



Compromissione cardiovascolare nella malattia di Kawasaki

Giulia Corana¹, Grazia Bossi¹, Alessia Claudia Codazzi¹, Gian Pietro Noè¹,
Maria Cristina Pietrogrande², Patrizia Salice², Maria Rosa Dellepiane²,
Carminè Tinelli³, Savina Mannarino¹

¹Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia, ²Clinica Pediatrica 2, Università degli Studi di Milano, Fondazione Ca' Granda Policlinico IRCCS, Milano, Italia, e ³Unità di Biometria ed Epidemiologia Clinica, Direzione Scientifica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Compromissione cardiovascolare nella malattia di Kawasaki

La malattia di Kawasaki è una vasculite acuta sistemica che colpisce i vasi di medio calibro, tipica dell'età pediatrica e soprattutto dei bambini di età inferiore ai 5 anni, la cui complicanza principale è rappresentata dallo sviluppo di aneurismi coronarici. La diagnosi è essenzialmente clinica e la terapia si basa sulla somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa (IVIG). Questo lavoro ha lo scopo di descrivere la malattia di Kawasaki in una popolazione di 60 pazienti e valutare i principali fattori di rischio per lo sviluppo del danno coronarico. La malattia si è presentata in forma tipica nel 77% dei pazienti, in forma incompleta nel 18%, in forma atipica nel 5%. Nel 77% dei pazienti si è ottenuta la remissione dopo un solo ciclo di IVIG e nella maggior parte dei casi (81%) le IVIG sono state somministrate entro 10 giorni dall'esordio della malattia. La compromissione coronarica è stata riscontrata nel 55% dei pazienti, ma solo il 21% di questi (12% di tutti i pazienti) ha presentato un danno coronarico permanente. Fattori di rischio per lo sviluppo del danno coronarico sono risultati: il sesso maschile, la forma incompleta o atipica, la mancata risposta a un solo ciclo di IVIG e la somministrazione delle IVIG oltre il 10° giorno dall'esordio.

Cardiovascular damage in Kawasaki disease

Kawasaki disease is a systemic acute vasculitis of medium size vessels, typical of pediatric age and in particular of children younger than 5 years. The most relevant complication is represented by coronary aneurisms. Diagnosis is essentially clinical and therapy is based on intravenous immunoglobulines (IVIG). The aim of this study is to describe Kawasaki disease in a population of 60 patients and to identify the principal risk factors for coronary damage. The disease presented in typical form in the 77% of patients, in incomplete form in 18% and in atypical form in 5%. Remission has been achieved with a single IVIG administration in the 77% of patients and the 81% has been treated with IVIG during the first 10 days from the beginning of the disease. Coronary damage resulted in the 55% of patients, but only the 21% of them (the 12% of all patients) presented a permanent coronary damage. In our patients these risk factors for coronary damage have been identified: the male gender, the incomplete or atypical disease, the non-response to the first administration of IVIG and the administration of IVIG after 10 days from the beginning of the disease.

Introduzione

La malattia di Kawasaki (descritta per la prima volta da Tomisaku Kawasaki in Giappone nel 1967) è una vasculite acuta sistemica che colpisce i vasi di medio calibro, autolimitantesi, tipica dell'età pediatrica e soprattutto dei bambini di età inferiore ai 5 anni. La complicanza principale è costituita dallo sviluppo di aneurismi coronarici [1].

L'incidenza annuale della malattia varia da 112/100000 bambini di età inferiore ai 5 anni in Giappone (anche se studi recenti mostrano un aumento dell'incidenza negli ultimi anni [2]) a 9-17/100000 bambini nella stessa fascia d'età negli Stati Uniti [3]. Gli aneurismi coronarici si riscontrano nel 20-25% dei pazienti non trattati e in meno del 5% dei pazienti trattati correttamente [1].

L'eziologia della malattia di Kawasaki è ancora sconosciuta; si ritiene comunque che l'eziopatogenesi sia multifattoriale e che giochino un ruolo rilevante sia fattori predisponenti di tipo genetico sia fattori ambientali (in particolare di tipo infettivo) [1].

La malattia si può presentare: in forma tipica, con febbre da almeno 5 giorni accompagnata da 4 o più segni clinici tra iperemia congiuntivale bilaterale, alterazioni delle labbra e della cavità orale (cheilite), alterazioni delle estremità (eritema palmo-plantare, edema delle mani e dei piedi, desquamazione), esantema, linfadenopatia laterocervicale; in forma incompleta, quando oltre alla febbre sono presenti meno di 4 segni clinici; in forma atipica, quando la febbre si accompagna a manifestazioni cliniche diverse e non frequenti (polmonite/pleurite, interessamento del tratto gastrointestinale, edema testicolare, ...) [4]. Il decorso clinico è suddiviso in una fase acuta di circa 7-10 giorni (in cui compaiono le principali manifestazioni cliniche), una fase subacuta dalla seconda alla quarta settimana (in cui si può riscontrare la desquamazione a carico delle estremità e in cui è più elevato il rischio di danno coronarico), una fase di convalescenza fino a 2-3 mesi dall'esordio [1, 3].

La diagnosi è essenzialmente clinica e si basa sulla presenza di un numero sufficiente di manifestazioni cliniche che accompagnano la febbre (non o solo parzialmente responsiva alla terapia antipiretica e antibiotica); soprattutto in caso di forme incomplete o atipiche possono essere d'aiuto alcuni reperti laboratoristici quali innalzamento degli indici di flogosi, leucocitosi con neutrofilia, trombocitosi, anemia, iposodiemia, ipoalbuminemia [4-5].

La terapia prevede la somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) alla dose di 2g/kg; in caso di mancata risposta clinica è indicata la ripetizione di tale trattamento una seconda ed eventualmente una terza volta. In caso di persistenza della febbre nonostante la somministrazione anche ripetuta di IVIG, la terapia di scelta è costituita dalla somministrazione di metilprednisolone per via endovenosa alla dose di 30 mg/kg/die per 1-3 giorni [1]. L'acido acetilsalicilico (ASA) costituisce un altro presidio terapeutico importante: durante la fase acuta viene utilizzato come antinfiammatorio alla dose di 30-50 mg/kg/die in 4 somministrazioni [6]; con lo sfebbramento e l'insorgenza della trombocitosi si passa al dosaggio antiaggregante di 3-5 mg/kg/die, da proseguire per almeno 6-8 settimane in assenza di danno coronarico e per periodi maggiori e variabili in relazione all'entità del danno quando questo è presente (nei casi più gravi è opportuno associare all'ASA altri antiaggreganti o un anticoagulante) [1].

Le alterazioni delle coronarie compaiono generalmente dalla seconda settimana di malattia e l'esame di scelta per il loro riscontro è l'ecocardiografia [1]. La prima valutazione nel sospetto di malattia di Kawasaki dovrebbe essere effettuata entro i primi 10 giorni dall'esordio della febbre; successivamente la valutazione cardiologica va ripetuta a 15 giorni, a 4 e a 8 settimane dall'esordio (con una frequenza maggiore se il paziente non risponde alla terapia e se presenta anomalie coronariche già evidenziate). La dilatazione coronarica può presentarsi in forma di ectasia o di aneurisma; gli aneurismi, secondo l'*American Heart Association*, sono classificati in piccoli (diametro interno <5 mm), medi (diametro interno 5-8 mm) e giganti (diametro interno >8 mm) [5]. Attualmente le coronarie (i tratti prossimali

del tronco comune della coronaria sinistra, dell'arteria discendente anteriore e della coronaria destra) vengono valutate mettendo in relazione il loro diametro con la superficie corporea del paziente e confrontando i valori ottenuti con quelli di una popolazione di riferimento [5]. Per una valutazione precisa si utilizzano equazioni e modelli di calcolo per ottenere lo *Z-score* (numero di deviazioni standard con cui il valore osservato si discosta da un valore medio predetto) [7]; la coronaria in esame è considerata normale se lo *Z-score* è <2, ectasica se lo *Z-score* è tra 2 e 3, aneurismatica se lo *Z-score* è >3. In precedenza le coronarie (e ancora oggi l'arteria circonflessa e i tratti distali degli altri vasi) erano valutate secondo i criteri stabiliti nel 1984 dal Ministero della Salute del Giappone [8], in base ai quali sono anomali i vasi con diametro interno del lume >3 mm in bambini di età <5 anni o >4 mm in bambini di età ≥ 5 anni, con diametro ≥ 1.5 volte il diametro di un segmento adiacente, con evidenti irregolarità del lume.

Il rischio di sviluppare lesioni coronariche è maggiore in caso di febbre persistente dopo terapia con IVIG, inizio tardivo della terapia con IVIG, sesso maschile, età <1 anno (secondo alcuni Autori anche >9 anni), etnia asiatica, leucocitosi con neutrofilia, bassi valori di emoglobina ed ematocrito, piastrinopenia iniziale, ipoalbuminemia, iposodiemia, bassi livelli iniziali di IgM e IgG [9].

L'evoluzione delle anomalie coronariche è variabile. Nel 50-70% dei casi l'aneurisma va incontro a risoluzione entro 1-2 anni dall'esordio [1]. Tuttavia i processi proliferativi possono anche portare all'insorgenza di stenosi, con un rischio particolarmente elevato in presenza di aneurismi giganti [5].

La trombocitosi, presente tipicamente dalla seconda settimana di malattia, espone i soggetti con aneurismi al rischio di sviluppare trombotosi con esito in infarto acuto del miocardio, la principale causa di morte nella malattia di Kawasaki [1]. A distanza di anni dalla malattia si possono verificare eventi coronarici acuti dovuti allo sviluppo di calcificazioni a livello della parete delle coronarie [10]. La rottura di un aneurisma è evento estremamente raro e può verificarsi soprattutto nei primi mesi dall'esordio [11].

Il *follow-up* dei pazienti è effettuato in base al rischio coronarico, secondo quanto definito dal sistema di stratificazione in classi dell'*American Heart Association*; la valutazione cardiologica al secondo mese dall'esordio della malattia permette di dividere i pazienti in 5 classi di rischio coronarico, anche se la collocazione di un paziente in una data classe non è definitiva ma può variare nel tempo in accordo con l'evoluzione di eventuali alterazioni coronariche [5].

Scopo del lavoro

Gli obiettivi di questo lavoro sono:

1. descrivere la malattia di Kawasaki in una popolazione di 60 pazienti residenti in Italia;
2. individuare i principali fattori di rischio per lo sviluppo del danno coronarico nella popolazione presa in esame.

Materiali e metodi

Sono stati valutati 60 pazienti seguiti presso la Pediatria e la Cardiologia Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, la Pediatria 2 – Immunologia Pediatrica e la Cardiologia Pediatrica – della Fondazione Ca' Granda Policlinico IRCCS di Milano.

Per ogni paziente è stata effettuata un'accurata raccolta anamnestica con particolare riguardo a: età e anno di esordio della malattia di Kawasaki, forma clinica di presentazione della malattia, modalità della terapia con IVIG e con ASA, eventuale presenza di danno coronarico (ectasie e aneurismi), numero di vasi coronarici coinvolti, evoluzione del danno coronarico (risoluzione entro 2 mesi, risoluzione

entro 2 anni, esiti permanenti). Ogni paziente inoltre è stato sottoposto a una valutazione cardiologica completa (visita, elettrocardiogramma ed ecocardiografia). La valutazione della compromissione coronarica è stata effettuata all'ecocardiografia secondo i criteri stabiliti dal Ministero della Salute del Giappone (1984) [8] o secondo il metodo più recente basato sulla misura delle dimensioni delle coronarie in relazione alla superficie corporea del paziente in termini di *Z-score*. Per il calcolo dello *Z-score* sono state utilizzate le equazioni del Children's Hospital di Boston [9]. Le coronarie sono state considerate normali in caso di *Z-score* <2, ectasiche in caso di *Z-score* compreso tra 2 e 3, aneurismatiche in caso di *Z-score* >3.

I dati raccolti sono stati analizzati dal punto di vista statistico: le variabili qualitative sono presentate come conteggi e percentuali e le differenze tra i gruppi valutate con il test chi quadrato o il test esatto di Fisher, come più appropriato; le misure di sintesi e di variabilità sono presentate in base alla loro distribuzione: se normale tramite la media e la deviazione standard. Il limite di significatività scelto è del 5% ($p < 0.05$).

Risultati

La popolazione in esame è costituita da 37 maschi e 23 femmine (rapporto M:F 1.6:1) che hanno presentato la malattia di Kawasaki tra il 1991 e il 2010. L'età media all'esordio è risultata di 3.0 ± 2.6 anni. Per quanto riguarda le caratteristiche cliniche della malattia, 46 pazienti (77%) hanno presentato la forma tipica, 11 pazienti (18%) la forma incompleta e 3 pazienti (5%) la forma atipica (figura 1).

Solo 3 pazienti non sono stati sottoposti a terapia con IVIG; i restanti 57 pazienti hanno ricevuto le IVIG: 44/57 pazienti (77%) sono stati trattati con un solo ciclo di IVIG, 13/57 pazienti (23%) con più cicli di IVIG eventualmente seguiti da terapia corticosteroidica (in caso di mancata risposta alle IVIG). Il numero di cicli di IVIG è stato posto in relazione con la forma di malattia di Kawasaki (tabella 1): la remissione in seguito a un solo ciclo di IVIG si è riscontrata in 37/43 pazienti (86%) con forma tipica e in 7/14 (50%) pazienti con forma incompleta o atipica; il ricorso a una terapia più aggressiva si è reso necessario in 6/43 pazienti (14%) con forma tipica e in 7/14 pazienti (50%) con forma incompleta o atipica ($p=0.010$). La terapia con IVIG è stata effettuata alla dose di 2 g/kg in unica somministrazione in 48/57 pazienti (84%), i restanti 9/57 pazienti (16%) hanno effettuato la terapia con IVIG secondo un diverso schema terapeutico.

Le IVIG sono state somministrate entro 10 giorni dall'esordio della malattia in 46/57 pazienti (81%), 11/57 pazienti (19%) hanno ricevuto le IVIG oltre tale intervallo di tempo. Nel gruppo con forma tipica di malattia di Kawasaki 38/43 pazienti (88%) sono stati trattati entro 10 giorni e 5/43 pazienti (12%) oltre 10 giorni dall'esordio; tra i pazienti con forma incompleta o atipica 8/14 pazienti (57%) entro 10 giorni e 6/14 pazienti (43%) oltre 10 giorni dall'esordio ($p=0.018$) (tabella 2).

L'ASA è stato somministrato a 59/60 pazienti (98%): 39/59 pazienti (66%) sono stati trattati con ASA prima a dosaggio antinfiammatorio e poi antiaggregante, 20/59 (34%) solo con ASA a dosaggio antiaggregante; un solo paziente non è stato trattato con ASA.

Si è riscontrata una compromissione coronarica in 33/60 pazienti (55%): in 11/33 pazienti (33%) con risoluzione entro 2 mesi dall'esordio della malattia; in 15/33 pazienti (46%) entro 2 anni dall'esordio; 7/33 pazienti (21%, pari al 12% di tutti i pazienti con malattia di Kawasaki e all'11% di quelli trattati con IVIG) hanno presentato esiti permanenti. Complessivamente dopo 2 mesi dall'esordio 38/60 pazienti (63%) presentavano coronarie indenni e 22/60 pazienti (37%) un coinvolgimento coronarico di entità variabile. Nell'ambito del gruppo con compromissione coronarica, 13/33 pazienti (40%) hanno presentato l'interessamento di un solo vaso, 9/33 (27%) di due vasi, 11/33 (33%) di 3 o 4 vasi.

Il danno coronarico si è verificato più frequentemente nei maschi (24/37 pazienti, pari al 65%) rispetto

alle femmine (9/23 pazienti, pari al 39%) ($p=n.s.$); nei pazienti con forma incompleta o atipica (11/14 pazienti, pari al 79%) rispetto a quelli con forma tipica (22/46, pari al 48%) ($p=n.s.$); nei pazienti che hanno richiesto una terapia con più cicli di IVIG ed eventualmente corticosteroidi (12/13 pazienti, pari al 92%) rispetto a quelli che hanno risposto a un solo ciclo di IVIG (19/44 pazienti, pari al 43%) ($p=0.003$); nei pazienti trattati con IVIG oltre 10 giorni dall'esordio (9/11 pazienti, pari all'82%) rispetto a quelli trattati entro tale intervallo di tempo (22/46 pazienti, pari al 48%) (p ai limiti della significatività statistica). L'età all'esordio, la dose delle IVIG e le modalità di utilizzo dell'ASA (antinfiammatorio e antiaggregante o solo antiaggregante) non sono risultate correlate con il rischio di compromissione coronarica.

Discussione

In questa casistica, analogamente a quanto riportato in letteratura [3, 5], si è riscontrata una maggiore prevalenza della malattia nei maschi (rapporto M:F 1.6:1) e l'età media all'esordio è risultata inferiore ai 5 anni (3.0 ± 2.6 anni).

La forma tipica della malattia di Kawasaki è risultata più frequente rispetto alle forme incompleta e atipica (77% la prima, 18% la seconda e 5% la terza).

In accordo con i dati della letteratura [12-13], la maggior parte dei pazienti è andata incontro a remissione con un solo ciclo di IVIG (77%); questo dato è ancora più evidente nei pazienti con forma tipica (86%) rispetto ai pazienti con altre forme di malattia (50%) e sottolinea come il ricorso a più cicli di IVIG ed eventualmente alla terapia steroidea sia più probabile in caso di forme incomplete e atipiche. La presentazione della malattia di Kawasaki in una forma diversa da quella tipica inoltre aumenta il rischio di un ritardo diagnostico [4] e di conseguenza di un ritardo nell'inizio della terapia: nella presente casistica infatti il 43% dei pazienti con forma incompleta o atipica ha ricevuto le IVIG oltre il 10° giorno dall'esordio della malattia rispetto al 12% dei pazienti con forma tipica.

La percentuale di pazienti che ha sviluppato ectasie o aneurismi nella nostra casistica è risultata elevata (55%) rispetto ai dati della letteratura. Tuttavia solo 7 pazienti hanno presentato esiti coronarici permanenti (21% dei pazienti con compromissione coronarica, 12% di tutti i pazienti con malattia di Kawasaki, 11% di quelli trattati con IVIG). La percentuale più elevata rispetto a quanto riportato in letteratura [12, 14] può essere in parte giustificata dal fatto che, provenendo i pazienti da Centri di riferimento per la malattia di Kawasaki, può essersi verificato un bias di selezione.

In questa casistica si sono rilevati i seguenti fattori di rischio per lo sviluppo del danno coronarico:

- sesso maschile (compromissione coronarica nel 65% dei maschi e nel 39% delle femmine); anche in letteratura il sesso maschile è identificato come un fattore di rischio per il danno coronarico [5, 9];
- forma incompleta o atipica (compromissione coronarica nel 79% dei pazienti con forma incompleta o atipica e nel 48% dei pazienti con forma tipica);
- mancata risposta a un solo ciclo di IVIG (compromissione coronarica nel 92% dei pazienti che non hanno risposto e nel 43% di quelli che hanno risposto ad un solo ciclo di IVIG), in accordo con l'evidenza che il persistere della febbre costituisce un fattore di rischio [9];
- somministrazione delle IVIG dopo il 10° giorno dall'esordio (compromissione coronarica nell'82% dei pazienti trattati oltre e nel 48% di quelli trattati entro i 10 giorni). È noto dalla letteratura che la somministrazione tardiva delle IVIG aumenta il rischio di danno coronarico [6].

In conclusione, questi dati confermano i fattori di rischio per il danno coronarico già evidenziati in letteratura e sottolineano l'importanza di sospettare precocemente la malattia di Kawasaki anche quando non sono presenti tutti i segni clinici della forma tipica: infatti la modalità di pre-

sentazione influenza il rischio di compromissione coronarica, più elevato nei pazienti con forma incompleta o atipica rispetto a quelli con forma tipica, anche in relazione alla maggiore probabilità che i pazienti con forma incompleta o atipica siano trattati con IVIG oltre il 10° giorno dall'esordio o non rispondano a un solo ciclo di IVIG.

Tabelle e figure

Tabella 1. Numero di cicli di IVIG nella forma tipica e nelle altre forme di malattia di Kawasaki.

	Forma tipica	Forma incompleta o atipica
1 ciclo di IVIG	37/43 pazienti (86%)	7/14 pazienti (50%)
Più cicli IVIG (+steroidi)	6/43 pazienti (14%)	7/14 pazienti (50%)

Tabella 2. Tempo di somministrazione delle IVIG rispetto all'esordio della malattia nella forma tipica e nelle altre forme di malattia di Kawasaki.

	Forma tipica	Forma incompleta o atipica
IVIG entro 10 giorni	38/43 pazienti (88%)	8/14 pazienti (57%)
IVIG oltre 10 giorni	5/43 pazienti (12%)	6/14 pazienti (43%)

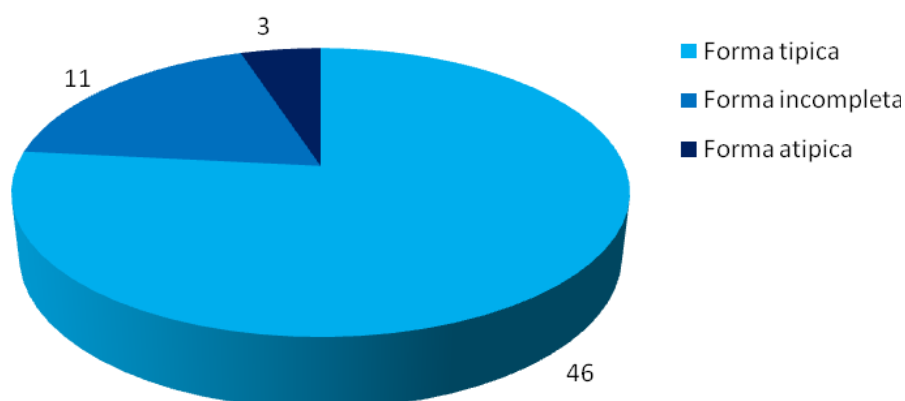


Figura 1. Distribuzione delle forme tipica, incompleta e atipica di malattia di Kawasaki nella popolazione in esame.

Bibliografia

1. Marchesi A, Pongiglione G, Rimini A et al. Malattia di Kawasaki: Linee Guida italiane. *Prospettive in Pediatria* 2008;38:266-283.
2. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R et al. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results of the 2007–2008 Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2010;20:302-307.
3. Satou GM, Giamelli J, Gewitz MH. Kawasaki Disease: Diagnosis, Management and Long-term Implications. *Cardiol Rev* 2007;15:163-169.
4. Cimaz R, Sundel R. Atypical and incomplete Kawasaki disease. *Best Pract & Res Clin Rheumatol* 2009;23:689-697.
5. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708-1733.
6. Wood LE, Tulloh RM. Kawasaki Disease in Children. *Heart* 2009;95:787-792.
7. Olivieri L, Arling B, Friberg M et al. Coronary Artery Z Score Regression Equations and Calculators Derived From a Large Heterogeneous Population of Children Undergoing Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;22:159-164.

8. Research Committee on Kawasaki Disease. Report of Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. Tokyo, Japan: Ministry of Health and Welfare 1984.
9. McCrindle BW, Li JS, Minich LL et al. Coronary Artery Involvement in Children With Kawasaki Disease: Risk Factors From Analysis of Serial Normalized Measurements. *Circulation* 2007;116:174-179.
10. Muneuchi J, Joo K, Morihana E et al. Detectable Silent Calcification in a Regressed Coronary Artery Aneurysm of a Young Adult with a History of Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2008;29:195-197.
11. Senzaki H. Long-Term Outcome of Kawasaki Disease. *Circulation* 2008;118:2763-2772.
12. Burns JC, Glodè MP. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004;364:533-544.
13. Lang B, Duffy CM. Controversies in the management of Kawasaki disease, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:427-442.
14. Harnden A, Takahashi M, Burgner D. Kawasaki disease. *BMJ* 2009;338:1133-1138.