Maggio MC, et al. Medico e Bambino Pagine Elettroniche 2014; 17(10)
http://www.medicoebambino.com/?id=PSR1410_30.html

MeB – Pagine Elettroniche
Volume XVII Novembre 2014 numero 10

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI

SCORE PREDITTIVO DI MALATTIA DI KAWASAKI REFRATTARIA: DATI DELLA CLINICA PEDIATRICA DI PALERMO

Maria Cristina Maggio, Eugenia Prinzi, Giovanni Corsello

Dipartimento Universitario ProSAMI "G. D'Alessandro", Università di Palermo

Indirizzo per corrispondenza: giocors@alice.it

La malattia di Kawasaki (MK) è una vasculite acuta sistemica autolimitantesi, che interessa prevalentemente i vasi di medio e piccolo calibro; a eziologia sconosciuta, verosimilmente multifattoriale con suscettibilità genica documentata, colpisce lattanti e bambini nella prima infanzia. È la seconda forma di vasculite più frequente nell'età pediatrica dopo la porpora di Schönlein-Henoch.

La MK è caratterizzata da febbre continuo-remittente, congiuntivite bulbare non essudativa bilaterale, eritema delle labbra e della mucosa orale, anomalie dell'estremità, rash polimorfo, linfadenopatia laterocervicale non purulenta, in genere unilaterale, con rischio di sviluppare aneurisma delle coronarie. Accanto a forme classiche di MK, esistono forme non classiche (MK atipica e incompleta) di più difficile inquadramento clinico. Il 15% dei pazienti non risponde alla terapia convenzionale (malattia di Kawasaki refrattaria - MKR), con un rischio aumentato di sviluppare aneurismi coronarici.

Kobayashi e coll. hanno suggerito l'utilità di uno *score system* che possa predire le forme refrattarie, includendo dati demografici (età, sesso, giorni di malattia precedenti la somministrazione di IVIG) da dati laboratoristici (% di neutrofili, conta piastrinica, AST, Na, PCR). Uno score uguale o maggiore di 5 si associa a un aumentato rischio di forme refrattarie di MK *(Tabella I)*.

SCORE DI KOBAYASHI DI RISCHIO NELLA MK Alto rischio: score ≥ 5	
Criterio	**Valore**
Na <133 mEq/l	2
≤ 4 giorni di malattia	2
ALT ≥ 100 U/l	1
Piastrine ≤ 300 x 10^9	1
PCR ≥ 10 mg/dl	1
Età ≤ 12 mesi	1
Neutrofili ≥ 80%	2

Tabella I

Recenti report suggeriscono che terapie combinate di IVIG con steroidi o con infliximab come trattamento *ab initio* possano condurre a una più rapida risoluzione dell'infiammazione, riducendo il rischio di dilatazioni coronariche nelle forme potenzialmente refrattarie, migliorandone significativamente la prognosi. Alla luce della recente letteratura abbiamo quindi analizzato la casistica della Clinica Pediatrica di Palermo attraverso una valutazione clinica, laboratoristica, strumentale delle diverse forme di MK, tipica, atipica e incompleta ricoverate da gennaio 2008 ad aprile 2014 (62 pazienti affetti da MK nelle forme classica e non classica (66%: MK classica; 33,9% non classica, di cui 4,9% atipica, 29% incompleta).

Il 52% sono maschi (32) e il 48% femmine (30), con un rapporto M:F pari a 1,04:1, che differisce dal rapporto riportato in letteratura pari a 1,5-1,7:1.

L'età media al momento dell'esordio è 1,98 ± 1,58 anni. Tutti i pazienti presentavano febbre persistente non responsiva ad antipiretici della durata, prima del ricovero, di 5,24 ± 2,47 giorni (range: 2-15). I sintomi più frequentemente associati alla febbre erano: congiuntivite (87% - 54); rash polimorfo (71% - 44); mucosite (85% - 53).

La terapia con IVIG è stata eseguita dopo un tempo medio dall'inizio della febbre di 6,8 ± 2,6 giorni con un range di 4-15 giorni. La scomparsa della febbre dopo la somministrazione delle IVIG è stata osservata dopo un tempo medio di 37,68 ± 24,58 ore. L'82% dei pazienti (51) ha eseguito una sola dose di IVIG. Il 18% (11) dei nostri pazienti ha invece presentato una MKR, mancato sfebbramento dopo 48 ore dalle IVIG. Il 64% di questi pazienti ha risposto alla seconda dose di IVIG, il 36% ha invece ricevuto tre dosi di IVIG, un solo paziente ha ricevuto l'infliximab dopo 3 cicli di IVIG e i boli di steroide.

Il 64% (7/11) dei non responders *vs* 45% (23/51) dei responders ha presentato lesioni cardiovascolari; fra questi il 37% aneurisma delle coronarie. Il riscontro precoce di pericardite era associato a rilievo successivo o contestuale di coronarie e/o aneurismi.

Abbiamo analizzato nella nostra popolazione i criteri demografici e di laboratorio proposti nello score di Kobayashi, aggiungendo a questi dati anche γGT e D-Dimero

al fine di identificare fattori predittivi che ne aumentino la sensibilità.

Dall'analisi dei dati demografici emerge che nei pazienti non responders l'età media alla diagnosi è inferiore alla popolazione totale (2 ± 1,6), essa è pari a 1,4 ± 1,1 anni. I giorni di febbre pre-IVIG sono inversamente correlati al numero di cicli, come descritto in letteratura. Il 45% (5/11) dei pazienti non responders alla prima dose ha praticato il I ciclo ≤ 5 giorni. Nessuno dei nostri pazienti con MKR ha presentato una percentuale di neutrofili > 80% e una quota di piastrine < 300.000 mm^3. Inoltre esiste una correlazione diretta tra il numero di GB pre-IVIG e il valore dell'emoglobina, anch'essa statisticamente significativa, con un *p-value* di 0,026 e un coefficiente di Pearson di 0,312.

I GB presentano ancora una correlazione diretta e statisticamente significativa con il fibrinogeno pre- e post-IVIG con un *p-value* rispettivamente di 0,031 e coefficiente di Pearson di 0,370 nel primo caso, mentre nel secondo caso la correlazione è sostenuta da un *p-value* di 0,026 con coefficiente di Pearson 0,419. Due pazienti avevano AST >100. L'82% (9/11) dei pazienti resistenti presenta iponatriemia (Na< 133 mmol/l), rispetto al 27,5% dei responders (14/51). Vi è inoltre una correlazione statisticamente significativa tra numero di cicli di IVIG e il valore della PCR post-IVIG (p = 0,021). Abbiamo rilevato una correlazione diretta e statisticamente significativa tra il numero di cicli di IVIG e il valore di γGT (p = 0,012) e del D-Dimero pre-IVIG (p = 0,009). Nei non responders il valore D-Dimero era 1188 ± 724 ng/ml, significativamente superiore rispetto ai responders (798 ± 662). Il valore del D-Dimero si mantiene inoltre più elevato nel tempo nei pazienti non responders, tale correlazione è statisticamente significativa (p = 0,032). Il D-Dimero è inoltre correlato direttamente ai valori di γGT e ALT, e inversamente ai valori di Na, Albumina, AST, ai giorni di febbre antecedenti il ricovero. Abbiamo inoltre rilevato una correlazione inversa statisticamente significativa tra le ALT pre-IVIG e i giorni di febbre all'ingresso (p = 0,017); correlazione statisticamente significativa esiste tra le AST pre-IVIG e i giorni di febbre all'ingresso con un p = 0,045.

Concludendo, i dati demografici proposti da Kobayashi ben correlano con la nostra popolazione di pazienti con MK refrattaria. Per quanto riguarda i criteri di laboratorio introduciamo due nuove variabili statisticamente significative nella predittività di MKR: D-Dimero e γGT. Viene ridimensioniamo invece il ruolo attribuito alla percentuale dei neutrofili, alla (relativa) piastrinopenia e al livello delle AST.