

Malattia di Kawasaki: Linee Guida italiane

Alessandra Marchesi, Giacomo Pongiglione*, Alessandro Rimini*, Riccardo Longhi, Alberto Villani**

*U.O.C. Pediatria Generale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Società Italiana di Pediatria (SIP, SIPPSS); * Dipartimento Cardiovascolare, Cardiologia e Cardiologia Invasiva, Istituto Giannina Gaslini IRCCS, Genova (SICP); **U.O. Pediatria, Ospedale S. Anna, Como (SIP)*

Con la partecipazione di

Armando Calzolari, U.O.C. Medicina Cardiorespiratoria e dello Sport, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma (GSBS)

Carmela Caputo, U.O. Pediatria Empoli ASL 11 (FI) (SIP)

Rolando Cimaz, Servizio Reumatologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze (SIP, Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica)

Elisabetta Cortis, U.O.C. Reumatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma (SIP, Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica)

Michaela V. Gonfiantini, U.O.C. Pediatria Generale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma (SIP)

Annalisa Grandin, U.O.C. Pediatria Generale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma (SIP)

Patrizia D'Argenio, U.O.C. Immunoinfettivologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma (SIP)

Andrea De Zorzi, U.O.C. Cardiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma (SICP)

Rosa Maria Dellepiane, U.O.C. Pediatria 2, Fondazione Policlinico IRCCS, Milano (SIP, SIAIP)

Maya El Hachem, U.O.C. Dermatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma (SIDERP)

Fernanda Falcini, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze (SIP, Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica)

Alberto Fischer, U.O. Pediatria, Acireale CT (SIP)

Luisa Galli, U.O. Malattie Infettive, Clinica Pediatrica I, Università di Firenze (SITIP)

Raffaella Giacchino, U.O. Malattie Infettive, Istituto Giannina Gaslini IRCCS, Genova (SITIP)

Emanuela Laicini, U.O.C. Emergenza Urgenza Pediatrica, Fondazione Policlinico IRCCS, Milano (SIP, SIAIP)

Maria Francesca Manusia, S.S.D. Cardiologia Pediatrica, A.O.U. Parma (SIP; Gruppo di Studio in Cardiologia Pediatrica)

Maria Cristina Pietrogrande, Clinica Pediatrica II, Università di Milano, Fondazione Policlinico IRCCS (SIP, SIAIP)

Ruggiero Piazzola, Pediatra Famiglia, Barletta (BA) (FIMP)

Patrizia Salice, U.O. Cardiologia, Sezione Pediatrica, Fondazione Policlinico Mangiagalli Regina Elena IRCCS, Milano (GSBS)

Alberto Tozzi, U.O. Epidemiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma (SIAIP)

Francesco Zulian, Unità Reumatologia Pediatrica, Università di Padova (SIP, Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica)

Con la consulenza della Commissione Tecnica Linee Guida della SIP:

Coordinatore: Riccardo Longhi

Componenti: M. Osti, A. Palma, S. Santucci, R. Sassi, A. Villani, R. Zanini

Scopo

Scopo di queste Linee Guida (LG) è definire:

- le evidenze sulla possibile eziopatogenesi della malattia di Kawasaki;
- le evidenze sull'accuratezza di segni e sintomi clinici, diagnostica di laboratorio e per immagini;
- le evidenze di efficacia della terapia della fase acuta con immunoglobuline endovena ed aspirina;
- le evidenze di efficacia delle altre terapie in fase acuta;
- le evidenze di efficacia della terapia in fase cronica e delle complicanze;
- le evidenze di efficacia del follow-up a breve termine
- le evidenze di efficacia del follow-up a lungo termine.

Utilizzatori

Queste LG sono rivolte ai pediatri che lavorano sul territorio o in strutture ospedaliere, ai medici di medicina generale e agli infermieri che si occupano di bambini affetti da malattia di Kawasaki.

Note per gli utilizzatori

Le decisioni cliniche sul singolo paziente, per essere razionali ed adeguate alle effettive necessità del caso, richiedono sicuramente l'applicazione di raccomandazioni condivise dalla massima parte degli esperti e fondate sulle migliori prove scientifiche, ma non possono prescindere dall'esperienza clinica e da tutte le circostanze di contesto. La Società Italiana di Pediatria (SIP), insieme a tutte le Società Scientifiche che hanno collaborato alla stesura di queste linee guida e hanno accettato di divulgarle, è lieta di mettere a disposizione del pediatra un documento di indirizzo per affrontare in modo razionale e corretto il problema della malattia di Kawasaki del bambino per il quale sono mancate, fino ad oggi, in Italia, direttive diagnostico-terapeutiche condivise.

Finanziamenti

La redazione delle LG è risultata indipendente da fonti di supporto economico. Tutti coloro che hanno partecipato all'elaborazione delle linee guida hanno dichiarato di non trovarsi in una posizione di conflitto d'interesse.

Promulgazione, disseminazione

Il testo è stato presentato e discusso nel dettaglio durante il 63° Congresso Nazionale della S.I.P. a Pisa nel settembre 2007 e nel successivo 64° Congresso a Genova il 15 ottobre 2008. È stato successivamente modificato e approvato da tutti gli autori nella sua versione definitiva il 15 ottobre 2008.

L'impatto di questo testo nella pratica pediatrica sarà analizzato con studi ad hoc volti a confrontare l'approccio diagnostico-terapeutico alla malattia di Kawasaki, prima e dopo la sua lettura.

Aggiornamento

È prevista una revisione delle LG fra tre anni o prima, in caso di pub-

blicazione in letteratura di dati che rendano le sue raccomandazioni o il loro *grading* obsoleti.

Metodologia

Per sviluppare queste Linee Guida, la SIP ha collaborato con la Società Italiana di Cardiologia Pediatrica (SICP), la Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP), il Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica, la Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP), la Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDERP), la Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS), il Gruppo di Studio Bambino Sportivo (GSBS), la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), il Gruppo di Studio di Pediatria Ospedaliera (GSPO). Questa commissione ha incluso esperti di pediatria generale, cardiologia, infettivologia, reumatologia, immuno-allergologia, dermatologia, epidemiologia, ai quali è stato chiesto di eseguire una sistematica analisi della letteratura esistente, per definire le attuali conoscenze circa:

- le evidenze sulla possibile eziopatogenesi della malattia di Kawasaki;
- le evidenze sull'accuratezza di segni e sintomi clinici, diagnostica di laboratorio e per immagini;
- le evidenze di efficacia della terapia della fase acuta con immunoglobuline endovena ed aspirina;
- le evidenze di efficacia delle altre terapie in fase acuta;
- le evidenze di efficacia della terapia in fase cronica e delle complicanze;
- le evidenze di efficacia del follow-up a breve termine
- le evidenze di efficacia del follow-up a lungo termine.

Come documento di base sono state utilizzate le LG americane *Diagnosis, treatment, and long-term management in Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young* redatte dall' *American Heart Association*, nel 2004¹.

Inoltre è stata eseguita una ricerca bibliografica degli ultimi dieci anni, utilizzando i data base Medline e Cochrane, e i motori di ricerca Sumsearch, e-medicine, adc-bmjournals.

Sono state utilizzate le seguenti parole-chiave: "bambino", "malattia di Kawasaki", "dilatazioni coronariche", "aneurismi coronarici", "ecocardiografia", "TC multistrato", "angiografia", "immunoglobuline endovena", "aspirina", "corticosteroidi" "pentossifilline", "farmaci biologici", "follow-up" e limitando l'analisi alle pubblicazioni relative a studi condotti sull'uomo e redatti in lingua italiana ed inglese.

L'eterogeneità delle ricerche disponibili, così come la loro scarsa numerosità, non ha permesso l'esecuzione di una formale metanalisi per i diversi punti.

Le raccomandazioni contenute in queste LG sono basate sulle migliori evidenze disponibili. Le raccomandazioni più forti si basano sulla disponibilità di dati di alta qualità scientifica o, in mancanza di questi, sul forte consenso degli esperti. Le raccomandazioni più deboli derivano da dati di minore qualità scientifica.

I livelli delle prove (evidenze) disponibili e la forza delle raccomandazioni sono stati classificati secondo il Piano Nazionale Linee Guida, come riportato di seguito.

Livelli di prova

Prove di tipo

- I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
- V Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo.
- VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida *consensus conference*.

Forza delle raccomandazioni

- A L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
- B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
- E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Introduzione

La malattia di Kawasaki (MK), descritta per la prima volta in Giappone nel 1967 da Tomisaku Kawasaki², è una vasculite acuta sistemica che colpisce i vasi di medio calibro di tutti i distretti dell'organismo.

La complicità più temibile è rappresentata dagli aneurismi coronarici, la cui incidenza viene significativamente ridotta quando i pazienti sono trattati con immunoglobuline entro il decimo giorno dall'esordio della febbre^{3,4}.

A livello mondiale, le incidenze annuali riportate variano tra 3,4 e 100/100.000⁵.

La popolazione considerata in queste LG pertanto è costituita da pazienti di età pediatrica, compresi i lattanti.

La diagnosi di malattia di Kawasaki è clinica, basata su *criteri clinici diagnostici*, con il contributo di esami ematochimici e strumentali, pertanto, spesso, è una diagnosi difficile.

Le maggiori difficoltà diagnostiche sono rappresentate dal fatto che alcuni bambini sviluppano complicanze coronariche senza soddisfare i criteri diagnostici e che manifestazioni cliniche diverse da quelle caratteristiche possono essere il primo sintomo. La diagnosi precoce è però essenziale perché la prognosi della malattia è legata alla precocità del trattamento.

L'obiettivo di queste LG è fornire raccomandazioni il più possibile basate sulle evidenze scientifiche per identificare i corretti percorsi diagnostici e terapeutici, per ottimizzare i risultati prognostici.

L'utilizzazione di percorsi omogenei semplifica la gestione diagnostico-terapeutica e costituisce uno strumento utile per il personale sanitario che può così disporre di elementi oggettivi per verificare il proprio *modus operandi*.

Queste LG sono rivolte ai pediatri che lavorano sul territorio o in strutture ospedaliere, ai medici di medicina generale e agli infermieri che si occupano di bambini affetti da malattia di Kawasaki.

Definizione di malattia di Kawasaki

Forma classica

La MK è una vasculite acuta sistemica che colpisce i vasi di medio calibro di tutti i distretti dell'organismo, autolimitante, ad eziologia sconosciuta, probabilmente multifattoriale, che colpisce prevalentemente lattanti e bambini nella prima infanzia.

È caratterizzata da febbre da più di 5 giorni associata a ≥ 4 dei seguenti segni o criteri clinici: iperemia congiuntivale bilaterale, eritema delle labbra e della mucosa orale, anomalie delle estremità, rash e linfonadenopatia cervicale.

La diagnosi di MK si basa sulla presenza dei suddetti criteri clinici^{1,4}. Non esistono caratteristiche cliniche patognomoniche o un test diagnostico specifico.

La complicità più temibile è rappresentata dagli aneurismi coronarici, la cui incidenza viene ridotta dal 15-25% a meno del 5, quando i pazienti sono trattati con immunoglobuline entro il decimo giorno dall'esordio della febbre^{3,4}.

In letteratura è segnalato un numero crescente di bambini che presenta rilievo ecocardiografico di alterazioni delle coronarie (dilatazione, aneurismi) senza soddisfare pienamente i criteri diagnostici classici, pertanto sono stati conati i termini di MK *incompleta* e MK *atipica*.

Forma incompleta

Il termine *incompleta* si riferisce ai pazienti che, in associazione alla tipica febbre, *non* presentano il numero *sufficiente* di criteri diagnostici, pur presentando alterazioni coronariche.

Tale forma di MK è più frequente nei bambini al di sotto dei 12 mesi, pertanto dovrebbe essere sospettata in ogni lattante di età < 6 mesi con febbre da più di 7 giorni ed infiammazione sistemica documentata, senza una causa spiegabile.

Forma atipica

Il termine *atipica* si riferisce ai pazienti che presentano all'esordio, oltre alla febbre caratteristica, sintomi diversi dalle manifestazioni tipiche, che in genere *non si rilevano* nella MK (es., un coinvolgimento renale, polmonite a lenta risoluzione, pancreatite acuta, paralisi del facciale, ecc.), in associazione alle alterazioni coronariche.

Codice identificativo

Recentemente è stata formulata la proposta di utilizzare un codice identificativo nella malattia di Kawasaki, che dia indicazioni relative alla forma, al coinvolgimento cardio-vascolare, al livello di rischio (Tab. I). In particolare, si è proposto di indicare il tipo di forma con C/I/A (ove C classica, I incompleta, A atipica), il coinvolgimento cardio-vascolare (come 0/1/2/M/V ove 0 assente, 1 presenza di dilatazione coronarica, 2 presenza di aneurisma coronario, M miocardite, V coinvolgimento vascolare), identificando eventualmente anche la

Tabella I.

Codice identificativo.

| | |
|--------------------------------|---|
| Forma | C classica |
| | I incompleta |
| | A atipica |
| Coinvolgimento cardiovascolare | 0 assente |
| | 1 presenza di dilatazione coronarica |
| | 2 presenza di aneurisma coronario |
| | M miocardite |
| | V coinvolgimento vascolare |
| Coronarica interessata | D destra |
| | S sinistra |
| | DA discendente anteriore |
| | Cx circonflessa |
| Livello di rischio | 1-5 secondo la stratificazione dei livelli di rischio |

coronarica interessata (D destra, S sinistra, DA discendente anteriore, Cx circonflessa). Infine, l'identificazione del livello di rischio verrebbe eseguita secondo la stratificazione dei livelli di rischio da 1 a 5 (vedi capitolo sul follow-up).

Quindi, ad esempio, C 0 R1 identificherà un paziente con forma classica, senza interessamento coronario, che appartiene alla stratificazione dei gruppi di rischio 1.

Epidemiologia

I dati epidemiologici disponibili sono americani e giapponesi, mancano in letteratura dati italiani e europei.

Tali studi evidenziano una maggiore incidenza della MK nei maschi (rapporto maschi: femmine pari a 1.5-1.7: 1) ¹.

La distribuzione per età e sesso mostra un picco tra i 9 e gli 11 mesi, il 50% dei bambini ha età inferiore ai 2 anni e il 76% inferiore a 5 anni ¹.

Anche i bambini più grandi possono esserne colpiti e, a causa di un ritardo nella diagnosi, sono a maggior rischio di complicanze cardiovascolari.

La MK ha una maggiore prevalenza nei bambini di origine asiatica. In Tabella II è rappresentata l'incidenza annuale di MK in bambini di età inferiore a 5 anni su 100.000 in Giappone e nelle differenti etnie presenti in America ⁵.

La letteratura mondiale riporta incidenze annuali che variano tra 3,4 e 100/100.000 ⁵.

Per quanto riguarda le forme atipiche ed incomplete, l'incidenza è stimata intorno al 40% nei bambini ≤ 12 mesi contro il 10-12% nei bambini di età > 12 mesi.

Il rischio di ricorrenza e l'incidenza familiare di MK sono ben documentate solo nella letteratura giapponese, in rapporto alla maggiore prevalenza della malattia in quella popolazione; tali percentuali potrebbero essere minori in altre etnie. In Giappone la proporzione di casi con anamnesi familiare positiva per MK è pari all'1%; il rischio di malattia per un fratello, entro un anno dalla comparsa del primo caso in famiglia, è dieci volte superiore rispetto a quello della popolazione generale, pari cioè al 2,1%, mentre per i gemelli è addirittura del 13% ⁵. Il 50% dei casi familiari si verifica, di solito, entro 10 giorni dal caso indice.

Per quanto riguarda le possibili complicanze, l'incidenza degli aneurismi coronarici è circa il 15-25% nei pazienti non trattati e < 5%

Tabella II.

Incidenza annuale di MK in bambini di età inferiore a 5 anni su 100.000.

| | |
|--|-----|
| Giapponesi | 112 |
| Americani di origine asiatica o delle isole del Pacifico | 325 |
| Americani africani | 169 |
| Americani ispanici | 111 |
| Americani caucasici | 91 |

nei pazienti trattati con immunoglobuline entro il decimo giorno dall'esordio della febbre ^{3,4}.

In particolare, però, nei bambini di età < 12 mesi, si stima che l'incidenza di anomalie coronariche sia intorno al 40-50% (contro 15-25% dei soggetti di età superiore a 12 mesi), proprio perché la diagnosi spesso risulta più difficile e pertanto il trattamento può venire ritardato.

I decessi dipendono dalle sequele cardiologiche, sia a breve termine, con un picco di mortalità tra 15 e 45 giorni dopo l'esordio della febbre, sia a lungo termine, anche in età adulta. Il tasso di mortalità negli affetti da MK in Giappone era più dell'1% fino al 1974, diminuito allo 0,1-0,2% dal 1974 al 1993, ulteriormente ridotto tra il 1993 e il 2002 a 0,02-0,09% ¹.

È stata osservata una certa stagionalità, con picco di incidenza nel tardo inverno ed inizio primavera, anche se di fatto tale associazione nei diversi paesi non è così stretta.

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della MK rimane ancora sconosciuta; sono state suggerite diverse ipotesi (infettive, immunologiche e genetiche) che probabilmente si integrano tra loro a delineare il quadro di una malattia multifattoriale.

L'identificazione di tali meccanismi sarebbe essenziale per elaborare strategie preventive, primarie e secondarie, e terapeutiche (Fig. 1).

Presentazione e decorso clinico**Segni e sintomi**

I segni e i sintomi diagnostici per MK, definiti anche "criteri clinici diagnostici", sono rappresentati da:

- febbre da più di 5 giorni;
- iperemia congiuntivale bilaterale;
- alterazioni delle labbra e della cavità orale;
- esantema polimorfo;
- alterazioni delle estremità;
- linfadenopatia cervicale ¹⁴.

La febbre, nella MK, è tipicamente elevata e remittente, scarsamente responsiva alla terapia antipiretica. In assenza di una terapia adeguata, persiste in media 11 giorni, ma può continuare per 3-4 settimane, raramente anche più a lungo. Di solito si risolve dopo due giorni di trattamento. Si è tentato di rivalutare il criterio "febbre", considerando pazienti con 4 giorni o meno per anticipare il tratta-

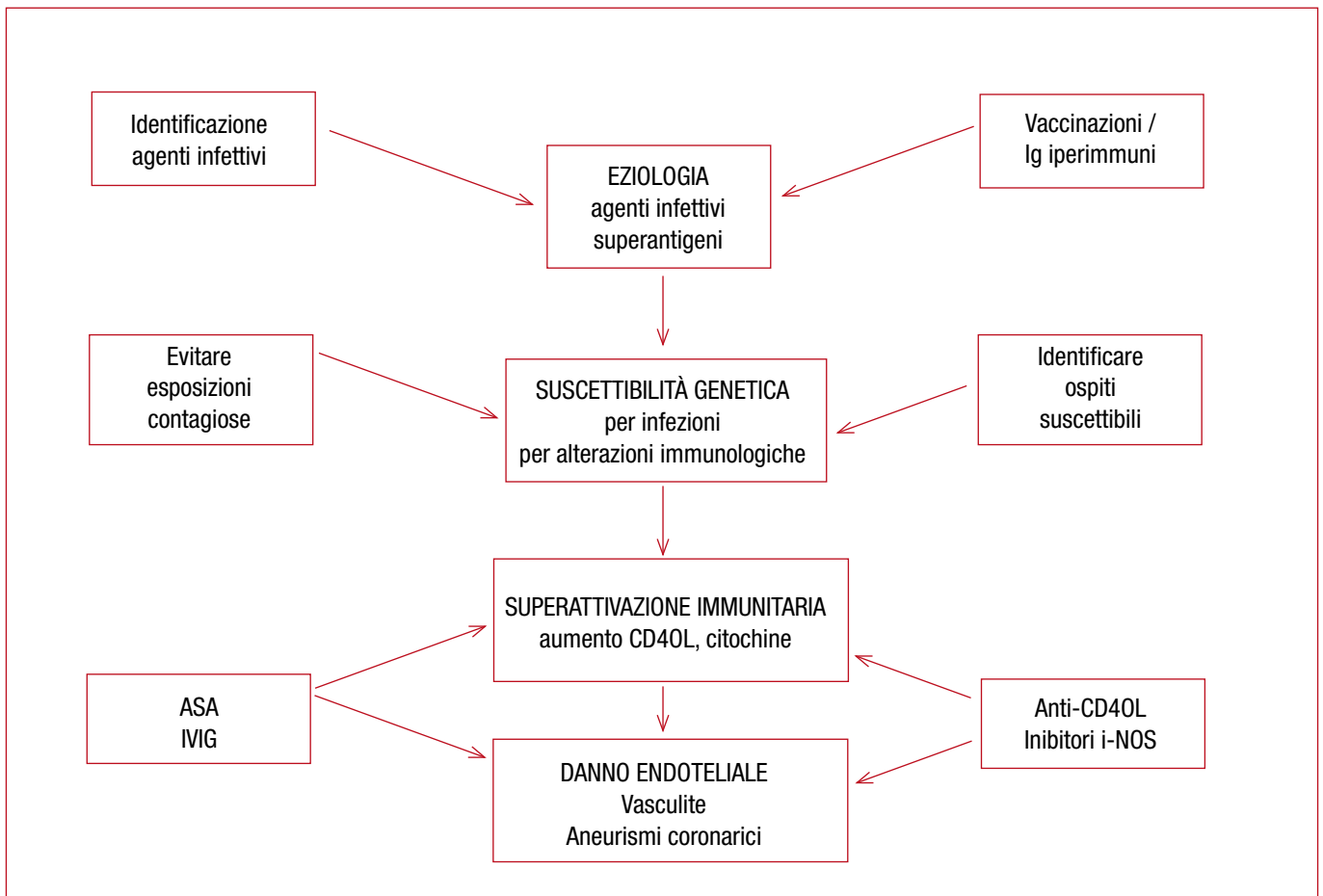


Figura 1.

Interazione tra meccanismi eziopatogenetici, prevenzione e terapia.

mento con immunoglobuline (IVIG), senza però aumentare in modo significativo il numero delle diagnosi ⁶.

La iperemia congiuntivale bilaterale è bulbare, risparmia il *limbus*, cioè la zona avascolare intorno all'iride, generalmente non è dolorosa. Appare poco tempo dopo la comparsa della febbre. Con la lampada a fessura è possibile rilevare una lieve iridociclite acuta o uveite anteriore, a risoluzione rapida e raramente associata a fotofobia o dolore oculare.

Le alterazioni delle labbra e della mucosa orale comprendono eritema, secchezza, fissurazioni, desquamazione e sanguinamento delle labbra, lingua a fragola, con eritema diffuso della mucosa orofaringea, in assenza di vescicole, di ulcerazioni del cavo orale e di essudato.

Un rash eritematoso del tronco e delle estremità, comunemente maculo-papuloso, oppure orticarioide, o scarlattiniforme, o tipo eritema multiforme o, raramente, finemente micropustoloso, appare generalmente entro 5 giorni dalla comparsa della febbre.

Le alterazioni delle estremità comprendono, in fase acuta di malattia, eritema palmo-plantare e/o edema duro, a volte doloroso, delle mani e dei piedi. Entro 2-3 settimane dall'esordio della febbre si verifica una desquamazione delle dita, che solitamente inizia in regione periungueale e che può estendersi alla regione palmo-plantare. Uno-due mesi dopo la comparsa della febbre, possono comparire le linee di Beau, solchi trasversali profondi a livello delle unghie.

In fase acuta, inoltre, si può osservare un eritema perineale che evolve precocemente in desquamazione. La *Consensus Conference EULAR/PRES* ha recentemente proposto di modificare il criterio di "anomalie delle estremità" in "anomalie delle estremità o dell'area perineale" ⁷.

La linfadenopatia laterocervicale è la meno comune delle principali caratteristiche cliniche. Generalmente è unilaterale, con uno o più linfonodi di diametro > 1,5 cm, spesso fissi, di consistenza parenchimatosa, senza segni di colliquazione e ricoperti da cute integra.

Altre manifestazioni cliniche

Nella MK possono essere presenti anche altre manifestazioni cliniche, che sono elencate in Tabella III.

Decorso clinico

Dal punto di vista clinico si distinguono fase acuta, subacuta e di convalescenza, come descritto in Tabella IV e Figura 2.

Fisiopatologia

Il processo fisiopatologico che determina le alterazioni cardiovascolari della MK può essere suddiviso in quattro stadi:

- stadio 1: comprende i primi 10 giorni di malattia, è caratterizzato da vasculite e perivasculite acuta dei microvasi e delle piccole arterie, tra cui i *vasa vasorum* delle coronarie. In questo periodo possono comparire pericardite acuta, miocardite interstiziale, endocardite ed infiammazione del tessuto di conduzione;
- stadio 2: compreso dall'undicesimo al venticinquesimo giorno, è caratterizzato da peri- e pan-vasculite dei vasi di medio calibro ed in particolare delle coronarie, con interessamento elettivo dell'intima.

Tabella III.

Altre manifestazioni cliniche (in corsivo le più frequenti).

Cardiache: *coronarite, pericardite, miocardite, endocardite, insufficienza mitralica, insufficienza aortica e tricuspidalica (in fase acuta), dilatazione bulbo aortico (in fase più tardiva), insufficienza cardiaca, shock cardiogeno, aritmie, alterazioni coronariche (in fase subacuta)*

Vascolari: fenomeno di Raynaud, gangrena periferica

Articolari: artralgia, artrite

Sistema Nervoso: *irritabilità, meningite asettica, ipoacusia neurosensoriale, paresi facciali periferica unilaterale transitoria*

Gastrointestinali: *diarrea, vomito, dolori addominali, addome acuto, interessamento epatico, idrope acuta della colecisti*

Urinari: *piuria sterile, uretriti, tumefazione testicolare*

Cutanei: *eritema e tumefazione nel pregresso sito di inoculo del vaccino BCG, linee di Beau*

Respiratori: tosse, rinorrea, noduli ed infiltrati polmonari

Tabella IV.

Fasi cliniche della MK.

Fase acuta (durata 1-2 settimane):

- presenza della febbre e degli altri segni acuti della malattia

Fase subacuta (durata fino alla 4ª settimana):

- ha inizio dopo la risoluzione della febbre e degli altri segni acuti
- possono persistere irritabilità, anoressia e congiuntivite
- si associa a desquamazione, trombocitosi, sviluppo di aneurismi coronarici
- è la fase a più alto rischio di morte improvvisa

Fase di convalescenza (durata dalla 5ª alla 8ª settimana):

- inizia alla scomparsa di tutti i segni clinici di malattia
- fino alla normalizzazione degli indici infiammatori

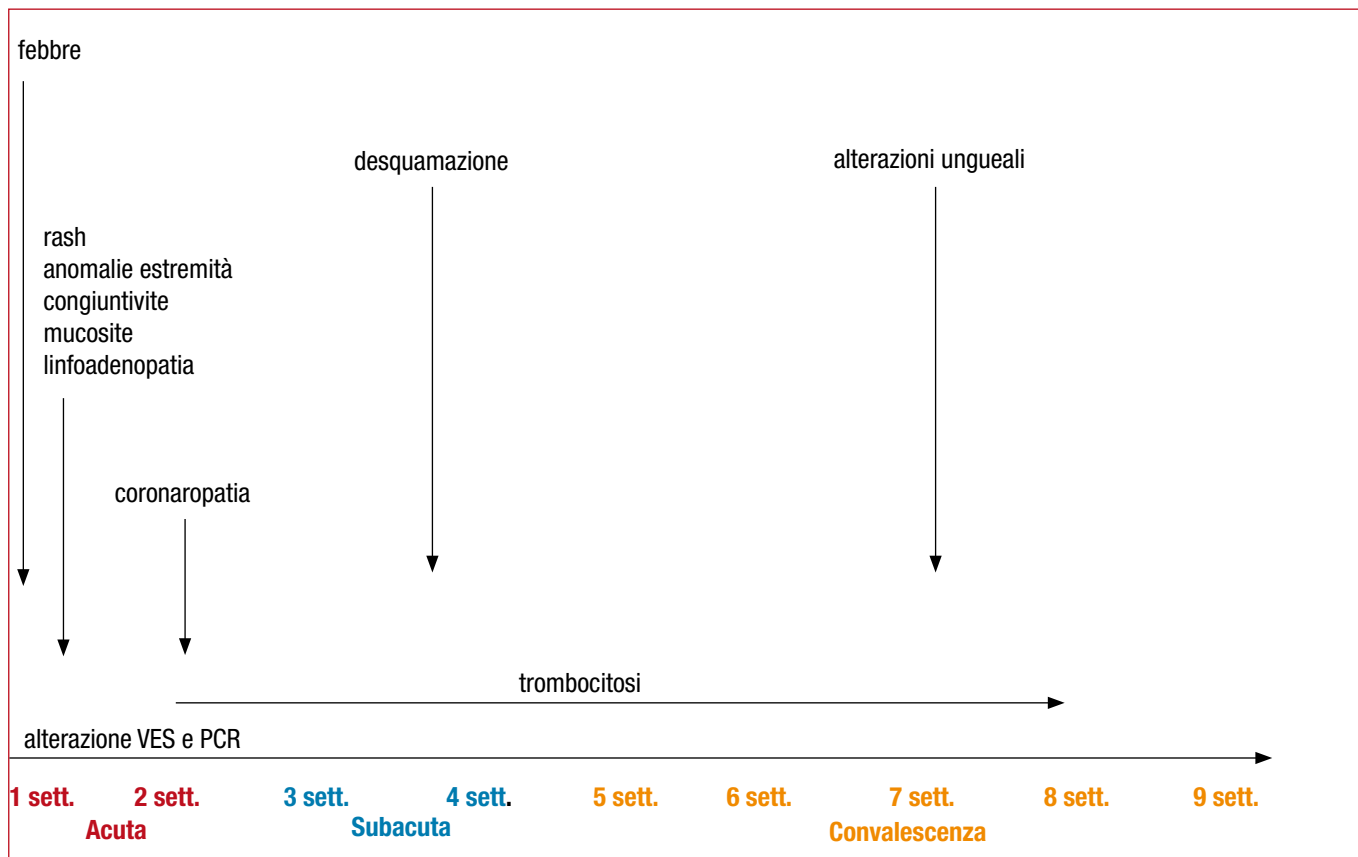


Figura 2.

Decorso clinico a breve termine della MK.

In questa fase, la rottura della limitante interna può favorire la comparsa di dilatazioni e aneurismi coronarici, soprattutto alle biforcazioni ed ai segmenti coronarici prossimali, con successiva possibile stenosi. Tipici di questa fase sono anche l'edema e la fibrosi perivascolare dei piccoli vasi e le lesioni infiammatorie del setto interatriale e interventricolare;

- stadio 3: *dal ventiseiesimo al trentesimo giorno*, è caratterizzato dalla possibile formazione di trombi granulomatosi con ispessimento dell'intima delle piccole arterie, anche in assenza di aneurismi preesistenti. Scompaiono l'angiite dei vasi e l'eventuale cardite;
- stadio 4: ad inizio dal secondo mese di malattia, è caratterizzato da proliferazione fibroblastica dell'intima, che riempie la zona periferica del sacco aneurismatico, rispettando il lume del vaso, con successiva cicatrizzazione e calcificazione delle coronarie.

Diagnosi differenziale

Anche nella diagnosi della forma tipica, proprio perché la diagnosi è clinica, si raccomanda l'esclusione di altre malattie infettive in atto. In particolare deve essere esclusa l'infezione acuta da adenovirus (mediante ricerca della DNA nel sangue con PCR) o altre infezioni batteriche da streptococco o stafilococco.

Sul piano pratico, se le indagini tese ad evidenziare un'eziologia virale possono essere utili, ma non escludono la necessità della somministrazione di immunoglobuline endovena, la possibilità di una contemporanea infezione batterica in atto deve comportare l'effettuazione di una terapia antibiotica.

In Tabella V sono elencate le più comuni patologie che entrano in diagnosi differenziale con la MK.

Gestione clinica

Diagnosi clinica (in base ai criteri diagnostici)

La diagnosi di MK si basa sulla presenza di criteri clinici diagnostici¹⁻⁴ in quanto non esistono caratteristiche cliniche patognomoniche o un test diagnostico specifico.

Spesso si tratta di una diagnosi difficile per vari motivi: i criteri clinici possono comparire in tempi diversi e talvolta essere così fugaci da non essere rilevati, i segni clinici sono comuni a molte altre malattie, i dati di laboratorio sono aspecifici ed infine la diagnosi è ancora più complicata quando il quadro clinico è incompleto o atipico.

Le maggiori difficoltà diagnostiche sono rappresentate dal fatto che alcuni bambini sviluppano complicanze coronariche senza soddi-

sfare i criteri diagnostici, la malattia ha un'espressione clinica polimorfa e che manifestazioni cliniche diverse da quelle caratteristiche possono essere il primo sintomo.

La diagnosi precoce è però essenziale, perché la prognosi della malattia è legata alla precocità del trattamento. Pertanto, nel sospetto di MK, è fondamentale ricercare nell'anamnesi l'eventuale presenza di segni o sintomi compatibili con la diagnosi e consigliare il ricovero ospedaliero per eseguire gli accertamenti diagnostici necessari.

Raccomandazione 1

La diagnosi di MK classica viene posta nei seguenti casi:

- febbre ≥ 5 giorni associata a ≥ 4 criteri diagnostici, anche senza attendere l'esecuzione dell'ecocardiografia;
- febbre ≥ 5 giorni e < 4 criteri diagnostici con anomalie ecocardiografiche delle arterie coronarie;
- febbre al quarto giorno con ≥ 4 criteri diagnostici ed anomalie ecocardiografiche.

(livello di prova VI; forza della raccomandazione A)

Raccomandazione 2

La diagnosi di MK incompleta viene posta in caso di:

- febbre ≥ 5 giorni associata a 2 o 3 criteri clinici diagnostici con anomalie ecocardiografiche delle arterie coronarie;
- lattanti < 6 mesi con febbre > 7 giorni e segni di infiammazione sistemica con anomalie ecocardiografiche delle arterie coronarie.

(livello di prova VI; forza della raccomandazione A)

Raccomandazione 3

La diagnosi di MK atipica deve essere posta in caso di:

- febbre ≥ 5 giorni associata ad altre manifestazioni cliniche con anomalie ecocardiografiche delle arterie coronarie.

(livello di prova VI; forza della raccomandazione A)

L'*American Academy of Pediatrics* ha ideato un algoritmo diagnostico-terapeutico per supportare la decisione di trattamento in bambini con criteri diagnostici non sufficienti, basato su dati di laboratorio e rilievi ecocardiografici. Tale algoritmo, in assenza di un *gold standard* per la diagnosi, rappresenta un forza di raccomandazione B (Fig. 3)⁵.

Tabella V.

Diagnosi differenziale.

| Patologie infettive | Patologie non infettive |
|---|---|
| Virali (rosolia, adenovirus, enterovirus, CMV, EBV, HSV, Parvovirus B19, HHV 6) | Reazioni da ipersensibilità a farmaci |
| Scarlattina | Sindrome di Stevens-Johnson |
| Sindrome da shock tossico | Artrite idiopatica giovanile |
| <i>Staphylococcal scalded skin syndrome</i> , linfadenite laterocervicale batterica | Panarterite nodosa |
| Bartonellosi | Sarcoidosi |
| Rickettsiosi | Acrodinia da intossicazione da mercurio |
| Tularemia | |
| Leptospirosi | |

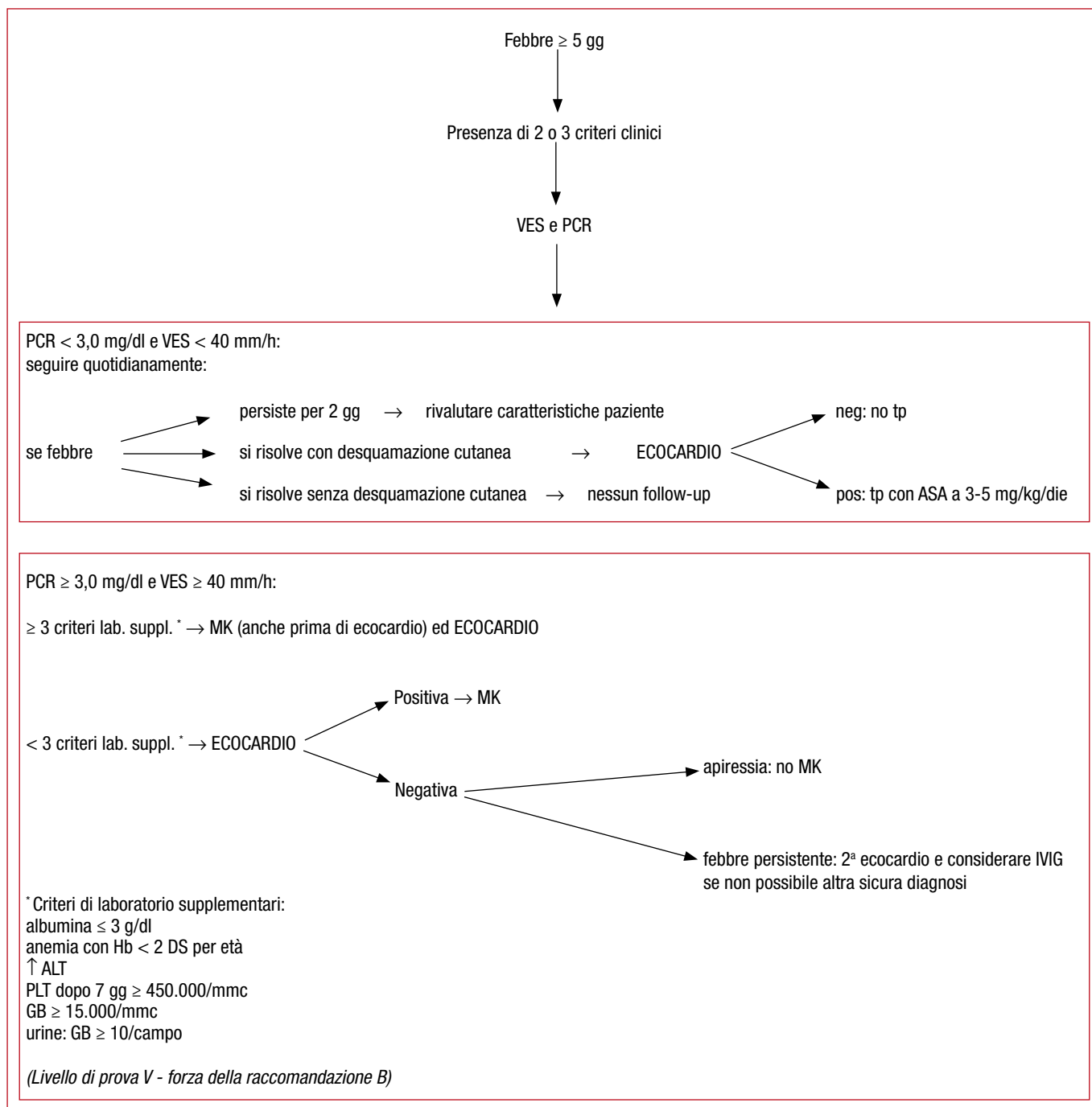


Figura 3.

Algoritmo diagnostico-terapeutico per MK atipica ed incompleta (modificato da *American Academy of Pediatrics* ¹).

Raccomandazione 4

Figura 3. Algoritmo diagnostico-terapeutico per MK atipica ed incompleta (modificato da American Academy of Pediatrics) ¹. (livello di prova V; forza della raccomandazione B)

Esami di laboratorio

Raccomandazione 5

I dati di laboratorio non sono specifici e possono solo supportare la diagnosi in pazienti con caratteristiche cliniche di MK o favorirne l'esclusione (Tab. VI).

(livello di prova V; forza della raccomandazione B)

Indagini strumentali

Ecocardiografia

Raccomandazione 6

La Ecocardiografia Bidimensionale e Color Doppler è la modalità di imaging ideale per la valutazione cardiaca perché non invasiva, ripetibile e con alta sensibilità e specificità per i tratti prossimali delle arterie coronarie; è l'esame fondamentale per la diagnosi delle complicanze maggiori per le arterie coronarie nella MK, in particolare nelle fasi iniziali della malattia.

(livello di prova V; forza della raccomandazione A)

Tabella VI.

I principali dati di laboratorio.

| | | |
|----------------|---|---|
| EMOCROMO | GB GR PLT | ↑, soprattutto PMN ↓ raramente ↓ con MCV normale ↑, tipic. II e III settimana, normalizzazione in 4-8 settimane; se ↓ indica CID |
| INDICI FLOGOSI | VES PCR | ↑↑, normalizzazione più lenta ↑, normalizzazione più rapida |
| FUNZ. EPATICA | transaminasi, γ GT, bilirubina albumina colesterolo, HDL e apolipoproteina AI | ↑ ↑ se ↓ indica malattia più grave e prolungata ↓ |
| ALTRO | urine liquor liquido sinoviale | GB > 10/campo meningite asettica (cellule mononucleate, normale glicorachia e proteinorachia) purulento ma sterile GB 125.000-300.000/mmc, normale glucosio |

I criteri adottati per il riconoscimento delle lesioni coronariche nella MK si fondano tuttora su quelli definiti dal Ministero della Salute del Giappone, che definiscono le anomalie delle arterie coronarie (*Japan Kawasaki Disease Committee by Japanese Ministry of Health*)⁵².

Raccomandazione 7

Si definiscono anomale le coronarie con le seguenti caratteristiche:

- 1) diametro interno del lume coronarico > 3 mm per bambini < 5 anni o > 4 mm per bambini \geq 5 anni;
- 2) diametro di un vaso coronarico \geq 1,5 volte il diametro di un segmento adiacente;
- 3) evidenti irregolarità del lume coronarico.

(livello di prova V; forza della raccomandazione C)

Tali criteri sono considerati eccessivamente generici; in particolare è stata riportata un'aumentata incidenza di dilatazioni coronariche in diverse fasi della malattia, in casi che non soddisfacevano i criteri del Ministero della Salute del Giappone e ritenuti pertanto normali, confrontandoli con un gruppo omogeneo e comparabile per età e superficie corporea⁸.

Quindi, per i tratti prossimali dell'arteria coronaria destra e discendente anteriore e per il tronco comune, si raccomanda di considerare i valori normali delle arterie coronarie rispetto alla superficie corporea e misurarne lo scostamento dalla media in unità Z (S.D.), utilizzando appositi normogrammi (Fig. 4) od equazioni¹. Tale misurazione non va effettuata vicino agli osti coronarici né a livello delle biforcazioni dei vasi coronarici.

Raccomandazione 8

Per i tratti prossimali dell'arteria coronaria destra e discendente anteriore e per il tronco comune, il diametro interno coronarico all'ecocardiogramma sarà:

- normale se z-score < 2,5
- dilatato se z-score \geq 2,5 ma \leq 4
- ectasico o aneurismatico se z-score > 4.

(livello di prova III; forza della raccomandazione B)

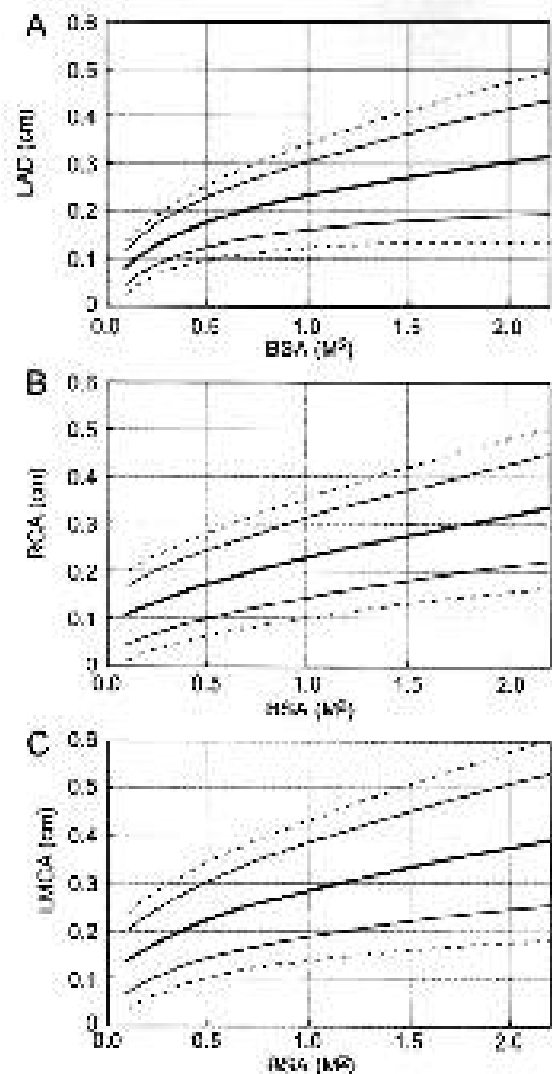


Figura 4.

Normogrammi per indicizzare i diametri coronarici per la superficie corporea ove LAD è left anterior descending coronary artery, cioè coronaria discendente anteriore sinistra, RCA è right coronary artery, cioè coronaria destra e LMCA è left main coronary artery, cioè coronaria principale sinistra⁸.

Spiccata luminosità perivasale o assenza della fisiologica progressiva riduzione del calibro del vaso coronario hanno un valore aneddottico orientativo, ma non sono quantizzabili in termini di significato. Rilievi di alterazioni della funzione ventricolare sinistra, presenza di insufficienza mitralica di grado lieve o di versamento pericardico, assai frequenti nelle fasi acute della MK, non sono da considerare sufficienti per la diagnosi, in quanto rilevabili anche in altri quadri infiammatori simili.

La sensibilità e la specificità della ecocardiografia non è ancora chiara per anomalie maggiori come le stenosi e, in misura meno, evidente per la trombosi. Queste lesioni si rilevano in fasi generalmente più tardive e non raramente in pazienti di età maggiore, per i quali la visualizzazione delle coronarie diventa progressivamente più difficoltosa.

L'esecuzione dell'esame è di pertinenza di esaminatori esperti e non di rado si rende necessaria una sedazione, considerando la spiccata irritabilità e lo stato sofferente dei pazienti tipico della fase acuta.

Raccomandazione 9

L'ecocardiogramma deve essere ripetuto in tutti i pazienti con diagnosi di MK dopo 2, 4 e 8 settimane dall'inizio della malattia nei casi non complicati, perché le alterazioni coronariche possono anche manifestarsi nelle settimane successive alla diagnosi.

(livello di prova VI; forza della raccomandazione B)

Raccomandazione 10

Nei pazienti persistentemente febbrili non-responders, con anomalie coronariche, alterazione della funzione ventricolare sinistra, insufficienza mitralica o versamento pericardio, possono essere necessari controlli più frequenti.

(livello di prova VI; forza della raccomandazione A)

Altri esami strumentali

Gli aneurismi possono coinvolgere anche altri distretti (arterie succlavie, brachiali, ascellari, iliache, renali, mesenteriche o intercostali), pertanto è considerata obbligatoria l'esplorazione anche di tutti questi distretti con appropriate ecografie.

L'indicazione al *cateterismo cardiaco* è basata sul confronto tra i vantaggi che derivano da una migliore definizione anatomica delle anomalie coronariche ed i rischi connessi alla procedura invasiva. Attualmente il *cateterismo cardiaco* con angiografia trova indicazioni precise nel follow-up di pazienti con livello di rischio IV e V (vedi capitolo sul follow-up)¹.

Raccomandazione 11

Nei pazienti con livello di rischio IV, il cateterismo cardiaco con angiografia coronarica selettiva dovrebbe essere eseguito:

- a 6-12 mesi dopo la fine della patologia acuta, o prima se indicato dalla clinica;
- se gli studi non invasivi suggeriscono ischemia miocardica;
- se l'anatomia o la misura dell'aneurisma non possono essere chiaramente definite all'ecocardiografia;
- in presenza di dolori toracici atipici senza segni di ischemia alle indagini non invasive;
- se l'abilità a eseguire test da sforzo è limitata dall'età.

(livello di prova IV; forza della raccomandazione B)

Raccomandazione 12

Nei pazienti con livello di rischio V, il cateterismo cardiaco con angiografia coronarica selettiva è raccomandato:

- per stabilire le possibilità terapeutiche di by-pass o di intervento mediante cateterismo;
- per verificare l'estensione della perfusione collaterale;
- se gli esami non invasivi suggeriscono comparsa o peggioramento di ischemia miocardica;
- per valutare l'efficacia del trattamento, in pazienti sottoposti a rivascolarizzazione.

(livello di prova IV; forza della raccomandazione B)

Nell'adulto, alla *Tomografia Computerizzata multistrato* sono riconosciute alta sensibilità ed elevata specificità nel follow-up della coronaropatia su base aterosclerotica. L'applicazione di tale tecnica, già in atto sperimentalmente, per la valutazione della anatomia dell'intero albero coronarico, porterà nuovo ausilio per le sue caratteristiche di minore rischio teorico, di ridotta invasività e di conseguente ripetibilità dell'esame. La necessità tecnica di una ridotta frequenza cardiaca per l'esecuzione di un esame corretto limita per ora l'applicazione della procedura ad una popolazione con età maggiore di quella pediatrica, per la quale il trattamento beta-bloccante potrebbe essere di supporto.

Anche tecniche tradizionalmente in uso come l'ecocardiografia sono in continuo sviluppo e sistemi innovativi di analisi incruenta (*Tissue Doppler Imaging, Backscatter*) sono in corso di sperimentazione o in uso presso centri di terzo livello con elevata specializzazione, mutuando i risultati ottenuti dalla cardiologia dell'adulto in tema di cardiopatia coronarica.

Indicazione all'ospedalizzazione

Si pone indicazione all'ospedalizzazione dei pazienti affetti da MK nei seguenti casi:

- in tutti i pazienti all'esordio nella fase acuta di malattia (per la somministrazione di IVIG ed altre terapie antinfiammatorie, per l'esecuzione dell'ecocardiogramma, per l'educazione dei familiari);
- nei pazienti con complicanze quali la trombosi coronarica, per l'appropriata terapia, in quanto la trombosi può causare ischemia miocardica o infarto⁹.

Trattamento

Fase acuta

Trattamento iniziale

Immunoglobuline endovena

Le IVIG hanno un effetto antinfiammatorio, in quanto modulano la produzione delle citochine, neutralizzano superantigeni batterici o altri agenti eziologici, aumentano l'attività dei *T-suppressors*, inibiscono la sintesi anticorpale e forniscono anticorpi anti-idiotipo¹.

La dose raccomandata è 2 g/kg in *unica* somministrazione; tale schema terapeutico si è dimostrato essere più efficace rispetto agli altri che prevedevano la somministrazione di 400 mg/kg/die per 5 giorni nel ridurre di 5 volte l'incidenza di aneurismi coronarici e la durata della febbre^{1 10}.

La terapia va iniziata nei primi 10 giorni e preferibilmente entro i

primi 7, ancora prima quando sono presenti 3-4 criteri oltre la febbre o c'è già danno coronarico.

Un trattamento eseguito prima del quinto giorno di malattia non sembra prevenire le sequele cardiologiche. Inoltre un trattamento troppo precoce potrebbe rendere necessaria un'ulteriore somministrazione di IVIG¹¹⁻¹² ed inoltre si rischia di trattare per MK chi ha un'altra malattia febbrile che mima la MK.

La somministrazione va eseguita in 12 ore, in assenza di insufficienza cardiaca, ed in 16-24 ore in caso contrario⁹.

Raccomandazione 13

La somministrazione di IVIG deve essere effettuata al dosaggio di 2 g/kg in unica somministrazione, entro il decimo giorno di malattia.

Tale somministrazione va effettuata in 12 ore in assenza di insufficienza cardiaca, in 16-24 ore in caso contrario.

(livello di prova I; forza della raccomandazione A)

Secondo alcuni autori, in pazienti con compromissione cardiaca, le IVIG possono anche essere suddivise in due somministrazioni giornaliere di 1 g/kg in 6 ore¹³⁻¹⁵.

Raccomandazione 14

Nel caso in cui comunque la diagnosi venisse posta dopo il decimo giorno, al fine di limitare comunque le lesioni coronariche, le IVIG devono essere somministrate in pazienti:

- con febbre persistente;
- sfebbrati ma con aneurismi e persistenza di elevati livelli di VES e PCR¹⁶.

(livello di prova V; forza della raccomandazione B)

Interazioni con vaccini

Dopo la somministrazione di IVIG è necessario porre attenzione all'esecuzione delle vaccinazioni con virus vivi attenuati.

Raccomandazione 15

Le vaccinazioni per morbillo, rosolia, parotite e varicella devono essere posticipate di 11 mesi dopo la somministrazione di IVIG¹⁷.

Un bambino ad elevato rischio di esposizione al morbillo dovrebbe però essere vaccinato e, nel caso non abbia presentato una adeguata risposta immunitaria, rivaccinato 11 mesi dopo le IVIG¹.

(livello di prova VI; forza della raccomandazione B)

Aspirina (acido acetil-salicilico – ASA)

L'ASA è utilizzata nella fase acuta a dosi elevate per la sua attività antinfiammatoria e nella fase di convalescenza a basse dosi come antiaggregante.

Alcuni studi recenti non dimostrano però che il suo utilizzo riduca lo sviluppo di anomalie coronariche¹⁸⁻²⁰.

Al momento non ci sono studi randomizzati controllati sull'uso dell'ASA nella MK¹⁸, ma secondo le linee guida della *American Heart Association*, in fase acuta, l'ASA deve essere somministrata alla dose di 80-100 mg/kg/die in quattro somministrazioni¹. Tale dosaggio viene preferito a quello di 30-50 mg/kg/die riportato dalla letteratura giapponese¹⁹, in considerazione del maggiore effetto antinfiammatorio. Alcuni studi recenti non dimostrano però che il suo utilizzo riduca lo sviluppo di anomalie coronariche²⁰⁻²².

Raccomandazione 16

Nella fase acuta della malattia, l'ASA deve essere somministrata alla dose di 80-100 mg/kg/die in quattro somministrazioni. La durata di tale trattamento è variabile: in molti centri viene eseguita fino a quando il bambino è apiretico da 48-72 ore, fino ad un massimo di 14 giorni, periodo in cui inizia la piastrinosi.

(livello di prova III; forza della raccomandazione A)

Raccomandazione 17

Dopo la sospensione dell'aspirina ad alto dosaggio, si inizia la somministrazione a basse dosi (3-5 mg/kg/die). Nei pazienti senza alterazioni coronariche questa verrà eseguita per 6-8 settimane dall'esordio¹.

(livello di prova III; forza della raccomandazione A)

Raccomandazione 18

Nei bambini che sviluppano coronaropatie, l'aspirina a 3-5 mg/kg/die viene proseguita per tempo indefinito¹.

(livello di prova V; forza della raccomandazione B)

Interazioni con farmaci

La sindrome di Reye rappresenta un rischio nei bambini con varicella o influenza che assumono aspirina ad alte dosi, mentre non è chiaro se la terapia a bassi dosaggi incrementi questo rischio¹⁷.

Raccomandazione 19

Si consiglia di vaccinare contro l'influenza i bambini che assumono aspirina a lungo termine²².

(livello di prova VI; forza della raccomandazione B)

Per quanto riguarda la varicella, nei bambini che assumono salicilati, bisogna bilanciare il rischio conosciuto di sviluppare sindrome di Reye in corso della malattia esantematica ed il rischio teorico di sviluppare tale sindrome dopo la vaccinazione con il virus vivo attenuato. Per tale ragione le case farmaceutiche nei foglietti illustrativi raccomandano di non utilizzare salicilati per 6 settimane dopo il vaccino. Si suggerisce pertanto di sostituire l'aspirina con un altro farmaco antiplastrinico durante queste 6 settimane (es. clopidogrel).

Steroidi

Gli steroidi sono generalmente il trattamento di scelta nelle vasculiti, ma nella MK il loro utilizzo è discusso, poiché inibiscono il meccanismo di ricostruzione dal processo infiammatorio, accelerano lo stato di ipercoagulabilità e pur permettendo significativa riduzione della durata della febbre, minor tempo di ospedalizzazione e rapida discesa di VES e PCR, non modificano la prognosi cardiaca.

Raccomandazione 20

Attualmente è possibile formulare una raccomandazione per l'utilizzo degli steroidi nella fase acuta di MK solo in casi selezionati.

(livello di prova I; forza della raccomandazione C)

Pentossifilline

Le pentossifilline sono composti metil-xantinici che inibiscono la trascrizione del m-RNA per il *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α). È stato valutato il loro utilizzo in aggiunta alla terapia standard. In uno studio di 79 pazienti trattati con IVIG a basse dosi e aspirina, i 22 che avevano ricevuto anche pentossifilline ad alte dosi dimostravano una minore incidenza di aneurismi e buona tolleranza della terapia²³.

Raccomandazione 21

Attualmente, in attesa di ulteriori conferme non è ancora possibile formulare una raccomandazione per l'utilizzo delle pentossifilline.

Terapia dei pazienti che non rispondono al trattamento iniziale

Per mancata risposta alla terapia iniziale con IVIG si intende febbre persistente o ripresa febbrile (> 38°C ascellare o rettale) dopo 36 ore dalla fine della somministrazione delle IVIG¹; secondo altri autori^{24,25}, si intende invece persistenza della febbre superiore a 37,5°C (ascellare) e mancata riduzione della PCR almeno del 50% entro 48 ore. Tale evenienza si verifica in più del 10% dei pazienti con MK^{26,27}. Allo stato attuale, non è possibile identificare con chiarezza le caratteristiche che possano distinguere tali pazienti: secondo Ham e Silverman, questi sembrano avere maggiori anomalie all'ecocardiografia iniziale, ma non significative differenze ad un anno²⁸.

Secondo altri autori, invece, i pazienti *non-responders* hanno iposodiemia (< 133 mmol/l), aumento della AST (> 100 U/l), neutrofili 80%, giorni di malattia al momento del trattamento iniziale ≤ 4, PCR ≥ 10 mg/dl, età ≤ 12 mesi, conta piastrinica ≤ 30.000/mm³²⁹. Tale non-responsività alla terapia si pensa possa riflettere la gravità della sottostante infiammazione e pertanto spiega la maggiore incidenza di anomalie coronariche.

IVIG

Molti esperti raccomandano una seconda dose di IVIG sempre al fine di ridurre le lesioni coronariche³⁰.

Tale trattamento, secondo alcuni autori, dovrebbe essere anticipato e considerato già al termine delle 24 ore successive alla prima infusione di IVIG³¹.

Raccomandazione 22

In caso di persistenza di febbre, a partire dalle 48 ore dopo il termine della prima infusione, si raccomanda una seconda infusione di IVIG 2 g/kg in unica somministrazione.

(livello di prova IV e VI; forza della raccomandazione B)

Steroidi

In attesa di studi multicentrici controllati, l'*American Academy of Pediatrics* raccomanda che l'utilizzo di steroidi sia limitato ai bambini in cui più di 2 infusioni di IVIG siano state inefficaci nel diminuire la febbre e l'infiammazione acuta¹.

Raccomandazione 23

Nei bambini in cui più di 2 infusioni di IVIG siano state inefficaci nel diminuire la febbre e l'infiammazione acuta, si raccomanda la somministrazione di steroidi.

Il regime steroideo più utilizzato è rappresentato da metilprednisolone 30 mg/kg e.v. in 2-3 ore, una volta al giorno, per 1-3 giorni.

(livello di prova IV; forza della raccomandazione B)

Tale trattamento appare efficace nel diminuire la febbre.

Altre terapie

Sono state riportate numerose terapie aggiuntive per i casi refrattari alla terapia standard: plasmaferesi, Unilastatin (inibitore dell'elastasi dei neutrofili di origine umana purificato da urine umane), Abciximab (inibitore del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa)³², agenti citotossici (ciclofosfamide)²⁷.

La loro efficacia non è però confermata da dati controllati, pertanto al momento non è possibile formulare una raccomandazione.

Esistono solo alcuni lavori condotti con l'infliximab, la cui scarsa numerosità richiede ulteriori conferme con altri studi per formulare raccomandazioni più forti.

Raccomandazione 24

In caso di paziente non responder, può essere utilizzato infliximab, anticorpo monoclonale umanizzato contro il TNF- α , 5 mg/kg e.v. in unica somministrazione^{33,34}.

(livello di prova II; forza della raccomandazione C)

Fase cronica

Il trattamento della patologia coronarica dipende dalla gravità e dall'estensione dell'interessamento coronarico. Le raccomandazioni sono basate sulle attuali conoscenze della fisiopatologia, su studi retrospettivi pediatrici e sull'extrapolazione dall'esperienza nell'adulto.

L'attivazione piastrinica è fondamentale in tutte le fasi della malattia, pertanto gli schemi terapeutici prevedono sempre l'utilizzo di ASA a basse dosi anche in associazione ad altri anticoagulanti/antiaggreganti.

Raccomandazione 25

Il trattamento in fase cronica prevede:

| | |
|---|---|
| pazienti asintomatici con patologia lieve-moderata o stabile | ASA |
| pazienti con dilatazione coronarica più estesa e grave | ASA + dipiridamolo o clopidogrel |
| pazienti con aneurisma rapidamente evolutivo | ASA + eparina |
| pazienti con aneurismi giganti | ASA + warfarin o eparina a basso peso molecolare |

(livello di prova IV; forza della raccomandazione B)

I dosaggi consigliati sono i seguenti:

- ASA per os: 3-5 mg/kg/die;
- dipiridamolo per os: 2-6 mg/kg/die in 3 dosi;
- clopidogrel per os: 1 mg/kg/die fino a dose massima 75 mg/die;
- warfarin per os: 0,1 mg/kg/die, compreso tra 0,05 e 0,34 mg/kg/die, per raggiungere INR desiderato, tra 2,0-2,5;
- eparina a basso peso molecolare s.c.: bambini < 12 mesi 3 mg/kg/die in 2 somministrazioni; bambini ed adolescenti 2 mg/kg/die in 2 somministrazioni³⁵.

L'eparina a basso peso molecolare, inoltre, è da prendere in considerazione nei lattanti in cui i prelievi per l'INR non sono agevoli, o può essere usata durante la reintroduzione del warfarin in caso di sospensione per interventi chirurgici; richiede però due iniezioni sottocutanee giornaliere. I livelli terapeutici sono valutati dosando il fattore Xa, che deve essere compreso tra 0,5 e 1,0 U/ml.

Trattamento delle complicanze: la trombosi coronarica

In assenza di studi randomizzati controllati nel bambino, il trattamento della trombosi coronarica è derivato da quello degli adulti con coronaropatia acuta.

Raccomandazione 26

La scelta del trattamento da utilizzare dovrebbe essere basata sulla terapia in cui si ha maggiore esperienza e che sia disponibile nel minor tempo possibile.

(livello di prova V; forza della raccomandazione C)

Streptochinasi, urochinasi e attivatore del plasminogeno tissutale (tPA) sono stati somministrati a pazienti descritti in vari *case-reports* con risultati variabili. Tutti i regimi trombolitici includono, comunque, aspirina ed eparina o eparina a basso peso molecolare.

In un piccolo numero di pazienti pediatrici, è stato anche utilizzato il ristabilimento meccanico del flusso coronarico mediante angioplastica coronarica o impianto di stent.

Nuove prospettive di trattamento comprendono l'inibizione del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa (Abciximab) che, se somministrato con aspirina ed eparina sia in associazione sia in assenza di concomitante utilizzo di trombolitici, sembra promettere un miglioramento della prognosi negli adulti con sindrome coronarica acuta. Una dose ridotta di trombolitico associata ad Abciximab per esempio, ristabilisce il flusso anterogrado efficacemente quanto la terapia trombolitica a dosaggio pieno, ma è associato a minori tassi di riocclusione e reinfarto³².

Riportiamo di seguito un possibile schema terapeutico:

- r-tPA 0,1-0,5 mg/kg/h per 6 ore oppure urokinasi 4400 U/Kg in 10 min. poi 4400 U/Kg per 6-12 ore (monitorare aPTT, PT, fibrinogeno);

associati a:

- abciximab 0,25 mg/kg bolo in 30 min poi 0.125 µg/kg/min per 12 ore;
- aspirina 3-5 mg/kg/die;
- eparina 15 U/Kg/ h (monitorare aPTT) oppure LMWH 125 U/Kg/ dose per 2 volte al giorno (monitorare fattore Xa: 0.5-1 U/ml dopo 6 ore dalla somministrazione).

Decorso a lungo termine

Il decorso clinico dei bambini con MK è molto variabile, in relazione alle eventuali sequele cardiologiche che possono manifestarsi anche in età adulta.

In Tabella VII, sono indicati i principali fattori di rischio per lo sviluppo di aneurismi delle coronarie.

Fino a poco tempo fa si riteneva che i bambini senza lesioni coronariche all'ecocardiografia a qualsiasi stadio della malattia e in particolare nel primo mese, non presentassero clinicamente coinvolgi-

mento cardiaco e, dopo follow-up clinico di 10-20 anni, sembravano avere un rischio di eventi cardiaci simile a quello della popolazione generale¹. Recenti ricerche suggeriscono però che in questi pazienti sono riscontrabili alcune anomalie subcliniche tra cui diffusa disfunzione endoteliale, maggiore rigidità delle arterie, minore riserva di flusso miocardico e maggiori resistenze coronariche totali³⁶.

Inoltre la MK produce una alterazione del metabolismo lipidico che persiste dopo la risoluzione della patologia; i pazienti con MK sembrano avere un maggior rischio cardiovascolare con pressione arteriosa più elevata rispetto ai controlli³⁷.

Per incrementare le attuali conoscenze sulla funzione miocardica, sulle insufficienze valvolari e sullo stato coronarico a lungo termine in questi pazienti è, però, ancora necessario un periodo di osservazione più prolungato.

Le lesioni coronariche della MK possono modificarsi nel tempo.

Il 50-70% degli aneurismi coronarici va incontro a risoluzione, dimostrata angiograficamente, 1-2 anni dopo l'esordio, con maggiore probabilità nei seguenti casi:

- aneurismi piccoli³⁸;
- aneurismi della coronaria destra;
- età all'esordio < 1 anno;
- struttura fusiforme dell'aneurisma;
- localizzazione in un segmento coronarico distale³⁸.

La regressione spontanea, solitamente, avviene per proliferazione miointimale, più raramente per organizzazione e ricanalizzazione di un trombo. Il trattamento per la prevenzione delle trombosi è controverso perché, a livello degli aneurismi regrediti, persistono anomalie strutturali e funzionali delle coronarie.

Negli aneurismi giganti e in quelli della coronaria sinistra, in grado anch'essi di recuperare un calibro normale, qualora non vadano incontro a risoluzione delle anomalie, persiste una morfologia aneurismatica oppure si sviluppano stenosi, occlusione o tortuosità. Mentre la dimensione dell'aneurisma tende a diminuire con il tempo, le lesioni stenotiche, secondarie a marcata proliferazione miointimale, sono spesso progressive; la prevalenza di stenosi tende ad aumentare quasi linearmente nel tempo. La maggior progressione verso la stenosi si ha in pazienti con aneurismi di grandi dimensioni; la peggior prognosi si ha in bambini con aneurismi giganti (diametro massimo ≥ 8 mm)⁴⁰.

La principale causa di morte nella MK è l'infarto miocardico acuto (IMA) causato da una occlusione trombotica in una arteria stenotica e/o aneurismatica¹. Il rischio è maggiore nel primo anno, poi si modifica nel tempo in rapporto all'evoluzione della morfologia coronarica: lo sviluppo di trombosi o stenosi associata ad un aneurisma aumenta il rischio di ischemia del miocardio¹.

Entro i primi mesi dopo la MK, può verificarsi anche rottura aneurismatica, ma si tratta di un'eventualità eccezionale¹.

Recenti studi istologici ipotizzano che anche la microvasculite, in assenza di lesioni aneurismatiche e/o stenotiche, possa determinare infarto, aritmia e morte improvvisa^{41 42}.

Follow-up**Follow-up a breve termine**

I pazienti con MK, sin dall'esordio della malattia, devono essere sottoposti ad attento monitoraggio clinico, degli esami ematochimici e strumentali.

Tabella VII.

Principali fattori di rischio per lo sviluppo di aneurismi delle coronarie.

Febbre persistente nonostante terapia con IVIG

Sesso maschile

Età < 1 anno

PCR elevata

Neutrofili elevati in assoluto ed in %

Hb bassa

Piastrinopenia iniziale

Sodiemia < 135 mEq/l

Raccomandazione 27

Poiché la fase acuta di malattia è caratterizzata da cospicuo aumento degli indici infiammatori e piastrinosi, è importante effettuare controlli ripetuti, sino alla normalizzazione di tali esami.

La valutazione cardiologica con ECG ed ecocardiogramma va eseguita al momento della diagnosi, per evidenziare le complicanze precoci, e ripetuta più volte, secondo indicazione clinica, a 2, 4 e 8 settimane di distanza dall'esordio della malattia.

(livello di prova VI; forza della raccomandazione B)

La valutazione cardiologica eseguita al secondo mese permette di suddividere i pazienti, a seconda della compromissione cardiovascolare, in classi di rischio coronarico con relativo follow-up.

Follow-up a lungo termine

Nei pazienti con MK il follow-up deve proseguire nel tempo, soprattutto in quelli che hanno presentato complicanze cardiovascolari, senza dimenticare che non è ancora possibile escludere complicanze a distanza anche nei pazienti che non hanno presentato anomalie coronariche.

In circa il 50% delle lesioni aneurismatiche, si assiste a regressione, che può essere dovuta a proliferazione miointimale, ma anche a organizzazione e ricanalizzazione di un trombo.

Negli aneurismi regrediti è stata infatti dimostrata disfunzione endoteliale.

Per tutti questi motivi è di estrema importanza un attento follow-up a lungo termine nei pazienti con complicanze in atto, in quelli con regressione degli aneurismi, ma anche in quelli senza complicanze, con tempi e modalità diverse.

La stratificazione in classi, in rapporto al rischio relativo di ischemia miocardica stabilito dall'*American Heart Association*¹, è un utile ausilio per la gestione standardizzata dei pazienti, per quanto riguarda la cadenza dei controlli, i test diagnostici necessari per un corretto follow-up, le indicazioni terapeutiche e quelle per un corretto stile di vita.

È da segnalare che la classe di rischio di un singolo paziente con compromissione coronarica può variare nel corso del tempo, in relazione ad alterazioni morfologiche della parete coronarica: il verificarsi di trombosi o di stenosi associate ad aneurisma coronarico, infatti, aumenta il rischio di ischemia miocardica.

Il follow-up ottimale dei pazienti con aneurismi coronarici regrediti rimane invece ancora controverso in quanto è noto che, pur con la normalizzazione del diametro del vaso, persistono alterazioni morfologiche e funzionali.

Infatti la normalità del quadro coronarico ecografico non necessariamente coincide con la normalità della funzione endoteliale; per tale motivo è giustificata la scelta di molti centri di proseguire controlli seriat, anche se più diluiti nel tempo per tracciare la storia naturale della malattia anche in merito ad un possibile rischio aterosclerotico. Le singole classi di rischio secondo l'*American Heart Association* sono riportate nella Tabella VIII.

Tabella VIII.

Classi di rischio cardiovascolare.

| | |
|------------|--|
| Classe I | Nessuna alterazione coronarica nelle varie fasi di malattia |
| Classe II | Ectasie transitorie delle coronarie che scompaiono entro 6-8 settimane |
| Classe III | Aneurisma singolo di piccolo-medio calibro (> 3 mm < 6 mm o tra + 3 e + 7 DS) in una o più arterie |
| Classe IV | Uno o più aneurismi ≥ 6 mm, compresi aneurismi giganti multipli e complessi senza ostruzione |
| Classe V | Ostruzioni coronariche alla angiografia |

Raccomandazione 28

Per ogni classe di rischio sono consigliati terapia e follow-up diversificati come indicato di seguito e in Tabella IX.

(livello di prova VI; forza della raccomandazione B)

Classe I**Nessuna alterazione coronarica nelle varie fasi di malattia**

- Trattamento con ASA per le prime 6-8 settimane (fino a documentata normalizzazione del valore delle piastrine).
- Controlli cardiologici (visita, ECG ed ecocardiogramma) a 6^{*}-12 mesi dall'esordio della malattia e successivamente ogni 3-5 anni non essendo ancora determinato il futuro rischio di malattia ischemica.
- Consigliabile esecuzione di ECG sotto sforzo prima dei 12 anni, soprattutto in previsione di attività sportiva più impegnativa

Non necessari esami diagnostici invasivi.

* In caso di primo esame eseguito da cardiologo non esperto.

Classe II**Ectasie transitorie delle coronarie che scompaiono entro 6-8 settimane**

- Trattamento con ASA per almeno 6-8 settimane, fino a normalizzazione del valore delle piastrine e scomparsa delle lesioni coronariche, anche minime (ecorifrangenza o tortuosità/rigidità delle pareti vasali), possibilmente documentata da due controlli successivi.
- Controlli cardiologici (visita, ECG ed ecocardiogramma) a 6^{*}-12 mesi dall'esordio della malattia, successivamente annualmente nei primi 3 anni, poi ogni 3-5 anni.
- Consigliabile esecuzione di ECG sotto sforzo prima dei 12 anni, soprattutto in previsione di attività sportiva più impegnativa. L'ecografia sottosforzo (farmacologico o fisico a seconda dell'età del paziente) potrebbe fornire ulteriori informazioni.
- Non necessari esami diagnostici invasivi.

* In caso di primo esame eseguito da cardiologo non esperto.

Classe III**Aneurisma singolo di piccolo-medio calibro (> 3 mm < 6 mm o tra + 3 e + 7 DS) in una o più arterie**

- Trattamento con ASA almeno fino alla regressione dell'aneurisma (possibilmente documentata da due controlli successivi negativi).
- Controlli cardiologici (visita, ECG ed ecocardiogramma) a 6^{*}-12 mesi dall'esordio della malattia e successivamente annuali.
- Prova da sforzo. In casi selezionati valutazione della perfusione miocardica ogni 2 anni al di sopra dei 10 anni.
- Coronarografia se evidenziata ischemia miocardica.

Classe IV**Uno o più aneurismi ≥ 6 mm, compresi aneurismi giganti multipli e complessi senza ostruzione**

- Trattamento con antiaggreganti piastrinici, a lungo termine:

Tabella IX.Terapia a lungo termine, follow-up in base al livello di rischio ed attività fisica ¹.

| Classe di rischio | Terapia | Visita cardiologica + ECG + ecocardiogramma | Altri esami strumentali | Attività fisica |
|-------------------|--|--|---|---|
| I | ASA per le prime 6-8 settimane | 6*-12 mesi dall'esordio, poi ogni 3-5 anni | Stress ECG all'età di 10-11 anni | Nessuna restrizione dopo 6-8 settimane |
| II | ASA per almeno 6-8 settimane | 6*-12 mesi dall'esordio, successivamente ogni anno per i primi 3 anni, poi ogni 3-5 anni | Stress ECG + event. Stress-Echo all'età di 10-11 anni | Nessuna restrizione dopo 6-8 settimane |
| III | ASA almeno fino a documentata regressione dell'aneurisma | 6*-12 mesi dall'esordio e poi annualmente per tutta la vita | Stress test con valutazione della perfusione miocardica ogni 2 anni al di sopra dei 10 anni Coronarografia se evidenziata ischemia miocardica | Nessuna restrizione (salvo attività agonistica) fino ai 10 anni, poi in base a stress test. In casi selezionati valutazione della perfusione miocardica. Sconsigliati sport o giochi di collisione e contatto se terapia antiaggregante |
| IV | Antiaggreganti piastrinici (ASA + event. associazione con clopidogrel). Negli aneurismi giganti terapia anticoagulante (warfarin o eparina a basso peso molecolare) | ogni 6 mesi | Stress test con valutazione della perfusione miocardica annuale. Coronarografia nei primi 6-12 mesi, prima e successivamente su indicazione clinica o dei test non invasivi | Attività fisica guidata dall'annuale stress-test, con valutazione della perfusione miocardica. Evitare sport o giochi di contatto fisico o collisione per pericolo di emorragia |
| V | Antiaggreganti piastrinici (ASA + eventuale associazione con clopidogrel) Negli aneurismi giganti terapia anticoagulante (warfarin o eparina a basso peso molecolare); eventuale uso di β-bloccanti per ridurre consumo di ossigeno | ogni 6 mesi | Stress test con valutazione della perfusione miocardica annuale. Coronarografia per guidare le scelte terapeutiche | Attività fisica guidata dall'annuale stress-test, con valutazione della perfusione miocardica. Evitare sport o giochi di contatto fisico o collisione per pericolo di emorragia. Evitare vita sedentaria |

¹ In caso di primo esame eseguito da cardiologo non esperto.

ASA + eventuale associazione con clopidogrel negli aneurismi multipli e complessi.

Terapia anticoagulante con warfarin, o in alternativa con eparina a basso peso molecolare nei lattanti ed in prima infanzia, negli aneurismi giganti.

- Controlli cardiologici (visita, ECG ed ecocardiogramma) a 6-12 mesi dall'esordio della malattia e successivamente ogni 6 mesi. Prova da sforzo con valutazione della perfusione miocardica annuale.
- Coronarografia nei primi 6-12 mesi e successivamente su indicazione clinica o dei test non invasivi.
- Counselling finalizzato al rischio per la gravidanza nelle pazienti di sesso femminile in terapia con anticoagulanti.

Classe V**Ostruzioni coronariche alla angiografia**

- Trattamento con antiaggreganti piastrinici (ASA + eventuale associazione con clopidogrel) a lungo termine, con o senza terapia anticoagulante negli aneurismi giganti con warfarin o in alternativa eparina a basso peso molecolare nei lattanti ed in prima infanzia.
Eventuale terapia con beta-bloccanti per ridurre il consumo di ossigeno.
- Controlli cardiologici ogni 6 mesi con ECG ed ecocardio + eventuale Holter.

- Prova da sforzo, con valutazione della perfusione miocardica annuale.
- Coronarografia per indirizzare le opzioni terapeutiche e in caso di insorgenza o peggioramento di ischemia miocardica.
- Counselling finalizzato al rischio per la gravidanza nelle pazienti di sesso femminile in terapia con anticoagulanti.

L'ischemia miocardica nei bambini con MK è generalmente silente: la SPECT (*single photon emission computer tomography*) è da considerarsi/raccomandata per lo screening di ischemia miocardica che potrebbe essere presente in bambini asintomatici ed in assenza di anomalie angiografiche ⁴³. È possibile considerare, mutuando l'esperienza dall'adulto, anche l'Ultrafast CT scan (64 strati) per la valutazione morfologica delle arterie coronarie ⁴⁴, in particolare in pazienti adolescenti e nell'interim tra eventuali valutazioni invasive con coronarografia ⁴⁴.

Raccomandazioni per la prevenzione del rischio cardiovascolare

I bambini con MK, con o senza aneurismi coronarici, sembrano essere a maggior rischio di sviluppare aterosclerosi in relazione alla persistenza di anomalie subcliniche come una maggiore rigidità dei vasi o una disfunzione endoteliale.

Un maggior rischio cardiovascolare nei bambini con MK è cor-

relato anche ad un alterato profilo lipidico (in particolare con ridotti valori di HDL), a più alti valori di pressione arteriosa ed a sovrappeso^{45,46}.

In considerazione del maggior rischio aterosclerotico è importante incoraggiare l'attività fisica (in relazione al quadro coronarico) come da raccomandazioni della 36° Conferenza di Bethesda^{47,48}. Parallelamente ai controlli cardiologici sarà quindi necessario valutare il *body mass index* (BMI) (valori normali per età e sesso, disponibili sul sito www.cdc.gov/growthcharts), il profilo lipidico (con trigliceridi, colesterolo LDL ed HDL), glicemia a digiuno ed impostare eventuale terapia con statine nei bambini di età > 10 anni, che non rispondono alle restrizioni dietetiche ed all'esercizio fisico dopo 6 mesi. È inoltre importante evitare altri noti fattori di rischio cardiovascolare come il fumo, sia attivo che passivo, e sconsigliare una vita sedentaria, incoraggiando un'attività sportiva adeguata alla situazione cardiologica di base.

Raccomandazione 29

Il monitoraggio dei fattori di rischio cardiovascolare in pazienti con MK prevede:

- controllo pressione arteriosa;
- valutazione BMI;
- valutazione profilo lipidico (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi);
- determinazione glicemia a digiuno.

(livello di prova VI; forza della raccomandazione B)

Idoneità sportiva

I riferimenti sono i medici dello sport (specializzati in medicina dello sport), che lavorano per il Servizio Sanitario Regionale o in strutture private autorizzate o in studi professionali inseriti in un apposito elenco regionale.

Le certificazioni per l'attività sportiva non agonistica vanno redatte dal pediatra di fiducia e/o dal medico di famiglia con la richiesta scritta del dirigente scolastico o della società sportiva.

Nei pazienti con MK la valutazione dell'idoneità all'attività sportiva è complicata da alcuni fattori:

- non vi sono limitazioni funzionali soggettive (i pazienti non si sentono malati);
- il rischio cardiovascolare, presunto dal pregresso danno coronarico, generalmente è difficile da evidenziare. Anche in portatori di aneurismi giganti, i test da sforzo con valutazione della perfusione coronarica possono risultare normali;
- essendo una malattia di recente definizione, esistono pochi dati in letteratura che ci permettono di definire il rischio legato all'attività sportiva;
- è difficile determinare quando le dimensioni di un aneurisma possono condizionare la concessione di una idoneità alla attività fisica; aneurismi giganti o plurimi impongono ovviamente più prudenza che non situazioni cardiologiche meno impegnate.

Pertanto il giudizio deve essere fornito da centri con provata esperienza. La scelta del tipo di attività fisica non è obbligata; le restrizioni, più che alla patologia, sono legate all'eventuale terapia in corso (anticoagulanti, antiaggreganti).

Tabella X.

Classificazione degli Sport dell'*American Academy of Pediatrics*.

| | |
|---------------------------------------|---|
| Contatto collisione | Boxe Hockey su prato Hockey su ghiaccio Football americano Motocross Arti marziali Rodeo Calcio Lotta |
| Contatto limitato e impatto | Baseball Basket Ciclismo Attività subacquea Atletica-salti (salto in alto e salto con l'asta) Ginnastica Equitazione Pattinaggio su ghiaccio ed a rotelle Aerobica Canottaggio Scherma Atletica-lanci (disco, giavellotto, peso) Corsa Nuoto Tennis Corsa campestre Sollevamento pesi |
| Senza contatto faticosi | Sci (fondo, discesa, sci d'acqua) Softball Squash, pallamano Pallavolo |
| Senza contatto moderatamente faticosi | Volano Curling Tennis tavolo |
| Senza contatto non faticosi | Tiro con l'arco Golf Tiro a segno |

Il ruolo del pediatra non è solo quello di decidere o meno la concessione di idoneità non agonistica, sentito il parere del cardiologo pediatra, ma anche e soprattutto di dare indicazione sul tipo di attività.

La valutazione attenta della classe di rischio del paziente e dell'attività sportiva che vuole svolgere sono presupposti indispensabili per una decisione corretta, che non limiti le aspirazioni del bambino, ma che allo stesso tempo non lo esponga a rischi potenzialmente anche fatali.

Utile la consultazione della tabella redatta dall'*American Academy of Pediatrics* (Tab. X)⁴⁹ che riporta la classificazione degli sport in sport da contatto e collisione, da contatto limitato e non da contatto ulteriormente classificati come molto faticosi, moderatamente e poco faticosi. In tutti i pazienti in trattamento antiaggregante, indipendentemente dall'età, sono sconsigliabili gli sport e giochi con stretto contatto fisico e collisione; ai bambini che assumono farmaci anticoagulanti, vanno sconsigliati anche gli sport da contatto limitato.

Nel caso specifico della MK, al fine di formulare un eventuale giu-

dizio di idoneità all'attività sportiva, è corretto agire nel seguente modo:

- anamnesi familiare e personale con particolare riferimento alla patologia in oggetto;
- visita clinica, con misurazione della pressione arteriosa;
- ECG a riposo su 12 derivazioni;
- ecocardiogramma mono- e bidimensionale Color Doppler;
- prova da sforzo al tappeto rotante per determinare:
 - grado di tolleranza allo sforzo;
 - comportamento di ritmo e frequenza cardiaca;
 - comportamento della pressione arteriosa;
 - eventuale presenza di ischemia miocardica;
- in caso di presenza o sospetto di fenomeni aritmici, elettrocardiogramma dinamico continuo delle 24 ore (Holter);
- altri esami supplementari a giudizio del medico.

Se gli esami eseguiti sono risultati nella norma, si può concedere l'idoneità alla attività fisica, solitamente per un anno, la quale idoneità può essere agonistica aggiungendo un esame spirometrico per la determinazione di flussi e volumi polmonari ed un esame urine.

Raccomandazione 30

Attività fisica consigliata:

- **Classe I e II:** dopo le prime 6-8 settimane nessuna restrizione dell'attività fisica (non agonistica) se gli esami clinici e strumentali risultano nella norma.
- **Classe III:** dopo le prime 6-8 settimane nessuna restrizione dell'attività fisica (non agonistica) al di sotto dei 10-11 anni, successivamente guidata dal test da sforzo, ogni volta che viene richiesto il rinnovo del certificato di idoneità. In casi selezionati valutazione della perfusione miocardica.
- **Classe IV:** attività fisica guidata dall'annuale test da sforzo, con valutazione della perfusione miocardica. Sono consentiti sport agonistici a basso impegno cardio-vascolare. Sono vietati sport di contatto fisico o collisione per pericolo di emorragia. Va effettuata la coronarografia, se evidenziata ischemia miocardica.
- **Classe V:** attività fisica guidata da valutazione cardiologia semestrale, con test da sforzo con valutazione della perfusione miocardica almeno annuale. Vietati gli sport di contatto fisico o collisione per pericolo di emorragia. Vietata l'attività agonistica, ma bisogna evitare uno stile di vita sedentario, pertanto va consigliato un allenamento allo sforzo fisico secondo i protocolli postinfartuali o ischemici dell'adulto e va tenuto in considerazione il rischio aritmico^{1 50 51}.

(livello di prova VI; forza della raccomandazione A)

Bibliografia

- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. *Diagnosis, treatment, and long-term management in 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;114:1708-33.
- Kawasaki T. *Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children*. Aerugi 1967;16:178-222.
- Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. *Long term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients*. Circulation 1996;94:1379-85.
- Dajani AS, Tauber KA, Gerber MA, et al. *Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children*. Circulation 1993;87:1776-80.
- Newburger JW, Fulton DR. *Kawasaki disease*. Curr Opin Pediatr 2004;16:508-14.
- Muta H, Ishii M, Iemura M, Suda K, et al. *Effect of revision of Japanese diagnostic criterion for fever in Kawasaki disease on treatment and cardiovascular outcome*. Circulation J 2007;71:1791-3.
- Ozen S, Ruperto N, Dillon M, et al. *EULAR/PRES Endorsed Consensus Criteria for the classification of childhood vasculitides under review by ARC*. Ann Rheum Dis 2006;65:936-41.
- De Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, et al. *Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease*. J Pediatr 1998;133:254-8.
- Newburger JW, Fulton DR. *Kawasaki disease*. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2007; 9:148-58.
- Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. *Intravenous immunoglobulin for treatment of Kawasaki disease in children*. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD004000.
- Muta H, Ishii M, Egami K, et al. *Early intravenous gamma-globulin treatment of Kawasaki disease: the nationwide survey in Japan*. J Pediatr 2004;144:496-9.
- Fong NC, Hui YW, Li CK, et al. *Evaluation of the efficacy of treatment of Kawasaki disease before day 5 of illness*. Pediatr Cardiol 2004;25:31-4.
- Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. *High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease*. Lancet 1984;2:1055-8.
- Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. *The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin*. N Engl J Med 1986;315:341-7.
- 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 1991;324:1633-9.
- Marasini M, Pongiglione G, Gazzolo D, et al. *Late intravenous gamma globulin treatment in infants and children with Kawasaki disease and coronary artery abnormalities*. Am J Cardiol 1991;68:796-7.
- Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. *Red Book: 2003 Report of Committee on Infectious Disease*. Pickering LK Ed. 2003.
- Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, et al. *Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited*. Pediatrics 2004;114:689-93.
- Lang B, Duffy CM. *Controversies in the management of Kawasaki disease*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16:427-42.
- Durongpisikkul K, Gururaj VJ, Park JM, et al. *The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease*. Pediatrics 1995;96:1057-61.
- Love SAJL, Oates-Whitehead RM, Baumer JH, et al. *Salicylate for treatment of Kawasaki disease in children (protocol for a Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library, Issue 4*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd 2003.
- Kusaka S, Tataru K. *Efficacies and risks of aspirin in the treatment of Kawasaki disease*. Prog Clin Biol Res 1987;250:401-13.
- Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, et al. *Pentoxifylline and intravenous gamma-globulin combination therapy for acute Kawasaki disease*. Eur J Pediatr 1994;153:663-7.

- 24 Egami K, Muta H, Ishii M, et al. *Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease.* J Pediatrics 2006;149:237-40.
- 25 Hashino K, Ishii M, Iemura M, et al. *Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy.* Pediatr Int 2001;43:211-7.
- 26 Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, et al. *Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment of Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group.* Pediatr Infect Dis J 1998;17:1144-8.
- 27 Wallace CA, French JW, Kahn SJ, et al. *Initial intravenous gamma-globulin treatment failure in Kawasaki disease.* Pediatrics. 2000;105:e78.
- 28 Ham RK, Silverman ED, Newman A, et al. *Management and outcome of persistence or recurrent fever after initial intravenous gammaglobulin therapy in acute Kawasaki disease.* Arch Ped Adol Med 2000;154:694-9.
- 29 Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi T, et al. *Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease.* Circulation 2006;113:2606-12.
- 30 Miura M, Ohki H, Tsuchihashi T, et al. *Coronary risk factors in Kawasaki disease treated with additional gammaglobulin.* Arch Dis Chil 2004;89:776-80.
- 31 Chiyonobu T, Yoshihara T, Mori K, et al. *Early intravenous gamma globulin retreatment for refractory Kawasaki disease.* Clin Pediatr 2003;42:269-72.
- 32 Williams RV, Wilke VM, Tani LY, et al. *Does Abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease?* Pediatrics 2002;109:e4.
- 33 Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al. *Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome.* J Pediatr 2005;146:662-7.
- 34 Burns JC, Brooke MB, Asuncion M, et al. *Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease.* J Pediatr 2008;153:833-8.
- 35 Oouchi Z, Hamaoka K, Skata K, et al. *Long-term changes in coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease - comparison of therapeutic regimens.* Circ J 2005;69:265-72.
- 36 Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, et al. *Altered lipid profile after Kawasaki syndrome.* Circulation 1991;84:625-31.
- 37 Cheung YF, Yung TC, Tam SC, et al. *Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease.* J Am Coll Cardiol 2004;43:120-4.
- 38 Fujiwara T, Fujiwara H, Hamashima. *Size of coronary aneurysm as a determinant factor of the prognosis in Kawasaki disease.* Prog Clin Biol Res 1987;250:519-20.
- 39 Takahashi M, Mason W, Lewis AB, et al. *Regression of coronary aneurysm in patients with Kawasaki syndrome.* Circulation 1987;75:387-94.
- 40 Kamiya T, Suzuki A, Ono Y, et al. *Angiographic follow-up study of coronary artery lesion in the cases with a history of Kawasaki disease with a focus on the follow-up more than ten years after the onset of the disease.* In: Kato H, ed. *Kawasaki Disease.* Proceedings of 5th International Kawasaki Disease Symposium, Fukuoka, Japan, May 22-25, 1995. New York, NY: Elsevier Science 1995, pp. 569-73.
- 41 Burns JC, Shike H, Gordon JB, et al. *Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults.* J Am Coll Cardiol 1996;28:253-7.
- 42 Kato H, Inoue O, Kawasaki T, et al. *Adult coronary disease probably due to childhood Kawasaki disease.* Lancet 1992;340:1127-9.
- 43 Fukushige J, Takahashi N, Ueda K, et al. *Long-term outcome of coronary abnormalities in patients after Kawasaki disease.* Pediatr Cardiology 1996;17:71-6.
- 44 Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, et al. *64-slice CT for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review.* Am J Med 2008;121:715-25.
- 45 Silva AA, Maeno Y, Hashmi A, et al. *Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: a case-control study.* J Pediatr 2001;138:400-5.
- 46 McCrindle BW, McIntyre S, Kim C, et al. *Are patients with Kawasaki disease at risk for premature atherosclerosis?* J Pediatr 2007;151:244-8.
- 47 Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. *Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients [...].* Circulation 2006;114:2710-38.
- 48 Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. *Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias.* Current Opin Lipidol 2004;15:413-22.
- 49 American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine. *Recommendations for participation in competitive sports.* Pediatrics 1988;81:737-9.
- 50 Graham TP, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. *36th Bethesda Conference: Eligibility Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities. Task force 2: Congenital Heart Disease.* J Am Coll Card 2005;45:1326-33.
- 51 Delise P, Guiducci U, Bettini R, et al. *Protocolli Cardiologici per il Giudizio di Idoneità allo Sport agonistico 2003 (Comitato Organizzativo Cardiologico per l'Idoneità allo Sport: C.O.C.I.S. 2003).* J Sports Cardiology 2005;6:502-46.
- 52 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.

Abbreviazioni

| | |
|-------|--------------------------------------|
| ALT: | alanino aminotransferasi |
| ASA: | acido acetilsalicilico |
| AST: | aspartato aminotransferasi |
| BMI: | body mass index |
| CID: | coagulazione intravasale disseminata |
| CMV: | citomegalovirus |
| DS: | deviazione standard |
| EBV: | Ebstein Barr virus |
| ECG: | elettrocardiogramma |
| GB: | globuli bianchi |
| GR: | globuli rossi |
| Hb: | emoglobina |
| HSV: | Herpes simplex virus |
| INR: | indice di ratio normalizzato |
| IVIG: | immunoglobuline endovena |
| LG: | linee guida |
| MCV: | volume globulare medio |
| MK: | malattia di Kawasaki |
| p: | percentile |
| PLT: | piastrine |
| PMN: | polimorfonucleati |
| TNF: | tumor necrosis factor |

Corrispondenza

dott.ssa Alessandra Marchesi, U.O.C. Pediatria Generale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, piazza S. Onofrio 4, 00165 Roma • E-mail: alessandra.marchesi@opbg.net

