incidenza di forme incomplete/atipiche di MK, sulla frequenza e le caratteristiche delle complicanze cardiologiche e sull'importanza di una precoce terapia con immunoglobuline endovena (IVIG).

Vengono pertanto riportati i risultati di uno studio prospettico condotto su un'ampia casistica seguita presso la Clinica Pediatrica II dell'Università di Milano dal 1989 al 2010.

Le difficoltà diagnostiche

La diagnosi di MK si basa sull'aderenza ai criteri clinici formulati nel 1974 dallo stesso Kawasaki e che,

La malattia di Kawasaki è una vasculite sistemica acuta; pur essendo la sua eziologia ancora sconosciuta, probabilmente si tratta di una patologia immunomediata.

Tab. I. Malattia di Kawasaki: criteri clinici diagnostici.

Febbre da almeno 5 giorni accompagnata da almeno 4 dei seguenti segni/sintomi:

- Iperemia congiuntivale bilaterale
- Esantema multiforme
- Alterazioni oro-labiali (eritema oro-faringeo, iperemia, secchezza o fissurazione delle labbra, lingua "a fragola")
- Alterazioni delle estremità (eritema palmare e plantare, edema delle mani e dei piedi, desquamazione periungueale o generalizzata)
- Linfadenopatia latero cervicale (almeno un linfonodo di diametro $\geq 1,5$ cm)

Per porre diagnosi è necessaria la presenza di almeno 4 sintomi principali, oltre la febbre. Tuttavia il riscontro di un aneurisma coronarico all'ecografia o all'angiografia coronarica permette di porre la diagnosi di Malattia di Kawasaki anche in presenza di soli 3 sintomi principali.

con lievi modifiche apportate dal CDC (*Center for Disease Control*), persistono sostanzialmente invariati (Tab. I) ^{4,7}. Possono inoltre essere presenti altre manifestazioni cliniche a carico di molti organi e apparati (Tab. II).

Per formulare la diagnosi è necessaria la presenza della febbre e di almeno altri 4 criteri principali. Tuttavia quando si riscontra la presenza, all'ecocardiografia o all'angiografia, di interessamento coronarico sono sufficienti meno di 4 criteri principali associati alla febbre persistente per poter affermare che si tratta di MK ⁸.

Il primo sintomo della fase acuta è rappresentato dalla *febbre*, che è sempre elevata, spesso con punte massime superiori ai 40°C, remittente o continua, resistente ad antibiotici e ai dosaggi standard degli antipiretici più comuni.

Tab. II. Malattia di Kawasaki: altre manifestazioni cliniche.

- Apparato respiratorio: tosse, rinorrea, noduli ed infiltrati polmonari
- Apparato gastroenterico: diarrea, vomito, dolori addominali, addome acuto, interessamento epatico, idrope acuta della colecisti
- Apparato articolare: artralgie, artrite
- Sistema nervoso centrale: irritabilità, meningite asettica, ipocusia neurosensoriale, paresi del facciale periferica unilaterale transitoria
- Cute e annessi: solchi ungueali, eritema perineale con desquamazione precoce
- Apparato urinario: piuria sterile
- Apparato vascolare: fenomeno di Raynaud, gangrena periferica

L'*iperemia congiuntivale bilaterale* inizia pressoché contemporaneamente alla febbre o pochi giorni dopo, comunque entro la prima settimana.

Contemporaneamente alle alterazioni oculari compaiono le *alterazioni oro-labiali* con labbra secche, arrossate, sanguinanti e fissurate, iperemia oro-faringea, lingua "a fragola".

Le *alterazioni delle estremità* nella fase acuta sono costituite da edema ed eritema delle mani e dei piedi e nella fase subacuta da *desquamazione* periungueale, che si può estendere anche alla superficie palmare e plantare; i solchi ungueali di Beau possono comparire dopo 1-2 mesi.

Il *rash* ha aspetto polimorfo e in genere si apprezza entro 5 giorni dall'esordio della febbre e può assumere varie forme, mimando un esantema infettivo; è localizzato principalmente al tronco, all'area del pannolino ed al viso.

La *linfadenopatia* è la meno comune tra le manifestazioni cliniche principali. Se presente non è generalizzata, ma unilaterale e interessa di solito solo i linfonodi laterocervicali superficiali.

Per la diagnosi è importante conoscere non solo il quadro clinico, ma anche il tempo di esordio e il decorso dei vari sintomi. Mentre rash, iperemia congiuntivale e alterazioni oro-labiali sono presenti nei primi giorni di febbre, le alterazioni delle estremità sono caratterizzate nella fase acuta da edema ed eritema, generalmente fugaci, mentre la disepitelizzazione compare nella fase subacuta, troppo tardi per essere utile per una diagnosi precoce.

Le *complicanze cardiologiche* come la miocardite e la pericardite possono essere precoci, ma sicuramente è più frequente il coinvolgimento coronarico con la formazione di aneurismi nella fase subacuta: gli aneurismi giganti possono andare incontro a rottura o trombosi, causando infarto miocardico acuto. I principali fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze cardio-vascolari sono il sesso maschile, l'età inferiore a 1 anno e la febbre di durata superiore a 14 giorni. Non esistono dati di laboratorio specifici per la MK. L'incremento della velocità di eritrosedimentazione (VES) è costante (> 70 alla prima ora) e può essere utile nel differenziare la MK da altre forme virali e da reazioni a farmaci. Si associa un innalzamento di altri indici di flogosi, come quello dalla proteina C reattiva (PCR), già presente all'esordio della febbre e riscontrabile anche nella fase subacuta. Dal momento che vi può essere una discrepanza nell'innalzamento di questi due parametri è sempre necessario valutarli

entrambi. Il conteggio piastrinico, ai limiti della norma nella prima settimana, presenta un graduale incremento fino a raggiungere valori superiori a 500.000/mm³ tra il settimo e il decimo giorno e un picco tra il quindicesimo e il venticinquesimo giorno (si possono osservare valori > 1.000.000/mm³ nei pazienti non trattati). Inoltre possono essere presenti anemia, aumento delle transaminasi, ipoalbuminemia, iponatremia e piuria sterile.

I sintomi cardine secondo l'originale descrizione di Kawasaki o secondo le linee guida statunitensi, utilizzati per far diagnosi, non sono molto specifici poiché le caratteristiche cliniche della MK sono condivise, soprattutto nella prima fase della malattia, da numerose altre patologie dell'età pediatrica che possono pertanto mimarla⁷. Prime fra tutte entrano in diagnosi differenziale esantemi infantili come la scarlattina, il morbillo, la rosolia o malattie autoimmuni come la sindrome di Stevens-Johnson o la forma sistemica della Artrite Idiopatica Giovanile.

Barone et al.⁹ hanno anche sottolineato la difficoltà di distinguere la MK, in particolare nei casi a presentazione incompleta, da infezioni dovute ad Adenovirus poiché alcuni sintomi possono essere comuni alle due malattie (congiuntivite e faringite) e vi può essere innalzamento della VES anche nell'infezione da Adenovirus.

Quindi la diagnosi di MK è difficile perché non vi sono caratteristiche cliniche patognomoniche, non vi sono test diagnostici specifici ed è sempre più frequente la segnalazione di casi atipici o incompleti; Kawasaki stesso aveva segnalato che 5 dei primi 50 casi non soddisfacevano tutti i criteri clinici¹.

Nel 1999 sono stati pubblicati i risultati di uno studio condotto da Witt et al.¹⁰ nel periodo 1991-1997 su 127 bambini affetti da MK che evidenziavano che nel 36% dei casi non venivano soddisfatti i criteri clinici della *American Heart Association* (AHA). Inoltre i pazienti con sintomatologia clinica incompleta presentavano un'incidenza di aneurismi coronarici del 20% rispetto al 7% dei casi classici, con differenza statisticamente significativa.

Forme incomplete di MK sono un problema particolarmente rilevante in bambini di età inferiore ad 1 anno, notoriamente più a rischio di sviluppare aneurismi coronarici¹¹; molte diagnosi vengono poste soltanto a seguito del riscontro ecocardiografico o autoptico di aneurismi coronarici.

La diagnosi di forme incomplete è sicuramente facilitata dagli studi ecocardiografici; infatti, nonostante la

formazione di aneurismi coronarici sia rara prima del 10° giorno di malattia, il riscontro di ecorifrangenza (spiccata luminosità perivasale) o di ectasia possono rappresentare i primi segni di arterite coronarica. È da ricordare inoltre che una diminuita funzione ventricolare sinistra, una minima insufficienza valvolare (prevalentemente della valvola mitralica) o un versamento pericardico possono essere un riscontro ecocardiografico durante la fase acuta ^{7 11}.

Non essendo disponibile alcun test diagnostico specifico ed essendo le linee guida non sempre sufficienti ad individuare forme incomplete, un comitato di esperti (*Comitee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics*) si è riunito nel 2004 per rivedere le linee guida ⁷. Il comitato ha quindi proposto un algoritmo che possa aiutare il clinico di fronte ad un lattante febbrile a decidere se sottoporlo ad esame ecocardiografico ed eventuale terapia con immunoglobuline endovena nel sospetto di MK ⁷.

Oltre a forme incomplete vi sono anche casi definiti "atipici" in cui all'esordio le manifestazioni cliniche principali possono mancare o essere poco evidenti e invece prevalere interessamento di altri organi o apparati che possono manifestarsi con rinorrea, tosse, infiltrati polmonari, dolori addominali, vomito, diarrea, idrope della colecisti, dolore e tumefazione articolare, coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Occasionalmente una delle caratteristiche cliniche prevale sulle altre, tanto che una diagnosi alternativa sembra più probabile ¹²⁻¹⁸.

Nei casi incompleti o atipici la diagnosi viene quindi spesso ritardata o addirittura posta solo dopo la comparsa delle complicanze coronariche, troppo tardi per una terapia efficace.

L'interessamento coronarico è la più temibile complicanza della malattia. La miocardite e la pericardite possono essere precoci, ma sicuramente è più frequente la formazione di aneurismi nella fase subacuta.

Nella diagnosi differenziale vi sono esantemi infantili come scarlattina, morbillo, rosolia o malattie autoimmuni come la sindrome di Stevens-Johnson o la forma sistemica della Artrite Idiopatica Giovanile.

La terapia

A partire dal lavoro di Furusho et al. ¹⁹ del 1984 e dai successivi trials clinici multicentrici condotti negli Stati Uniti ^{20,21}, l'impiego dell'associazione di IVIG ad alte dosi e di acido acetilsalicilico (ASA) è divenuto il protocollo terapeutico standard della MK in fase acuta ⁷.

L'effetto antiinfiammatorio si realizza con alte dosi (80-100 mg/kg/die) di ASA, che presenta tuttavia lo svantaggio di un'azione aggregante piastrinica con conseguente maggior rischio trombotico. Le basse dosi (3-5 mg/Kg/die) di ASA invece inibiscono la formazione di trombassano A2 che favorisce l'aggregazione piastrinica e nello stesso tempo consentono la sintesi di prostaciclina, che ha azione di blocco. Per tale motivo la terapia con ASA ad alte dosi viene limitata alla fase acuta fintanto che persiste la temperatura febbrile o al massimo alle prime due settimane. La dose viene successivamente ridotta e può essere sospesa dopo 6-8 settimane se non vi è evidenza ecocardiografica di compromissione coronarica. Nel caso di bambini con persistente compromissione coronarica può essere necessario proseguire la terapia per un tempo indefinito.

Il trattamento con IVIG ad alte dosi, impiegato in molte malattie autoimmuni e infiammatorie sistemiche, si è dimostrato in grado di ridurre le complicanze coronariche, diminuendo l'attivazione del sistema immunitario e la produzione di citochine alla base del processo vasculitico.

Molteplici sono i meccanismi d'azione che sono stati ipotizzati (Tab. III) ²² e probabilmente ancora non del tutto conosciuti. Recente è l'evidenza che le IVIG sarebbero in grado di ridurre lo stress ossidativo vascolare nei pazienti con MK ²³.

Tab. III. Possibili meccanismi d'azione delle IVIG nella Malattia di Kawasaki (da Galeotti et al., 2010 22 mod.).

- Blocco del recettore Fc
- Neutralizzazione di superantigeni batterici o di altri agenti eziologici
- Soppressione della sintesi di anticorpi
- Aumento dell'attività delle cellule T-suppressor
- Riduzione della produzione di citochine infiammatorie
- Inibizione dell'attivazione delle cellule endoteliali indotta da citochine
- Riduzione della produzione di NO da parte dei neutrofili
- Modulazione delle funzioni delle cellule endoteliali
- Inibizione anti-idiotipica degli anticorpi anti-endotelio
- Effetto anti-NGF (*Nerve Growth Factor*)
- Inibizione dell'adesione cellulare

Le IVIG oltre a correggere molte delle anomalie immunologiche presenti all'esordio, sono in grado di agire sulle manifestazioni cliniche della malattia, sia alleviando i sintomi della fase acuta, sia diminuendo drasticamente l'incidenza delle complicanze cardiovascolari.

Due meta-analisi^{24 25} hanno dimostrato una maggior efficacia della dose unica di 2 gr/kg rispetto alla dose classica di 400 mg/kg/die per 4-5 giorni nel normalizzare la febbre e gli indici infiammatori e nel prevenire le complicanze cardiovascolari.

Riguardo allo schema di trattamento, vi è unanimità nel ritenere che la terapia debba essere iniziata entro il 10° giorno dall'esordio; la massima efficacia è stata riscontrata in trattamenti iniziati entro il 7° giorno²⁶. Yanagawa et al.²⁷ hanno dimostrato che i pazienti in cui il trattamento è stato effettuato tra il 6° e l'8° giorno di malattia mostrano il tasso più basso di complicanze cardiache, inferiore anche a quello dei casi trattati ancor più precocemente, che spesso necessitano di una seconda dose di IVIG²⁸. Uno studio di Zhang et al.²⁹ invece ha mostrato che i pazienti che ricevono trattamento con IVIG entro 6 giorni dalla comparsa dei sintomi hanno un minor rischio di sviluppare complicanze cardiache rispetto ai pazienti che vengono trattati dopo il 6° giorno.

Poiché è noto che gli aneurismi coronarici possono svilupparsi fino a 6-8 settimane dopo l'inizio della malattia, molti raccomandano l'uso del trattamento immunoglobulinico anche nei pazienti in cui la diagnosi è stata posta tardivamente, nel caso in cui si rilevino i segni di infiammazione in corso (febbre, aumento degli indici infiammatori tipici della fase acuta)⁷.

L'uso di corticosteroidi è stato oggetto di numerose controversie. Impiegati fin dall'inizio per il loro ef-

fetto antiinfiammatorio e immunosoppressore, sono stati successivamente proscritti per gli effetti avversi del cortisone che potrebbe favorire la formazione di aneurismi coronarici e trombi. I corticosteroidi, infatti, distruggendo i fibroblasti, inibiscono la proliferazione dell'intima, che favorisce la regressione spontanea degli aneurismi, e inoltre stimolano il midollo aumentando la trombocitosi. Kato et al.³⁰ hanno dimostrato un'incidenza elevata di aneurismi coronarici (65%) nel gruppo trattato con prednisolone in monoterapia, che ha indotto i ricercatori a concludere che gli steroidi possano addirittura esacerbare il danno coronarico. Sundel et al.³¹ hanno pubblicato i risultati di un piccolo trial randomizzato in cui hanno confrontato pazienti trattati con lo schema terapeutico classico con altri in cui è stato associato un bolo di metilprednisolone alla dose di 30 mg/kg. Nei pazienti che hanno ricevuto anche steroidi si è assistito a riduzione della durata della febbre, riduzione dei giorni di ospedalizzazione e valori di VES e PCR inferiori a distanza di 6 settimane dall'esordio febbrile, mentre non vi è stata differenza significativa nell'incidenza di compromissione coronarica.

Al momento attuale non è quindi ben definito il ruolo degli steroidi nel trattamento iniziale della malattia di Kawasaki e ciò non potrà essere chiarito finché non verranno intrapresi studi clinici prospettici controllati. Il 10-15% dei bambini sottoposti a terapia con IVIG ad alte dosi (2 g/kg) associata ad ASA a dosaggio antiinfiammatorio presenta persistenza o ripresa dell'iperpiressia dopo 36 ore dalla fine della prima somministrazione di IVIG. Dal momento che diversi studi hanno documentato un maggior rischio di sviluppare aneurismi coronarici nei bambini che non hanno risposto alla prima dose di IVIG³², in questi pazienti è raccomandata un'ulteriore infusione di IVIG alla dose di 2 g/kg.

L'impiego dell'associazione di IVIG ad alte dosi e di acido acetilsalicilico (ASA) è divenuto il protocollo terapeutico standard della MK in fase acuta.

Nel caso di insuccesso anche dopo tale dose, si può somministrare un terzo ciclo di IVIG o in alternativa corticosteroidi (30 mg/kg/die metilprednisolone in boli per 1-3 giorni) ³³⁻³⁵.

Casistica personale

Riferiamo ora la nostra esperienza personale focalizzando l'attenzione sulle forme incomplete/atipiche e sulla frequenza e le caratteristiche delle complicanze cardiologiche, anche in relazione alla terapia eseguita.

Lo studio prospettico, effettuato nell'arco di oltre 20 anni, comprende 208 bambini, 132 maschi e 76 femmine (M/F = 1,74) con età media di $30 \pm 24,76$ mesi (range 1,7-149,5 mesi); 189/208 (90,8%) avevano età inferiore ai 5 anni e 49/208 (23,5%) inferiore a 12 mesi.

In base ai criteri clinici sono stati individuati due gruppi di pazienti: 175/208 (84%) con quadro classico (aderenza a 5 o 4 criteri clinici), 33/208 (15,8%) con quadro incompleto (aderenza a 3 o meno di 3 criteri). La dimensione delle coronarie è stata valutata mediante l'uso di percentili; le alterazioni coronariche sono state divise in ectasie (dilatazioni tra 2 e 3 DS) ed aneurismi (dilatazioni > 3DS).

Ectasie transitorie delle coronarie sono state documentate in 12/208 (6%). Gli aneurismi coronarici sono stati documentati in 53/208 bambini (25%) di cui 42 maschi e 11 femmine (M/F = 3,8), con età media inferiore a quella dei bambini senza aneurismi ($26,2 \pm 24,1$ vs. $31,3 \pm 24,9$ mesi). Aneurismi coronarici sono stati riscontrati nel 22% (39/175) delle forme classiche e nel 43% (14/33) delle forme incomplete ($p = 0,001$) (Fig. 1).

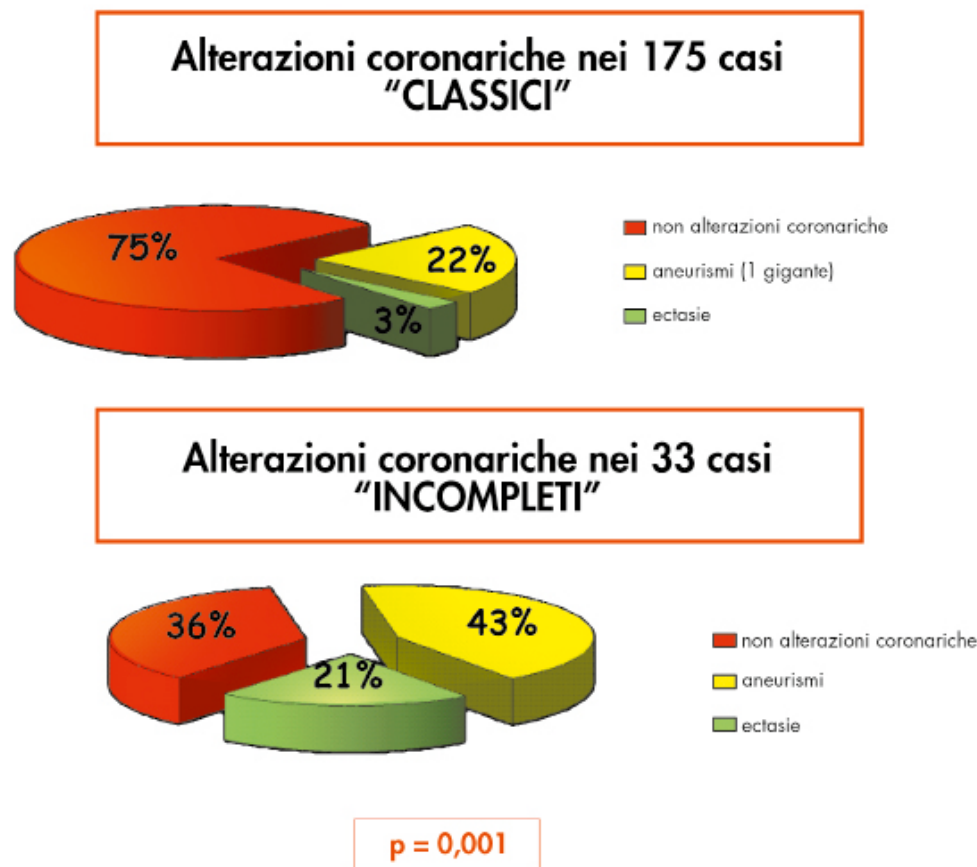


Fig. 1. Alterazioni coronariche nella M. di Kawasaki: confronto tra i casi classici e i casi incompleti.

Terapia con IVIG è stata effettuata in 177/208 pazienti (85%). Gli aneurismi sono comparsi in 38/177 dei pazienti trattati (21%).

Dei 140 pazienti trattati precocemente (entro il 10° giorno dall' esordio) 29 (20,7%) hanno presentato aneurismi: 22 piccoli (16%), 7 medi (5%).

Dei 37 pazienti trattati tardivamente (dopo il 10° giorno dall'esordio) 9 (24%) hanno presentato aneurismi: 7 piccoli (19%) e 2 medi (5%).

L'incidenza è stata circa doppia ($15/31 = 48\%$) nei bambini non trattati ($p = 0,001$) (Fig. 2). In quest'ultimo gruppo di 31 pazienti gli aneurismi sono stati 5 piccoli (16%), 9 medi (29%) e 1 gigante (3%).

I pazienti con forma classica sono stati trattati precocemente nel 72% dei casi, mentre i casi incompleti solo nel 42%, questo a dimostrazione della difficoltà di una diagnosi precoce.

Nel follow-up dei pazienti si è osservato che le ectasie sono regredite completamente; gli aneurismi piccoli sono regrediti nel 91,2%, i medi nel 61,1% e i giganti in nessun caso.

La normalizzazione degli aneurismi si è verificata in tutti i pazienti che erano stati trattati precocemente: nessuno di questi ha avuto infatti esiti permanenti all'ecocardiogramma (Fig. 3).

Conclusioni

La difficoltà di una diagnosi precoce, soprattutto nei casi incompleti o atipici, è responsabile spesso di un ritardo nell'inizio della terapia e quindi di una maggiore incidenza e/o gravità delle complicanze coronariche.

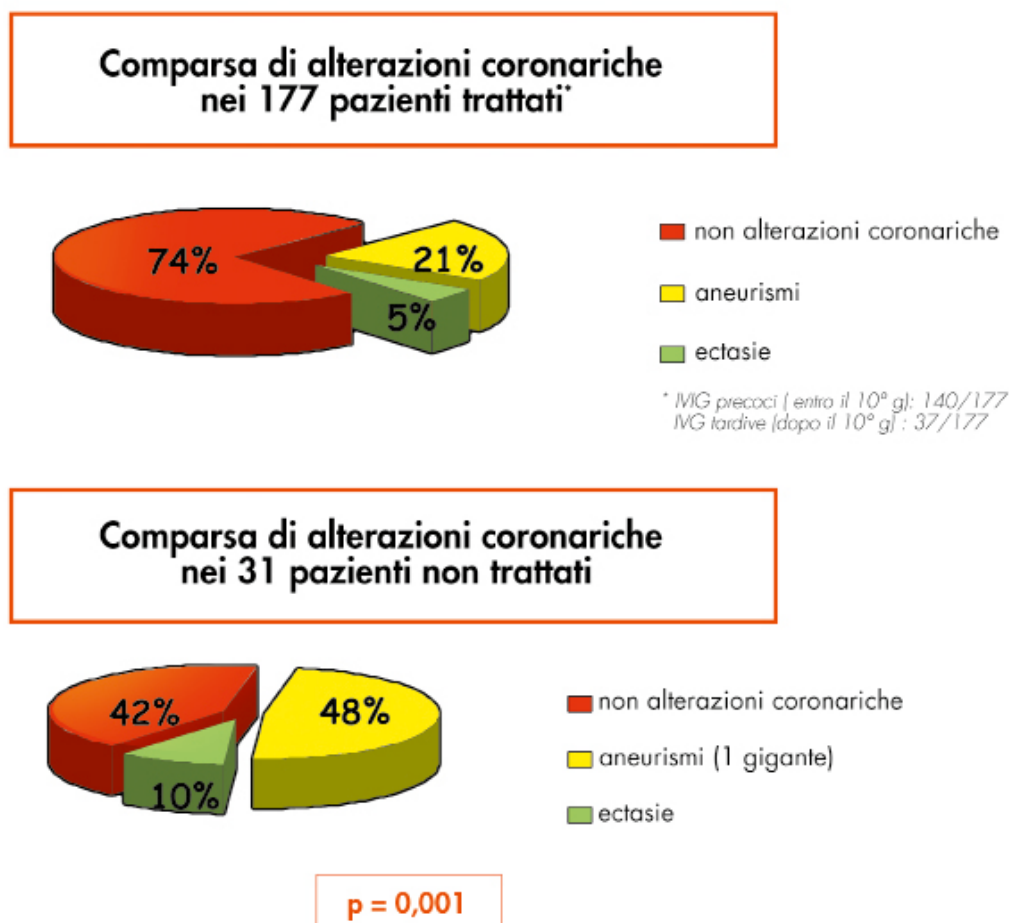


Fig. 2. Alterazioni coronariche nella M. di Kawasaki: confronto tra i pazienti trattati e i pazienti non trattati.

Follow-up degli aneurismi coronarici in 50 pazienti

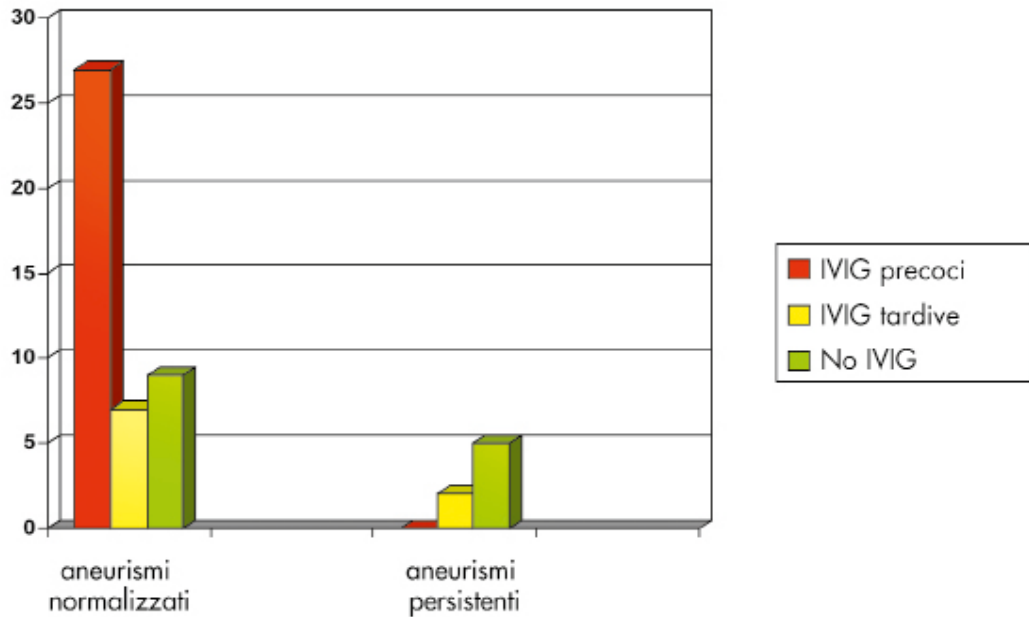


Fig. 3. Follow-up degli aneurismi coronarici: normalizzazione o persistenza in relazione alla terapia precoce o tardiva con immunoglobuline e.v. o al mancato trattamento.

L'algoritmo proposto nel 2004 dall'AHA ⁷ e riproposto anche dalle Linee Guida italiane ³⁶ è sicuramente un valido aiuto per la valutazione dei casi sospetti che non soddisfino i criteri clinici per la diagnosi. La presenza di febbre da più di 5 giorni associata a 2 o 3 criteri diagnostici o la sola presenza di febbre da più di 7 giorni, senza altra causa, in un lattante deve indurre a eseguire esami di laboratorio. In presenza di indici di flogosi elevati è indicata una osservazione clinica attenta e ripetute valutazioni cardiologiche fino alla conferma diagnostica.

L'applicazione di questo algoritmo in uno studio multicentrico ³⁷ ha portato ad un aumento delle diagnosi soprattutto delle forme incomplete. Inoltre l'analisi retrospettiva di circa 200 pazienti (30% con forme incomplete) ha dimostrato che 53 delle 58 forme incomplete sarebbero state eleggibili per entrare nell'algoritmo e

tutte sarebbero state trattate con IVIG, dimostrando pertanto l'utilità dell'applicazione dell'algoritmo ³⁸.

Di fronte ad una febbre persistente, senza altre cause dimostrabili, con indici infiammatori elevati, in un bambino al di sotto dei 5 anni di età, ma soprattutto se lattante, bisognerebbe sempre pensare alla diagnosi di MK e richiedere una valutazione cardiologica. Ma cosa fare se questa è negativa?

In base alla nostra lunga esperienza la risposta è che, se il dubbio c'è, è preferibile trattare.

Alcuni anni fa in un lattante con febbre persistente e lieve edema (senza eritema) delle mani e dei piedi, attribuito all'ipoalbuminemia, abbiamo effettuato almeno 3 o 4 valutazioni cardiologiche, nel sospetto di MK, fino al riscontro di aneurismi multipli a corona di rosario. Un trattamento con IVIG al primo sospetto avrebbe evitato questa grave complicanza.

I nostri dati dimostrano infatti che il trattamento precoce riduce la formazione di aneurismi, ma soprattutto la gravità, dal momento che nessun paziente, trattato entro il 10° giorno, ha presentato esiti permanenti. Quindi siamo perfettamente d'accordo con Anne Rowley³⁹ che nel suo lavoro del 2002 sui casi incompleti conclude che "... overdiagnosis seems less harmful than underdiagnosis as children continue to experience severe morbidity and even mortality following unrecognized KD".

Bibliografia

- 1 Kawasaki T. *Acute febrile mucocutaneous syndrome with specific desquamation of the fingers and toes in children: clinical observation of 50 cases*. Jpn J Allerg 1967;16:178-222.
- 2 Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. *Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan*. Pediatrics 2001;107:e33.
- 3 Holman RC, Curns AT, Belay ED, et al. *Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000*. Pediatrics 2003;111:495-501.
- 4 Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, et al. *A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan*. Pediatrics 1974;54:271-6.
- 5 Rauch AM, Hurwitz ES. *Center for Disease Control (CDC): a case definition for Kawasaki disease*. Pediatr Infect Dis 1985;4:702.
- 6 Japan Kawasaki Disease Research Committee. *Diagnostic guidelines of Kawasaki Disease (4th revision)*. Tokyo: Kawasaki Disease Research Committee, 1984.
- 7 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;110:2747-71.
- 8 AHA Scientific Statement. *Diagnostic Guidelines for KD*. Circulation 2001;103:335-6.
- 9 Barone SR, Pontrelli LR, Krilov LR. *Differentiating Adenoviral Infection from Kawasaki Disease*. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:453-6.
- 10 Witt MT, Minich LLA, Bohnsack JF, et al. *Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria*. Pediatrics 1999;104:e10.
- 11 Shulman ST, Rowley AH. *Advances in Kawasaki disease*. Eur J Pediatr 2004;163:285-91.
- 12 Mele T, Evans M. *Intestinal obstruction as a complication of Kawasaki disease*. J Pediatr Surg 1996;31:985-6.
- 13 Chung CJ, Rayder S, Meyers W, et al. *Kawasaki disease presenting as focal colitis*. Pediatr Radiol 1996;26:455-7.
- 14 Kim Stamos J, Corydon K, Donaldson J, et al. *Lymphadenitis as the dominant presentation of Kawasaki disease*. Pediatrics 1994;93:525-8.
- 15 Uziel Y, Hashkes PJ, Kassem E, et al. *"Unresolving pneumonia" as the main manifestation of atypical Kawasaki disease*. Arch Dis Child 2003;88:940-2.
- 16 D'Souza S, Khubchandani RP, Shetty AK. *Kawasaki Disease presenting with hemorrhagic pleural effusion*. J Tropical Pediatrics 2006;52:299-301.
- 17 Homicz MR, Carvalho D, Kearns DB, et al. *An atypical presentation of Kawasaki disease resembling a retropharyngeal abscess*. Int J Pediatr Otolaryngol 2000;54:45-9.
- 18 Wright H, Waddington C, Geddes J, et al. *Facial nerve palsy complicating Kawasaki Disease*. Pediatrics 2008;122:e783-e5.
- 19 Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. *High-dose intravenous gammaglobulin therapy for Kawasaki disease*. Lancet 1984;2:1055-8.
- 20 Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. *The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin*. N Engl J Med 1986;315:341-7.
- 21 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;324:1633-9.
- 22 Galeotti C, Bayry J, Kone-Paut I, et al. *Kawasaki disease: Aetiopathogenesis and therapeutic utility of intravenous immunoglobulin*. Autoimmunity Reviews 2010;9:441-8.
- 23 Takatsuki S, Ito Y, Takeuchi D, et al. *IVIG reduced vascular oxidative stress in patients with Kawasaki disease*. Circ J 2009;73:1315-8.
- 24 Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, et al. *The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki Disease: a meta-analysis on the efficacy of Aspirin and Immunoglobulin Treatment*. Pediatrics 1995;96:1057-61.
- 25 Terai M, Shulman ST. *Prevalence of coronary artery*

- abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gammaglobulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:888-93.
- 26 Muta H, Ishii M, Egami K, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004;144:496-9.
 - 27 Yanagawa H, Nakamura Y, Sakata K. Use of intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease: effects on cardiac sequelae. *Pediatr Cardiol* 1997;18:10-23.
 - 28 Fong NC, Hui YW, Li CK, et al. Evaluation of the efficacy of treatment of Kawasaki disease before day 5 of illness. *Pediatr Cardiol* 2004;25:31-4.
 - 29 Zhang T, Yanagawa H, Oki I, et al. Factors relating to the cardiac sequelae of Kawasaki disease one month after initial onset. *Acta Paediatr* 2002;91:517-20.
 - 30 Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979;63:175-9.
 - 31 Sundel RB, Baker AL, Fulton DR, et al. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr* 2003;142:611-6.
 - 32 Newburger JC. Kawasaki disease: who is at risk? *J Pediatr* 2000;137:149-52.
 - 33 Freeman AF, Shulman ST. Refractory Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:463-4.
 - 34 Wright DA, Newburger JC, Baker A, et al. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996;123:146-9.
 - 35 Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, et al. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis* 1998;17:1144-8.
 - 36 Marchesi A, Pongiglione G, Rimini A, et al. *Malattia di Kawasaki: Linee Guida italiane*. Prospettive in *Pediatria* 2008;38:266-83.
 - 37 Heuclin T, Dubos F, Hue V, et al. Increased detection rate of Kawasaki Disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography. *J Pediatrics* 2009;155:695-9.
 - 38 Yellen ES, Gauvreau K, SCD, et al. Performance of 2004 American Heart Association. Recommendations for Treatment of Kawasaki Disease. *Pediatrics* 2010;125(2):e234-e241.
 - 39 Rowley AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:563-5.