

La malattia di Kawasaki: ancora una sfida per il pediatra

MARIA CHIARA PELLEGRIN, ANDREA TADDIO, ALESSANDRO VENTURA, LOREDANA LEPORE

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

Studio retrospettivo di 45 casi; una grossa casistica, qualche piccola novità, alcuni suggerimenti di buon senso: vale la pena.

La malattia di Kawasaki (MK) è la seconda vasculite più frequente dell'infanzia, dopo la porpora di Schönlein-Henoch. La sua patogenesi è ignota, ma la possibilità di determinare una coronarite con esiti aneurismatici anche permanenti è un elemento che la distingue dalle più banali virosi e che la rende oggi la prima causa di patologia cardiaca acquisita nell'infanzia nei Paesi sviluppati. Il trattamento tempestivo, tra il quinto e il decimo giorno di febbre, con immunoglobuline endovena (IVIg) ad alte dosi (2 g/kg), è a oggi l'unico trattamento riconosciuto efficace, riducendo l'incidenza di coronarite a meno del 5%, rispetto al 20% dei casi non trattati. Ancora controverso invece l'uso terapeutico dei corticosteroidi, indicato dalle Linee Guida internazionali solo nei casi refrattari al secondo ciclo di IVIg.

La diagnosi si basa su criteri esclusivamente clinici. Attualmente la sfida maggiore per il pediatra risiede nel riconoscere la MK anche quando essa esordisce con forme atipiche o incomplete, che oggi rappresentano un terzo del totale.

OBIETTIVI E METODI

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo presso la Clinica Pediatrica dell'IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste, con l'obiettivo di descrivere le ca-

KAWASAKI DISEASE: A RETROSPECTIVE STUDY ON 45 PATIENTS

(*Medico e Bambino* 2011;30:236-241)

Key words

Kawasaki disease, Atypical and incomplete forms, Cardiac complication, Retrospective study

Summary

Aims - Kawasaki disease (KD), a systemic vasculitis of the childhood, represents the leading cause of acquired heart disease in developed countries. This study sought to assess clinical presentation, course, treatment options and prognosis of KD patients referred to Institute of Child Health, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste, Italy.

Methods - This is a retrospective chart review study. All patients affected by KD, and referred to our hospital from 1988 to 2009, were enrolled. Medical records from onset to the end of follow-up were reviewed.

Results - Our population consisted in 45 patients (29 males, 16 females). The median age at diagnosis was 32 months (range 18-53) and 78% of patients presented within the first 5 years. Atypical and incomplete forms represented 14% and 18% respectively. Atypical presentation was associated with older median age (75.8 months, SD=45.2; $p=0.014$) and diagnostic delay. 24% of patients developed cardiac complications, with high frequency of valvular involvement (18%). Coronary aneurism developed in 1 patient (2%). Older age, higher CRP levels, lack of response to the first IVIg infusion and IVIg dosage < 2 g/kg were associated with tendency to develop cardiac involvement, while no difference was found between classical and non classical forms.

Conclusions - Atypical and incomplete forms represent one third of all KD forms; they are characterized by an older age at onset and diagnostic delay. Although the low incidence of coronary aneurisms, we report an uncommon high incidence of transient valvular involvement.

ratteristiche cliniche di una popolazione affetta da MK afferente a un centro di terzo livello e definire la prognosi in base a tempestività diagnostica e tipo di trattamento.

Sono stati arruolati tutti i pazienti con diagnosi di MK giunti nel nostro Istituto tra il 1988 e il 2009.

La diagnosi di MK è stata formalizzata quando venivano soddisfatti i criteri classici definiti dalle Linee Guida

internazionali¹⁻³ (Tabella I). La MK incompleta è stata definita come segue: febbre associata a 3 o meno segni classici, mentre per MK atipica si è intesa quella malattia che ha presentato: febbre, 3 o meno segni classici e presenza di segni atipici associati alla MK, tra cui epatite, meningite asettica, artrite, polmonite, colangite, iridociclite (Tabella I).

Oltre alla forma d'esordio, la descri-

CRITERI CLASSICI* DELLA MALATTIA DI KAWASAKI

Febbre persistente da almeno 5 giorni e presenza di almeno 4 dei seguenti sintomi**

1. Alterazioni delle estremità
 - a) In fase acuta: eritema e/o edema del palmo delle mani e/o della pianta dei piedi
 - b) In fase subacuta: desquamazione dei polpastrelli delle dita e delle mani e dei piedi entro 2-3 settimane dall'esordio
2. Esantema polimorfo
3. Iperemia congiuntivale bilaterale senza secrezione
4. Alterazioni delle labbra e della cavità orale: arrossamento, fessurazioni labiali, lingua a fragola, iperemia del faringe e del cavo orale
5. Linfadenomegalia laterocervicale (> 1,5 cm diametro), solitamente unilaterale

Esclusione di altre malattie con caratteristiche simili

* Nei pazienti con febbre da almeno 5 giorni e meno di 4 sintomi principali, la malattia di Kawasaki può essere diagnosticata quando siano diagnosticate alterazioni coronariche tramite ecocardiografia o angiografia

** Nel caso in cui siano presenti 4 o 5 sintomi principali, la diagnosi di malattia di Kawasaki può essere effettuata in quarta giornata

Tabella 1

zione della casistica ha preso in considerazione le seguenti variabili: età, sesso, giorni di febbre alla diagnosi, giorni di febbre totali, esami ematochimici, tipo e tempestività della terapia eseguita. È stata inoltre valutata la comparsa di complicanze cardiache durante il ricovero e/o il follow-up per mezzo di periodica valutazione cardiologica (ecocardiografica ed ECG).

RISULTATI

Abbiamo raccolto 45 casi di MK. La popolazione è costituita da 29 maschi (64%) e 16 femmine (36%), con età media di esordio di 32 mesi (range 18-53). I pazienti con più di 5 anni (22%) tendono a presentarsi con forme atipiche o forme classiche severe, spesso associate a complicanze (arterite mesenterica e aneurisma coronarico).

Per quanto riguarda le forme cliniche d'esordio, 30 sono classiche (68%), 8 incomplete (18%) e 6 atipiche (14%), come si osserva in *Figura 1*. Abbiamo osservato come l'incidenza di forme non classiche nella nostra casistica sia progressivamente aumentata negli anni, soprattutto a partire dal 2000 (*Figura 2*). Esse rappresentano globalmente il 32% di tutte le diagnosi.

Considerando inoltre il valore della mediana delle età d'esordio per le rispettive forme, ovvero 32 mesi (range 18-53) per la forma classica, 22 mesi (3-

27) per l'incompleta e 56 mesi (42-129) per l'atipica, abbiamo rilevato che le forme atipiche presentano un esordio significativamente più tardivo rispetto alle forme classiche ($p=0,014$), mentre le forme incomplete mostrano una tendenza a manifestarsi più precocemente (*Figura 3*).

Dividendo il periodo di studio in quinquenni, si osserva che la tempestività diagnostica si è mantenuta stabile nel tempo, ovvero la MK tende a essere diagnosticata mediamente entro il decimo giorno di febbre. Valutando invece la tempestività diagnostica secondo le diverse forme cliniche, abbiamo riscontrato che le forme atipiche mediamente vengono riconosciute più tardi rispetto alle forme classiche, cioè intorno al tredicesimo giorno di febbre rispetto all'ottavo delle

classiche, con una differenza ai limiti della significatività statistica ($p=0,07$). Le forme incomplete ricevono invece una diagnosi più precoce, tra il sesto e il settimo giorno di febbre.

L'elemento clinico classico più frequentemente assente in tutte le modalità di presentazione è la linfadenopatia (assente nel 19% delle forme classiche e nel 71% delle non classiche). Nelle forme non classiche spesso mancano la congiuntivite e le alterazioni delle estremità (presenti solo nel 36% dei casi). Le manifestazioni atipiche, che possono presentarsi anche in associazione alla forma completa, si sono rivelate frequenti; tra tutte ricordiamo l'irritabilità, segno di irritazione meningea, ma sono spesso presenti anche l'epatite con o senza idrope della colecisti, l'artrite, la piuria sterile (*Figura 4*).

L'interessamento cardiaco si è osservato in 11 casi su 45 (24%). Si sono riscontrate anomalie coronariche, mio-

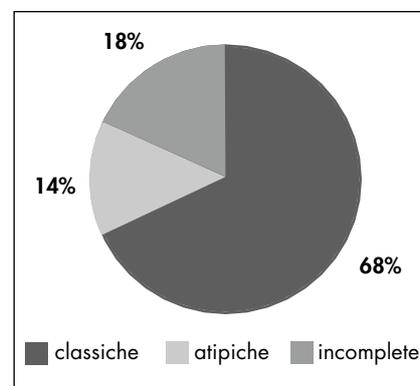


Figura 1. Frequenza delle forme cliniche di malattia di Kawasaki.

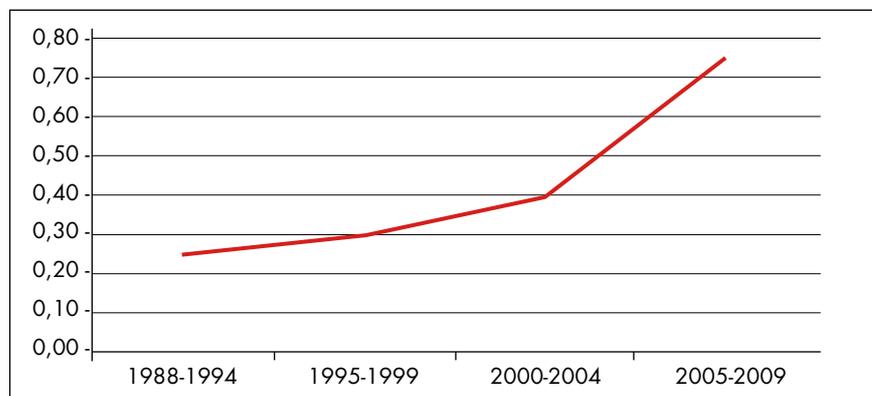


Figura 2. Incidenza delle forme non classiche (atipiche e incomplete) di malattia di Kawasaki.

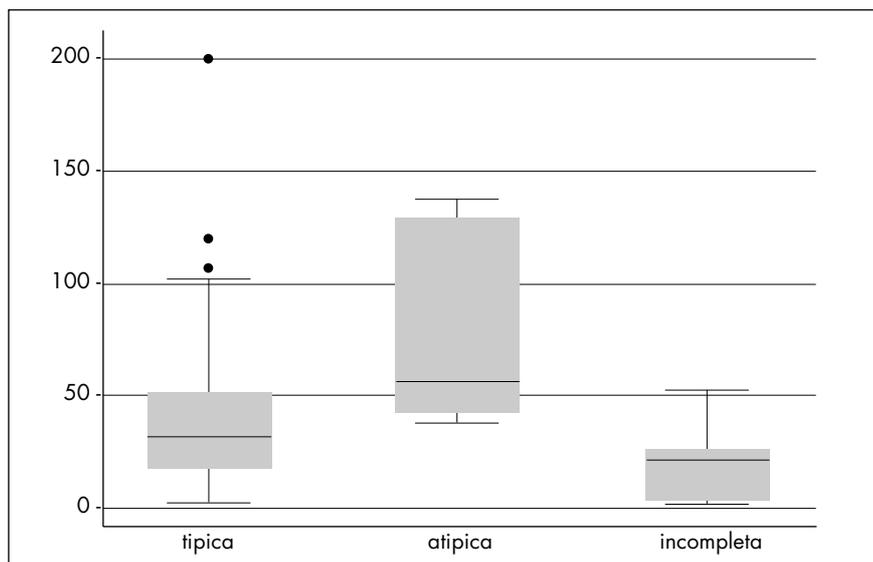


Figura 3. Età d'esordio per forma clinica di malattia di Kawasaki.

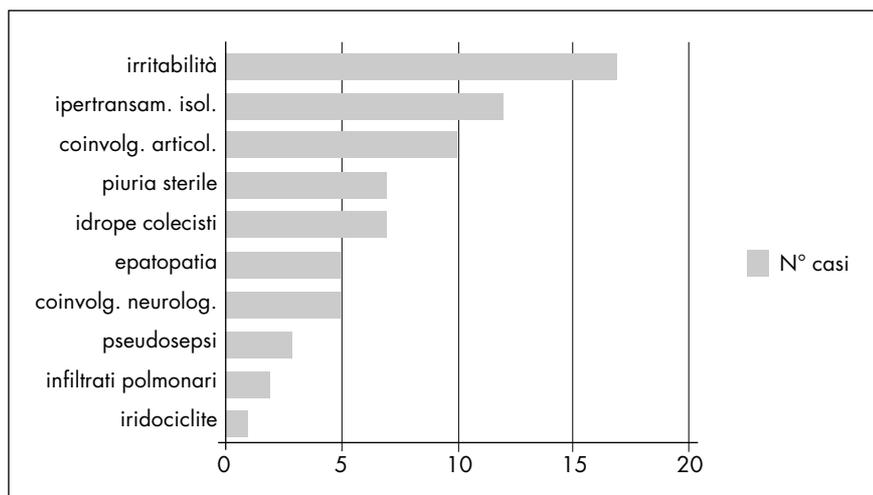


Figura 4. Frequenza delle manifestazioni atipiche di malattia di Kawasaki nella nostra casistica.

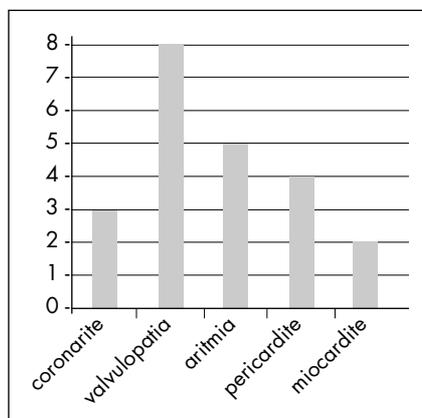


Figura 5. Frequenza e tipologia di interessamento cardiaco nei casi di malattia di Kawasaki nella nostra casistica.

cardite, aritmie, pericardite e valvulopatia, sia come elementi isolati che associati tra loro nel singolo paziente (Figura 5).

Peculiare la frequenza dell'interessamento valvolare: esso si riscontra in 8 pazienti in base al primo esame ecocardiografico e coinvolge principalmente la mitrale, determinando un'insufficienza valvolare solo temporanea, in fase acuta di malattia.

L'interessamento coronarico è stato riscontrato, mediante ecocardiografia, eseguita tra la seconda e la quarta settimana di malattia, in 3 pazienti e di questi soltanto uno sviluppa un aneurisma coronarico persistente (con fre-

quenza pari al 2% nella nostra casistica) (Box 1).

Come si osserva nelle Figure 6 e 7, i casi con interessamento cardiaco si correlano a un'età tendenzialmente più elevata d'esordio (42 mesi con range 27-58), rispetto ai casi che non hanno sviluppato complicanze (27 mesi con range 18-52), con una differenza ai limiti della significatività statistica ($p=0,07$); differiscono inoltre nell'aver valori di PCR mediamente più elevati all'esordio (14 mg/dl con range 8-64) rispetto ai casi senza complicanze (8,7 mg/dl con range 4-18) ($p=0,07$). Si osserva inoltre che tendenzialmente questi pazienti ricevono un primo ciclo di IVIg inferiore a 2 g/kg, mai sotto 1 g/kg e risultano non responder alla prima dose.

Non c'è invece differenza nell'incidenza di complicanze tra forme classiche e non classiche, né una particolare differenza tra i due sessi; neppure i giorni di febbre alla diagnosi e i giorni di febbre totali sono discriminativi nel differenziare il gruppo con complicanze dall'altro.

Per quanto riguarda la terapia eseguita, le IVIg vengono somministrate a 43 pazienti su 45, tra il quinto e il decimo giorno di febbre nel 70% dei pazienti. Il 30% riceve però un dosaggio iniziale inferiore ai 2 g/kg.

Nello studio si evidenzia inoltre un'elevata incidenza dei casi refrattari al primo ciclo di IVIg (14 casi su 43, pari al 32%). Riguardo alla tempestività terapeutica 5 pazienti sono stati trattati precocemente, entro i primi 4 giorni di febbre: di questi 2 hanno richiesto un secondo ciclo di IVIg.

Il trattamento dei casi non responder è risultato essere non omogeneo e ha rispettato le indicazioni riportate nelle Linee Guida solo nella metà dei casi (vengono cioè somministrate nuovamente IVIg ad alte dosi associandole o meno a boli di metilprednisolone). Da sottolineare che l'uso dei corticosteroidi, in associazione alle IVIg, non avviene soltanto nei casi refrattari ma anche in quelli gravi *ab initio*. In particolare, essi vengono utilizzati soprattutto nel trattamento delle forme atipiche. In nessun caso si è ricorsi ai farmaci biologici anti-TNF-alfa.

Box 1 - IL CASO CON L'ANEURISMA

Si tratta di un bambino di 7 anni, con una forma d'esordio classica, riconosciuta e trattata al sesto giorno di febbre. Il paziente presenta una risposta parziale al primo ciclo di IVIg (1,5 g/kg), per cui, al persistere della febbre, si somministrano tre boli di metilprednisolone (1,5 mg/kg) in tre giorni successivi con sfebbramento rapido. I giorni di febbre sono in totale meno di 10. L'ecocardiografia, inizialmente negativa, diventa positiva nel follow-up, a meno di un mese dall'esordio: mostra una dilatazione aneurismatica di 7 mm, associata a lieve rigurgito mitralico. All'ECG si osserva la presenza di extrasistoli sopraventricolari e di qualche rara extrasistole ventricolare, che risultano sintomatiche e valutabili anche all'auscultazione.

Alla somministrazione di un nuovo ciclo di IVIg (2 g/kg) a 19 giorni dal primo ciclo e prednisolone per os (da 1 mg/kg a scalare), le anomalie del ritmo e la disfunzione valvolare scompaiono mentre permane l'aneurisma. Il paziente viene quindi messo in terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico a tempo indeterminato, consigliando anche di limitare l'attività fisica agonistica e una dieta povera di colesterolo.

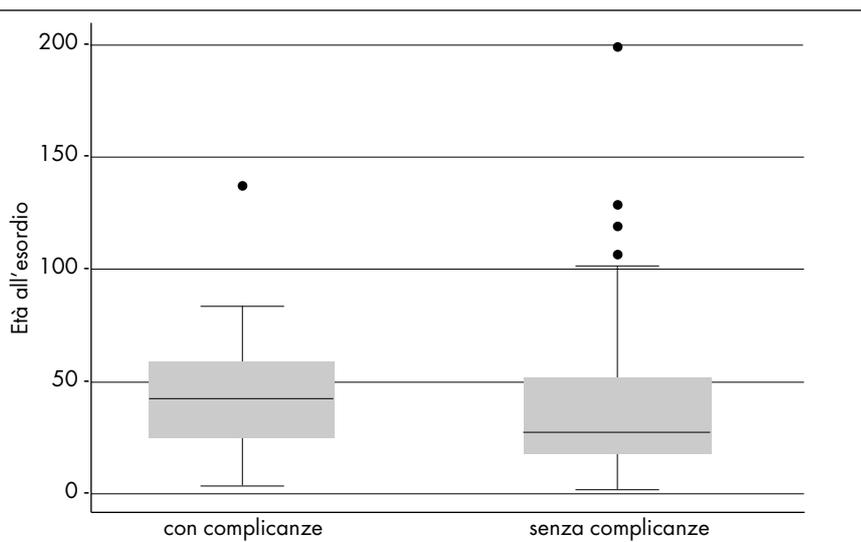
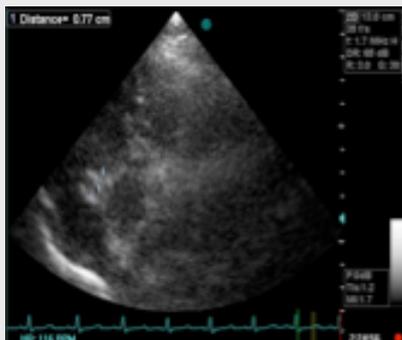


Figura 6. Correlazione tra età d'esordio e comparsa di complicanze cardiache.

Tutti i pazienti con MK assumono acido acetilsalicilico, benché a dosaggi antinfiammatori diversi. In particolare i pazienti che assumono dosi basse (30-50 mg/kg), suggerite dagli Autori giapponesi, rappresentano nella nostra casistica il 39% dei non responder alla prima dose di IVIg e il 44% dei casi che sviluppano complicanze. I pazienti che assumono invece dosi elevate (80-100 mg/kg), suggerite dagli Autori americani, rappresentano il 25% dei non responder e il 16% dei casi con complicanze. Le differenze non risultano significative.

DISCUSSIONE

Anche nel nostro studio la MK colpisce, nella maggioranza dei casi, bambini di bassa età; infatti, in accordo con la letteratura¹³, l'età più frequentemente coinvolta è quella inferiore ai 5 anni con prevalenza del sesso maschile. Quando la MK colpisce bambini con più di 5 anni tende a manifestarsi con forme atipiche o gravi *ab initio*, con maggior tendenza allo sviluppo di complicanze cardiache. Le forme non classiche di malattia (incomplete e atipiche) rappresentano il 32% del totale, in

accordo con i dati della letteratura¹³. La loro incidenza è progressivamente incrementata a partire dal 2000, grazie alla migliore definizione e conoscenza degli ultimi anni⁴. Oltre alle manifestazioni cliniche, esse si distinguono dalla forma classica per l'età d'esordio: le forme atipiche esordiscono significativamente più tardi mentre quelle incomplete mostrano una tendenza a manifestarsi più precocemente, prevalentemente sotto i due anni di vita⁵. Le forme atipiche da noi osservate esordiscono con quadri che possono mimare un'epatite infettiva o autoimmune (con colestasi e ittero ostruttivo), un addome acuto (come è stato descritto in letteratura⁶), quadri con artralgie migranti e rash rosa salmone che lasciano pensare a una artrite sistemica, quadri di ipertensione endocranica con diplopia, cefalea, vomito e papilledema. In tali forme i segni classici compaiono molto tardivamente rispetto all'esordio. Le forme incomplete invece tendono a essere confuse con quadri settici, tanto da indurre a instaurare una terapia antibiotica endovena.

La diagnosi viene fatta correttamente entro l'ottavo giorno di febbre e la terapia entro il decimo. Un lavoro giapponese⁷ ha dimostrato che l'efficacia delle IVIg nel ridurre le complicanze coronariche non cambia se vengono somministrate entro i primi 5 giorni dall'esordio della malattia oppure tra il 6° e il 10° giorno.

Benché l'indice di sospetto nei confronti di forme non tradizionali di MK sia aumentato, le forme atipiche presentano ancora un notevole ritardo diagnostico. Davanti a una febbre persistente non necessariamente di durata maggiore di 5 giorni, che non risponde alla terapia antibiotica, il pediatra deve sospettare un esordio atipico (soprattutto in bambino con più di 5 anni) o incompleto (soprattutto sotto i due anni) di MK. A indirizzare la diagnosi saranno quindi la mucosite (orale, faringea e labiale) e il rash polimorfo (maculo-papulare, orticarioide o scarlattiniforme) che spesso compaiono in progressione, associati a manifestazioni atipiche. Nel nostro studio, come anche descritto in letteratura^{2,3}, il segno più frequentemente associato è l'irritabilità, specie

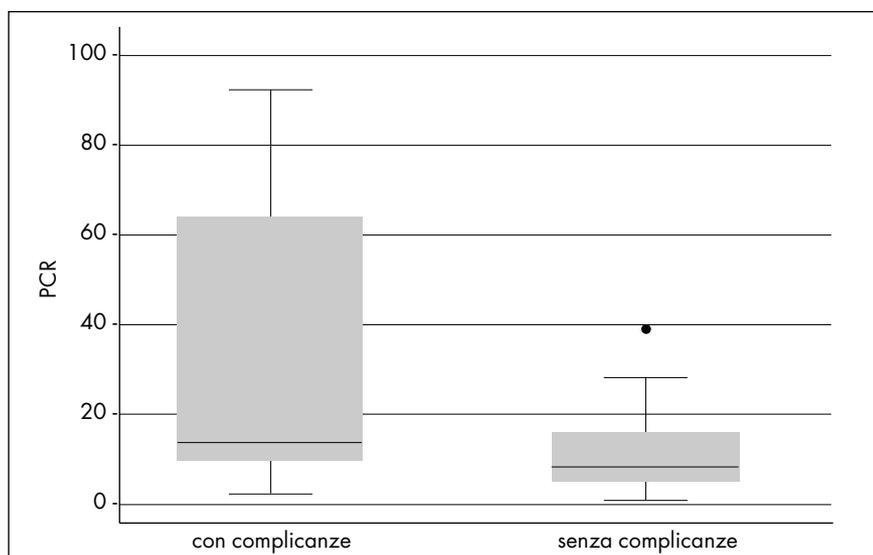


Figura 7. Correlazione tra PCR all'esordio e comparsa di complicanze cardiache.

nel bambino molto piccolo. Si osserva che il segno classico più infrequente, anche secondo la letteratura^{2,3}, è la linfoadenite; nelle forme non classiche sono ugualmente incostanti anche la congiuntivite e l'alterazione delle estremità.

Dall'introduzione delle IVIg, l'incidenza degli aneurismi è nettamente diminuita (< 3%). Anche nel nostro studio le IVIg vengono in genere utilizzate tempestivamente (tra il quinto e il decimo giorno di febbre), e a dosaggio adeguato.

L'unico paziente che sviluppa l'aneurisma persistente presenta numerosi fattori di rischio, menzionati più volte anche in letteratura⁸ (Tabella II).

È interessante sottolineare che, nel nostro studio, il coinvolgimento valvolare, descritto in letteratura con un'incidenza dell'1%⁹, appare molto più frequente (18%). Si tratta comunque di un quadro lieve e transitorio che indica l'opportunità di un'ecografia che esplori anche le valvole cardiache e non solo le coronarie.

Nella nostra casistica si è osservata una elevata frequenza di casi non responder alle IVIg (32% contro il 15% in letteratura¹⁰). Questo dato è sicuramente falsato da un bias negativo di selezione, dato che bambini con MK particolarmente gravi venivano inviati a un centro di riferimento di terzo livello. Da ricordare che l'utilizzo precoce di

IVIg, entro i primi 4 giorni di febbre, si associa a un maggior rischio di ripresa della febbre, con necessità di un secondo bolo di IVIg.

Sottolineiamo infine l'importanza dei corticosteroidi nel bagaglio terapeutico della MK. Un tempo vietati per il timore che facilitassero l'insorgenza di coronarite, vengono oggi indicati nei casi refrattari alla seconda infusione di IVIg. Anche nel nostro studio il loro utilizzo è risultato efficace tanto che a nessun paziente è stato somministrato un terzo ciclo di IVIg né infliximab. Inoltre abbiamo riscontrato l'utilizzo dei corticosteroidi anche associati alla prima infusione di IVIg nei casi severi *ab initio*, in particolar modo in quelli atipici. Nessun paziente ha manifestato alterazioni coronariche. L'utilizzo dei corticosteroidi viene legittimato da uno studio del 2007¹¹, in cui sembra evidenziarsi che la somministrazione di un solo bolo associato alle IVIg all'esordio risulta efficace nel ridurre le possibili complicanze coronariche nei casi più severi (refrattari al primo ciclo di IVIg).

CONCLUSIONI

La sfida per il pediatra consiste nel saper riconoscere la MK, anche quando si presenta in maniera non classica (e ciò accade in un terzo dei casi). La scarsità dei segni classici linfomuco-

FATTORI DI RISCHIO DI CORONARITE

- Sesso maschile
- Età inferiore a 1 anno e maggiore di 5 anni
- Razza ispanica
- Febbre protratta (soprattutto oltre i 10 giorni)
- Elevata leucocitosi neutrofila all'esordio
- Piastrinopenia o anemia all'esordio
- Refrattarietà alla prima dose di IVIg
- Elevata PCR all'esordio e dopo la prima infusione di IVIg

Tabella II

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ La malattia appare sufficientemente ben conosciuta; le forme classiche (ma anche quelle incomplete) vengono diagnosticate mediamente entro l'ottavo giorno (le forme atipiche un po' più tardi).
- ❑ In realtà, in una febbre che dura più di 5 giorni e non risponde alla terapia antibiotica, l'ipotesi di malattia di Kawasaki dovrebbe essere messa al primo posto; l'adenopatia è il sintomo che fa più spesso difetto. Venire messi in allarme dall'irritabilità; cercare la mucosite e il rash.
- ❑ La coronarite colpisce il 6% dei pazienti trattati (3 casi su 45, uno solo con esiti).
- ❑ Una valvulite (ecocardiografica) si documenta nel 20% dei pazienti, senza esiti.
- ❑ Il segno di laboratorio più fortemente correlato alle complicanze è un valore molto alto della PCR.
- ❑ Nei casi che non rispondono alle IVIg l'uso dei corticosteroidi si è dimostrato sicuro e probabilmente efficace (nessun caso di coronarite). Si può forse ritenere che questo sia l'approccio ottimale.
- ❑ Non c'è differenza nel decorso e nelle complicanze tra i soggetti trattati con acido acetilsalicilico in dose bassa o piena.

cutanei di malattia non deve escludere la diagnosi in presenza di febbre persistente e resistente agli antibiotici. Pri-

mariamente aiuta l'età del paziente, ricordando che le forme non classiche colpiscono le fasce più insolite (sotto l'anno e sopra i 5 anni). Secondariamente segni atipici spesso associati devono essere considerati segnali di allarme (irritabilità, epatocolangite, artralgia/artrite ecc.). Il sesso maschile, l'età elevata, il rialzo marcato della PCR sono condizioni che predispongono allo sviluppo di complicanze e richiedono una pronta terapia. Si sottolinea che le IVIg restano la linea di trattamento più efficace, se somministrate ad alte dosi e nei tempi corretti. Il pediatra inoltre non deve dimenticare il beneficio ottenuto dai corticosteroidi quando associati a IVIg sia nei casi non responder sia nelle forme gravi *ab initio*.

Indirizzo per corrispondenza:

Loredana Lepore
e-mail: leporel@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. 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.
2. Rowley AH, Shulman ST. Chapter 165. Kawasaki Disease. Part XV Rheumatic Disease of Childhood. In: Nelson, Textbook of Pediatrics, 18^a Ed. Elsevier Saunders Ed, 2007.
3. Sundel RP, Petty RE. Chapter 25. Kawasaki Disease. Cassidy, Textbook of Pediatric Rheumatology. 5^a Ed. Elsevier Saunders Ed, 2005.
4. Orso G, Vitiello R, Nocerino G, de Seta L. La gestione del bambino con malattia di Kawa-

- saki: un approccio basato sull'evidenza. *Medico e Bambino* 2002;21:222-30.
5. Rowley AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:563-5.
 6. Zulian F, Falcini F, Zancan L, et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2003;142:731-5.
 7. Muta H, Ishii M, Egami K, et al. Intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004;144:496-9.
 8. Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Ballah K, Schonberger LB. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:245-9.
 9. Akagi T, Kato H, Inoue O, Sato N, Imamura K. Valvular heart disease in Kawasaki syndrome: incidence and natural history. *Am Heart J* 1990;120:366-72.
 10. Freeman AF, Shulman ST. Refractory Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:463-4.
 11. 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.