

## **LA FINE DELLA QUESTIONE SULL'USO DEL CORTISONE NELLA MALATTIA DI KAWASAKI?**

Federico Marchetti

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

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

La “querelle” sull’uso del cortisone nella malattia di Kawasaki (MK) è forse nota alla maggioranza dei lettori di Medico e Bambino. Per lungo tempo i corticosteroidi sono stati addirittura considerati come a rischio di favorire lo sviluppo degli aneurismi coronarici; poi, per diversi anni, il loro utilizzo è risultato essere molto controverso e raccomandato solo in caso di fallimento della terapia con immunoglobuline endovena (IVIG). Da qualche anno, anche se ancora timidamente, se ne propone l’utilizzo da subito (in associazione alle IVIG) per i casi che presentano determinati fattori di rischio di non risposta alle IVIG (e quindi a maggiore rischio di sviluppo di aneurismi coronarici) e/o con un quadro clinico severo (di interessamento sistemico) all’inizio della malattia.

### **LA STORIA DEL CORTISONE NELLA MALATTIA DI KAWASAKI SULLE PAGINE DI *MEDICO E BAMBINO***

È interessante riproporre questa lunga controversia sul cortisone nella MK, rileggendo, in estrema sintesi, alcuni dei diversi contributi che sono stati pubblicati sulle pagine di Medico e Bambino negli ultimi 30 anni.

La prima volta della MK su *Medico e Bambino* risale al 1985<sup>1</sup>. Si trattava di un lavoro in qualche modo storico, il primo a riportare una casistica omogenea italiana, raccolta in tutte le pediatrie del Friuli Venezia Giulia nel biennio 1981-’82. Nessuno dei casi descritti era stato trattato con IVIG (la prima segnalazione di una loro possibile efficacia è del 1984). Alla fine del lavoro viene suggerito un protocollo terapeutico che prevedeva le IVIG “nei casi più gravi”, associate a una dose antiaggregante (3-5 mg/kg) di acido acetilsalicilico (ASA). Veniva anche raccomandato di non utilizzare mai il cortisone in ragione di un possibile effetto peggiorativo sul rischio di aneurismi coronarici.

Nel 2002, in un articolo di revisione delle evidenze disponibili sulla MK<sup>2</sup>, si parla per la prima volta del possibile uso del cortisone in casi estremamente selezionati. Gli Autori scrivevano: “Esiste, infine, un piccolo gruppo

di pazienti che non risponde neanche a multipli trattamenti con immunoglobuline, e che presenta una progressione delle lesioni delle arterie coronariche; per questi pazienti non è ancora chiaro quale sia il trattamento ottimale. Recentemente l’interesse si è, in particolare, focalizzato sugli steroidi che rappresentano, com’è noto, il principale trattamento di molte forme di vasculiti... Le evidenze scientifiche sono, al riguardo, contrastanti. Infatti alcuni Autori suggeriscono cautela nell’utilizzazione degli steroidi sia per gli eventuali effetti dannosi sull’evoluzione della malattia sia per la possibilità che i cortisonici potrebbero aggravare un processo infettivo sottostante alla malattia. Le remore maggiori derivano da non recenti esperienze condotte con prednisolone in epoca precedente l’uso delle IVIG quale trattamento di scelta per la MK. Un’alta incidenza di aneurismi coronarici (65%) nei pazienti trattati con prednisolone ha fatto concludere agli Autori che la terapia cortisonica fosse controindicata nei pazienti affetti da MK. Tuttavia questi risultati si riferivano a casi trattati solo con cortisonici e non in associazione ad ASA. Migliori risultati sono stati recentemente ottenuti con ASA e cortisonici. Wright e collaboratori hanno riportato il successo del trattamento con steroidi in quattro pazienti con MK resistente alle IVIG, utilizzando alte dosi ev di metilprednisolone (30 mg/kg) per 1-3 giorni<sup>3</sup>. In conclusione, il ruolo degli steroidi nel trattamento della MK non potrà essere definito fino a quando non saranno portati a termine studi clinici controllati di tipo prospettico. Attualmente appare consigliabile riservare il trattamento steroideo a una piccola minoranza di pazienti che presentano una malattia progressiva nonostante la terapia convenzionale”. Dodici anni fa quindi il cortisone rappresentava un’arma terapeutica che poteva essere prevista solo per i casi di MK che non avevano risposto neppure alla seconda dose di IVIG.

Nel 2005 Giorgio Bartolozzi sulle pagine elettroniche di *Medico e Bambino*<sup>4</sup> nella rubrica “Appunti di terapia” riportava i risultati del primo lavoro di metanalisi degli studi (a dire il vero con un basso livello di evidenza per la

qualità metodologia dei lavori stessi) sull'uso del cortisone nella MK<sup>5</sup>. Gli Autori avevano incluso nella metanalisi 8 studi, che dimostravano una significativa riduzione nell'incidenza degli aneurismi delle arterie coronarie fra i pazienti che avevano ricevuto terapia corticosteroidica + ASA ± IVIG in confronto ad ASA ± IVIG da sole (OR: 0,54; IC 95%: 0,37-0,80); il beneficio del trattamento corticosteroidico era mantenuto quando lo studio prevedeva il trattamento con sola ASA o ASA + IVIG, in confronto con i regimi che prevedevano l'associazione con corticosteroidi. Veniva concluso che l'utilizzo dei corticosteroidi, per il trattamento iniziale della MK, poteva ridurre l'incidenza degli aneurismi delle arterie coronarie.

La parola fine? Niente affatto. Nella pratica clinica, e nelle formali raccomandazioni, in quegli anni, l'uso dello steroide rimaneva confinato ancora esclusivamente ai casi che non avevano risposto all'uso delle IVIG, nonostante le evidenze a favore di un suo utilizzo "precoce" fossero sempre più presenti nella letteratura internazionale<sup>6</sup>. Nel 2007 viene pubblicato, con tutta l'autorevolezza data dalla bontà del metodo (studio multicentrico randomizzato controllato) e dal peso della rivista, un RCT sull'uso di una singola dose di steroide in bolo (30 mg/kg di metilprednisolone) in aggiunta alle IVIG<sup>7</sup>.

Così Alessandro Ventura commenta i risultati dello studio sulla Pagina gialla<sup>8</sup>: dai risultati di questo studio "... il cortisone non aggiungerebbe niente alle IgVena, per quanto riguarda il rischio di sviluppare dilatazioni coronariche. Tanto che l'editorialista sembra compiacersi nel decretare la 'morte' del cortisone nella terapia della MK, sottolineando come questa cattiva risposta ai corticosteroidi rimarchi quanto la Kawasaki sia diversa da ogni altra vasculite. Ma, poiché abbiamo letto molto attentamente il lavoro, ci sembra che i risultati meritino una diversa interpretazione: infatti, proprio nel sottogruppo dei soggetti ad alto rischio (quelli cioè in cui la febbre è receduta solo dopo un secondo ciclo di IVIG), anche se gli Autori non lo rimarcano con la dovuta enfasi, il cortisone era stato efficace in maniera assoluta nella prevenzione degli aneurismi coronarici (100% vs 40%, p=0,001). E poi, in ogni caso, l'utilizzo di una singola megadose va considerata una modalità bizzarra e non validata in letteratura di utilizzo dei corticosteroidi. Le ricerche dunque su 'se e come' utilizzare i corticosteroidi nel trattamento della MK devono continuare, nonostante questo (importante) studio sembri suggerire il contrario".

A distanza di 5 anni, nel 2012, viene pubblicato un RCT sulla rivista *Lancet*<sup>9</sup> sull'uso dello steroide a dose standard vs placebo (in aggiunta ovviamente alle IVIG), di grande rilevanza per la numerosità dei casi reclutati e per la selezione solo dei bambini a rischio maggiore di sviluppare una complicanza coronarica. Ecco cosa scrive sempre Alessandro Ventura nella recensione del lavoro<sup>10</sup>: "Rispetto all'uso del 'cortisone' nella Kawasaki le cose oggi sono molto cambiate, tanto che un recentissimo studio pubblica-

to sul *Lancet*, e che ha coinvolto 248 (!) bambini con MK ad alto rischio di sviluppare aneurismi coronarici (rischio misurato da uno score che tiene conto di diversi fattori quali l'età inferiore all'anno, iposodiemia, ALT >100 U/l, durata della febbre < 4 gg, PMN >80% nella formula leucocitaria, PCR > 100 U/l, piastrine basse), dimostra come l'associazione del prednisolone (2 mg/kg/die per 15 gg) alla dose standard di IVIG (2 g/kg) produca un significativo vantaggio nella prevenzione degli aneurismi coronarici (3% vs 23%), senza rilevanti effetti collaterali".

I risultati di uno studio di questa portata di fatto dovevano ricondurre l'uso del cortisone nella MK a un ambito definito, protocollato, nei casi meritevoli di essere trattati da subito, rispetto a quelli invece che non rispondono alla terapia con le IVIG. Ma di fatto alcune incertezze rimangono e sono riportate dai colleghi di Firenze, sempre su *Medico e Bambino* nel 2013, nel loro lavoro di revisione delle evidenze e di casi clinici sulla MK<sup>11</sup>: "L'utilizzo dei corticosteroidi come farmaci di prima linea in associazione alle IVIG sembra potenziarne l'effetto protettivo agendo su cellule del sistema immune e citochine infiammatorie non controllate in modo adeguato dalle IVIG. L'efficacia dello steroide sembra essere migliore se utilizzato precocemente, prima del picco della malattia, quando si attivano le cellule coinvolte nel danno vascolare, e se mantenuto a lungo, dato che il rimaneggiamento vascolare e l'azione delle cellule del sistema immune si protraggono per alcune settimane. Sullo steroide rimangono tuttavia molti aspetti da definire quali la dose, la via di somministrazione, la durata del trattamento, il bilancio costi-benefici in termini di effetti collaterali e la popolazione a cui dedicare in prima battuta tale terapia. Ad oggi, infatti, sono stati elaborati molti sistemi di scoring per identificare precocemente i soggetti potenzialmente in grado di sviluppare una resistenza alle IVIG, ma nessuno di questi è risultato essere omogeneamente sensibile in tutte le popolazioni".

Andrea Taddio, nel suo commento al lavoro<sup>12</sup>, citando i risultati favorevoli di una recente metanalisi sull'uso dello steroide nella MK<sup>13</sup> dice: "La diagnosi di MK continua a essere una sfida per il pediatra, spesso può essere difficile, soprattutto nei casi atipici e incompleti. Nel dubbio diagnostico è lecito, e buona pratica clinica, trattare il paziente con una dose di immunoglobuline a dosaggio antinfiammatorio e, da oggi, anche con una di cortisone! Il trattamento proposto è semplice, conosciuto e relativamente privo di effetti collaterali di rilievo; a fronte del rischio potenziale di sviluppare un'anomalia coronarica stabile, sbaglieremo sempre di meno a trattare una MK che non lo è, piuttosto che non trattare una potenziale MK. Liberiamoci quindi dall'angoscia della diagnosi a ogni costo e comportiamoci con buon senso; trattare il 'ragionevole dubbio' non è sbagliato, sarebbe invece più pericoloso attendere che i criteri diagnostici si completi-

no, qualora si dovessero completare o, peggio ancora, che si manifestino le complicanze coronariche”.

### LE RACCOMANDAZIONI INGLESI 2014 SULLA TERAPIA DELLA MK

Su questo numero di Medico e Bambino, nella rubrica “Appunti di terapia”, Vitalia Murgia riporta una sintesi estesa e dettagliata<sup>14</sup> delle raccomandazioni inglesi sulla diagnosi e gestione della MK pubblicate recentemente su Archives of Disease in Childhood<sup>15</sup>. A conclusione di questa lunga “querelle” sull’uso dello steroide nella MK (da subito in tutti? solo nelle categorie a rischio? solo nei casi che non rispondono alle IVIG? a quale dosi? per quanto tempo?) ritengo che siano di estremo rilievo, in quanto, in questo momento, possono rappresentare una base “sicura” di comportamento per ogni pediatra ospedaliero.

In pratica le raccomandazioni dicono che nella MK lo steroide va usato:

- da subito nei casi (anche sospetti) con un esordio grave, magari già con interessamento cardiaco all’ecocardiogramma;
- da subito nei casi con uno score di gravità (vedi il lavoro per la precisa caratterizzazione) che espone a un rischio maggiore di complicanze coronariche;
- nei casi (non trattati da subito con lo steroide) che non hanno risposto già alla prima dose di IVIG (febbre persistente e/o infiammazione persistente o segni clinici  $\geq 48$  h).

In merito alla dose dello steroide (se usati in prima istanza) gli Autori consigliano la somministrazione di una preparazione ev equivalente a 2 mg/kg di prednisolone per 5-7 giorni o finché si normalizza la PCR, seguita da un periodo di scalo della terapia di 2-3 settimane con prednisolone per via orale. Vista tuttavia l’assenza di indicazioni evidence based, raccomandano di essere flessibili nel definire il regime dei corticosteroidi del singolo paziente e suggeriscono due diversi regimi, anche con alte dosi di steroide ev (10-30 mg/kg) per i primi tre giorni.

Si potrebbe dire che, per almeno alcuni punti definiti, possiamo in effetti porre la parola fine sul “se il quando e il come” usare lo steroide nella MK, con una piccola riflessione aggiuntiva. L’uso dello steroide nella MK non ha sostanziali effetti collaterali; riduce, almeno sicuramente per alcuni gruppi a rischio, la frequenza di complicanze cardiache e, nello schema iniziale proposto degli Inglesi, prevede una dose assolutamente ragionevole che è la stessa di quella che useremmo per un attacco acuto di asma (2 mg/kg di prednisone). Allora, c’è da chiedersi, perché non usare lo steroide in tutte le MK in associazione alle IVIG?

Ma per il momento (senza più tanti dubbi e incertezze) atteniamoci perlomeno alle indicazioni di queste chiare e semplici raccomandazioni inglesi.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] Tamburlini G, Strinati R. La malattia di Kawasaki. Medico e Bambino 1985;4(3):182-93.
- [2] Orso G, Vitiello R, Nocerino G, de Seta L. La gestione del bambino con malattia di Kawasaki: un approccio basato sull’evidenza. Medico e Bambino 2002;21(4):222-9.
- [3] Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immunoglobulin resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. J Pediatr 1996;128:146-9.
- [4] Bartolozzi G. Il trattamento, fin dall’inizio, della malattia di Kawasaki con corticosteroidi. Medico e Bambino pagine elettroniche 2005;8(10).
- [5] Wooditch AC, Aronoff SC. Effect of initial corticosteroid therapy on coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease: a meta-analysis of 862 children. Pediatrics 2005;116:989-95.
- [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(3):336-41.
- [7] Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. N Engl J Med 2007;356:663-75.
- [8] Ventura A. “Cortisone” e Kawasaki: up and down. Medico e Bambino 2007;6(2):79-80.
- [9] Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al.; RAISE Study Group Investigators. 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(9826):1613-20.
- [10] Ventura A. La sindrome di Kawasaki e la sua terapia. Medico e Bambino 2012;31(5):283.
- [11] Giani T, Simonini G, Vanucci G, et al. La sindrome di Kawasaki nel 2013: casi clinici e novità. Medico e Bambino 2013;32(6):359-66.
- [12] Taddio A. La sindrome di Kawasaki: ancora una sfida? Medico e Bambino 2013;32(6):367.
- [13] Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. Heart 2013;99:76-82.
- [14] Murgia V. Sindrome di Kawasaki: l’uso dei corticosteroidi alla luce delle evidenze. Medico e Bambino pagine elettroniche 2014;17(3).
- [15] Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. Arch Dis Child 2014;99(1):74-83.