

Malattia di Kawasaki

Dott.ssa **Alice Rosati**, specializzanda di pediatria - Università di Firenze

Dott.ssa **Claudia Consoli**, specializzanda di pediatria - Università di Firenze

Dott.ssa **Maria Vincenza Mastrolia**, pediatra specialista in reumatologia AOU Meyer IRCCS



DEFINIZIONE

La **malattia di Kawasaki** (MK) è una *vasculite dei vasi di medio calibro*, causa più comune di malattia cardiaca acquisita in età pediatrica nei Paesi sviluppati.

Nell'80% dei casi si manifesta in bambini sotto i 5 anni, con un picco nei primi 24 mesi di vita, tuttavia, sono stati riportati anche casi di MK in neonati, adolescenti e adulti. Questi ultimi pazienti sono a maggior rischio di sviluppare aneurismi coronarici, probabilmente come conseguenza di un ritardo diagnostico, e presentano più spesso la forma atipica e incompleta. La MK è la seconda vasculite più frequente in età pediatrica dopo la porpora di Schonlein-Henoch. È più frequente nella popolazione asiatica (in particolare in quella giapponese) con un rapporto 1:50-100 rispetto alla popolazione europea, con una prevalenza che si attesta intorno a 30-50 casi ogni 100.000 in Giappone vs 1-3 casi ogni 100.000 in Italia.

EZIOPATOGENESI

L'eziopatogenesi non è ancora nota, sebbene sembri coinvolto un trigger infettivo in una predisposizione genetica di base.

PRESENTAZIONE CLINICA E DIAGNOSI

La diagnosi della MK è clinica. **I criteri diagnostici della FORMA CLASSICA** secondo la American Heart Association sono:

- **Febbre ≥ 5 giorni + ≥ 4 criteri diagnostici clinici** (vedi figura 1):
 - Congiuntivite bulbare bilaterale non essudativa;
 - Linfoadenopatia laterocervicale: più spesso monolaterale, ma può essere anche bilaterale, $>1,5$ cm;

- Alterazioni delle estremità: eritema ed edema palmare e plantare, più frequente nei piccoli; desquamazione delle estremità a dita di guanto (tipica in **fase subacuta**), linee di Beau (solchi trasversali a livello ungueale, rare ma patognomoniche, che compaiono dopo 6-8 settimane circa, **fase di convalescenza**);
- Eritema delle labbra e della mucosa orale, stomatite, gengivite, lingua a fragola, cheilite angolare;
- Rash: solitamente polimorfo e aspecifico, maculopapulare, nel bambino più piccolo riguarda la zona perianale, mentre nel bambino più grande è diffuso.

Oppure: **febbre \geq 4 giorni + \geq 4 criteri diagnostici clinici + anomalie ecocardiografiche.**

Esistono inoltre due varianti cliniche della MK:

- **FORMA INCOMPLETA**: **febbre \geq 5 giorni senza che vengano soddisfatti tutti i criteri diagnostici** (possono essere presenti solo 2 o 3 criteri), **con o senza aneurismi coronarici** (15% dei casi):
 - è più comune nei bambini tra i 12 e i 24 mesi di vita;
 - è associata ad un maggiore rischio di coinvolgimento coronarico.
- **FORMA ATIPICA**: **febbre \geq 5 giorni con o senza aneurismi coronarici + manifestazioni cliniche non usuali**, che possono ritardare la diagnosi, tra cui:
 - Manifestazioni neurologiche: meningite asettica, molto comune, si manifesta con estrema irritabilità, crisi epilettiche, paralisi del facciale. **N.B:** *la meningite asettica può essere l'unico sintomo di esordio e rimanere per giorni l'unica manifestazione clinica associata alla febbre (l'esame del liquor mostra aspetto limpido, linfocitosi e valori normali di glucosio e proteine);*
 - Manifestazioni cardiologiche: pericardite, miocardite (che può portare a insufficienza cardiaca e shock cardiogeno), insufficienza mitralica, aortica e tricuspide, aortite;
 - Manifestazione articolari: artralgie, artrite;
 - Manifestazioni gastrointestinali: idrope della colecisti e colecistite, epatite colestatica, addome acuto, pancreatite acuta, vomito, diarrea;
 - Manifestazioni cutanee: BCGite (riattivazione della sede di inoculo del bacillo di Calmette-Guérin), linee di Beau;
 - Manifestazioni respiratorie: noduli e infiltrati polmonari (molto rari), polmonite interstiziale, tosse, rinorrea;
 - Manifestazioni urinarie: danno renale, piuria sterile, uretriti, tumefazioni testicolari;
 - Altro: uveite anteriore acuta (asintomatica in un'alta percentuale di bambini con MK: è lieve, bilaterale con evoluzione favorevole entro le 2-8 settimane), iridociclite, ascesso retrofaringeo.



Figura 1. Manifestazioni cliniche della MK
(McCordle BW, 2019)

È importante avere una **particolare attenzione verso i lattanti <6 mesi**: se si presentano con *febbre non altrimenti spiegata da almeno 7 giorni* è necessario eseguire gli esami ematici e, in caso di riscontro di una

infiammazione sistemica, l'ecocardiogramma per escludere la presenza di aneurismi coronarici, anche se non sono soddisfatti i criteri clinici di MK. In questa categoria di pazienti, dal momento che i segni tipici non compaiono simultaneamente ma in successione, spesso è necessario attendere alcuni giorni di febbre (circa 5-7 giorni) per poter definire completa o meno la malattia. In particolare l'adenopatia laterocervicale è il segno più frequentemente assente, seguito dall'eruzione e dal coinvolgimento delle estremità che mancano quasi nella metà dei casi di malattia incompleta. La congiuntivite e le manifestazioni mucosali si riscontrano con maggiore costanza.

La MK deve essere sempre considerata nella diagnosi differenziale di tutti i **casi di febbre che dura almeno 7 giorni**, specialmente *nei lattanti < 1 anno e negli adolescenti* dove spesso la diagnosi è mancante o tardiva e soprattutto associata ad un *maggior rischio di complicanze*.

EVOLUZIONE CLINICA

In caso di **MK non trattata**, lo stato infiammatorio può protrarsi anche nella fase subacuta per circa 4 settimane e, nonostante il decorso della malattia si autolimiti con apparente risoluzione spontanea della fase acuta (salvo rari casi potenzialmente fatali, come la Kawasaki Disease Shock Syndrome), il processo infiammatorio a livello coronarico permane e può determinare la comparsa di alterazioni strutturali.

Per contro, **se la MK viene adeguatamente trattata**, presenta tipicamente 3 fasi:

1. **Fase acuta** (1°-2° settimana): sintomi e segni tipici della malattia;
2. **Fase subacuta** (3°-4° settimana): manifestazioni cutanee (desquamazione delle dita delle mani e dei piedi e linee di Beau) e piastrinosi (fino a >1000000/microL) nel 60-75% dei casi, con necessità di terapia antiaggregante con ASA;
3. **Fase di convalescenza** (4°-8° settimana): progressiva risoluzione delle alterazioni ematochimiche (piastrinosi).

La malattia di Kawasaki può esordire come **Kawasaki Disease shock syndrome (KDSS)** oppure come **Sindrome da attivazione macrofagica (MAS)** benché questi due quadri clinici siano più spesso osservati nei pazienti che sviluppano una forma resistente di MK (vedi paragrafo "complicanze").

Non da ultimo, è importante ricordare che per definizione la MK è una vasculite acuta con un tasso di recidiva pressochè nullo.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Le manifestazioni cliniche principali della MK che soddisfino i criteri diagnostici non sono specifiche, per questo è necessario escludere altre patologie con simili manifestazioni cliniche nella diagnosi differenziale:

- Infezioni virali (Morbilli, Adenovirus, Enterovirus, Epstein-Barr virus, Parvovirus B19, CMV, Rosolia);
- Scarlattina;
- Sindrome della cute ustionata da Stafilococco (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome, SSSS);
- Sindrome da shock tossico (Toxic shock syndrome, TSS);
- Linfadenite batterica cervicale;
- Reazione da ipersensibilità a farmaci;
- Sindrome di Stevens-Johnson;
- Artrite idiopatica giovanile ad esordio sistemico;
- Poliartrite nodosa;

- Leptosirosi;
- Febbre delle montagne rocciose;
- Intossicazione da mercurio (acrodinia).

ESAMI DI LABORATORIO

Gli esami di laboratorio da richiedere nel sospetto di MK sono: emocromo, VES, PCR, AST, ALT, fosfatasi alcalina, gamma GT, bilirubina totale e diretta, albumina, elettroliti, fibrinogeno. Tipicamente ci sono:

- aumento degli indici di flogosi: la VES aumenta maggiormente rispetto alla PCR (difficilmente una virosi determina un aumento importante della VES con un aumento solo lieve della PCR). **N.B.:** le immunoglobuline endovenose (IVIG) rendono falsamente elevati i livelli di VES, pertanto è inutile e non indicato dosarla dopo l'avvio della terapia.
- anemia normocitica normocromica (infiammatoria);
- leucocitosi neutrofila;
- piuria sterile;
- aumento degli indici di colestasi, per l'idrope della colecisti (manifestazione atipica), ipertransaminasemia;
- ipoalbuminemia, che si associa a un quadro più grave e resistente alla terapia di prima linea;
- trombocitosi (non presente in fase acuta, ma in fase subacuta, può arrivare anche a 1.000.000 di piastrine); al contrario, *in caso di trombocitopenia, bisogna sospettare aneurismi delle coronarie e la MAS*;
- iponatremia, che insieme alla ipoalbuminemia e alla trombocitosi rappresentano la triade di laboratorio più frequente;
- aumento del fibrinogeno, che può essere utilizzato insieme alla PCR per monitorare la flogosi nel paziente che ha ricevuto le IVIG.

Per quanto riguarda invece **LE FORME INCOMPLETE**, le linee guida del 2017 della American Heart Association ci forniscono indicazioni sull'iter diagnostico da seguire (vedi figura 2).

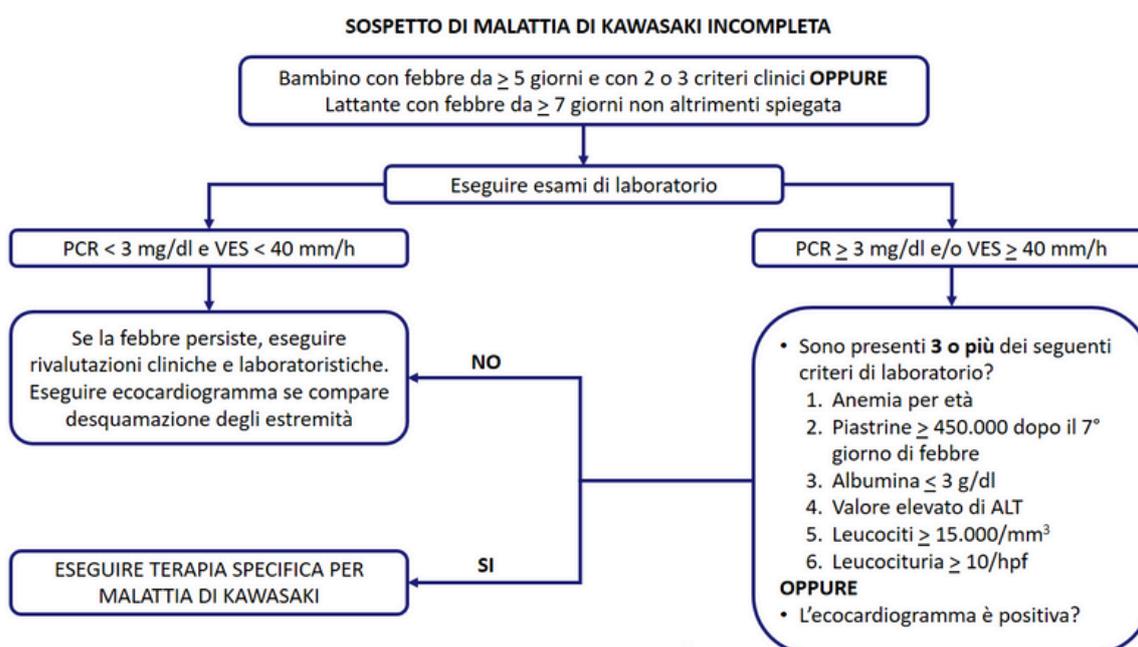


Figura 2. Flowchart diagnostica per le forme incomplete di MK (McCrindle BW, 2017)

COMPLICANZE

La **complicanza principale** della MK è rappresentata dall'**aneurisma delle coronarie**. È pertanto di fondamentale importanza eseguire un'ecocardiografia, che si ritiene positiva in caso di dilatazione coronarica misurata in base allo Z-score:

- *Dilatazione coronarica*: coronaria con diametro il cui Z-score è compreso tra 2 e 2,5;
- *Aneurisma coronarico*: coronaria con diametro il cui Z-score è compreso tra 2,5 e 10;
- *Aneurisma gigante*: coronaria con diametro il cui Z-score è > 10.

Nello specifico l'ecocardiografia è considerata positiva se:

- Z-score dell'arteria discendente anteriore sinistra o dell'arteria coronaria di destra $\geq 2,5$;
- Presenza di un aneurisma;
- Sono presenti ≥ 3 criteri tra:
 - diminuita funzionalità del ventricolo di destra,
 - rigurgito della valvola mitralica,
 - effusione pericardica,
 - Z-score dell'arteria discendente anteriore sinistra o dell'arteria coronaria di destra 2-2,5.

La frequenza di sviluppo di complicanze cardiache nei pazienti con MK non trattata entro il decimo giorno di febbre è del 25%. Con il trattamento l'incidenza si riduce al 4%.

La MK, soprattutto la forma resistente, può inoltre complicarsi con:

- **Kawasaki disease shock syndrome (KDSS)**: è un quadro clinico che si manifesta con segni di ipotensione arteriosa, shock (con segni di ipoperfusione come oliguria e tachicardia) e disfunzione ventricolare sinistra. Questo quadro è associato ad un tasso di mortalità pari al 2-3%.
- **MAS**: rappresenta una condizione iperinflammatoria sistemica. Segni clinici comprendono epatosplenomegalia, febbre, alterato stato di coscienza, eruzioni cutanee, segni emorragici da discoagulopatia. Le alterazioni laboratoristiche comprendono: iperferritinemia, citopenia almeno bilineare, deficit della coagulazione, ipertransaminasemia, ipertrigliceridemia, ipofibrinogenemia, incremento degli indici di flogosi con dissociazione VES-PCR (VES bassa e PCR alta per l'ipofibrinogenemia).

TRATTAMENTO

L'obiettivo del trattamento è quello di ridurre l'infiammazione e il rischio di sviluppare aneurismi coronarici. Per essere efficace **il trattamento deve essere iniziato entro 10 giorni dalla comparsa di febbre**.

TERAPIA DI PRIMA LINEA: immunoglobuline endovenose (IVIG) a 2 g/kg da infondere in 10-12 ore (dose massima 80 g) + **acido acetilsalicilico (ASA) ad alte dosi** (dose antinfiammatoria) ovvero a 30-50 mg/kg/die (Rife E, 2020), in 4 somministrazioni giornaliere, da proseguire per 48-72 ore dalla defervescenza.

L'utilizzo di ASA a dosaggio anti-infiammatorio in associazione alle IVIG risulta al momento ampiamente dibattuto, sebbene raccomandato dalle attuali linee guida, poiché non appare modificare l'outcome relativo alle alterazioni coronariche nei pazienti con MK.

Alla negativizzazione degli indici di flogosi e in presenza di apiressia da almeno 48 ore è indicato *proseguire la terapia con ASA alla dose antiaggregante* di 3-5 mg/kg/die in monosomministrazione per 6-8 settimane o fino a completa risoluzione delle alterazioni coronariche.

Le IVIG permettono di ridurre le complicanze cardiache fino a diventare il 3-5% dei casi, sebbene la frequenza degli aneurismi giganti resti immutata (1% dei casi). Tuttavia, il 15-20% dei soggetti trattati risulta refrattario a tale terapia e la resistenza alle IVIG è considerata un fattore di rischio importante per l'insorgenza di complicanze cardiache.

I criteri di resistenza alla terapia con IVIG sono:

- persistenza o ricorrenza della febbre dopo 36 ore dal termine delle IVIG

oppure

- peggioramento del quadro ecocardiografico dopo 48 ore.

In caso di resistenza alla prima dose di IVIG, si può **eseguire la seconda dose** sempre a 2 g/kg.

Il piano terapeutico successivo deve essere definito dallo specialista reumatologo in quanto le linee guida non definiscono uno specifico iter ma offrono delle opzioni terapeutiche da considerare in base al caso clinico.

Recentemente è stato rivalutato il ruolo dello steroide (prednisone per via orale oppure, in casi più gravi, metilprednisolone per via endovenosa) come farmaco di seconda linea o in prima linea da usare in associazione con le IVIG specie nei pazienti ad alto rischio di sviluppare complicanze coronariche. Lo steroide sembrerebbe potenziare l'effetto protettivo delle IVIG e la sua efficacia è maggiore se utilizzato precocemente.

Altra promettente terapia di seconda linea è rappresentata dal farmaco biologico anakinra, analogo dell'antagonista del recettore dell'IL-1 (IL1RA) da somministrare per via sottocutanea e/o endovenosa specie nei pazienti resistenti al trattamento con IVIG.

Gestione terapeutica delle complicanze:

- **KDSS:** la terapia con le IVIG potrebbe determinare un sovraccarico del circolo e scompenso cardiaco. Per tanto, in questi casi il paziente necessita di una terapia di supporto rianimatoria e trattamento immunomodulante aggressivo da definire con il reumatologo.
- **MAS:** questo quadro clinico impone uno schema terapeutico integrato che prevede:
 - immunoglobuline endovenose (IVIG) 2 g/kg (terapia standard);
 - corticosteroidi (prednisone o metilprednisone), da utilizzare previa esclusione di una condizione onco ematologica;
 - anakinra (anti-IL1), che ha dimostrato di ottenere una buona risposta nelle forme di MAS.

CRITERI DI CENTRALIZZAZIONE

La centralizzazione presso un centro di terzo livello dotato di un servizio di cardiologia e di reumatologia deve essere valutato e concordato soprattutto in caso di:

- MK resistente alla prima linea di terapia;
- MK con persistente e/o con coinvolgimento coronarico ingravescente nonostante il trattamento di prima linea;
- MK in paziente con età < 6 mesi;
- Sospetto di MAS o di KDSS.

FOLLOW UP

L'ecocardiografia di controllo con valutazione delle coronarie e misurazione dello Z score va eseguita in tutti i pazienti con MK e ripetuta a 2, a 4 e a 8 settimane dopo il trattamento nei casi non complicati da coinvolgimento coronarico.

I pazienti con evidenza di coinvolgimento coronarico durante la fase acuta devono effettuare ecocardiografia di controllo più frequentemente (almeno 2 volte alla settimana) fino a che l'aneurisma non smette di progredire per determinare il rischio e la presenza di eventuali trombi.

Le linee guida AHA raccomandano di effettuare l'ecocardiografia per escludere la trombosi delle coronarie nei pazienti con aneurismi grandi o giganti (Z score >10) 2 volte a settimana fino a che le dimensioni continuano ad aumentare rapidamente, poiché una delle prime cause di mortalità e morbidità è dato dal mancato inserimento della terapia antitrombotica in fase di rapida crescita dell'aneurisma.

Successivamente, in caso di persistenza di aneurisma grande o gigante, le linee guida consigliano di proseguire il follow up cardiologico periodico; in caso di regressione dell'aneurisma è possibile dilazionare i controlli ogni 1-2 anni.

Se il paziente invece non ha presentato coinvolgimento coronarico continuiamo il follow-up reumatologico fino ad un anno dall'esordio ed eseguiamo test da sforzo al compimento dei 7-8 anni di età.

BIBLIOGRAFIA

- Saundankar J, et al. *The epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Australia*. *Pediatrics*. 2014;133:e1009-14
- De Rosa G, et al. *Current recommendations for the pharmacologic therapy in Kawasaki syndrome and management of its cardiovascular complications*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007;11:301-8.
- Singh S, et al. *The epidemiology of Kawasaki disease: a global update*. *Arch Dis Child*. 2015;100:1084-8.
- Falcini F, et al. *Kawasaki syndrome: an intriguing disease with numerous unsolved dilemmas*. *Pediatr Rheumatol*. 2011;9:17
- T. Giani, et al. *La sindrome di Kawasaki nel 2013: casi clinici e novità*, *Medico e Bambino* 2013;32(6):359-366
- Uehara R, et al. *Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States*. *J Epidemiol*. 2012;22(2):79-85
- Marchesi A, et al. *Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase*. *Ital J Pediatr*. 2018 Aug 30;44(1):102
- Suenaga T, et al. *Detection of Multiple Superantigen Genes in Stools of Patients with Kawasaki Disease*. *J Pediatr* 2009;155:266-70
- Lepore L., (2019), *La reumatologia per il pediatra*, Trieste, *Medico e Bambino*; 2° edizione
- McCrindle BW, et al. *American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association*. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999
- Newburger JW, et al. *Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. 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 Dec;114(6):1708-33
- Muta H, et al. *Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan*. *J Pediatr* 2004;144:496-9.
- Rowley AH, et al. *Pathogenesis and management of Kawasaki disease*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 Feb;8(2):197-203.
- Kobayashi T, et al. *RAISE study group investigators. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial*. *Lancet*. 2012 Apr 28;379(9826):1613-20.
- Yeo Y, et al. *Incomplete Kawasaki disease in patients younger than 1 year of age: a possible inherent risk factor*. *Eur J Pediatr*. 2009 Feb;168(2):157-62. Erratum in: *Eur J Pediatr*. 2010 Mar;169(3):377
- Fukushige J, et al. *Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki disease*. *Acta Paediatr*. 1994 Oct;83(10):1057-60.

Editor - Simona Montano

Designer e responsabile editoriale - Serena Salvadei

Foto di copertina realizzata da **Martina Giacalone** e **Serena Salvadei**

QUESTA NEWSLETTER NON INTENDE SOSTITUIRE UN PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO, MA SEMPLICEMENTE ESSERE FONTE DI AGGIORNAMENTO E RIFLESSIONE SULL'ARGOMENTO

Malattia di Kawasaki © 2025 by **Serena Salvadei** and **Marco de Luca** is licensed under **CC BY-NC-SA 4.0**

Vai all'archivio
newsletter
SIMYoung



www.meyer.it/simulazione