

Malattia di Kawasaki

La malattia di Kawasaki è una vasculite sistemica a carico dei vasi sanguigni di piccolo-medio calibro, che colpisce soprattutto i bambini al di sotto dei 5 anni e che causa febbre e un particolare esantema (o rash cutaneo). La malattia di Kawasaki è una condizione che suscita notevole preoccupazione, in quanto in una percentuale rilevante di pazienti non trattati interessa il cuore e le arterie coronarie, inducendo gravi complicanze.

Eziologia

L'eziologia della malattia di Kawasaki è sconosciuta, ma le teorie a riguardo non mancano. Secondo alcuni esperti, giocherebbe un ruolo chiave nell'insorgenza del morbo di Kawasaki la combinazione tra determinati fattori genetici e il verificarsi di certe infezioni; secondo altri, la malattia sarebbe il risultato di una risposta immunitaria anomala ad alcune infezioni, supportata da una certa predisposizione genetica.

È da segnalare che esistono anche teorie causali minori, in base alle quali contribuirebbero alla comparsa della malattia di Kawasaki allergie o intossicazioni (es: al mercurio).

L'idea che la malattia di Kawasaki sia correlata a certe infezioni nasce dalle seguenti osservazioni:

- 1) La tendenza della malattia a presentarsi in seguito a infezioni virali e non.
- 2) La maggiore ricorrenza della malattia durante la stagione invernale e quella primaverile.

Tra gli agenti infettivi sospettati di giocare un ruolo sulla comparsa del morbo di Kawasaki, si segnalano: Parvovirus B-19, Virus di Epstein-Barr, Adenovirus, Citomegalovirus, Rotavirus, Virus del morbillo, Virus T-linfotropico umano, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria meningitidis, Klebsiella pneumoniae. Stando alle prime osservazioni, anche il coronavirus SARS-CoV-2 responsabile di COVID-19 favorirebbe lo sviluppo della malattia di Kawasaki. D'altra parte anche l'idea che una certa predisposizione genetica giochi un ruolo nella comparsa del morbo di Kawasaki nasce dall'osservazione che la malattia colpisce in maniera particolarmente rilevante determinate popolazioni (in particolare Giapponesi e Coreani). I bambini d'origine giapponese mostrano un'incidenza particolarmente alta, anche se la malattia di Kawasaki è presente in tutto il mondo. Ogni anno negli Stati Uniti vengono diagnosticati da 3000 a 5000 casi. Il rapporto uomini : donne è di circa 1,5 : 1.

L'80% dei pazienti ha < 5 anni (picco, 18-24 mesi). I casi tra adolescenti, adulti e lattanti < 4 mesi sono rari.

Malattia di Kawasaki: origine del nome

La malattia di Kawasaki è così chiamata in onore del pediatra giapponese Tomisaku Kawasaki, il quale, nel gennaio del 1961, descrisse per primo la suddetta condizione in un bambino di 4 anni ricoverato all'Ospedale Croce Rossa di Tokyo e presentante febbre da diversi giorni, labbra arrossate, lingua a fragola, iperemia orofaringea, eritema diffuso con desquamazione di mani e piedi, e linfadenopatia. La prima descrizione della malattia di Kawasaki nella letteratura scientifica internazionale risale al 1974.

Diagnosi

- Criteri diagnostici della malattia di Kawasaki

Si fa diagnosi quando la febbre è presente da ≥ 5 die e si rilevano 4 delle 5 condizioni sottoelencate:

1. Congiuntivite bilaterale non essudativa
2. Lesioni a livello delle labbra, della lingua o della mucosa orale (iperemia, edema, secchezza, fissurazione, lingua rossa "a fragola")

3. Mutamenti alle estremità periferiche (edema, eritema, desquamazione)

4. Esantema polimorfo del tronco

5. Linfadenopatia cervicale (almeno 1 linfonodo \geq 1,5 cm di diametro)

- ECG ed ecocardiografia seriati (consultare cardiologo pediatra)

Alla diagnosi, vanno effettuati l'ECG e l'ecocardiogramma. Dato che le alterazioni possono comparire solo tardivamente, questi esami devono essere ripetuti 2-3, 6-8 settimane e anche a 6-12 mesi dall'esordio. L'ECG può mostrare aritmie, ridotto voltaggio, o ipertrofia ventricolare sinistra. L'ecocardiografia identifica gli aneurismi coronarici, l'insufficienza valvolare, la pericardite o la miocardite. L'arteriografia coronarica è talvolta utile nei pazienti con aneurismi e risultati alterati del test da sforzo patologico.

- Esami per escludere altre patologie: emocromo, VES, proteina C-reattiva, Ac antinucleo, fattore reumatoide, albumina, enzimi epatici, emocoltura e tampone faringeo, analisi delle urine e RX torace

Sintomatologia

Possiamo distinguere l'evoluzione della malattia in tre fasi distinte:

1. Fase iniziale della Sindrome di Kawasaki

Nella fase acuta – la cui durata è di 14-30 giorni, troviamo febbre molto elevata e non remittente, estrema irritabilità, anoressia (intesa come mancanza di appetito), lingua a fragola, ingrossamento e dolenzia dei linfonodi cervicali (linfadenopatia cervicale dolente) e rash cutaneo pruriginoso caratterizzato da papule e macule rosso-violacee (simili a quelle della scarlattina o del morbillo) prevalentemente sul torace e a livello inguinale.

Talvolta, sono possibili anche una certa iperemia congiuntivale (arrossamento della sclera oculare), la presenza di labbra rosse, secche e con fissurazioni, lesioni della mucosa orale, lingua gonfia, gonfiore e arrossamento di mani (palmi) e piedi (piante).

2. Fase Sub-Acuta della Malattia di Kawasaki

La fase sub-acuta della malattia di Kawasaki si caratterizza per un'attenuazione della febbre, per un processo di desquamazione a livello delle mani e dei piedi, e per trombocitosi (eccesso di piastrine nel sangue); in questa fase della patologia, inoltre, è abbastanza comune che il paziente presenti:

Dolore addominale;

Vomito e diarrea;

Piuria (presenza di pus nelle urine);

Letargia, stanchezza e facile affaticamento;

Mal di testa;

Artralgia (dolore alle articolazioni) e gonfiore articolare;

Ittero.

3. Fase di Convalescenza della Malattia di Kawasaki

La fase di convalescenza della malattia di Kawasaki inizia quando il paziente dimostra un chiaro miglioramento del quadro sintomatologico, ossia generalmente dopo 6-8 settimane dall'esordio della

patologia. Tra i sintomi ancora osservabili durante la fase di convalescenza figurano, di solito, stanchezza e facile affaticamento.

Complicanze Cardiache della Malattia di Kawasaki

Le complicanze più importanti del morbo di Kawasaki riguardano il cuore e consistono in:

Infiammazione delle arterie coronarie, seguita dalla formazione di aneurismi;

Miocardite (ossia infiammazione del miocardio, il muscolo del cuore), a cui fanno spesso seguito aritmie;

Valvulopatie, in particolare a carico della valvola mitrale e della valvola tricuspide;

Pericardite (cioè infiammazione del pericardio).

Il verificarsi delle suddette complicanze cardiache, in particolare degli aneurismi, comporta un aumento sensibile del rischio di attacco di cuore dovuto all'occlusione delle coronarie per la presenza di coaguli anomali o alla rottura delle stesse coronarie.

Studi epidemiologici riportano che il 25% circa dei bambini con malattia di Kawasaki che non ricevono un trattamento tempestivo (per esempio perché la diagnosi è stata tardiva) sviluppa complicanze a livello cardiaco. Da questi stessi studi emerge anche che le complicanze cardiache correlate al morbo di Kawasaki sono gravi e possono rivelarsi fatali in 2-3% dei pazienti non sottoposti a cure tempestive e appropriate.

Altre Complicazioni associate al Morbo di Kawasaki

Oltre a quelle cardiache, al morbo di Kawasaki sono associate altre complicanze, tra cui: polmonite, meningite asettica ed encefalite, Epatite, Formazione di aneurismi a livello di aorta, arteria brachiocefalica, arteria ascellare, arteria iliaca, arteria femorale e/o arteria renale, occlusione intestinale, ischemia intestinale, problemi agli occhi (uveite, iridociclite, neurite ottica, emorragia congiuntivale ecc.), versamento subdurale, ipoperfusione cerebrale e ischemia cerebrale; atassia, paralisi facciali e perdita dell'udito.

Trattamento

L'obiettivo della terapia, soprattutto in fase iniziale, è quello di mitigare la febbre e ridurre l'infiammazione vascolare (che è la principale responsabile delle complicanze cardiache, coronariche in particolare). La terapia deve essere iniziata il più presto possibile, idealmente entro i primi 10 die di malattia, con una combinazione di alte dosi di IgEV - immunoglobuline EV (singola dose di 2 g/kg somministrata in 10-12 h) e alte dosi di aspirina 20-25 mg/kg PO qid. Il dosaggio dell'aspirina è ridotto a 3-5 mg/kg 1 volta/die dopo che il bambino è apiretico da 4-5 die; alcuni medici preferiscono continuare l'aspirina ad alto dosaggio fino al 14° giorno di malattia. Il metabolismo dell'aspirina è imprevedibile durante la fase acuta della malattia di Kawasaki, il che spiega in parte gli alti dosaggi richiesti. Alcune autorità controllano i livelli sierici di aspirina durante la terapia ad alte dosi, soprattutto se la terapia è somministrata per 14 die e/o la febbre persiste nonostante il trattamento con immunoglobuline EV (IgEV). L'aspirina serve a moderare la febbre, ridurre l'infiammazione articolare e prevenire la formazione di coaguli sanguigni anomali (i quali, nel soggetto con sindrome di Kawasaki, potrebbero scatenare un attacco di cuore). La terapia a base di aspirina può durare anche 6-8 settimane.

Importante: La presenza della malattia di Kawasaki rappresenta una delle poche circostanze in cui è ammessa la somministrazione di aspirina in pazienti di età inferiore ai 16 anni. Si ricorda, infatti, che, nei giovani, l'assunzione di aspirina favorisce la sindrome di Reye, specie in concomitanza di infezioni virali quali l'influenza o la varicella.

Le immunoglobuline, invece, servono a moderare la febbre e a ridurre il rischio di complicanze cardiache. Per il massimo dei benefici (soprattutto per quanto concerne il rischio di complicanze cardiache), la loro somministrazione dovrebbe avvenire entro i primi 10 giorni dalla comparsa della febbre). In genere, è sufficiente una sola somministrazione endovenosa di immunoglobuline umane e gli effetti benefici sono osservabili già dopo 24 ore. Una piccola percentuale continua a star male con febbre per diversi giorni e richiede una nuova dose di IgEV. Uno schema alternativo, che può determinare una risoluzione dei sintomi lievemente più lenta, ma che può giovare ai pazienti con disfunzione cardiaca che non possono tollerare il volume di un'infusione di 2 g/kg di IgEV, è di 400 mg/kg 1 volta/die per 4 die (sempre in combinazione con aspirina ad alto dosaggio). L'efficacia della terapia con IgEV/aspirina quando cominciata > 10 die dopo l'inizio della malattia è sconosciuta, ma la terapia deve comunque essere presa in considerazione.

Dopo che i sintomi del bambino si sono ridotti da 4-5 die, l'aspirina va continuata al dosaggio di 3-5 mg/kg 1 volta/die per almeno 8 settimane finché non si è eseguito un nuovo esame ecocardiografico. Se non ci sono aneurismi coronarici e i segni dell'infiammazione sono assenti (come mostrato dalla normalizzazione della velocità di eritrosedimentazione e della conta piastrinica), l'aspirina può essere interrotta. Per la sua azione antitrombotica, l'aspirina è continuata a tempo indefinito nei bambini con alterazioni coronariche. I bambini con aneurismi coronarici giganti possono richiedere una terapia anticoagulante aggiuntiva (p. es., warfarin, farmaci antiaggreganti).

I bambini che ricevono IgEV possono avere una risposta ridotta ai vaccini con virus vivi. Pertanto, il vaccino anti-morbillo-parotite-rosolia deve generalmente essere procrastinato di 11 mesi dopo la terapia con IgEV, e il vaccino anti-varicella deve essere posticipato di ≥ 11 mesi. Se il rischio di esposizione al morbillo è alto, la vaccinazione deve essere praticata, ma dopo 11 mesi deve essere effettuata una rivaccinazione (o l'esame sierologico).

Nei bambini che ricevono terapia con aspirina a lungo termine esiste come detto sopra il rischio di sindrome di Reye durante le epidemie di influenza o varicella; quindi la vaccinazione anti-influenzale annuale è importante specialmente per i bambini (≥ 6 mesi d'età) che ricevono terapia con aspirina a lungo termine. Inoltre, i genitori di bambini che ricevono aspirina devono essere istruiti a contattare prontamente il medico del proprio bambino se questo è esposto o sviluppa sintomi di influenza o varicella. Può essere presa in considerazione la temporanea sospensione dell'aspirina (sostituendola con dipiridamolo nei bambini con aneurismi documentati).

Superata la fase critica della malattia (per la quale è previsto il ricovero in ospedale), il paziente può fare ritorno a casa e continuare l'assunzione di aspirina a domicilio.

In genere, dopo 6-8 settimane dall'inizio del trattamento contro la malattia di Kawasaki, è previsto un ecocardiogramma di controllo, per valutare la salute del cuore e assicurarsi che l'organo sia in salute. È possibile che all'ecocardiogramma si aggiunga l'elettrocardiogramma; inoltre, è altresì possibile che sia previsti ulteriori controlli cardiaci a distanza di diversi mesi.

Prognosi

Senza terapia, la mortalità si avvicina all'1%, di solito entro 6 settimane dall'esordio. Con adeguata terapia il tasso di mortalità negli Stati Uniti è dello 0,17%. La lunga durata della febbre aumenta il rischio cardiaco. Le morti sono in genere conseguenza di complicanze cardiache ma possono essere improvvise e imprevedibili: > 50% si verifica entro 1 mese dall'esordio, il 75% entro 2 mesi, e il 95% entro 6 mesi ma può verificarsi anche 10 anni più tardi. Una terapia efficace riduce i sintomi acuti e, più significativamente, riduce l'incidenza degli aneurismi coronarici dal 20 a < 5%.

In assenza di malattia coronarica, la prognosi per una completa guarigione è eccellente. Circa due terzi degli aneurismi coronarici regredisce entro 1 anno, anche se non è noto se residuino stenosi coronariche. Gli

aneurismi coronarici giganti regrediscono meno frequentemente e richiedono un follow-up e una terapia più intensivi. È da segnalare che esiste la possibilità di curare le complicanze cardiache della malattia di Kawasaki mediante interventi come l'angioplastica coronarica e il bypass coronarico. Quando il trattamento è tempestivo e adeguato, solo il 2-3% dei soggetti con malattia di Kawasaki sviluppa complicanze cardiache (e solo l'1% aneurismi a livello coronarico).

Recidive

Sebbene sia molto raro, la malattia di Kawasaki può ripresentarsi.