

# Analisi retrospettiva della malattia di Kawasaki nel Nord-Est d'Italia: è il momento di una revisione dei criteri diagnostici?

PAOLO PECILE<sup>1</sup>, LOREDANA LEPORE<sup>2</sup>, CARLA PITTINI<sup>1</sup>, SERGIO FACCHIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Policlinico Universitario, DPMSC, Udine

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

STUDIO COLLABORATIVO SULLA MALATTIA DI KAWASAKI DEL GRUPPO REGIONALE DEL FVG DELLA SIP

D. Lizzi, Divisione di Pediatria di San Daniele; R. Perini, Divisione di Pediatria di Latisana; G. Nassimbeni, Divisione di Pediatria di Tolmezzo; D. Stramare, Divisione di Pediatria di Pordenone; F. Patamia, Divisione di Pediatria di Palmanova

*La ricerca sulla malattia di Kawasaki (MK) è un esempio di utilizzo di rete collaborativa ospedaliera regionale. Se gli ospedali lavorano insieme su un progetto, i risultati conseguiti possono avere una duplice valenza: di "audit formativo" e di conoscenza specifica del problema oggetto di sorveglianza. La sorveglianza retrospettiva che è stata eseguita in Friuli-Venezia Giulia ci consente di conoscere meglio la MK sotto il profilo diagnostico (rilievo dei casi atipici, aspetti clinici e di laboratorio associati, diagnosi differenziale) e di migliorare la tempestività terapeutica.*

La malattia di Kawasaki (MK), a più di trent'anni dalla sua prima descrizione, resta ancora un enigma della patologia pediatrica; la sua diagnosi è ancora esclusivamente clinica e si basa tuttora sui criteri stabiliti da Kawasaki nel 1967<sup>1,3</sup>.

Fino dalla descrizione dei primi casi negli anni Sessanta l'attenzione si è sempre più focalizzata sull'interessamento dei vasi coronarici, che può variare dal 15 al 20% nei casi non trattati, e che può determinare la morte per gravi complicanze cardiache<sup>4,5</sup>. Attualmente la MK è diventata la principale causa di cardiopatia acquisita in età pediatrica, sottraendo il primato al reumatismo articolare acuto.

L'80% dei casi di MK ha un'età inferiore ai cinque anni, e l'incidenza nella popolazione caucasica (5-10/100.000 bambini di età inferiore a 5 anni) risulta decisamente inferiore a quella registrata nella popolazione giapponese (50-100/100.000), suggerendo l'importanza di fattori genetici non ancora noti. La patogenesi è ancora sconosciuta, anche se l'osservazione di focolai epidemici stagionali (inverno-primavera) e il quadro clinico che condive molte analogie con le infezioni da streptococco e stafilococco, depongono fortemente per una causa scatenante infettiva.

## KAWASAKI DISEASE: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 58 CASES

(*Medico e Bambino* 2003;22:43-46)

### Key words

Kawasaki disease, Atypical presentation, Immunoglobulins

### Summary

*The incidence of Kawasaki disease (KD) varies across countries, and open issues are mainly related to etiology and diagnosis of atypical cases. A multicentric collaborative study was carried out of all cases of KD admitted in paediatric wards of the Friuli Venezia-Giulia Region, Italy, over the period 1990-2001. Out of 58 cases, 82% were younger than 5 years (incidence 9,5/100.000 under 5 years). In 15 cases (26%) the clinical presentation was atypical, lacking one or more of the diagnostic criteria, but diagnosis was made on the basis of the unique combination of clinical and laboratory features. Atypical cases are more likely to occur at younger ages (2.1 versus 3.9 years at onset). ECG changes were found in 25% of cases, but no cases of coronary aneurisms were observed. High-dose immunoglobulins were given soon, after a mean period of 6.5 days from the onset. Since at least 1 in 4 cases of KD has an atypical presentation, diagnostic criteria could be revised to allow earlier diagnosis of atypical cases.*

Dal momento che la MK era già stata descritta nella regione Friuli-Venezia Giulia vent'anni fa<sup>6</sup>, quando si è potuto documentare un focolaio di 19 casi negli anni 1981-82, con un'incidenza di 14,7 nuovi casi/anno per 100.000 soggetti di età inferiore ai 5 anni, ci è

sembrato utile confrontare i dati recenti con quelli passati per evidenziare da una parte eventuali modificazioni cliniche ed epidemiologiche della malattia, e dall'altra di capire se l'aumento della sensibilità clinica nei confronti della malattia avesse portato a un diverso approccio diagnostico.

**MATERIALI E METODI**

L'indagine analizza retrospettivamente i casi di MK ricoverati nelle Divisioni di Pediatria della Regione Friuli-Venezia Giulia dal gennaio 1990 al febbraio 2001. I casi sono stati raccolti mediante la compilazione di una scheda inviata a ogni Divisione, in cui, oltre ai criteri diagnostici noti per la diagnosi di MK, venivano richiesti tutti i possibili elementi clinici e di laboratorio associati.

**RISULTATI**

Nel decennio considerato sono state effettuate 58 diagnosi di MK con una media di 5 casi/anno e un'incidenza di 9,5 casi/100.000 abitanti di età inferiore a 5 anni, calcolata in base ai censimenti regionali del 1990-2000. Non sono apparsi cluster epidemici né differenze significative nella distribuzione annuale (Figura 1) né stagionale, sebbene si possa evidenziare una lieve prevalenza in tardo inverno-primavera (Figura 2).

La casistica è composta da 38 maschi (65%) e 20 femmine (35%) con un'età media di 3,4 anni (range 8 mesi-14 anni). L'82% aveva un'età inferiore ai 5 anni. Tutti i 10 casi con più di 5 anni avevano una forma tipica. La distribuzione per età è illustrata nella Figura 3. La durata media della febbre alla diagnosi era di 6,5 giorni. Tra i criteri diagnostici la linfadenopatia laterocervicale viene descritta solo nel 31% dei casi (Tabella I).

In 15 casi (26%) il quadro di malattia è incompleto, presentando meno di 4 criteri associati alla febbre (Tabella II). In questa popolazione, l'età media è significativamente inferiore a quella del gruppo con diagnosi di MK completa (2,1 anni vs 3,9 ; p < 0,05).

Le anomalie ECG sono state riscontrate in 4 bambini di età inferiore a 1 anno (30%) e in 11 casi di età maggiore a un anno (24%). È stato registrato un unico caso di tachicardia parossistica sopraventricolare in un bambino di 12 mesi e due casi di blocco di branca destra (8 e 4 anni) la cui preesistenza non viene riferita.

L'esame ecocardiografico è stato eseguito nel 98% (57/58) dei pazienti entro 7,5 giorni dalla comparsa della febbre, e in 6 casi è risultato patologico (5 versamenti pericardici e una cardite). Al primo follow up, condotto in media a 4 settimane dalla diagnosi, le lesioni risultavano regredite. L'indagine con lampada a fessura è risultata positiva nel 22% dei casi indagati (6/27) (Tabella III). L'ecografia dell'addome, eseguita in 24 bambini, è risultata positiva per idrope della colecisti in due casi. Nella nostra casistica non compaiono casi di ittero. Da notare come l'ipertransaminasemia (55% dei casi) non è mai stata documentata sotto l'anno di vita, tranne in un solo caso. La desquamazione tipica è stata notata in 40 bambini (69%), ed è comparsa mediamente dopo 11 giorni dall'inizio della febbre.

Una leucocitosi neutrofila era presente nel 90% dei casi. Alla diagnosi il 62% dei bambini presentava una conta piastrinica superiore a 350.000/mm<sup>3</sup> e di questi 1/3 aveva valori maggiori di 500.000/mm<sup>3</sup>. Il picco del valore piastrinico (media 654.860/mm<sup>3</sup>) viene raggiunto in media al 14° giorno.

Il 91% dei bambini è stato trattato con immunoglobuline endovena

(IGIV) con dosaggio medio di 1-2 g/kg e mediamente sono state somministrate dopo 6,5 giorni di febbre. In 18 casi (34%) la somministrazione delle IGIV è avvenuto in un tempo inferiore a 5 giorni. Di questi 18 casi, 14 rispondevano pienamente ai criteri diagnostici di MK.

Solo in 4 casi si è resa necessaria la somministrazione di una seconda do-

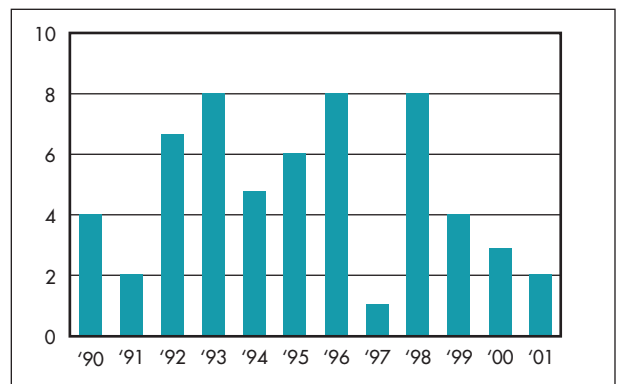


Figura 1. Distribuzione annuale della malattia di Kawasaki in Friuli-Venezia Giulia.

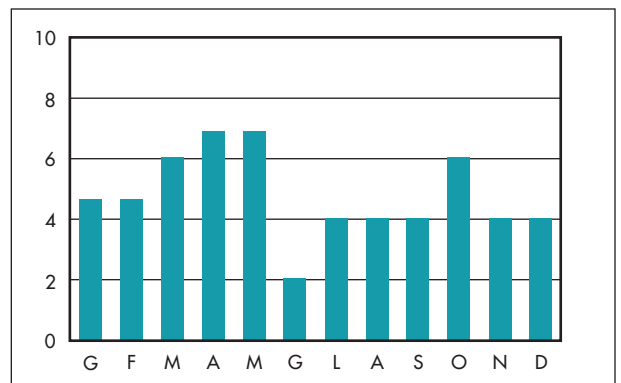


Figura 2. Distribuzione stagionale della malattia di Kawasaki in Friuli-Venezia Giulia.

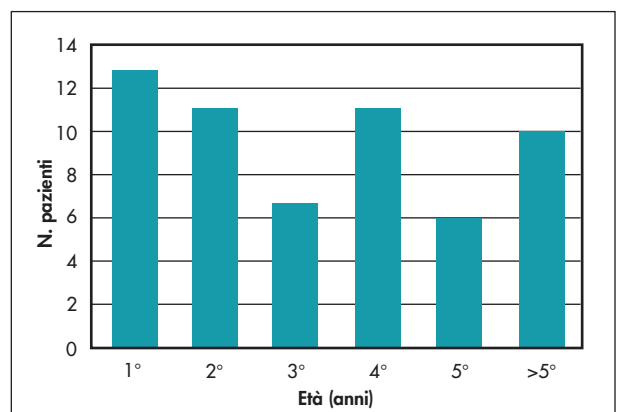


Figura 3. Distribuzione per età della malattia di Kawasaki in Friuli-Venezia Giulia.

**CRITERI DIAGNOSTICI PER LA MALATTIA DI KAWASAKI**

Manifestazione clinica	N° casi	Percentuale
Febbre	58/58	100
Mucosite orale	53/58	91
Rash	53/58	91
Iperemia congiuntivale	50/58	86
Alterazioni delle estremità	46/58	79
Linfoadenopatia > 1,5 cm	18/58	31

Tabella I

**QUADRI DI MALATTIA DI KAWASAKI INCOMPLETI**

Manifestazione clinica	Forme incomplete (15 casi)	
	n°	Percentuale
<input type="checkbox"/> Febbre	15	100
<input type="checkbox"/> Rash	13	87
<input type="checkbox"/> Mucosite orale	10	66
<input type="checkbox"/> Iperemia congiuntivale	8	53
<input type="checkbox"/> Alterazioni delle estremità	5	33
<input type="checkbox"/> Linfoadenopatia cervicale	0	0

Tabella II

**ASPETTI CLINICI ASSOCIATI ALLA MALATTIA DI KAWASAKI**

Quadri clinici	Percentuale
<input type="checkbox"/> Eritema/desquamazione podice	69
<input type="checkbox"/> Irritabilità	57
<input type="checkbox"/> Ipertransaminasemia	55
<input type="checkbox"/> Alterazioni ECG	25
<input type="checkbox"/> Diarrea	24
<input type="checkbox"/> Artrite/artralgia	22
<input type="checkbox"/> Uveite	22
<input type="checkbox"/> Vomito	10
<input type="checkbox"/> Alterazioni ecocardiografiche	10
<input type="checkbox"/> Idrope della colecisti	8
<input type="checkbox"/> Sintomi urinari	7
<input type="checkbox"/> Meningite	0

Tabella III

se di immunoglobuline. Non sono stati segnalati effetti collaterali ad eccezione di un rialzo febbrile nelle prime 24 ore dopo la sospensione della terapia.

L'acido acetilsalicilico è stato somministrato in fase acuta al 97% (53/58) dei bambini a dosaggi variabili da 25 a 100 mg/kg/die. In seguito allo sfebbramento il trattamento è stato proseguito in 53 casi per una durata media

di 9,8 settimane. In un caso la terapia è stata sospesa per la comparsa di un rialzo delle transaminasi.

**DISCUSSIONE**

Durante gli anni presi in considerazione (a differenza della segnalazione di Tamburini e collaboratori del 1984<sup>6</sup>) non ci sono stati picchi epidemici, anche se è stata confermata, in accordo con la letteratura, una certa stagionalità (inizio primavera). L'incidenza della malattia è stata di 9,5/100.000/anno, di poco inferiore all'incidenza riscontrata negli anni Ottanta<sup>6</sup>, dove peraltro venivano considerati solo due anni, confermando essere notevolmente inferiore a quella giapponese e simile a quella dei Paesi occidentali.

Fatto un confronto con l'indagine precedente, le differenze emerse sono la bassa percentuale di interessamento dei linfonodi (31% versus 74%), l'assenza di casi esitati in decesso e l'introduzione del concetto di casi atipici<sup>7,8</sup> che, nella nostra ricerca, rappresentano il 26% della casistica.

Nella nostra regione, dopo il lavoro

di sorveglianza sulla malattia effettuata negli anni 1981 e 1982<sup>6</sup> (e che aveva coinvolto i pediatri di tutta la regione) è aumentato notevolmente l'indice di sospetto nei confronti della MK, e il risultato di questo aumento di sensibilità è stato probabilmente la tempestività della diagnosi di MK che è stata effettuata mediamente dopo 6,5 giorni di febbre.

Non sappiamo se questo aumento di sensibilità abbia condizionato la diagnosi di MK in 15 casi che non rispondevano pienamente ai criteri diagnostici ufficiali (casi atipici o incompleti) che nella nostra casistica sono stati trattati mediamente più tardi rispetto ai casi tipici (8,3 gg). Con il termine di "Kawasaki atipica" si descrivono oggi quei casi che non soddisfano i criteri di una malattia di "Kawasaki classica", che hanno dati di laboratorio compatibili con tale diagnosi e nessun'altra spiegazione per la loro malattia.

Da segnalare come in nessuno di questi casi fosse presente un ingrossamento dei linfonodi. In accordo con la letteratura, l'età media di questi casi incompleti era statisticamente inferiore a quelli con malattia tipica (25 mesi vs 47 mesi) e in dieci casi l'età era inferiore all'anno. In tutti i casi comunque la terapia con immunoglobuline in vena (IGIV) è stata effettuata prima del 10° giorno di febbre.

Le complicanze coronariche sono state del tutto assenti, ma non sappiamo se questo è frutto della tempestività della terapia con IGIV oppure della mancanza di fattori genetici predisponenti<sup>9,10</sup>.

L'esclusione di altre patologie che classicamente vanno differenziate dalla MK, quali alcuni esantemi virali (soprattutto il morbillo), la scarlattina, la mononucleosi, le rickettsiosi, alcune reazioni da farmaci, la "toxic-shock syndrome" e l'artrite idiopatica giovanile tipo sistemico, ci sembra peraltro abbastanza agevole<sup>13</sup>.

Per quanto riguarda la diagnosi differenziale più problematica con l'infezione da adenovirus, Barone e collaboratori<sup>14</sup>, in uno studio che comparava 36 MK e 7 infezioni da adenovirus, sottolinea che le sole differenze cliniche significative tra i due gruppi erano la

presenza della congiuntivite e le alterazioni delle estremità, più frequenti nella MK come pure la desquamazione perineale e la lingua a fragola. Al contrario, la presenza di una congiuntivite purulenta e di una faringite essudativa suggerisce più facilmente la diagnosi di infezione da adenovirus. Tuttavia gli Autori suggeriscono, vista l'incertezza diagnostica iniziale, di eseguire la ricerca del virus con un test rapido di fluorescenza diretta.

La presenza di febbre di durata seppur inferiore ai 5 giorni, associata al rash cutaneo e alla mucosite orale e/o all'iperemia congiuntivale (sintomi più frequentemente presenti nelle forme

incomplete) e alle alterazioni delle estremità, potrebbe essere sufficiente in presenza delle tipiche alterazioni degli esami di laboratorio, per una diagnosi di MK e giustificare un trattamento con IGIV specie nei bambini piccoli, dove il rischio di complicanze coronariche è maggiore. L'esclusione di un'infezione da adenovirus, tramite un test rapido, in presenza di una Kawasaki incompleta o atipica, vista l'eccellente sensibilità (86%) e specificità (100%), ci pare ragionevole prima di avviare la terapia con IGIV.

In conclusione, la MK nella nostra regione non è cambiata né dal punto di vista epidemiologico né clinico, tranne che per la scarsa presenza di linfoadenopatia. L'alto numero di casi atipici o incompleti (26%) soprattutto tra i bambini più piccoli evidenzia di fatto la non adesione ai criteri tradizionali per la diagnosi di malattia di Kawasaki.

Potrebbe essere giunto il momento di modificarli semplicemente utilizzando, come del resto ormai si fa soprattutto nel bambino piccolo, dei criteri clinici fortemente suggestivi per una Kawasaki come le modificazioni della mucosa orale e delle estremità, difficilmente riscontrabili in altre patologie<sup>11,12</sup>. Vanno poi valorizzati segni ed esami meno frequenti, che Kawasaki non prendeva in considerazione ma che, con la sempre più approfondita conoscenza della malattia, si sono rivelati altamente correlati alla malattia: l'interessamento perineale, la leucocitosi neutrofila iniziale, l'alterazione delle transaminasi, l'umore acqueo corpuscolato.

## Bibliografia

1. Kawasaki T: Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes. *Jap J Allergol* 1967;116:178-222.
2. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1999;46(2):313-29.
3. Mason W, Takahashi M.: Kawasaki syndrome. *Clin Inf Dis* 1999;28:169-87.
4. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. *AJDC* 1990;144:1218-9.
5. Newburger JW. Kawasaki disease: who is at risk? *J Pediatr* 2000;137:149-52.
6. Tamburlini G, Strinati R, Cadorini S, et al. A two-year survey of mucocutaneous lymph node syndrome in Northeastern Italy. *Helv Paediat Acta* 1984;39:319-29.
7. Levy M, Koren G. Atypical Kawasaki disease: analysis of clinical presentation and diagnostic clues. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:122-6.
8. Rowley AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:563-5.
9. Beiser AS, Takahashi M, et al. A predictive instrument for coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1998;81:1116-20.
10. Mori M, Imagawa T, et al. Predictors of coronary artery lesions after intravenous  $\gamma$ -globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2000;137.
11. Burns JC, Wiggins JW, et al. Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than 6 months of age. *J Pediatr* 1986;6:759-63.
12. Rosenfeld EA, Corydon KE, et al. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr* 1995;126:524-9.
13. Pajot C, Pariente D, et al. Noninfectious febrile inflammatory syndromes in children: diagnosis and usefulness of diagnostic procedures. *Arch Pediatr* 2002;9:671-8.
14. Barone SR, Pontrelli LR, Krilov LR. The differentiation of classic Kawasaki disease, atypical Kawasaki disease and acute Adenovirus infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:453-6.

## MESSAGGI CHIAVE

### Cosa conosciamo dell'argomento

- La MK ha una patogenesi non nota, con una incidenza variabile tra Paesi sia della malattia che delle complicanze cardiache.
- I casi atipici (mancanti cioè di uno dei criteri diagnostici) sono descritti come sempre più frequenti, anche se al momento non esistono criteri formalizzati che ne consentano il riconoscimento tempestivo e la diagnosi differenziale con altre patologie (infettive e non). È il quadro complessivo clinico e di laboratorio che consente una diagnosi.

### Quali sono i dati rilevanti emersi dalla ricerca

- La MK ha una incidenza di 9.5/100.000 abitanti con età <5 anni. L'85% delle MK si presentano al di sotto dei 5 anni di età
- La linfoadenopatia laterocervicale è stata rilevata solo nel 31% dei casi
- Tra i sintomi associati, la desquamazione tipica delle estremità è presente nel 69% dei casi; l'ipertransamminasemia nel 55%; l'uveite nel 22%
- In nessun caso si sono avute complicanze aneurismatiche coronariche
- Nel 26% dei casi il quadro di malattia è incompleto (casi atipici), soprattutto nei bambini più piccoli.
- La relativa alta frequenza di casi atipici deve far considerare l'opportunità di rivedere i criteri di diagnosi al momento utilizzati, al fine di una diagnosi precoce e di un tempestivo inizio della terapia con immunoglobuline.



## VIDEOCASSETTE CONFRONTI IN PEDIATRIA 2002

1. Accesso acuto d'asma A. Boner, G. Longo - 2. Quando l'allattamento al seno è un problema R. Davanzo, B. Dalla Barba - 3. OSAS M.P. Villa, E. Zocconi - 4. Diarrea cronica e sindrome dell'intestino infetto S. Martellosi, M. Fontana - 5. La sindrome emicranica C. Bogliolo, A. Scabar - 6. L'orticaria M. Cutrone, F. Arcangeli - 7. Teste piccole L. Genitori, L. Ammar - 8. Infezione urinaria M. Pennesi, G.F. Rizzoni - 9. Febbri ricorrenti e di lunga durata A. Tommasini, E. Cortis - 10. ADHD V. Nuzzo, S. Millepiedi - 11. TAVOLA ROTONDA Infettivologia ambulatoriale (broncopolmonite, faringite, sinusite, piodermitite, OMA, congiuntivite): una malattia un antibiotico D. Sambugaro, G.F. Besoli, M. Mayer. Commentano F. Marchetti e B. Assael con l'aiuto di I. Berti e C. Trevisiol

**Il costo di una videocassetta è di Euro 33 (comprensivo di IVA e spese postali)**

**Modalità di pagamento:** Assegno bancario non trasferibile intestato a Quickline. Bonifico bancario presso la Banca di Roma, Agenzia Trieste 3, L.go Barriera Vecchia 6, c/c 670839. Versamento su c/c postale n. 12128344 (specificando la causale) intestato a Quickline. e-mail: info@quickline.it  
Quickline sas, via Santa Caterina 3, 34122 Trieste - Tel 040 773737 - 363586 Fax 040 7606590