

La gestione del bambino con malattia di Kawasaki: un approccio basato sull'evidenza

GIUSEPPE ORSO, RENATO VITIELLO, GIOVANNI NOCERINO E LUCIANO DE SETA

Unità Operativa Complessa, Servizio di Cardiologia Pediatrica, IV Pediatria, Ospedale SS. Annunziata, ASL Napoli 1

Una revisione critica delle conoscenze sulla malattia di Kawasaki, con particolare attenzione rivolta alla terapia, alla definizione del rischio coronarico e al follow-up. La descrizione di due casi aiuta a comprendere le difficoltà diagnostiche in presenza di quadri clinici atipici.

Questo contributo vuole essere una revisione critica delle conoscenze sulla malattia di Kawasaki, in particolare sulla terapia e sul follow-up. Vengono, inoltre, descritti due casi a sintomatologia atipica.

Nell'80% dei casi la malattia di Kawasaki (MK) compare prima dei cinque anni, con una prevalenza massima tra i 18 e i 24 mesi e una maggiore frequenza nei maschi (rapporto maschi/femmine 1,4:1). I bambini sopra gli 8 anni e i lattanti nei primi mesi di vita sono meno frequentemente colpiti¹. Esiste una distribuzione razziale, in quanto la MK è più frequente nelle popolazioni asiatiche: in Giappone l'incidenza è approssimativamente di 90 casi per 100.000 bambini al di sotto dei 5 anni, mentre nella popolazione caucasica occidentale è di circa dieci volte inferiore (10-15 casi / 100.000)¹.

In Italia non esistono estese ricerche epidemiologiche recenti. In Friuli Venezia-Giulia un'indagine effettuata nel biennio 1981-82 mostra un'incidenza di circa 15/100.000². Una recidiva della MK si ha ogni anno in circa 7 casi su 1000 pazienti con pregressa MK; fattori predisponenti sono l'età inferiore ai 3 anni e l'esito di lesioni coronariche in seguito al primo episodio di malattia³. La mortalità, più elevata nel primo anno di vita e nel sesso maschile, è

MANAGEMENT OF KAWASAKI DISEASE: AN EVIDENCE-BASED APPROACH (Medico e Bambino 21, 222-230, 2002)

Key words

Kawasaki disease, Coronary risk, Immunoglobulins

Summary

The aetiology of Kawasaki disease is unknown. The highest incidence is in children aged less than 5 years. Its typical forms are diagnosed on the basis of criteria which include, in addition to fever lasting more than 5 days, the presence of 4 additional signs (bilateral conjunctivitis, laterocervical lymphadenomegaly, rash, mucositis, alterations of fingers and toes). Atypical forms are relatively common and should always be taken into account in case of persisting fever. Two atypical cases are reported. The assessment of coronary risk is based on clinical and laboratory data. Treatment with immunoglobulins (2 g/kg) reduce the risk of coronary aneurysms. In case of lack of response (10-20% of cases), a new dose of immunoglobulins should be administered. The use of steroids in non-responders has recently been proposed.

diminuita dall'1% del 1974 allo 0,04% del '92⁴. La mortalità a distanza dopo MK è 2,8 volte maggiore che nella popolazione generale quando si tratta di maschi con lesioni coronariche. In tutti gli altri casi (femmine con o senza lesioni e maschi senza lesioni delle coronarie) la mortalità a distanza è pressoché sovrapponibile a quella della popolazione generale⁵.

L'eziologia della MK non è ancora nota, ma esistono evidenze indirette - il maggior numero di casi nel periodo inverno-inizio estate e l'alta incidenza tra i fratelli degli individui affetti - che

suggeriscono una causa infettiva, analogamente a quanto osservato in molte malattie virali. Sebbene dal punto di vista epidemiologico la MK appaia come una malattia infettiva e molte delle manifestazioni cliniche siano simili a quelle di una malattia virale, non vi sono al momento sufficienti evidenze scientifiche per attribuire a uno specifico virus un ruolo eziologico, anche se alcune infezioni, in particolare quelle da parvovirus B 19, sono state spesso chiamate in causa. Esistono, inoltre, alcuni aspetti clinici, quali la febbre, l'eritema delle mucose e il rash desquamante,

che indicano una possibile correlazione tra la MK e la sindrome da shock tossico stafilococcica e streptococcica^{1,6,7}.

Per porre diagnosi di MK devono essere presenti, oltre alla febbre, almeno quattro dei segni e sintomi elencati nella *Tabella I*. Anche in loro assenza si può porre diagnosi di MK se, in un bambino febbrile, viene dimostrata alterazione delle coronarie. Nei casi incompleti le manifestazioni più frequentemente assenti sono il rash e, soprattutto, la linfadenomegalia; al contrario, il segno clinico più frequente è l'alterazione delle mucose delle labbra e del cavo orale^{1,8}. Le forme atipiche, caratterizzate da un numero limitato di segni e sintomi, sono più frequenti nei lattanti⁹⁻¹¹. Ai fini della diagnosi vanno escluse anche le seguenti malattie: morbillo, scarlattina, esantemi virali e da rickettsia, reazioni avverse a farmaci, "scalded skin syndrome" da stafilococco, sindrome dello shock tossico, artrite reumatoide giovanile, leptospirosi⁷.

Sono frequentemente associati irriducibilità, dolore addominale, diarrea e vomito. Possono essere, inoltre, presenti: disuria e uretrite con piuria sterile (70%), disfunzione epatica (40%), artriti o artralgie (35%), meningite asettica (25%), versamento pericardico o aritmia (20%), idrope della colecisti (< 10%), cardite con insufficienza cardiaca congestizia (< 5%)¹².

Le modificazioni degli esami di laboratorio sono scarsamente specifiche. Frequentemente la VES e la PCR sono elevate nei primi quindici giorni e

le piastrine sono alte (> 450.000) dopo il 10° giorno, normalizzandosi in genere in 6-8 settimane. Si possono osservare l'aumento dei linfociti CD4+ e la formazione di immunocomplessi¹.

MALATTIA CARDIACA

L'aspetto più temibile della MK è rappresentato dal possibile coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare che rappresenta la causa principale di morte. Le più comuni alterazioni sono a carico delle arterie coronarie (formazione di aneurismi in circa il 25% dei pazienti non trattati) e comprendono edema, infiltrazione linfomonocitaria e in seguito fibrosi e ispessimento della tonaca intima con possibile formazione di aneurismi, dilatazioni, stenosi, occlusioni. Una coronaria è considerata anormale quando: a) il suo diametro interno è superiore a 3 mm se il paziente ha un'età < 5 anni o superiore a 4 mm se di età > 5 anni; b) se il diametro interno di un suo segmento è 1,5 volte il diametro di un segmento adiacente; c) se si visualizza un lume chiaramente irregolare¹³. Questi aneurismi coronarici si possono classificare in "piccoli" se di diametro interno inferiore a 5 mm, "medi" se di diametro compreso tra 5 e 8 mm, e "giganti" se superiore agli 8 mm¹⁴. Gli aneurismi si possono sviluppare entro tre giorni dall'esordio, ma, nella maggior parte dei casi, si osservano 2-4 settimane dopo l'inizio della malattia, raramente dopo sei settimane¹. Sono più frequenti nei bambini piccoli (con frequenza documentata > 80%

nei lattanti di età inferiore ai 6 mesi), nei casi con febbre superiore ai dieci giorni e nei soggetti non trattati con immunoglobuline endovena (IGEV)^{9,15}. Nella metà circa dei casi gli aneurismi, o un'ectasia delle coronarie, regrediscono entro 1 o 2 anni dall'esordio. È possibile però che, anche se gli aneurismi si risolvono, possano svilupparsi ostruzioni o stenosi coronarie con conseguente ischemia del miocardio¹⁶. Kato e collaboratori hanno riscontrato che una cardiopatia ischemica si sviluppa, nel tempo, in circa il 2% della popolazione con pregressa MK, e nel 40% dei pazienti con aneurismi associati a stenosi o ostruzione coronarica¹⁷. Tuttavia la lunghezza dei follow-up pubblicati è ancora troppo breve per poter trarre delle conclusioni definitive.

Le lesioni arteriose osservate nella MK non sono però esclusivamente limitate ai vasi coronarici. Suzuki e collaboratori¹⁸ in 1100 casi di MK hanno riscontrato angiograficamente nel 23,8% lesioni delle arterie coronarie, nello 0,8% aneurismi arteriosi sistemici, nello 0,4% stenosi di altre arterie. Altre anomalie cardiache riscontrate nella MK sono miocarditi, scompenso cardiaco, pericardite, versamento pericardico, aritmie e lesioni valvolari. Queste ultime (insufficienza mitralica o aortica) si verificano all'incirca nell'1-2% dei casi non trattati.

Il 75% dei decessi si verifica entro sei settimane dall'esordio dei sintomi, ma l'infarto del miocardio e la morte improvvisa si possono anche verificare a distanza di mesi o anni dalla comparsa della malattia. Il "gold standard" per la diagnosi degli aneurismi e delle stenosi coronarie è il cateterismo cardiaco con angiografia coronarica, ma il suo uso routinario è limitato dall'invasività e dal rischio associato all'esposizione alle radiazioni. L'ecocardiografia risulta una tecnica altamente sensibile e specifica per l'identificazione degli aneurismi delle coronarie prossimali, ma la sensibilità si riduce del 50% per le lesioni distali ed è di nessun ausilio per visualizzare eventuali stenosi¹⁴. Per valutare la compromissione delle arterie nei pazienti affetti da MK, per i quali si sospetti un'ischemia coronarica, in alternativa all'angiogra-

CRITERI DIAGNOSTICI DELLA MALATTIA DI KAWASAKI

1. Febbre (continua, di durata superiore a cinque giorni)
2. Congiuntivite (bilaterale, senza essudato, prevalentemente bulbare)
3. Linfadenomegalia laterocervicale (linfonodo >1,5 cm di diametro, di solito isolato, dolente, non colliquante)
4. Rash polimorfo
5. Mucosite (iperemia del cavo orale e faringe, lingua a fragola, iperemia e fissurazione delle labbra)
6. Alterazione alle estremità degli arti
 - edema duro alle dita delle mani e dei piedi con impossibilità di completa flessione
 - eritema palmoplantare e successiva desquamazione caratteristica che può coinvolgere l'intero dito (a dito di guanto)

Tabella I

fia sono state utilizzate diverse altre tecniche, tra le quali la scintigrafia con tallio 201, la valutazione ecocardiografica della cinesi ventricolare regionale dopo prova da sforzo (treadmill o cicloergometro) o dopo stress farmacologico (con dipiridamolo, dobutamina o adenosina), oppure la tomografia ad emissione di positroni in condizioni basali e dopo dilatazione coronarica con adenosina^{6,19,21}.

Al fine di identificare i bambini che richiedono un più attento monitoraggio per l'alto rischio di sviluppare anomalie delle coronarie, sono stati proposti diversi "predictive system".

In quello di Beiser e collaboratori¹³ la stratificazione dei pazienti in gruppi a basso o alto rischio è basata sulla conta differenziale dei globuli bianchi, sul livello di emoglobina (Hb), sul numero delle piastrine e sull'andamento della curva termica a 24 ore dall'inizio del trattamento con gammaglobuline endovena (IGEV).

Sono definiti a "basso rischio" (Figura 1): a) i pazienti con un numero di neutrofili < 50%, se i neutrofili a bastoncino sono < 50%, o con un numero di neutrofili < 75% se i neutrofili a bastoncino sono < 10%; b) i pazienti che, pur non rientrando nel gruppo "a" posseggono sia Hb > 10 mg/dl che una conta piastrinica > 350.000/mm³ e mostra una defervescenza (TC < 38 °C) dopo IGEV entro 24 ore.

Questo gruppo di pazienti, nello studio di Beiser e collaboratori, non ha sviluppato alcun danno alle coronarie, mentre il gruppo ad alto rischio ha mostrato aneurismi coronarici nel 13,5% dei casi. Questi ultimi vanno seguiti con particolare attenzione e sottoposti a ulteriori controlli cardiologici ed eventualmente avviati a un secondo trattamento con IGEV. Il follow-up consigliato dopo la dimissione è a 3 settimane, tra le 6-8 settimane, a 6 mesi e 1 anno.

Trascorsa la fase acuta della malattia, è più facile riscontrare al follow-up una presenza significativamente aumentata di alcuni fattori di rischio di malattia cardiovascolare (ipertensione, adiposità, ipertrigliceridemia); questo sta a indicare una maggiore incidenza di precoci lesioni aterosclerotiche²².

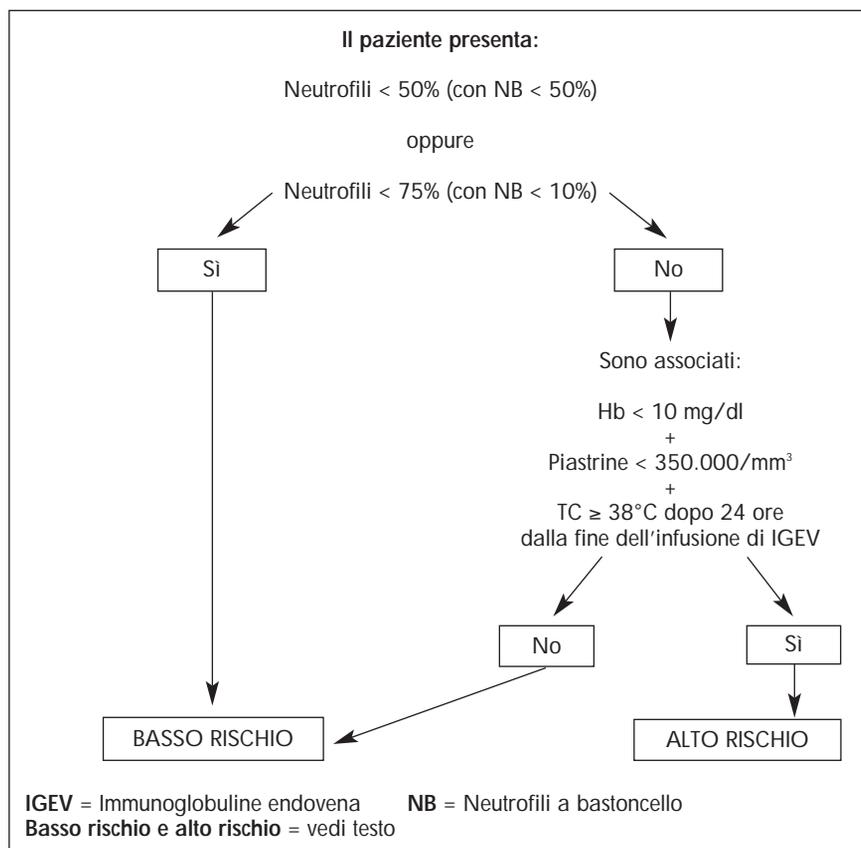


Figura 1. Stratificazione di rischio di lesioni coronariche nei pazienti con malattia di Kawasaki trattati con IGEV (2 g/kg).

TRATTAMENTO

Il trattamento più largamente condiviso, basato sulla somministrazione in 10-12 ore di IGEV alla dose di 2 g/kg associate ad acido acetilsalicilico (ASA) alla dose di 80-100 mg/kg in quattro somministrazioni (Figura 2), riduce la comparsa delle anomalie coronariche dal 20-25% al 2-4%, se attuato nei primi dieci giorni di malattia. La maggiore efficacia di una singola dose piena di IGEV rispetto alle dosi multiple giornaliere è stata da tempo dimostrata²³.

Nei pazienti affetti da MK la somministrazione precoce di IGEV non solo riduce l'insorgenza della malattia coronarica e migliora la funzionalità cardiaca se compromessa, ma determina anche una più rapida defervescenza e normalizzazione della fase acuta dell'infiammazione nei confronti del trattamento con la sola aspirina^{23,24}. La febbre generalmente persiste per 1-2 set-

timane se il paziente non è trattato, mentre si risolve in 24-48 ore in oltre l'85% dei pazienti trattati con IGEV entro dieci giorni dalla comparsa della febbre^{23,24}. La terapia con IGEV migliora entro poche ore anche la contrattilità cardiaca, nel caso questa sia ridotta per la malattia²⁵.

Non esistono studi prospettici che hanno esaminato l'efficacia delle IGEV in tutti i pazienti diagnosticati dopo dieci giorni di febbre ma, poiché è noto che gli aneurismi coronarici possono svilupparsi fino a 6-8 settimane dopo l'inizio della malattia, alcuni Autori ne raccomandano l'uso in tutti i pazienti diagnosticati anche dopo il decimo giorno²⁶. Per altri è opportuno ricorrere al trattamento dopo il decimo giorno di malattia solo se il paziente è persistentemente febbrile, poiché la febbre è un fattore di rischio per la complicanza coronarica. I pazienti che siano sfebbrati da alcuni giorni e presentano desquamazione abitualmente non sono tratta-

ti, dal momento che le IGEV non appaiono in grado di prevenire le anomalie coronariche superata la fase acuta della malattia^{7,27,28}.

Il meccanismo d'azione delle IGEV è sconosciuto. In vitro sono stati dimostrati alcuni effetti immunomodulatori. Di particolare interesse, riguardo all'ipotizzata teoria del superantigene, è la dimostrazione che le immunoglobuline inibiscono la proliferazione delle cellule T e il rilascio di citochine indotte dalla tossina superantigene in vitro. Queste azioni sono dovute alla presenza nelle IGEV di anticorpi specifici neutralizzanti che riflettono l'immunità acquisita naturale della popolazione dalla quale sono preparate²⁸. Gli effetti collaterali gravi del trattamento con IGEV sono rari, mentre reazioni minori e transitorie quali febbre, cefalea, rash e brividi si osservano nel 10-15% dei casi. Nei pazienti con MK l'ASA viene somministrato, inizialmente, a dosi elevate (80-100 mg/kg/die secondo la scuola americana, 30-50 mg/kg/die secondo la scuola giapponese) per il suo effetto antinfiammatorio e, successivamente, dopo 24 ore di sfebbramento, al dosaggio antiaggregante di 3-5 mg/kg/die in monosomministrazione per 8 settimane, a meno che non persistano lesioni coronariche.

La dose terapeutica consigliata di ASA (30-50 mg/kg/die, oppure 80-100 mg/kg/die) non appare importante ai fini della insorgenza delle anomalie coronariche, che è in relazione solo alla dose delle IGEV impiegata²⁹. Le alte dosi di ASA contribuiscono, tuttavia, a una più rapida defervescenza e a un potenziamento degli effetti antinfiammatori³⁰. Rimane da stabilire se tali benefici superano i rischi collegati agli effetti collaterali del farmaco come le lesioni gastroduodenali^{31,32}. Recentemente è stato segnalato che farmaci alternativi come il paracetamolo o FANS diversi dall'aspirina possono essere impiegati come antipiretici, in associazione all'ASA a basse dosi, come antiaggregante piastrinico. Il paracetamolo potrebbe essere preferito ai FANS per l'effetto antipiretico e per la mancanza di effetti negativi sulla funzione dei neutrofili e sul rilascio di citochine³⁰. Ma non esistono studi clinici controlla-

ti al riguardo. In alcuni casi con specifica diatesi trombotica può essere utile aggiungere alla terapia il dipiridamolo al dosaggio di 1 mg/kg/die. Circa il 10-20% dei pazienti affetti da MK presentano persistenza o ripresa della febbre (TC > 38,3°C) a 48 ore dall'infusione di IGEV^{23,33,34}. Questi non responders costituiscono un importante problema clinico, dal momento che la febbre resistente al trattamento con IGEV rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di aneurismi coronarici¹³. È possibile infondere una seconda dose di 2 g/kg di IGEV se dopo 48 ore dalla fine della prima infusione il paziente è ancora febbrile o se ricompare la febbre³⁴. È stato dimostrato che infusioni aggiuntive di IGEV non determinano conseguenze sfavorevoli sulla funzione cardiaca, non essendo stati segnalati casi di insufficienza cardiaca, disfunzioni ventricolari o crisi ipotensive³⁵.

Esiste, infine, un piccolo gruppo di pazienti che non risponde neanche a

multipli trattamenti con IGEV, 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. Poiché il danno a carico delle arterie coronariche è il risultato di una vasculite conseguente a un'anomala risposta immune, in teoria gli steroidi potrebbero rappresentare un trattamento razionale della malattia. 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 IGEV quale trattamento di scelta per

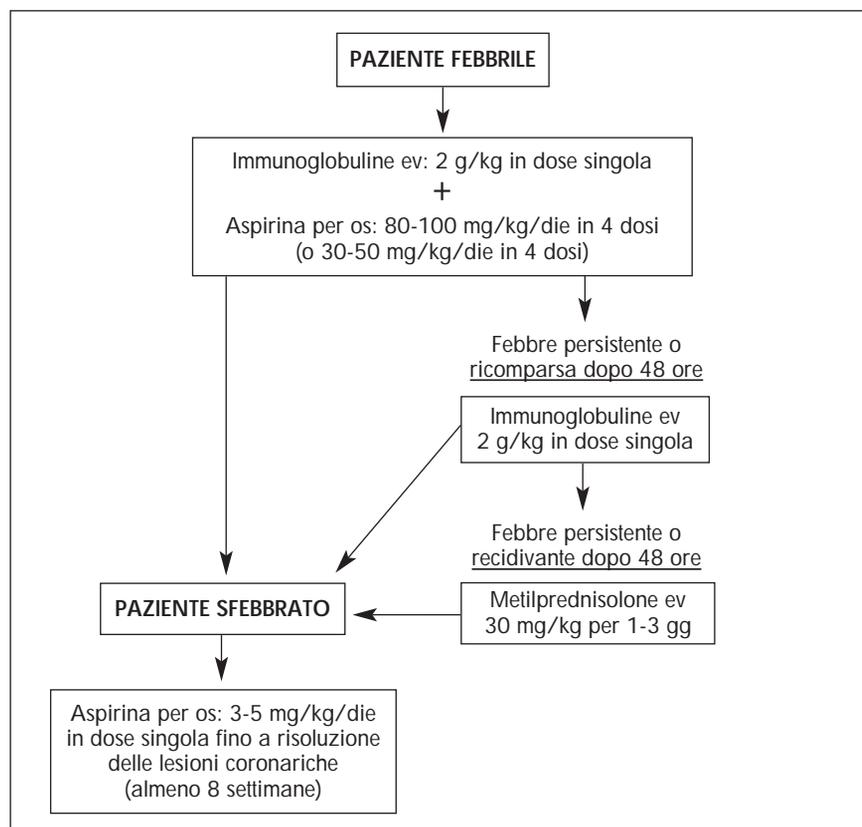


Figura 2. Trattamento della malattia di Kawasaki.

la MK³⁶. 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^{37,38}. Wright e collaboratori hanno riportato il successo del trattamento con steroidi in quattro pazienti con MK resistente alle IGEV, utilizzando alte dosi ev di metilprednisolone (30 mg/kg) per 1-3 giorni³⁹.

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.

FOLLOW-UP

È preferibile che i controlli del paziente con MK nel primo anno dopo la fase acuta della malattia vengano effettuati dopo 3 settimane, a 6-8 settimane, a 6 mesi e a 12 mesi. Dopo il primo anno di follow-up, l'osservazione continua da parte del cardiologo pediatra non è più raccomandata per quei pazienti che non hanno mai evidenziato una lesione coronarica. In tutti gli altri, anche quando gli aneurismi si sono risolti (in genere presentano una prognosi favorevole) il follow-up deve essere comunque effettuato dal cardiologo pediatra, in quanto esistono evidenze che le coronarie "normalizzate" all'esame ecocardiografico possono successivamente presentare anomalie anatomiche e funzionali (stenosi, lesioni aterosclerotose, calcificazioni, ridotta funzione endoteliale). Queste alterazioni solo raramente sono significative ai fini dello sviluppo di una cardiopatia ischemica; per questo la famiglia può essere rassicurata che, in base all'esperienza clinica finora a disposizione, il rischio di sviluppare una malattia coronarica è

estremamente basso. Più impegnativo è ovviamente il follow-up dei pazienti con lesioni aneurismatiche persistenti, come si può evidenziare dalla *Tabella II* in cui sono riportate le raccomandazioni formulate dall'American Heart Association¹⁴.

In conclusione, la MK è una vasculite che può avere un'evoluzione favorevole nella maggioranza dei casi se la malattia è tempestivamente diagnosticata e opportunamente trattata. Anche per quei rari casi (non più dell'1%) che non rispondono alla seconda o terza infusione di IGEV e all'ASA, buone prospettive sembrano aprirsi con il trattamento cortisonico ad alte dosi.

I CASI

Vengono di seguito descritti due casi del tutto atipici di MK in lattanti, rispettivamente di due e sei mesi, nei quali l'unico segno clinico presente era la febbre persistente e resistente. In questi due bambini, che presentavano anche indici infiammatori elevati e leucocitosi neutrofila, solo l'esecuzione di un'ecocardiografia ha consentito di porre diagnosi di MK (*Figure 3 e 4*). Si vuole richiamare l'attenzione sul fatto che questi casi non sono rarissimi, e spesso sono del tutto misconosciuti.

Primo caso

GT, una bimba di due mesi, è ricoverata per febbre elevata (39-40 °C), continua, che cede solo di un grado e solo per qualche ora al paracetamolo, presente da otto giorni nonostante una terapia con ceftriaxone i.m. da quattro giorni. Al ricovero la piccola è pallida e sofferente. Il suo peso è di 4,5 kg e la lunghezza di 55 cm. La temperatura corporea è di 39,2 °C, la FC di 130/min, la FR di 50/min, i polsi periferici sono presenti e validi. Si palpa una milza di consistenza parenchimatosa, il cui polo inferiore è a circa 2,5 cm dall'arco costale. Gli esami di laboratorio evidenziano anemia normocitica (Hb 7,7 g/dl, MCV 88 fl), leucocitosi neutrofila (leucociti 28.800/mm³ con 74% di neutrofili) e ipoprotidemia (proteine totali 4,8 g/dl). Gli indici infiammatori sono molto elevati (VES 100;

PCR 150 mg/dl). Le colture delle feci, sangue, liquor e urine sono sterili. Gli esami di chimica-clinica su siero (urine, glicemia, azotemia, creatininemia, elettroliti, transaminasi, amilasi, calcemia, fosfatasi alcalina, anticorpi anti-TORCH, EBV, HIV) sono normali. L'esame chimico-fisico e citologico del liquor rivela pleiocitosi (51 cellule mononucleate), proteine 78 mg/dl, glucosio 67 mg/dl, Pandy lievemente positiva. Viene instaurata terapia con ceftazidime e amikacina ev con modesto miglioramento delle condizioni generali e riduzione dei picchi febbrili solo per due giorni.

Dopo quattro giorni dal ricovero e cioè a 12 giorni dall'inizio della febbre, per il persistere della febbre, che di nuovo presenta puntate superiori a 39 °C, alla bambina viene di nuovo praticata una rachicentesi e un'ago-biopsia midollare che risultano normali, mentre un'emocoltura dà luogo allo sviluppo di cocchi Gram +, non meglio precisati. Nel sospetto di una setticemia da stafilococco il ceftazidime viene sostituito con la teicoplanina ev. Dopo una giornata di riduzione della febbre (37,5-38 °C) - siamo al 14° giorno dal suo apparire - la temperatura corporea si innalza di nuovo. Le condizioni generali sono ancora più compromesse: la bimba appare molto sofferente, pallida e anoressica. La febbre persiste molto elevata (39-40 °C). Un emocromo conferma la leucocitosi neutrofila (leucociti 34.000/mm³ con 78% di neutrofili), la tendenza alla piastrinosi: 550.000/mm³ e mostra un'ulteriore anemia (emoglobina 6,7 g/dl). Gli indici infiammatori continuano a essere molto elevati (VES 130; PCR 128 mg/dl). La tipizzazione linfocitaria indica un rapporto CD4/CD8 = 3.0 (v.n. < 2). In 15ª giornata compare un soffio pansistolico puntuale d'intensità 3/6 da verosimile insufficienza mitralica. Per indagare la natura del soffio pansistolico puntuale si pratica un'ecocardiografia bidimensionale che rivela: «Presenza d'insufficienza mitralica di grado lieve e dilatazione aneurismatica di entrambe le coronarie (diametro massimo degli aneurismi = 0,5 cm). Le sacche aneurismatiche sono distribuite "a grani di rosario" lungo entrambi i tron-

FOLLOW-UP*				
Livello di rischio	Terapia farmacologica	Attività fisica	Follow-up e test diagnostici	Test invasivi
I (nessuna alterazione delle arterie coronarie in ogni stadio della malattia)	Nessuna, dopo le iniziali 6-8 settimane	Nessuna restrizione dopo le iniziali 6-8 settimane.	Nessuno dopo il primo anno senza il sospetto di malattia cardiaca	Non raccomandati
II (ectasia arteriosa coronarica transitoria che si risolve durante la fase acuta della malattia)	Come livello I	Come livello I	Consigliabili controlli medici ogni 3-5 anni	Come livello I
III (piccoli o medi aneurismi singoli delle arterie coronarie)	3-5 mg/kg/die di aspirina fino alla risoluzione delle anomalie coronariche	<ol style="list-style-type: none"> Per i pazienti della prima decade di vita, nessuna restrizione dopo le iniziali 6-8 settimane Per i pazienti della seconda decade di vita, l'attività fisica deve essere guidata da uno stress-test ogni due anni. Sono sconsigliate le attività sportive agonistiche da contatto che richiedono training impegnativi 	Controllo annuale con ecocardiogramma ± ECG nella prima decade di vita. Il cardiologo può valutare se effettuare uno stress-test	Angiografia, se lo stress-test o l'ecocardiografia suggeriscono l'esistenza di una stenosi
IV (uno o più aneurismi giganti, o aneurismi multipli piccoli o medi, senza ostruzione)	3-5 mg/kg/die di aspirina a lungo termine ± warfarin	<ol style="list-style-type: none"> Per i pazienti della prima decade di vita come livello III Per i pazienti della seconda decade di vita, le raccomandazioni devono essere guidate annualmente dallo stress-test. Le attività atletiche estreme vanno assolutamente scoraggiate. Se lo stress-test esclude l'ischemia, possono essere praticate attività ricreative che non comportano contatto 	Controllo annuale con ecocardiogramma ± ECG ± Rx torace e un ECG addizionale a intervalli di sei mesi. Per i bambini della prima decade di vita dovrebbe essere considerato lo stress-test farmacologico	Come livello III. Inoltre, in alcune circostanze può essere opportuno praticare un cateterismo cardiaco elettivo
V (ostruzione arteriosa coronarica)	Come livello IV. Inoltre dovrebbe essere preso in considerazione l'uso di calcio-antagonisti al fine di ridurre il consumo cardiaco di ossigeno	Vanno evitati gli sport di contatto, isometrici, e il sollevamento pesi. Le raccomandazioni riguardanti ogni altra attività fisica devono essere guidate dallo stress-test o dalla scintigrafia miocardica	Ecocardiogramma ed ECG a intervalli semestrali, stress-test e Holter ogni anno	L'angiografia è raccomandata per alcuni pazienti che devono essere avviati a opzioni terapeutiche selezionate; va inoltre effettuata alla comparsa di ischemia o in caso di un suo aggravamento

* Secondo l'American Heart Association: Dajani AS, et al. "Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association." *Circulation* 1994 Feb; 89 (2): 916-22.

Tabella II



Figura 3. Il tronco prossimale della coronaria di destra (Cor. Dx) mostra numerose dilatazioni aneurismatiche. RA = atrio destro; Ao = aorta.



Figura 4. La coronaria di sinistra (Cor. Sx), la discendente anteriore (LAD) e la circonflessa (cfx) sono tutte omogeneamente dilatate.

chi principali delle coronarie, la discendente anteriore e posteriore e la circonflessa. I diametri cardiaci mostrano una dilatazione lieve dell'atrio e del ventricolo sinistro. Non è presente versamento pericardico e la funzione ventricolare è normale. La contrattilità globale e segmentaria non mostra alterazioni significative per danno ischemico». Un elettrocardiogramma non rivela segni d'ischemia del miocardio, né alterazioni del ritmo. Le CPK-MB sono nella norma.

Si pone, pertanto, diagnosi di malattia di Kawasaki atipica e, anche se sono trascorsi quindici giorni dall'inizio della febbre, per il persistere di questa, s'infondono immunoglobuline endovena in bolo unico di 2 g/kg ev in dodici ore e si somministra ASA per os al do-

saggio di 80 mg/kg/die in quattro somministrazioni per sette giorni. Dopo ventiquattro ore si assiste alla completa regressione della sintomatologia febbrile e al miglioramento delle condizioni generali. Al follow-up, dopo tre mesi, l'ecocardiogramma dimostra la regressione dell'insufficienza mitralica e la parziale riduzione d'ampiezza degli aneurismi coronarici (diametro medio 0,4 cm).

Secondo caso

RM è un lattante di circa 6 mesi, di sesso maschile, che si ricovera per una febbre protratta da 7 giorni, non risoltasi dopo varie terapie praticate (antipiretici, cefalosporine orali, ceftriaxone + gentamicina, betametassone) e dopo una breve ospedalizzazione nell'ospedale di provenienza.

All'ingresso il paziente appare molto sofferente, pallido, poco reattivo alle stimolazioni ambientali. La temperatura corporea è 38 °C, la frequenza respiratoria è 40/min, la fre-

quenza cardiaca è 140/min. Normali sono il tempo di riempimento dei capillari e l'ampiezza dei polsi periferici. Il bambino è irritable durante la visita e sono presenti segni sfumati di meningismo (Kernig e Brudzinsky positivi). I toni cardiaci sono validi e ritmici; non si apprezzano soffi. Al torace è presente un murmure vescicolare. L'addome è trattabile e si palpa una modesta epatomegalia. Il faringe è normoemico, mentre la lingua appare modicamente arrossata. Non si apprezzano linfadenomegalia né congiuntivite né rash cutanei. Negativo è il restante esame obiettivo.

Gli esami di laboratorio mostrano leucocitosi neutrofila (GB 18.300/mm³ con 64% di neutrofili, dei quali il 18% a bastoncello), anemia normocitica (Hb

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ Nell'80% dei casi la malattia di Kawasaki si verifica in bambini con età <5 anni.
- ❑ Le forme tipiche sono diagnostiche sulla base di criteri che prevedono, oltre alla febbre da più di 5 giorni, la presenza di altri 4 criteri (congiuntivite bilaterale, linfadenomegalia laterocervicale, rash, mucosite, alterazioni delle estremità degli arti). Le forme atipiche sono relativamente comuni e devono essere sempre prese in considerazione in presenza di quadri di febbre persistente.
- ❑ La stratificazione dei pazienti a basso o ad alto rischio per la comparsa di anomalie coronariche tiene conto di alcuni parametri che sono: la conta differenziale dei globuli bianchi, il numero di piastrine, i valori di Hb e la risposta clinica alla terapia con immunoglobuline.
- ❑ La terapia in grado di migliorare rapidamente le condizioni cliniche e ridurre l'incidenza di anomalie coronariche è quella con immunoglobuline (2 g/kg). Nel 10-20% dei casi vi è la persistenza o la ripresa della febbre dopo la somministrazione di immunoglobuline.
- ❑ Nei casi che non rispondono a una seconda dose di immunoglobuline può essere presa in considerazione la somministrazione di boli di cortisone per via endovena.
- ❑ Controverso è il dosaggio dell'ASA da utilizzare nella fase acuta della malattia.

8,0 g/dl, MCV 73 fl), piastrinosi (Pit 704.000/mm³), VES 100, PCR 150 mg/dl, modesto aumento delle transaminasi (sGOT 147 U/l; sGPT 192 U/l) e una discreta colestasi (γ-GT 378 U/l), aumento della ferritina (268 ng/ml) e iposideremia (14 mcg/dl). La frazione C4 appare lievemente diminuita (6,62 mg/dl) mentre normale è il dosaggio del C3. Normali, negativi o nei limiti sono il pH, la pCO₂, bicarbonato, azotemia, glicemia, creatininemia, elettroliti, acido urico, proteine totali, lipasi, amilasi, LDH, CPK, fosforo, immunoglobuline, complesso TORCH (IgM), marker dell'epatite (HAV, HBV, HCV), EBV VCA IgM, Vidal Wright, ricerca anticorpi anti-*Leishmania*, gli esami colturali (sangue, urina, feci, essudato faringeo), liquor (chimico-fisico, cito-

logico, batterioscopico e colturale), esame di urine, Rx torace e diretta addome.

Viene instaurata terapia antibiotica con ceftazidime e amikacina, senza risultato nei due giorni successivi. Alla nona giornata di febbre viene eseguito un ecocardiogramma che rileva la presenza di aneurismi multipli alle coronarie destra e sinistra (diametro max 0,5 cm) e alla discendente anteriore, con integrità apparente della circonflexa. C'è assenza di vegetazioni, di patologie valvolari o di alterazioni della funzione ventricolare.

Viene prescritta terapia con immunoglobuline (2 g/kg ev) e aspirina (100 mg/kg/die in 4 dosi), ed è sospesa la terapia antibiotica con risoluzione della sintomatologia febbrile e ripresa delle condizioni generali del bambino dopo circa 18 ore.

Bibliografia

- Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:313-9.
- Tamburlini G, Strinati R, Cadorini S, et al. A 2-year survey of mucocutaneous lymph node syndrome in northeastern Italy. *Epidemiological and clinical findings. Helv Paediatr Acta* 1984;39(4):319-29.
- Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr* 2001;90(1):40-4.
- Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y. Results of 12 nationwide epidemiological incidence surveys of Kawasaki disease in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:779-83.
- Nakamura Y, Yanagawa H, Harada K, et al. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: existence of cardiac sequelae elevated the mortality. *J Epidemiol* 2000;10(6):372-5.
- Takahashi M. Kawasaki disease. *Current Opinion in Pediatrics* 1997;9:523-9.
- Curtis N. Kawasaki disease. Early recognition is vital to prevent cardiac complication. *BMJ* 1997;315:322-3.
- Fukushige J, Takahashi N, Ueda Y, Ueda K. Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1994;83(10):1057-60.
- Bodiou AC, Fraisse A, Dubus JC, Unal D. Maladie de Kawasaki: difficultés diagnostiques et indications thérapeutiques chez le jeune nourrisson. *Arch Ped* 1999;6(3):339-40.
- Burns JC, Wiggins JW JR, Toews WH, et al. Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than 6 months of age. *J Pediatr* 1986;109(5):759-63.
- Vitiello R, Arcieri G. Caso atipico di Kawasaki. *Quaderni ACP*. In corso di stampa.
- Committee on Infectious Disease. American Academy of Pediatrics. *Malattia di Kawasaki*. Red Book (Ed. Italiana) 1997; pp 311-14.
- Beiser AS, Takahashi M, Baker A. A predictive instrument for coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1998; 81:1116-20.
- Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1994;89(2): 916-22.
- Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984;10;2(8411): 1055-8.
- Kato H, Ichinose E, Yoshioka F, et al. Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: serial coronary angiography and long-term follow-up study. *Am J Cardiol* 1982;49(7):1758-66.
- Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996 Sep 15;94(6):1379-85.
- Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986;7(1):3-9.
- Nienaber CA, Spielmann RP, Hausdorf G. Dipyridamole-thallium-201 tomography documenting improved myocardial perfusion with therapy in Kawasaki disease. *Am Heart J* 1988c;116(6 Pt 1):1575-9.
- Prabhua AS, Singh TP, Morrow R. Safety and efficacy of intravenous adenosine for pharmacologic stress testing in children with aortic valve disease or Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1999;82:284-6.
- Kim C, Kwok YS, Heagerty P, et al. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. *Am Heart J* 2001; 142(6):934-44.
- Silva AA, Maeno Y, Hashmi A, et al. Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: a case-control study. *J Pediatr* 2001;138(3): 400-5.
- Newburger JW, Takahashi M, Beise AS. A single intravenous infusion of gammaglobulin as compared with four infusion in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.
- Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;7;315(6):341-7.
- Moran AM, Newburger JW, Sanders SP, et al. Abnormal myocardial mechanics in Kawasaki disease: rapid response to gammaglobulin. *Am Heart J* 2000b;139(2 Pt 1):217-23.
- Marasini M, Pongiglione G, Gazzolo D, et al. Late intravenous gamma globulin treatment in infants and children with Kawasaki disease and coronary artery abnormalities. *Am J Cardiol* 1991;15;68(8):796-7.
- Rowley AH, Shulman ST. Current therapy for acute Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 1991; 118(6):987-91.
- Curtis N, Levine M. Kawasaki disease thirteenth years on. *Current Opinion in Pediatrics* 1998;10:24-3.
- 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;131:883-93.
- Newburger JW. Treatment of Kawasaki disease. *Lancet* 1996;347:1128.
- Matsubara T, Mason W, Kashani IA, et al. Gastrointestinal hemorrhage complicating aspirin therapy in acute Kawasaki disease. *J Pediatr* 1996;128(5 Pt 1):701-3.
- Saphyakhajon P, Greene GR. Do we need high-dose acetylsalicylic acid (ASA) in Kawasaki disease. *J Pediatr (letter)* 1998;July 167.
- Han RK, Silverman ED, Newman A, McCrindle BW. Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(7):694-9.
- Burns JC, Capparelli EV, Brown JA. Intravenous gammaglobulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Inf Dis J* 1998;17:1144-8.
- Sundel RP, Burns JC, Baker A, Beiser AS, Newburger JW. Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1993 Oct; 123(4):657-9.
- Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979 Feb;63(2):175-9.
- Sone K, Tomomasa T, Morikawa A. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 1999 Oct; 135(4):465-9.
- Dale RC, Saleem MA, Daw S, Dillon MJ. Treatment of severe complicated Kawasaki disease with oral prednisolone and aspirin. *J Pediatr* 2000 Nov;137(5):723-6.
- Wright DA, Newburger JW, Baker A, et al. Treatment of immunoglobulin resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996;128:146-9.