



Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Sindrome di Kawasaki

Medico responsabile: Dott. Carlo Dionisi Vici - tel. 06/68592275 - carlo.dionisivici@opbg.net

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione S. Onofrio, piano 1)



UMBERTO I  
POLICLINICO DI ROMA

Policlinico "Umberto I"

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Sindrome di Kawasaki

Medico responsabile: Dott.ssa Sandra Giustini - tel. 06/49976968 - sandra.giustini@uniroma1.it

Viale del Policlinico, 155 - Roma (Clinica Dermatologica, piano terra)

## SINDROME DI KAWASAKI PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

*(elaborato nel mese di novembre 2012)*

<b>1. Inquadramento della malattia</b> .....	2
1.1 Definizione.....	2
1.2 Epidemiologia.....	2
<b>2. Diagnosi</b> .....	2
2.1 Criteri diagnostici e classificazione.....	2
2.2 Elementi clinici, biochimici, strumentali.....	3
2.3 Decorso clinico e prognosi.....	5
2.4 Follow-up.....	6
<b>3. Terapia</b> .....	8
3.1 Trattamento iniziale.....	8
3.2 Trattamento dei pazienti non responders.....	9
3.3 Terapia a lungo termine.....	9
3.4 Trattamento delle complicanze.....	9
<b>4. Implementazione del PDTA</b> .....	10
4.1 Modalità di accesso .....	10
4.2 Percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale.....	10
<b>Bibliografia</b> .....	11

## 1. Inquadramento della malattia

### 1.1 Definizione

La malattia di Kawasaki (MK), descritta per la prima volta in Giappone nel 1967 da Tomisaku Kawasaki, è una vasculite acuta sistemica autolimitante che colpisce i vasi di medio calibro di tutti i distretti dell'organismo, in particolare le arterie coronarie. Rappresenta la seconda causa di vasculite in età pediatrica (1) e la principale causa di patologia cardiaca acquisita in età pediatrica nei paesi industrializzati, poiché i pazienti, sia adeguatamente trattati, sia non trattati, possono sviluppare interessamento delle arterie coronarie (2, 3).

La MK è una patologia prevalentemente pediatrica, la cui etiopatogenesi rimane ancora sconosciuta. Sono state suggerite diverse ipotesi (infettive, immunologiche e genetiche) che probabilmente si integrano tra loro a delineare il quadro di una malattia multifattoriale.

In assenza di un test diagnostico specifico, la diagnosi si basa su criteri clinici (4, 5, 6).

### 1.2 Epidemiologia

Gli studi epidemiologici evidenziano una maggiore incidenza di MK nei maschi (rapporto maschi: femmine pari a 1.5-1.7: 1) e nei lattanti e bambini di età inferiore a 5 anni (pari al 76% degli affetti) (6). Anche i bambini più grandi possono esserne colpiti; essi, per altro, sono a maggior rischio di complicanze cardiovascolari poiché la diagnosi può essere più tardiva.

A livello mondiale le incidenze annuali riportate variano tra 3.4 e 100/100.000 bambini di età inferiore a 5 anni secondo le differenti etnie, con una maggiore prevalenza in quella asiatica.

È stata osservata una certa stagionalità per la MK, con picco di incidenza nel tardo inverno ed inizio primavera.

L'ultima survey giapponese della MK mostra un aumento di incidenza della malattia, per cause ancora non chiarite, con picchi soprattutto invernali, ma diminuzione delle complicanze coronariche, per il miglioramento della diagnosi e della terapia, ad eccezione delle fasce di pazienti più piccoli e più grandi (7).

La MK si associa a rischio di sviluppare ectasie o aneurismi delle arterie coronarie che possono determinare cardiopatia ischemica, infarto miocardico o morte improvvisa. Tali sequele possono verificarsi sia in pazienti non trattati (15-25%), sia in pazienti adeguatamente trattati (il 5% sviluppa dilatazione coronarica e l'1% aneurismi giganti) (2, 3), ma il trattamento precoce riduce il danno coronarico nella maggior parte dei pazienti.

## 2. Diagnosi

### 2.1 Criteri diagnostici e classificazione

La diagnosi di MK si basa sulla presenza di criteri clinici diagnostici:

- febbre da più di 5 giorni
- congiuntivite bilaterale
- alterazioni delle labbra e della cavità orale
- esantema polimorfo
- anomalie delle estremità
- linfadenopatia cervicale

In particolare, la MK viene usualmente classificata in tre forme:

- classica o tipica
- incompleta
- atipica (5)

Forma classica

La forma classica si caratterizza per:

- febbre da  $\geq 5$  giorni associata a  $\geq 4$  dei seguenti segni o criteri clinici diagnostici:
  - iperemia congiuntivale bilaterale
  - eritema delle labbra e della mucosa orale
  - anomalie delle estremità
  - rash
  - linfadenopatia cervicale.

Si pone diagnosi di forma classica in presenza di:

- febbre  $\geq$  5 giorni associata a  $\geq$  4 criteri diagnostici, anche senza attendere l'esecuzione dell'ecocardiografia
- febbre al quarto giorno con  $\geq$  4 criteri principali ed anomalie all'ecocardio

Forma incompleta

La forma incompleta non presenta un numero sufficiente di criteri diagnostici. È più frequente nei bambini molto piccoli e dovrebbe essere considerata in tutti i bambini con febbre apparentemente sine causa di durata  $\geq$  5 giorni associata a 2 o 3 delle principali caratteristiche cliniche della MK ed in ogni lattante di età  $<$  6 mesi con febbre da più di 7 giorni ed infiammazione sistemica documentata.

Si pone diagnosi di MK incompleta in presenza di:

- febbre  $\geq$  5 giorni associata a 2 o 3 criteri clinici diagnostici con anomalie ecocardiografiche delle arterie coronarie
- lattanti  $<$  6 mesi con febbre  $>$  7 giorni e segni di infiammazione sistemica con anomalie ecocardiografiche delle arterie coronarie.

Forma atipica

La forma atipica presenta sintomi che in genere non si rilevano nella MK (es. coinvolgimento renale, polmonite a lenta risoluzione, pancreatite acuta, paralisi del facciale etc) (5, 6).

Si diagnostica una MK atipica in presenza di febbre  $\geq$  5 giorni associata ad altre manifestazioni cliniche con anomalie ecocardiografiche della coronarie.

## 2.2 Elementi clinici, biochimici, strumentali

La MK è caratterizzata dai seguenti sintomi principali che non sono necessariamente tutti presenti né lo sono contemporaneamente:

- **febbre**, tipicamente elevata e remittente, la cui durata è per definizione  $\geq$  5 giorni
- **alterazioni delle estremità** comprendono eritema palmo-plantare e/o edema duro, a volte doloroso, delle mani e dei piedi nella fase acuta della malattia. Entro 2-3 settimane dall'esordio della febbre si verifica una desquamazione delle dita, che solitamente inizia in regione periungueale e che può estendersi alla regione palmo-plantare. Uno- due mesi dopo la comparsa della febbre possono comparire le linee di Beau, solchi trasversali profondi a livello delle unghie. In fase acuta inoltre si verifica eritema perineale, che evolve precocemente in desquamazione
- **rash** eritematoso del tronco e delle estremità, comunemente maculo-papuloso, oppure orticarioide, o scarlattiniforme, o tipo eritema multiforme, o raramente, finemente micropustoloso. Raramente sono invece presenti petecchie, vescicole o bolle
- **congiuntivite bilaterale non essudativa**, bulbare; risparmia il limbus, la zona avascolare intorno all'iride; generalmente non è dolorosa
- **alterazioni delle labbra e della mucosa orale** comprendono eritema, secchezza, fissurazioni, desquamazione e sanguinamento delle labbra, lingua a fragola, con eritema diffuso della mucosa orofaringea, in assenza di ulcerazioni del cavo orale e di essudato
- **linfadenopatia laterocervicale**, la meno comune delle principali caratteristiche cliniche, generalmente è unilaterale, con uno o più linfonodi di diametro  $>$  1.5 cm, spesso fissi, ricoperti da cute integra, di consistenza parenchimatosa, senza segni di colloquazione.

Nella MK si possono riscontrare anche altre manifestazioni cliniche :

- **cardiache**: pericardite, miocardite, endocardite, insufficienza mitralica, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno, aritmie
- **vascolari**: fenomeno di Raynaud, gangrena periferica
- **articolari**: artralgia, artrite
- **sistema nervoso**: irritabilità, meningite asettica, ipoacusia neurosensoriale, paresi facciale periferica unilaterale transitoria
- **gastrointestinali**: diarrea, vomito, dolori addominali, addome acuto, interessamento epatico, idrope acuta della colecisti

- **altre:** piuria sterile, eritema e tumefazione nel pregresso sito di inoculo del vaccino BCG, tumefazione testicolare, noduli ed infiltrati polmonari, sindrome emofagocitica, uretriti.

I dati di laboratorio non sono specifici e possono solo supportare la diagnosi in pazienti con caratteristiche cliniche di MK o favorirne l'esclusione.

Nella fase acuta si osserva leucocitosi con prevalenza di polimorfonucleati, a vari stadi di maturazione; circa il 50% dei pazienti ha valori di leucociti > 15.000/mmc; la leucopenia è rara.

Nei casi con infiammazione acuta di durata maggiore può verificarsi anemia, di solito normocitica.

L'aumento di VES e PCR è quasi costante, ma ci può essere dissociazione tra i due valori; la normalizzazione avviene 6-10 settimane dopo l'esordio (5).

Nelle fasi più avanzate è caratteristica la trombocitosi, che di solito compare nella seconda settimana e raggiunge un picco nella terza, con graduale ritorno alla normalità in 4-8 settimane. La trombocitopenia all'esordio, rara, può essere segno di coagulazione intravascolare disseminata ed è inoltre un fattore di rischio per lo sviluppo degli aneurismi coronarici (5).

Nella fase acuta della MK si osserva anche riduzione di colesterolo, HDL e apolipoproteina AI, ipertransaminasemia di grado lieve-moderato in  $\leq 40\%$  dei pazienti, lieve iperbilirubinemia in circa il 10%, aumento di  $\gamma$ GT in circa il 70%. L'ipoalbuminemia è comune e si associa ad una malattia acuta più grave e più prolungata.

All'esame chimico-fisico delle urine si riscontra piuria sterile di grado lieve-moderato in circa un terzo dei pazienti.

Dei pazienti sottoposti a rachicentesi, circa il 50% presenta un quadro di meningite asettica con prevalenza di cellule mononucleate, normale glicorrachia e proteinorachia.

Nei pazienti con artrite, mediante artrocentesi si evacua liquido sterile di aspetto purulento con un contenuto di globuli bianchi di 125.000-300.000/mmc e normale glucosio.

In particolare per i pazienti con diagnosi sospetta di MK incompleta, vengono utilizzati i seguenti criteri di laboratorio supplementari:

- albumina  $\leq 3$  g/dl
- anemia per età
- aumento ALT/GPT
- PLT dopo 7 gg  $\geq 450.000$ /mmc
- GB  $\geq 15.000$ /mmc
- urine: GB  $\geq 10$ /campo

La Ecocardiografia Bidimensionale e Color Doppler (5, 6) è il gold standard per la diagnosi delle complicanze maggiori delle arterie coronarie nella MK, in particolare nelle fasi iniziali della malattia.

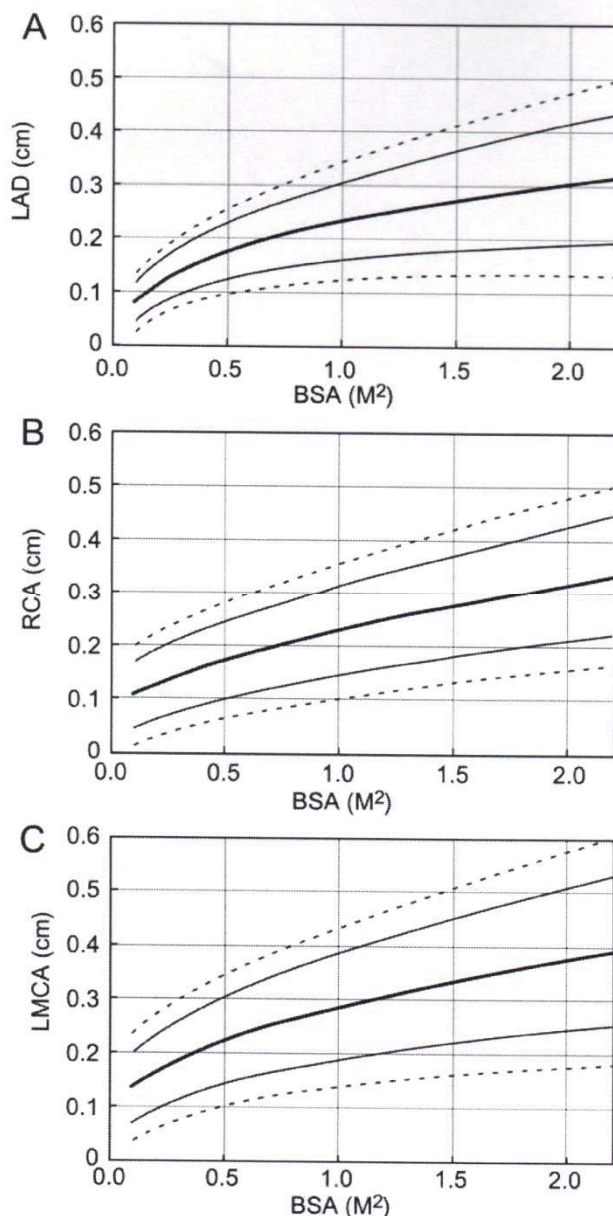
I criteri adottati dal Ministero della Salute Giapponese per il riconoscimento delle lesioni coronariche nella MK si sono rivelati non soddisfacenti, poiché è stata riportata una aumentata incidenza di dilatazioni coronariche in diverse fasi della malattia, pertanto è stato introdotto un criterio che indicizza i diametri rilevati per la superficie corporea: lo z-score per le coronarie destra e sinistra con i suoi rami (figura 1) (14).

In base ad esso una coronaria si definisce pertanto:

- normale se z-score < 2.5 deviazioni standard rispetto alla media per superficie corporea omologa
- dilatata se z-score  $\geq 2.5$  ma  $\leq 4$
- ectasica o aneurismatica se z-score > 4.

**Figura 1.** Nomogrammi per indicizzare i diametri coronarici per S.C.

(LAD= left anterior descending coronary artery, coronaria discendente anteriore sinistra; RCA= right coronary artery; LMCA= left main coronary, coronaria sinistra principale)



La sensibilità e la specificità della ecocardiografia non sono ancora chiare per anomalie maggiori come le stenosi ed in misura meno evidente per la trombosi. Queste lesioni si rilevano in fasi generalmente più tardive e non raramente in pazienti di età maggiore per i quali la visualizzazione delle coronarie diventa progressivamente più difficoltosa.

L'ecocardiografia deve essere eseguita in tutti i pazienti con MK secondo il seguente schema: all'ingresso, dopo 2 settimane, dopo 4 e dopo 8 settimane dall'inizio della malattia. Nei pazienti persistentemente febbrili, con anomalie coronariche, alterazione della funzione ventricolare sinistra, insufficienza mitralica o versamento pericardico, possono essere necessari controlli più frequenti (5).

Se presenti segni d'ischemia spontanea, si raccomanda di effettuare coronarografia o tomografia computerizzata (TC) delle coronarie, anche per ricercare possibili dilatazioni aneurismatiche in altre sedi.

### 2.3 Decorso clinico e prognosi

Il decorso clinico (6) dei bambini con MK è molto variabile. I principali fattori di rischio per lo sviluppo di aneurismi coronarici sono:

- febbre persistente nonostante terapia con IVIG
- sesso maschile
- età < 1 anno

- PCR elevata
- neutrofili elevati
- anemia
- piastrinopenia iniziale
- iposodiemia (sodiemia < 135 mEq/l)

I bambini senza lesioni coronariche all'ecocardiografia a qualsiasi stadio della malattia, sembrano presentare anomalie subcliniche tra cui diffusa disfunzione endoteliale, maggiore rigidità delle arterie, minore riserva di flusso miocardico e maggiori resistenze coronariche totali (8, 9, 10). La presenza inoltre di alterazione del metabolismo lipidico persistente dopo la risoluzione della patologia rappresenta un maggior rischio cardiovascolare.

Se presenti, le lesioni coronariche della MK si modificano nel tempo. Il 50-67% degli aneurismi coronarici va incontro a risoluzione, dimostrata angiograficamente, 1-2 anni dopo l'esordio.

La regressione spontanea solitamente avviene per proliferazione miointimale, più raramente per organizzazione e ricanalizzazione di un trombo (11). Il trattamento per la prevenzione delle trombosi è controverso perché a livello degli aneurismi regrediti persistono anomalie strutturali e funzionali delle coronarie.

Nei vasi in cui non si ha risoluzione delle anomalie, persiste la morfologia aneurismatica oppure si sviluppano stenosi, occlusioni o tortuosità. Mentre la dimensione dell'aneurisma tende a diminuire con il tempo, le lesioni stenotiche, secondarie a marcata proliferazione miointimale, sono spesso progressive; la prevalenza di stenosi tende ad aumentare quasi linearmente nel tempo. La maggior progressione verso la stenosi si ha in pazienti con aneurismi di grandi dimensioni; la peggior prognosi si ha in bambini con aneurismi giganti (diametro massimo  $\geq 8$  mm) (12).

La principale causa di morte nella MK è l'infarto miocardico acuto causato da una occlusione trombotica in una arteria stenotica e/o aneurismatica (5). Il rischio è maggiore nel primo anno, poi si modifica nel tempo in rapporto all'evoluzione della morfologia coronarica: lo sviluppo di trombosi o stenosi associata ad un aneurisma aumenta il rischio di ischemia del miocardio (5).

I decessi dipendono dalle sequele cardiologiche, sia a breve termine, con un picco di mortalità tra 15 e 45 giorni dopo l'esordio della febbre, sia a lungo termine, anche in età adulta. Il tasso di mortalità negli affetti da MK in Giappone è pari a 0.08% (13).

## 2.4 Follow-up

### Follow-up a breve termine

I pazienti con MK, sin dall'esordio della malattia, devono essere sottoposti ad attento monitoraggio clinico, degli esami ematochimici e strumentali.

Poiché la fase acuta di malattia è caratterizzata da cospicuo aumento degli indici infiammatori e piastrinosi, è importante effettuare controlli ripetuti, sino alla normalizzazione di tali esami.

La valutazione cardiologica con ECG ed ecocardiogramma va eseguita al momento della diagnosi, per evidenziare le complicanze precoci, e ripetuta più volte, secondo indicazione clinica, a 2, 4 e 8 settimane di distanza dall'esordio della malattia. Nei pazienti con complicanze cardiovascolari la valutazione cardiologica ed ecocardiografica viene eseguita più frequentemente in base all'andamento clinico.

La valutazione cardiologica eseguita al secondo mese permette di suddividere i pazienti, a seconda della compromissione cardiovascolare, in classi di rischio coronarico con relativo follow-up.

### Follow-up a lungo termine

Nei pazienti con MK il follow-up deve proseguire nel tempo, soprattutto in quelli che hanno presentato complicanze cardiovascolari, ma anche in quelli senza complicanze, con tempi e modalità diverse.

La stratificazione in classi, in rapporto al rischio relativo di ischemia miocardica stabilito dall'American Heart Association è un utile ausilio per la gestione standardizzata dei pazienti.

La classe di rischio di un singolo paziente con compromissione coronarica può variare nel corso del tempo, in relazione ad alterazioni morfologiche della parete coronarica: il verificarsi di trombosi o di stenosi associate ad aneurisma coronarico, infatti, aumenta il rischio di ischemia miocardica.

Il follow-up ottimale dei pazienti con aneurismi coronarici regrediti rimane invece ancora controverso in quanto è noto che, pur con la normalizzazione del diametro del vaso, persistono alterazioni morfologiche e funzionali.

Infatti la normalità del quadro coronarico ecografico non necessariamente coincide con la normalità della funzione endoteliale; per tale motivo è consigliato eseguire controlli seriati, più diluiti nel tempo, per tracciare la storia naturale della malattia anche in merito ad un possibile rischio aterosclerotico.

Per ogni classe di rischio sono consigliati terapia e follow-up diversificati come indicato di seguito.

### Classe I

Nessuna alterazione coronarica nelle varie fasi di malattia

- Trattamento con ASA (dosaggio antiaggregante) per le prime 6-8 settimane (fino a documentata normalizzazione del valore delle piastrine).
- Controlli cardiologici (visita, ECG ed ecocardiogramma) a 6\*-12 mesi dall'esordio della malattia e successivamente ogni 3-5 anni non essendo ancora determinato il futuro rischio di malattia ischemica.
- Consigliabile esecuzione di ECG sotto sforzo prima dei 12 anni, soprattutto in previsione di attività sportiva più impegnativa.
- Non necessari esami diagnostici invasivi.

\* In caso di primo esame eseguito da cardiologo non esperto.

### Classe II

Ectasie transitorie delle coronarie che scompaiono entro 6-8 settimane

- Trattamento con ASA (dosaggio antiaggregante) per almeno 6-8 settimane, fino a normalizzazione del valore delle piastrine e scomparsa delle lesioni coronariche, anche minime (ecorifrangenza o tortuosità/rigidità delle pareti vasali), possibilmente documentata da due controlli successivi.
- Controlli cardiologici (visita, ECG ed ecocardiogramma) a 6\*-12 mesi dall'esordio della malattia, successivamente annualmente nei primi 3 anni, poi ogni 3-5 anni.
- Consigliabile esecuzione di ECG sotto sforzo prima dei 12 anni, soprattutto in previsione di attività sportiva più impegnativa.
- L'ecografia sotto sforzo (farmacologico o fisico a seconda dell'età del paziente) potrebbe fornire ulteriori informazioni.
- Non necessari esami diagnostici invasivi.

\* In caso di primo esame eseguito da cardiologo non esperto.

### Classe III

Aneurisma singolo di piccolo-medio calibro (> 3 mm < 6 mm o tra + 3 e + 7 DS) in una o più arterie

- Trattamento con ASA (dosaggio antiaggregante) almeno fino alla regressione dell'aneurisma (possibilmente documentata da due controlli successivi negativi).
- Controlli cardiologici (visita, ECG ed ecocardiogramma) a 6\*-12 mesi dall'esordio della malattia e successivamente annuali.
- Prova da sforzo. In casi selezionati valutazione della perfusione miocardica ogni 2 anni al di sopra dei 10 anni.
- Coronarografia se evidenziata ischemia miocardica.

### Classe IV

Uno o più aneurismi  $\geq 6$  mm, compresi aneurismi giganti multipli e complessi senza ostruzione

- Trattamento con antiaggreganti piastrinici, a lungo termine:
  - o ASA + eventuale associazione con clopidogrel negli aneurismi multipli e complessi.
  - o Terapia anticoagulante con warfarin, o in alternativa con eparina a basso peso molecolare nei lattanti ed in prima infanzia, negli aneurismi giganti.
- Controlli cardiologici (visita, ECG ed ecocardiogramma) a 6-12 mesi dall'esordio della malattia e successivamente ogni 6 mesi. Prova da sforzo con valutazione della perfusione miocardica annuale.
- Coronarografia nei primi 6-12 mesi e successivamente su indicazione clinica o dei test non invasivi.
- Counselling finalizzato al rischio per la gravidanza nelle pazienti di sesso femminile in terapia con anticoagulanti.

### Classe V

Ostruzioni coronariche alla angiografia

- Trattamento con antiaggreganti piastrinici (ASA + eventuale associazione con clopidogrel) a lungo termine, con o senza terapia anticoagulante negli aneurismi giganti con warfarin o in alternativa eparina a basso peso molecolare nei lattanti ed in prima infanzia.
- Eventuale terapia con beta-bloccanti per ridurre il consumo di ossigeno.
- Controlli cardiologici ogni 6 mesi con ECG ed ecocardiogramma + eventuale Holter.
- Prova da sforzo, con valutazione della perfusione miocardica annuale.

- Coronarografia per indirizzare le opzioni terapeutiche e in caso di insorgenza o peggioramento di ischemia miocardica.
- Counselling finalizzato al rischio per la gravidanza nelle pazienti di sesso femminile in terapia con anticoagulanti.

#### Prevenzione del rischio cardiovascolare

I bambini con MK, con o senza aneurismi coronarici, sembrano essere a maggior rischio di sviluppare aterosclerosi in relazione alla persistenza di anomalie subcliniche come una maggiore rigidità dei vasi o una disfunzione endoteliale.

Un maggior rischio cardiovascolare nei bambini con MK è correlato anche ad un alterato profilo lipidico (in particolare con ridotti valori di HDL), a più alti valori di pressione arteriosa ed a sovrappeso (6).

Parallelamente ai controlli cardiologici sarà quindi necessario impostare un attento monitoraggio dei fattori di rischio cardiovascolare in pazienti con MK con:

- controllo pressione arteriosa
- valutazione BMI
- valutazione profilo lipidico (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi)
- determinazione glicemia a digiuno

ed impostare eventuale terapia con statine nei bambini di età > 10 anni, che non rispondono alle restrizioni dietetiche ed all'esercizio fisico dopo 6 mesi. È inoltre importante evitare altri noti fattori di rischio cardiovascolare come il fumo, sia attivo che passivo, e sconsigliare una vita sedentaria, incoraggiando un'attività sportiva adeguata alla situazione cardiologica di base.

#### Specialisti da coinvolgere

Il trattamento della MK è multidisciplinare, sia per la prevenzione ed il trattamento delle complicanze coronariche, sia per la prevenzione del rischio cardiovascolare.

1. Gli specialisti coinvolti stabilmente sono:
  - Pediatra
  - Cardiologo con esperienza già consolidata nella valutazione di pazienti con MK per il monitoraggio cardiologico, ecocardiografico, ECG-Holter
2. gli specialisti coinvolti su chiamata:
  - Medico dello Sport per il monitoraggio della funzione cardiovascolare e respiratoria, soprattutto in previsione di attività sportiva più impegnativa, ECG sotto sforzo prima dei 12 anni, ecografia sottosforzo, esame spirometrico
  - Radiologo per eseguire valutazione della perfusione miocardica in casi selezionati di pz della classe III, IV e V
  - Esperto in disturbi del metabolismo lipidico per valutare la diagnosi differenziale di ipercolesterolemia e di ipertrigliceridemia
  - Nutrizionista per impostare eventuale terapia con statine nei bambini di età > 10 anni, che non rispondono alle restrizioni dietetiche ed all'esercizio fisico dopo 6 mesi.

## 3. Terapia

L'obiettivo della terapia nella fase acuta è quello di ridurre l'infiammazione della parete delle coronarie e di prevenire la trombosi, mentre quella a lungo termine, nei pazienti che sviluppano aneurismi, mira a prevenire ischemie ed infarti miocardici.

### 3.1 Trattamento iniziale

Prevede l'utilizzo combinato di immunoglobuline e.v. (IVIG) ed aspirina (ASA).

#### IVIG

La dose raccomandata è di 2 g/kg in unica somministrazione, in 12 ore se non presente insufficienza cardiaca, in 16-24 ore se presente insufficienza cardiaca.

È possibile iniziare il trattamento con IVIG senza attendere l'esecuzione dell'ecocardiografia nei pazienti con febbre da più di 5 giorni associata a  $\geq 4$  dei seguenti segni o al quarto giorno di febbre se sono presenti  $\geq 4$  criteri principali.



La terapia va iniziata nei primi 10 giorni e se possibile entro i primi 7, ancora prima quando c'è già danno coronarico. Viceversa un trattamento prima di 5 giorni non sembra prevenire le sequele cardiologiche e potrebbe rendere necessaria una ulteriore somministrazione di IVIG (15, 16). Le IVIG devono essere somministrate anche se la diagnosi viene posta dopo il decimo giorno in presenza di febbre persistente, oppure di aneurismi e persistenza di elevati livelli di VES e PCR (5).

#### ASA

L'aspirina è utilizzata nella fase acuta a dosi elevate (80-100 mg/kg/die in quattro somministrazioni fino a 48-72 ore dalla scomparsa della febbre) per la sua attività antinfiammatoria, sinergica con le IVIG, e nella fase di convalescenza a basse dosi (3-5 mg/kg/die) per l'attività antiplastrinica, per 6-8 settimane nei pazienti senza alterazioni coronariche dall'esordio, per tempo indefinito nei bambini che sviluppano coronaropatie (5).

### **3.2 Trattamento dei pazienti non responders**

Circa 10% dei pazienti con MK presentano febbre persistente o ripresa febbrile dopo 36 ore dal completamento delle IVIG.

#### IVIG

Molti esperti raccomandano una seconda infusione di IVIG alla dose di 2 g/kg dalle 48 ore dopo il termine della prima infusione, entro il decimo giorno di febbre, al fine di ridurre le lesioni coronariche (17, 18).

#### Steroidi

In attesa di studi multicentrici controllati, l'American Academy of Pediatrics raccomanda che l'utilizzo di steroidi sia limitato ai bambini in cui più di due infusioni di IVIG siano state inefficaci nel diminuire la febbre e l'infiammazione acuta (5). Il regime steroideo più utilizzato è rappresentato da metilprednisolone 30 mg/kg per via endovenosa in infusione di 2-3 ore una volta al giorno per 1-3 giorni.

#### Altre terapie

Nei casi resistenti, infine è segnalato l'utilizzo di anticorpi monoclonali umanizzati contro il TNF- $\alpha$ , Infliximab, al dosaggio di 5 mg/kg e.v. (19, 20).

### **3.3 Terapia a lungo termine**

Il trattamento in fase cronica prevede:

- pazienti asintomatici con patologia lieve-moderata o stabile: ASA
- pazienti con dilatazione coronarica più estesa e grave: ASA + dipiridamolo o clopidogrel
- pazienti con aneurisma rapidamente evolutivo: ASA + eparina
- pazienti con aneurismi giganti: ASA + warfarin o eparina a basso peso molecolare

I dosaggi consigliati sono i seguenti:

- ASA per os: 3-5 mg/kg/die;
- dipiridamolo per os: 2-6 mg/kg/die in 3 dosi;
- clopidogrel per os: 1 mg/kg/die fino a dose massima 75 mg/die;
- warfarin per os: 0,1 mg/kg/die, compreso tra 0,05 e 0,34 mg/kg/die, per raggiungere INR desiderato, tra 2,0-2,5;
- eparina a basso peso molecolare s.c.: bambini < 12 mesi 3 mg/kg/die in 2 somministrazioni; bambini ed adolescenti 2 mg/kg/die in 2 somministrazioni.

### **3.4 Trattamento delle complicanze**

In assenza di studi randomizzati controllati nel bambino, il trattamento della trombosi coronarica è derivato da quello degli adulti con coronaropatia acuta.

Streptochinasi, urochinasi e attivatore del plasminogeno tissutale (tPA) sono stati somministrati a pazienti descritti in vari case-reports con risultati variabili. Tutti i regimi trombolitici includono, comunque, aspirina ed eparina o eparina a basso peso molecolare.

In un piccolo numero di pazienti pediatrici, è stato anche utilizzato il ristabilimento meccanico del flusso coronarico mediante angioplastica coronarica o impianto di stent.

Nuove prospettive di trattamento comprendono l'inibizione del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa (Abciximab) che, se somministrato con aspirina ed eparina sia in associazione sia in assenza di concomitante utilizzo di trombolitici, sembra promettere un miglioramento della prognosi negli adulti con sindrome coronarica acuta. Una dose ridotta di

trombolitico associata ad Abciximab, per esempio, ristabilisce il flusso anterogrado efficacemente quanto la terapia trombolitica a dosaggio pieno, ma è associato a minori tassi di riuclusione e reinfarto.

## 4. Implementazione del PDTA

### 4.1 Modalità di accesso

I pazienti con sospetto di Malattia di Kawasaki all'esordio devono essere condotti presso il DEA dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Se confermato il sospetto diagnostico, il paziente verrà ricoverato nella UOC di Pediatria Generale e Malattie Infettive. Se non disponibile posto letto, verrà predisposto il ricovero presso altra U.O., quindi verranno contattati i medici referenti Dott.ssa Alessandra Marchesi o la Dott.ssa Isabella Tarissi De Jacobis.

Per informazioni e/o necessità di visita di controllo o prima visita in pazienti con diagnosi di Malattia di Kawasaki eseguita in altra sede, contattare la Dott.ssa Alessandra Marchesi o la Dott.ssa Isabella Tarissi De Jacobis:

- ai seguenti indirizzi mail:
  - o [alessandra.marchesi@opbg.net](mailto:alessandra.marchesi@opbg.net)
  - o [isabella.tarissi@opbg.net](mailto:isabella.tarissi@opbg.net)
- presso la segreteria della UOC di Pediatria Generale e Malattie Infettive, allo 06/68592744 (dalle 8:00 alle 15:00 dal lunedì al venerdì)
- presso il day-hospital di Pediatria Generale allo 06/68592885 (dalle 12:00 alle 14:00 il mercoledì e il giovedì)

### 4.2 Percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale

I pazienti con malattia di Kawasaki all'esordio effettuano esami ematochimici (emocromo, PCR, VES, ferritina, colesterolo, trigliceridi, funzionalità epatica e renale), visita cardiologica, ECG ed ecocardiogramma.

I pazienti con Malattia di Kawasaki vengono seguiti in follow-up nel day hospital di Pediatria Generale presso la sede del Gianicolo di Roma, Padiglione Giovanni Paolo II, piano -1 per eseguire esami ematochimici di controllo, ecocardiogramma, visita cardiologica ed ECG.

Gli specialisti stabilmente coinvolti sono un pediatra della nostra UO (Dott.ssa Alessandra Marchesi e Dott.ssa Isabella Tarissi De Jacobis) e un cardiologo con esperienza consolidata nella valutazione dei pazienti con malattia di Kawasaki per il monitoraggio cardiologico, ecocardiografico ECG-Holter.

Gli specialisti coinvolti su chiamata sono: il medico dello sport per il monitoraggio della funzione cardiovascolare e respiratoria soprattutto in previsione di attività sportiva più impegnativa, ECG sotto sforzo prima dei 12 anni, ecografia sottosforzo ed esame spirometrico; il radiologo per la valutazione nei pazienti con Malattia di Kawasaki con dilatazioni aneurismatiche per eseguire angioTAC total body; il patologo metabolico per la diagnosi differenziale di ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia; il nutrizionista per eventuale terapia con statine nei pazienti sopra i 10 anni che non rispondono alle restrizioni dietetiche e all'esercizio fisico dopo 6 mesi.

In tutti i pazienti il follow-up si esegue dopo 2 settimane, 4 settimane e 8 settimane dall'esordio della malattia. Nei pazienti senza dilatazioni coronariche i controlli si effettuano poi dopo 1 anno e successivamente ogni 3 anni.

Nei pazienti con dilatazioni coronariche i controlli si effettuano ogni 3 mesi fino alla completa regressione delle dilatazioni (necessità di due ecocardiogrammi negativi).

Associazione dei pazienti

Associazione rari ma speciali: [www.rarimaspeciali.net](http://www.rarimaspeciali.net)

## Bibliografia

1. Kim S and Dedeoglu F. Update on pediatric vasculitis. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 695-702.
2. 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; 94: 1379-1385.
3. Dajani AS, Tauber KA, Gerber MA, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993; 87: 1776-1780.
4. Ozen S, Ruperto N, Dillon M, et al. EULAR/PRES Endorsed Consensus Criteria for the classification of childhood vasculitis under review by ARC. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 936-41.
5. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management in 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. *Pediatrics* 2004; 114: 1708-1733.
6. Marchesi A, Pongiglione G, Rimini A, Longhi R, Villani A. Malattia di Kawasaki: linee guida italiane. *Prospettive in Pediatria* 2008; 38: 266-283.
7. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Chihara I, Aoyama Y, Kotani K, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey. *J Epidemiol* 2010; 20: 302-7.
8. Dhillon R, Clarkson P, Donald AE, et al. Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease. *Circulation* 1996; 94: 2103-2106.
9. Muzik O, Pardon SM, Singh TP, Morrow WR, Dayanikli F, DiCarli MF. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve in children with history of Kawasaki disease and normal coronary arteries using positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 757-762.
10. Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, et al. Altered myocardial flow reserve and endothelial function late after Kawasaki disease. *J Pediatr* 2001; 138: 400-405.
11. Sasaguri Y, Kato H. Regression of aneurysm in Kawasaki disease: a pathological study. *J Pediatr* 1982; 100: 225-231.
12. Kamiya T, Suzuki A, Ono Y, et al. Angiographic follow-up study of coronary artery lesion in the cases with a history of Kawasaki disease with a focus on the follow-up more than ten years after the onset of the disease. In: Kato H, ed. *Kawasaki Disease. Proceedings of 5th International Kawasaki Disease Symposium, Fukuoka, Japan, May 22-25, 1995*. New York, NY: Elsevier Science; 1995: 569-573.
13. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Tanihara S, Oki I, Zhang T. Results of the nationwide epidemiologic survey curve of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics* 1998; 102(6).
14. De Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998; 133: 254-258.
15. Muta H, Ishii M, Egami K, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment of Kawasaki disease: the nationwide survey in Japan. *J Pediatr* 2004; 144: 496-499.
16. Fong NC, Hui YW, Li CK, Chiu MC. Evaluation of the efficacy of treatment of Kawasaki disease before day 5 of illness. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 31-34.
17. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gamma-globulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000; 105(6).
18. Durongpisitkul K, Soongwang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 145-148.

19. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005; 146: 662-667.
20. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004; 31: 808-810.