



## L'Enigma della Malattia di Kawasaki









Master Universitario di II Livello - IV Edizione - A.A. 2019/2020

7 ottobre 2020

Sede: Croce Verde Torino Via Dorè 4

Corso di Elettrocardiografia Pediatrica di base

Il corso sarà tenuto dal Prof. Francesco De Luca

www.delucacardiologopediatra.com





- Un'infezione?
- Una vasculite allergica?
- Una reazione autoimmune?
- Una malattia genetica?
- Un retrovirus?
- Un superantigene?





#### Che cos'è la Malattia di Kawasaki?

E' una vasculite acuta sistemica, dell'età pediatrica, ad eziologia sconosciuta, probabilmente multifattoriale, (ipotesi infettiva, immunologica, genetica), autolimitante, non contagiosa caratterizzata da febbre, congiuntivite essudativa bilaterale, eritema delle labbra e della mucosa orale, alterazioni delle estremità, esantema e adenomegalia laterocervicale. Nel 15-25% dei pazienti non sottoposti a terapia si sviluppano ectasie o aneurismi delle arterie coronarie.

La diagnosi di mK è basata su criteri clinici, supportati da esami ematochimici e strumentali. ↑↑↑ PCR e VES, trombocitosi, neutrofilia, anemia, ↑ IgE, piuria e proteinuria sterile, ↑ enzimi epatici, ▶ proteine sieriche









# Malattia di Kawasaki ad esordio classico

- 70% dopo il 12° mese
- 4/5 dei sintomi classici, anche in successione







#### Malattia di Kawasaki ad esordio incompleto



70% SOTTO IL 12° MESE



MENO DI 4 SINTOMI CLASSICI



PIÙ ELEVATO RISCHIO DI CORONAROPATIA



## Malattia di Kawasaki ad esordio atipico



PIÙ FREQUENTI NEL LATTANTE



ASSOCIAZIONE DI FEBBRE ELEVATA > 5GG CON UNO O PIÙ SEGNI INUSUALI



Cardiologia

MAGGIORI DIFFICOLTÀ
DIAGNOSTICA

# THE OPPOSITE OF THE PROPERTY O

#### Malattia di Kawasaki

#### Febbre e sintomi/segni inusuali

- Idrope della colecisti/colecistite
- Epatite
- Meningite asettica
- Eruzioni cutanee psoriasi-like
- Ileo Paralitico/Diarrea
- Nefropatia
- Otite
- Raccolta liquida subdurale





Altre manifestazioni cliniche

Cuore	Miocardite, endocardite, insufficienza cardiaca, shock, aritmie	
Vasi	Fenomeno di Raynaud, gangrena periferica	
Articolari	Artralgie, artriti	
SN	Irritabilità, meningite asettica, ipoacusia neurosensoriale, paresi di Bell	
Gastro intestin.	Diarrea, vomito, dolori addominali, addome acuto, idrope colecisti	
Altre	Piuria sterile, eritema, tumefazione testicolare, noduli e infiltrati polmonari	





Quali indagini per sospettare?



Leucocitosi neutrofila



**VES e PCR molto elevate** 



Piastrine > 800.000/mmc, dalla 2°-3° settimana



**Ipoproteinemia** 



**Anemia** 



# Perché è necessario fare diagnosi in tempi brevi?



- ♣ Aneurismi o ectasie coronariche nel 15-25% dei soggetti non trattati
- ♣ Mortalità dello 0,08% (0,17% negli ospedali USA), con picco tra il 15° e 45° giorno di malattia

Dal 10 al 20% non rispondono al trattamento standard con IgG ev

Malattia di Kawasaki Diagnosi differenziale Malattie febbrili
esantematiche
(Morbillo, EBV,
Esantema critico)

Infezioni streptococciche o stafilococciche

Infezione vie urinarie.
Meningite

Sindrome di Stevens-Johnson

**Vasculiti** 





## Terapia farmacologica di base

- **♦** Nei bambini con anomalie coronariche l'aspirina può essere continuata indefinitivamente
- Non è chiaro se le bassi dosi di ASA aumentino il rischio di sindrome di Reye
- ❖ Il trattamento con IgG ev prima dei 5 gg di malattia non sembra essere più utile nel prevenire il danno coronarico rispetto ad una terapia eseguita tra il 5° ed il 7° giorno di malattia

Newburger – Circulation 2004;110:2747

# E se non vi è risposta....

Nuovo tentativo con IvG ev

Bolo di metilprednisolone (30 mg/kg) per 1 – 3gg

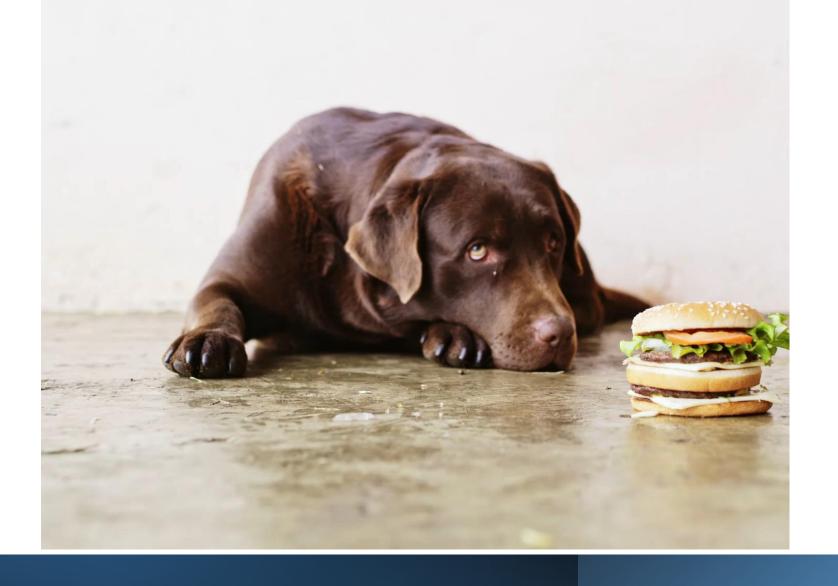
**Pentosifillina** 

Plasmaferesi

**Abciximab** 

Farmaci citotossici (CsA)

La terapia iniziale con tali farmaci non è raccomandata (livello di evidenza C)

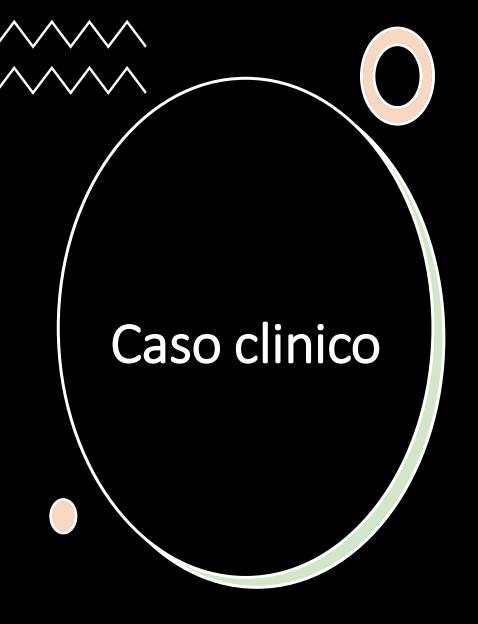


# Caso clinico



22/02/2018	17:35 09574	95264 PEDIATRIA	PAG 01/0
Provetta		dove verrà inviato l'esame:	
	Cardi	ologia Pedlatrica - S. Bambino	
	(28)	Rogicno Siciliana Azienda Ospedaliero - Universitaria Policlinico - Vittorio Emanuele <u>Catania</u> RICHIESTA DI ESAME	Prenotato II:  Fax Inviato: i  Ambul. rich. i
Sala	Pediatria	Letto:LonClN° Ricovero:	
Cognome e	nome dell'amina	ala	
Data di nasc		017/2 mesi Sesso:M_	
Quesito diag	mostico Malattia	esantematica	The second secon
Dati anamn	estici: Jebbre	de Jai, senk	a harblefore
lpotesi Clin	ica:	de Kawasaki	
		Il Médico righiede	ente <sub>s</sub> ?
Catania, Il.:	22/febbralo/2018		
-	730	2.2018 020	12:00





#### • Salvatore, 2 anni

- Ricovero per febbre elevata da tre gg, otorrea siero-ematica dx, tumefazione linfoghiandolare >2 cm, consensuale
- Al momento del ricovero: condizioni generali scadenti, facies sofferente, otorrea dx (impossibilità otoscopia), linfoadenite consensuale, tumefazione arrossata zona mastoidea, irritabilità



### Le indagini

- GB= 22.000/mmc N 82% L 10%
- GR= 3.890.000/mmc HB=11 gr/ dl
- PLT= 432.000/mmc
- VES= 110 1h PCR= 70 (vn<5)
- AST= 82 UI/L ALT= 110 UI/L
- Normali azotemia, glicemia, protidogramma
- RMN = Evidenzia e descrive otoastodite

# Come finisce la storia di Salvatore?

- Terapia con ceftriaxone, aminoglicoside e betametasone
- Rash cutaneo fugace in terza giornata di terapia
- Dopo tre gg caduta della febbre per lisi, scomparsa dell'otorrea e riduzione della tumefazione mastoidea. Persiste tumefazione ghiandolare
- Il giorno della dimissione (dopo 7 gg di ricovero) segnalato incremento delle plt (800.000/mmc)

# Come finisce la storia di Salvatore?

- Al proprio domicilio, dopo 4 gg il piccolo presenta ripresa della febbre, esantema morbilliforme fugace e congiuntivite sierosa
- Nuovo ricovero
- GB=21.000 N 75%
- PLT= 980.000/mmc
- Ecocardiogramma= Tre aneurismi coronarici di 5, 6 e 7 mm rispettivamente
- Terapia con IgG ev ed ASA
- Follow-up cardiologico

## Qualche considerazione finale....

La diagnosi di MK si fonda sulla presenza di sintomi e segni, con un criterio più numerico che specifico

Ciò comporta una sempre maggiore difficoltà quando vi è un ridotto numero di sintomi o quando questi sono inusuali (forme incomplete e forme atipiche)

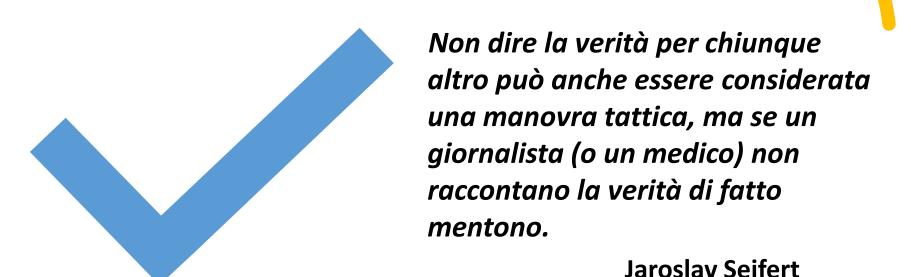
# Qualche considerazione finale...

#### Si deve sospettare la MK in ogni bambino con:

- febbre elevata, persistente e resistente senza evidenti cause locoregionali o sistemiche
- insensibile alla terapia antibiotica
- associata irritabità e labbra arrossate
- indici di flogosi eccessivamente elevati

In questi casi eseguire sempre un ecocardiogramma (LG AAP per lattante febbrile)







L'enigma della Kawasaki



# Focus on Research The Riddle of Kawasaki Disease

Jane C. Burns

Two generations of clinicians and researchers have been stumped by the Riddle of Kawasaki disease

How can an illness look like an infectious disease but not have a recoverable agent; look like an immune-mediated vasculitis...

...but not be easily treated with corticosteroids; and look like a benign, self-limited illness...

The leading cause of acquired heart disease in children?

The answers to the riddle continue to elude us.

N Engl J Med, feb 2007; 356

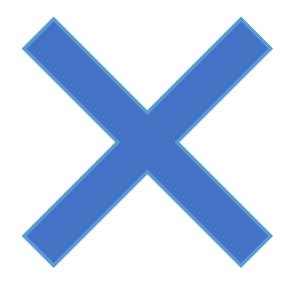
### Analisi del problema

La malattia è correntemente diagnosticata mediante criteri clinici (case definition), scaturiti da osservazioni epidemiologiche in Giappone

In molti casi questi criteri non sono tutti presenti e/o possono comparire in tempi anche molto differenziati

L'esperienza clinica è cruciale per la diagnosi differenziale con altre malattie con *rash* e febbre che possono ricordare la MK ma che richiedono trattamenti differenti

L'assenza di uno specifico e sensibile test diagnostico rimane il maggiore ostacolo al fine di una corretta identificazione di tutti i pazienti con MK



Sebbene il rischio maggiore sia quello di mancare la diagnosi, esiste anche il rischio concreto di iper diagnosis!



# Profilo di rischio

Molti studi sono stati eseguiti nel tentativo di identificare fattori predittivi negativi per lo sviluppo di aneurismi coronarici. I più consistenti sono risultati:

Persistenza della febbre dopo terapia con IVIG

Basse concentrazioni di emoglobina

Basse concentrazioni di albumina

Elevato numero di Bianchi

Elevata PCR

Sesso maschile

Età < 1 anno

# Possibile patogenesi degli aneurismi coronarici nella MK in fase acuta

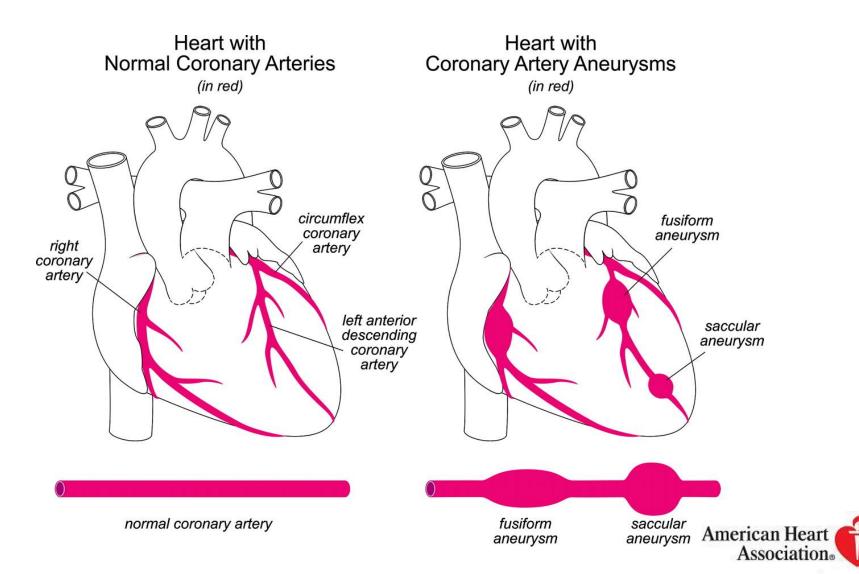
Anne H. Rowley, Susan C. Baker, Jan M. Orenstein & Stanford T. Shulman

L'ipotesi corrente per lo sviluppo della vasculite nella fase acuta della malattia di Kawasaki sostiene una attivazione del sistema immunitario con produzione di citochine e anticorpi. La citochine (gamma-interferone, TNF e IL1 in particolare) interagirebbero con le cellule endoteliali dando luogo alla formazione di neo-antigeni. Gli anticorpi prodotti nei confronti di questi neo-antigeni porterebbero alla vasculite e al danno endoteliale.

Nature Reviews Microbiology 6, 394-401 (May 2008)



#### Coronary arteries are demonstrated in red



Learn and Lives

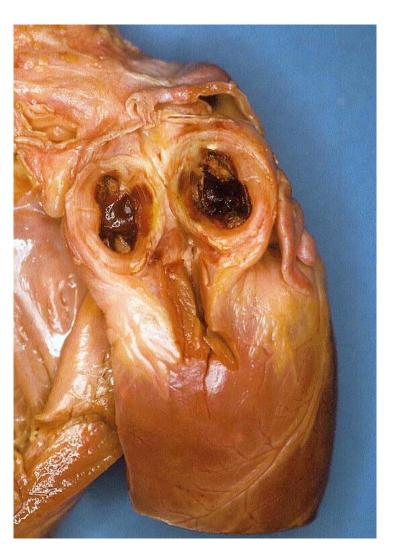


## Complications of Kawasaki disease



E.J. Tizard

Grosso aneurisma coronarico





Età 6 mesi - 5 anni; Vasculite sistemica; Aneurismi arterie coronarie 15-25%

- Coronaria aneurismatica se:
  - 3 mm in bambini < 5 anni
  - 4 mm in bambini > 5 anni
- Aneurisma:
  - Piccolo 3 mm
  - Medio tra 3 mm a 6 mm
  - **Grande** > 6 mm

Indispensabile la diagnosi ecocardiografica ed ecgrafica di coinvolgimento coronarico. Interessamento che avviene, in genere, nelle prime due settimane di malattia

#### Analisi cinesi segmenaria

#### wallmotion score

Il cuore viene diviso in 16 o 17 segmenti

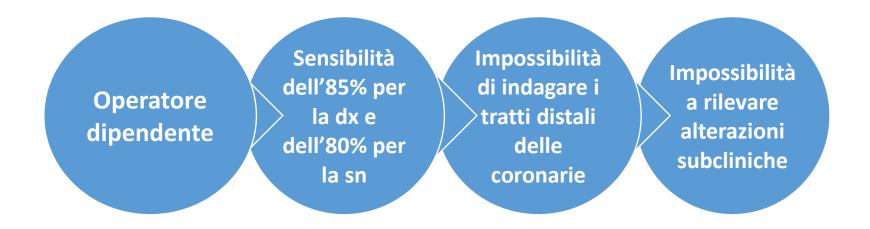
- 1. Normale
- 2. Ipocinesia
- 3. Acinesia
- 4. Discinesia

Circulation. October 26, 2004 Arch Dis Child Educ Pract 2004









Può essere necessario in alcuni casi ricorrere ad altri esami: Angiografia, Scintigrafia, Eco stress, Angio TAC



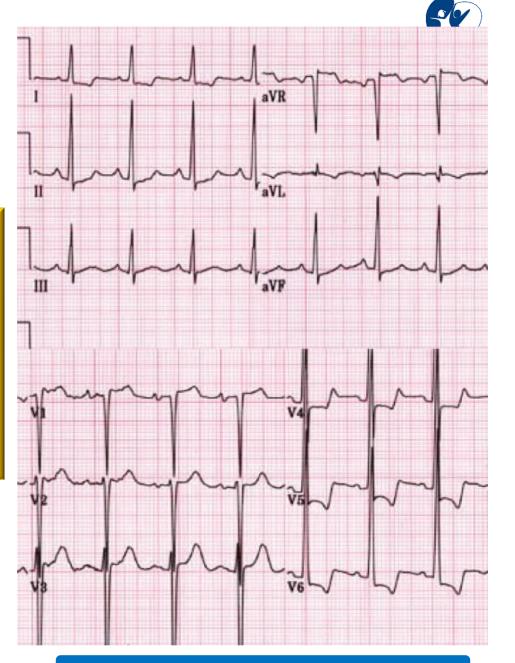
#### Anche l'ECG....

#### ECG nella MK può evidenziare:

- Disfunzione ventricolare
- Aritmie secondarie a miocardite

#### Nella fase acuta, l'ECG può mostrare:

- Prolungato intervallo PR
- Modificazioni aspecifiche del ST
- Modificazioni della T
- Aumentato rapporto Q/R



Cardiologia



- Esistono pareri controversi sullo stato delle coronarie degli adulti che da bambini hanno contratto la MK. Il contributo della MK, senza segni ecocardiografici di danno coronarico, sulla patologia ischemica dell'adulto resta sconosciuto (rischio di disfunzione endoteliale subclinica???).
- Le raccomandazioni correnti dell'AHA suggeriscono di seguire tutti i pazienti che hanno avuto MK (anche quelli senza apparente danno cardiaco!), monitorando anche per dislipidemie ed ipertensione.





#### E allora.. Qualche commento

- A dispetto dell'esistenza di una terapia efficace, restano ancora molti dubbi nella diagnosi e nel follow up di questi bambini.
- A distanza di oltre 40 anni della prima descrizione di questa malattia da parte di Tomisaku Kawasaki pochi progressi reali sono stati fatti sulla patogenesi, sulle influenze genetiche, sul più adeguato management nei bambini con danno coronarico. Rimane aperta la questione se la MK è un fattore di rischio per accellerata aterosclerosi.
- Deve l'ecocardiografia entrare a far parte degli esami di screening in tutte le patologie rash/febbre???







# A quando la soluzione dell'enigma???