

MeB – Pagine Elettroniche

Volume III

Gennaio 2000

numero 1

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

La malattia di Kawasaki, rivista da Kawasaki

Molti anni fa Kawasaki descrisse una malattia, caratterizzata da vasculite e da organopatie; da allora sono stati compiuti molti passi avanti sulla conoscenza della malattia e sulle migliori possibilità di trattamento. Purtroppo manca ancora una precisa individuazione eziologica.

La classificazione della malattia di Kawasaki (MK) ha incontrato inizialmente molte difficoltà: nelle ultime edizioni del Nelson (il trattato di pediatria che va per la maggiore) essa è stata classificata prima fra le malattie di origine sconosciuta, poi fra le malattie cardiache, in riferimento alle alterazioni delle arterie coronarie che la caratterizzano e solo nelle ultime due edizioni viene posta fra le malattie reumatiche, proprio per la sua componente vasculitica. Finalmente, quando sapremo quale ne sia la causa, potremo conoscerla nella sua giusta dimensione e inserirla probabilmente fra le malattie infettive.

Dopo 32 anni dalla prima descrizione, Onouchi e Kawasaki rivedono su *Drugs* (novembre 1999) la terapia della malattia.

In Giappone dal 1967 al dicembre 1996 si sono verificati 140.000 casi di malattia di Kawasaki (MK): oggi, come si sa, la malattia è stata riconosciuta in tutto il mondo; nella Clinica pediatrica di Firenze, per esempio, i casi, raccolti dalla Prof. Fernanda Falcini, pediatra reumatologa del Dipartimento di Pediatria, sono circa un centinaio, nell'arco di oltre 20 anni.

A proposito dell'eziologia, Kawasaki esprime un giudizio importante: il riconoscimento delle epidemie della MK e la diffusione a ondate di queste epidemie suggeriscono che la malattia sia dovuta a un agente microbico. E Onouchi aggiunge: "vi è una stretta relazione fra la velocità di diffusione della MK fra gli abitanti delle aree metropolitane e il numero dei passeggeri giornalieri sui trasporti intercity". Nonostante queste affermazioni va riconosciuto che i casi secondari, da contatto con pazienti affetti, sono estremamente rari.

Anche se non si conosce l'agente eziologico, di recente l'attenzione si è rivolta a una famiglia di enterotossine, prodotte da molti agenti batterici, che si legano a una regione specifica del recettore delle cellule T, in congiunzione con il complesso maggiore d'istocompatibilità classe 2, agendo come un superantigene nell'indurre la moltiplicazione delle cellule T e la liberazione di citochine.

Non esiste ancora una prova diagnostica specifica, per cui la diagnosi si basa ancora sulle linee guida proposte dal Kawasaki Disease Research Committee.

I principali aspetti clinici e patologici sono rappresentati dalla cardite e dalla vasculite dei vasi sanguigni di piccola e media grandezza, in diverse parti del corpo. Lo sviluppo di

un aneurisma a carico delle arterie coronarie avviene nel 15-25% dei pazienti. Il trattamento viene quindi rivolto soprattutto a ridurre l'infiammazione e a prevenire la trombosi delle coronarie, inibendo l'aggregazione piastrinica.

ASPIRINA

L'aspirina rimane il farmaco di scelta sia come monoterapia che in associazione alle immunoglobuline EV.

Sono stati usati due schemi di trattamento nella fase acuta della MK:

a) dosi alte: 80 mg/kg o più al giorno

b) dosi moderate: da 30 a 50 mg/kg die

Questi trattamenti si accompagnano al 15-25% d'incidenza di malattia (aneurismi o ectasia) dell'arteria coronarica, percentuali simili a quelle che si trovano nel decorso naturale della malattia. La durata della febbre nei pazienti trattati con alte dosi di aspirina è più breve di quella osservata nei pazienti trattati con dosi moderate. Tenendo conto delle complicazioni legate all'uso di dosi elevate di aspirina, le dosi da basse a moderate vengono raccomandate per mantenere l'effetto antiplastrine. Sebbene non vi siano studi di confronto con altri farmaci antipiretici, è probabile che l'ibuprofen possa essere ugualmente usato per il contenimento della febbre e dell'artrite grave.

CORTICOSTEROIDI

Come nelle altre vasculiti, il prednisone e gli altri corticosteroidi sono stati ampiamente usati nella malattia di Kawasaki, soprattutto in Giappone, nell'era pre-immunoglobulinica.

Durante questi studi è stato osservato che un gruppo di pazienti sono resistenti al trattamento con steroidi ed è stato avanzato il sospetto, forse non sufficientemente fondato, di un rischio maggiore aneurisma della coronarica nei soggetti trattati.

Al momento attuale alcuni ricercatori ritengono che il trattamento con steroidi sia indicato, in associazione con il trattamento immuno-globulinico nei soggetti con localizzazioni particolari, come miocardite, insufficienza cardiaca congestizia e grave pericardite.

Di recente altri autori (*Shinohara et al., J Pediatr* 1999, **135:465-9**) hanno però rivalutato il problema e consigliano il trattamento con steroidi nella fase acuta della MK. L'argomento merita una pausa di meditazione.

IMMUNOGLOBULINE PER VIA VENOSA AD ALTE DOSI

a) Meccanismo di azione

Il meccanismo attraverso il quale agiscono le Ig nella MK è ancora sconosciuto.

Uno dei meccanismi più accreditati è quello che si basa su:

- a) effetto bloccante o modulante delle Ig sui recettori Fc
- b) presenza nelle Ig di un anticorpo specifico contro un agente infettivo eziologico o una tossina
- c) meccanismo anti-idiotipo
- d) soppressione della funzione anticorpale
- e) down regulation della produzione di citochine.

Gli effetti modulanti delle Ig non si limitano alla componente umorale dell'immunità, ma si estendono alla componente cellulare. Le tossine microbiche, come la tossina streptococcica e quella stafilococcica, sono state proposte come importanti nella patogenesi della MK, agendo come superantigeni, che si legano specificatamente alle molecole della classe 2 del complesso maggiore d'istocompatibilità o alle regioni variabili dei recettori per l'antigene delle cellule T. Dal siero di pazienti con MK sono stati isolati d'altra parte complessi immuni. Esiste inoltre una competizione per i recettori Fc dei vasi sanguigni fra la porzione Fc dei complessi e le Ig iniettate.

Il possibile ruolo terapeutico della modulazione immune è stato evidenziato in studi sperimentali. Le Ig possono rendere inso-

lubili complessi immuni solubili presenti in circolo, in modo tale da renderli facilmente rimovibili da parte dei macrofagi.

b) Reperti clinici

Alte dosi di Ig (400 mg/kg/die per 5 giorni consecutivi) più aspirina (30-50 mg/kg/die) finché la febbre non sia scomparsa, seguiti da 1'-30 mg/kg/die) riducono la frequenza delle alterazioni delle arterie coronarie nei bambini al 15%, a distanza di 30 giorni dall'inizio della malattia e al 2,5% nei secondi 30 giorni. Questi tassi erano molto inferiori a quelli riportati nei bambini trattati solo con aspirina (rispettivamente del 42,2 e del 24,4%).

Sulla base di questi studi venne condotta una ricerca multicentrica in USA con la somministrazione di 400 mg/kg/die per 4 giorni consecutivi, insieme ad aspirina: risultò un evidente effetto preventivo sulle lesioni coronariche della somministrazione di Ig per EV, con l'8% delle lesioni coronariche dopo 2 settimane e il 3,8 dopo un'altra settimana nel gruppo trattato, contro il 23,1 e il 17,1% rispettivamente ($p=0,01$).

Tabella n. 1 - Linee guida diagnostiche per la malattia di Kawasaki*

Questa malattia di origine sconosciuta colpisce più frequentemente lattanti e bambini in età inferiore ai 5 anni.

Quadri clinici

Sintomi

A. Sintomi principali	1. Febbre persistente per 5 giorni o più 2. Modificazioni degli arti: arrossamento della palme e delle piante, edema duro (stadio iniziale), desquamazione membranosa dei polpastrelli (stadio tardivo) 3. Eritema polimorfo 4. Congestione congiuntivale bilaterale 5. Arrossamento delle labbra, lingua a lampone, arrossamento diffuso della mucosa orale e faringea 6. Linfadenopatia acuta cervicale non purulenta
Per la diagnosi di MK sono necessari almeno 5 dei 6 item; comunque anche la presenza di 4 può essere sufficiente quando siano associati ad aneurisma dell'arteria coronaria, diagnostica con ecocardiografia a due dimensioni o con angiografia coronarica	

B. Altri sintomi o reperti significativi	- Cuore: all'ascoltazione soffi, ritmo di galoppo, rumori cardiaci distanti. Il'ECG: intervalli prolungati PR o QT, onda Q anormale, aritmie. All'esame radiografico: cardiomegalia. All'ecocardiografia 2-D: versamento pericardico, aneurismi coronarici. Aneurismi di altre arterie (ascellare per esempio), angina pectoris, infarto del miocardio - Intestino: diarrea, vomito, dolore addominale, idrope della cistifellea, ileo paralitico, lieve aumento delle transaminasi (aminotransferasi) sieriche - Sangue: leucocitosi, trombocitosi, aumento della velocità di sedimentazione, proteina C reattiva positiva, ipoalbuminemia, aumento delle gammaglobuline, lieve diminuzione nel numero dei globuli rossi e dell'emoglobina - Urine: proteinuria, aumento nel numero dei leucociti nel sedimento - Cute: arrossamento e croste nella sede d'inoculazione del BCG, piccole pustole, solchi trasversali delle unghie (dopo qualche settimana) - Apparato respiratorio: rinorrea, ombre anormali alla Rx del torace - Articolazioni: dolore, tumefazione - Sistema nervoso: pleiocitosi di cellule mononucleate nel liquor cerebrospinale, convulsioni, perdita di conoscenza, paralisi del facciale, paralisi degli arti
C.	

Punti da sottolineare

- Per l'item 2 del punto A., lo stadio della convalescenza è considerato importante
- Maschi/femmine: il rapporto è di 1,3-1,5 a 1; pazienti sotto i 5 anni 80% e 55%; letalità 0,3 e 0,5%
- Ricadute: 2-5%; proporzione di casi in gemelli 1-2%

*Preparata dal Committee Japan Kawasaki Disease Research

c) Dosaggio

In un ampio studio è stato confrontato l'effetto di due diversi dosaggi di Ig per EV: 100 e 400 mg/kg/die. Ne risultò che la dose è un elemento determinante sulla loro efficacia.

Tuttavia l'elevato costo ha delle Ig per EV ha spinto gli autori a fare altre esperienze: ma anche con dosi intermedie di 200 mg/kg/die per 5 giorni si ottengono effetti inferiori a quelli ottenuti con 400 mg/kg/die per 5 giorni.

Nel 1991 venne dimostrato che la somministrazione di 2 g/kg, in 10 ore, aveva effetti uguali se non superiori alla dose di 400 mg/kg/die per 4 giorni. Venne stabilito che esiste una correlazione fra concentrazione delle Ig sieriche ed effetto terapeutico, indipendentemente dall'usare una sola unica dose o la stessa dose suddivisa in giorni successivi.

Nonostante la dose e il ritmo usato, esiste un piccolo ma significativo gruppo di bambini con MK che non risponde al trattamento con le dosi standard: in questo gruppo la febbre persiste o diviene ricorrente. In questi casi viene raccomandata la somministrazione di una nuova dose di Ig EV in quantità di 1 o 2 g/kg, per una o più volte a seconda delle necessità.

Da tutto questo deriva che oggi la dose preferita è quella di 2 g/kg in una sola somministrazione, da ripetere eventualmente nei casi che non rispondono.

d) Tollerabilità

Trattandosi di prodotti biologici, le Ig disponibili in commercio sono associate con un rischio trascurabile di epatite e di infezioni da HIV: di recente è stata dimostrata anche la possibilità di una diffusione del parvovirus B19 con le Ig. A parte questo pericolo potenziale, le Ig presentano pochi effetti collaterali: febbre, brividi, caldane ed esantemi avvengono in meno dell'8% dei pazienti. Il trattamento con propilenglicole delle Ig elimina i polimeri e previene l'anafilassi. Tuttavia esiste sempre la possibilità di rari eventi anafilattici.

Il trattamento con alte dosi di Ig per EV può indurre eventi trombotici in pazienti con sindromi da ipercoagulabilità o tendenza alla formazione di trombi. Gravi reazioni anafilattiche possono insorgere in soggetti deficienti di IgA.

e) Indicazioni

Per l'alto costo e per la possibilità di effetti collaterali esistono in Giappone alcuni centri che riservano le Ig EV ai soggetti con MK che siano ad alto rischio per alterazioni coronariche. Al contrario la tendenza in USA e nei Paesi europei è quella di trattare con Ig tutti i pazienti con MK.

In USA è stato calcolato che una singola dose di Ig EV di 2 g/kg costa meno che l'aspirina da sola o 4 giorni di trattamento con 400 mg/kg/die.

TRAPIANTO CARDIACO

Il trapianto cardiaco è indicato solo per una parte dei pazienti con MK.

Due sono le indicazioni principali:

- 1) la presenza di una grave alterazione della funzionalità del ventricolo sinistro, secondaria all'infarto del miocardio, in presenza di un miocardio gravemente danneggiato
- 2) estesa malattia coronarica distale, che renda impossibile la creazione di un bypass. In un paziente a rischio di gra-

ve infarto del miocardio o di morte improvvisa per aritmia ventricolare.

CONCLUSIONI

Il trattamento della MK con Ig EV riduce la durata della febbre, l'infiammazione sistemica e la prevalenza delle lesioni coronariche. Oggi le alte dosi di Ig EV insieme all'aspirina rappresentano il tipo standard di trattamento della MK. Le dosi di aspirina vanno da 30 a 100 mg/kg al giorno nella fase acuta, da ridurre, come dose antiaggregante piastrinica, a 2-5 mg/kg/die quando la febbre è caduta.

Nei casi in cui vi sia la persistenza della febbre o la sua ripresa, dopo il trattamento standard, va considerata una nuova somministrazione di Ig EV alla dose di 1 g/kg, una sola volta o più volte.

I casi lievi della malattia possono essere trattati solo con aspirina alle dosi sopra indicate.

Bibliografia

Furusho K, Kamiya T, Nakano H et al – High-dose intravenous gamma globulin for Kawasaki disease – *Lancet* II, 1055-8, 1984

Harada K, Yamaguchi H – Intravenous gamma globulin treatment in Kawasaki disease. Comparison between high dose (400 mg/kg/day x 5 days) and low dose (100 mg/kg/day x 5 days) – *Progr Med* 9, 45-8, 1989 (in giapponese)

Newburger JW, Takahashi M, Burns JG et al – The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin – *N Engl J Med* 315, 341-7, 1986

Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS et al – A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome – *N Engl J Med* 324, 1633-9, 1991

Onouchi Z, Kawasaki T - Overview of pharmacological treatment of Kawasaki disease - *Drugs* 58, 813-22, 1999