

HA ANCORA UN RUOLO L'USO DELL'ASPIRINA NELLA MALATTIA DI KAWASAKI E, SE SÌ, A QUALE DOSAGGIO?

Federico Marchetti, Lorenzo Mambelli, Sara Pusceddu

UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

Indirizzo per corrispondenza: federico.marchetti@ausl.ra.it

Abbiamo recentemente riportato e commentato su *Medico e Bambino* le raccomandazioni inglesi sulla diagnosi e terapia della malattia di Kawasaki (MK), che indicano, in merito all'uso dell'acido acetilsalicilico (aspirina), un dosaggio, nella fase acuta della malattia, pari a 30-50 mg/kg/die^{1,2}. Questa raccomandazione è in contrasto con le linee guida (LG) in uso negli Stati Uniti formalizzate dall'*American Heart Association* (e riportate anche nel *Nelson*) che raccomandano una dose doppia, pari al convenzionale 80-100 mg/kg/die.

Un'interessante lettera pubblicata recentemente su *Arch Dis Child*³ da parte degli estensori delle raccomandazioni inglesi sulla MK cerca di spiegare il motivo per cui sarebbe preferibile utilizzare una dose più bassa di aspirina. Cercheremo di riassumere e commentare queste motivazioni.

Una dose di 30-50 mg/kg/die è utilizzata in Giappone⁴⁻⁸ e, in Inghilterra, è in uso dal 2002^{2,9}. Le motivazioni stanno nel fatto che la dose più bassa di aspirina è ugualmente efficace e può essere associata a una minore tossicità^{4,6,10}. Non sono disponibili inoltre studi che abbiano dimostrato una differenza razziale nel metabolismo dell'aspirina che ne possa giustificare un diverso effetto antinfiammatorio. Terai e Shulman¹⁰ nella loro metanalisi hanno evidenziato che esiste una chiara correlazione tra la dose delle immunoglobuline (IVIG) e lo sviluppo degli aneurismi coronarici (CAA), ma non con la dose di aspirina utilizzata.

Inoltre, diversi studi più recenti sostengono che una dose elevata di aspirina non sarebbe necessaria nella fase acuta della MK¹¹⁻¹³. Lee e coll.¹² hanno comparato due gruppi di pazienti coreani con MK: uno trattato con IVIG senza l'uso concomitante dell'aspirina, l'altro con le IVIG in associazione all'aspirina ad alte dosi. Il gruppo trattato con alte dosi ha una minore durata della febbre ma non sarebbero influenzati la risposta alle IVIG e lo sviluppo di CAA. Nello studio americano, Saulsbury¹¹ ha comparato la dose alta di aspirina (80-100 mg/kg/die) con una dose antiaggregante di 3-5 mg/kg/die e non ha dimostrato una

differenza in termini di riduzione della febbre e sviluppo di CAA.

Gli studi riportati non tengono inoltre in considerazione l'indicazione al possibile uso dello steroide (prednisone o metilprednisolone, alla dose di 2 mg/kg/die) nella MK che, in determinate situazioni di *score* clinico severo, andrebbe già da subito previsto in associazione con le IVIG, in quanto verosimilmente in grado di ridurre la frequenza dei CAA (e di altre complicanze) rispetto al solo utilizzo delle IVIG^{1,2,13,14}. In questi casi l'uso concomitante dello steroide e dell'aspirina ad alte dosi aumenterebbe il rischio di severe emorragie gastrointestinali¹⁵, oltre a non trovare alcun razionale nel prevedere un utilizzo "massimale" di una terapia antinfiammatoria che preveda lo steroide e alte dosi di aspirina.

In altre parole non sappiamo, alla luce delle correnti evidenze, quale possa essere il ruolo dell'aspirina nel trattamento della MK nella fase acuta della malattia: non sembra prevenire le complicanze, non sembra essere dimostrato che possa, con sicurezza, ridurre la frequenza dei bambini che ricorrono alla seconda dose di IVIG per non completa risposta.

Pur in assenza di chiare evidenze, al momento, deve esistere una regola di buon senso che ci consenta di proporre, nei casi di MK in cui si utilizzi lo steroide (sempre in associazione con le IVIG), un uso dell'aspirina a un dosaggio iniziale pari a 30-50 mg/kg/die, passando rapidamente in presenza di una risposta clinica (prima ancora che di risoluzione degli indici di flogosi) al dosaggio antiaggregante di 3-5 mg/kg da fare per 6-8 settimane, sino a quando non si dimostrerà con sicurezza l'assenza di CAA². E non è irragionevole pensare che, per le ragioni dette, nei casi in cui si utilizzi il cortisone, l'aspirina possa essere prescritta già da subito a dosaggio antiaggregante. Nei casi di MK in cui si decida di non usare lo steroide in prima istanza crediamo che il dosaggio dell'aspirina debba essere pari a 30-50 mg/kg (in conformità con la pratica corrente in Giappone e Inghilterra) da utilizzare

sino alla normalizzazione degli indici di flogosi, per poi passare al dosaggio antiaggregante.

Crediamo che anche in Italia si possa arrivare rapidamente a ridefinire le LG sulla MK¹⁶ che tengano in considerazione delle novità che sono emerse recentemente sulla efficacia e sicurezza della terapia steroidea nei casi a maggiore rischio di sviluppare CAA¹⁴ e anche della ridefinizione della terapia con aspirina che, ad alti dosaggi e per periodi prolungati, non risulta essere più efficace rispetto a una dose di 30-50 mg/kg/die e non è esente da potenziali e gravi rischi^{15,17}.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Murgia V. Sindrome di Kawasaki: l'uso dei corticosteroidi alla luce delle evidenze. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2014;17(3).
- [2] Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2014;99:74-83.
- [3] Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein N, Brogan PA. Aspirin dose for treatment of Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2014 Nov 25 [Epub ahead of print].
- [4] Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012;379:1613-20.
- [5] 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.
- [6] Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr* 2006;149:336-41.
- [7] Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:1731-8.
- [8] Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al.; Pediatric Heart Network Investigators. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356:663-75.
- [9] Brogan PA, Bose A, Burgner D, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002;86:286-90.
- [10] Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:888-93.
- [11] Saulsbury FT. Comparison of high-dose and low-dose aspirin plus intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 2002;41:597-601.
- [12] Lee G, Lee SE, Hong YM, et al. Is high-dose aspirin necessary in the acute phase of Kawasaki disease? *Korean Circ J* 2013;43:182-6.
- [13] Taddio A. La sindrome di Kawasaki: ancora una sfida? *Medico e Bambino* 2013;32:367.
- [14] Marchetti F. La fine della questione sull'uso del cortisone nella malattia di Kawasaki? *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2014;17(3).
- [15] Matsubara T, Mason W, Kashani IA, Kligerman M, Burns JC. Gastrointestinal hemorrhage complicating aspirin therapy in acute Kawasaki disease. *J Pediatr* 1996;128:701-3.
- [16] Marchesi A, Pongiglione G, Rimini A, Longhi R, Villani A. Malattia di Kawasaki: linee guida italiane. *Prospettive in Pediatria* 2008;38(152):266-83.
- [17] Pinsky PF, Hurwitz ES, Schonberger LB, Gunn WJ. Reye's syndrome and aspirin: evidence for a dose-response effect. *JAMA* 1988;260:657-61.