

Questa rubrica propone Documenti sanitari, linee guida, linee di indirizzo o di intenti di interesse pediatrico commentati a cura dell'Associazione Culturale Pediatri.

Le raccomandazioni dell'Associazione Americana di Cardiologia su diagnosi, trattamento e follow-up a lungo termine della malattia di Kawasaki

Commento a cura di Martina Fornaro e Enrico Valletta

U.O. Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

A distanza di tredici anni dalle precedenti linee guida, l'American Heart Association (AHA) aggiorna le conoscenze su diagnosi, trattamento e prognosi della malattia di Kawasaki (MK) [1]. Lungo questo periodo, molti dati sono stati raccolti e molta esperienza è stata accumulata su una patologia infiammatoria che oggi sappiamo interessare le arterie di medio calibro (arterite necrotizzante) in tutti gli organi e tessuti e che ha la sua complicanza più temibile negli aneurismi delle coronarie in fase acuta e nella stenosi coronarica a distanza anche di molti anni. Grande attenzione, quindi, del mondo cardiologico per una malattia "giovane" (la prima pubblicazione in lingua inglese è del 1976), sulla cui patogenesi si conosce ancora troppo poco e che è oggi la causa più frequente di cardiopatia acquisita in età pediatrica oltre che responsabile di un numero imprecisato (ma probabilmente significativo) di cardiopatie ischemiche nell'adulto. Non bisogna, d'altra parte, dimenticare la "paternità" tutta giapponese della MK (l'incidenza è almeno 10 volte superiore rispetto a quella del mondo occidentale) e le recenti linee-guida dei cardiologi giapponesi, frutto di un'indiscutibile esperienza casistica [2]. Sono giapponesi i primi approcci terapeutici con le immunoglobuline endovena (IEV), il trattamento a dosaggio "ridotto" (30-50 mg/kg/die) con acido acetilsalicilico (ASA) (e un po' alla volta anche noi europei siamo andati in quella direzione), gli score per stratificare i pazienti e individuare quelli a più elevato rischio di complicanze, e un più deciso sdoganamento del corticosteroide come farmaco cardine nel trattamento della fase infiammatoria acuta della malattia. Non a caso, per la stesura delle attuali linee-guida, l'AHA ha chiamato a fare parte del panel anche alcuni esperti giapponesi e taiwanesi. Il documento è cospicuo (oltre 70 pagine e 400 voci bibliografiche) e, com'era da attendersi, per buona parte dedicato alla diagnosi, stadiazione del rischio e trattamento (medico e/o interventistico) delle complicanze cardiologiche (aneurismi, trombosi e stenosi delle coronarie e infarto del miocardio) a breve e lungo termine, nel bambino e nell'adulto. A confermare che, in fondo, l'interessamento cardiaco è quello che più preoccupa e che deve guidare tutto il percorso terapeutico; quasi tutti i decessi in corso di MK sono dovuti a complicanze cardiologiche con un picco di mortalità tra i 15 e i 45 giorni dalla comparsa della febbre. Per il pediatra, le indicazioni contenute nella linea-guida sono molte e importanti. Vediamone alcune. Anzitutto il concetto di MK come di un'arteriopatia infiammatoria generalizzata che coinvolge, oltre al cuore, fegato (epatite), polmoni (polmonite interstiziale), apparato gastrointestinale (addominalgia, vomito, diarrea, idrope della colecisti), meningi (meningite asettica), vie urinarie (piuria), pancreas (pancreatite) e linfonodi (linfoadenite). Il danno acuto (arterite necrotizzante) lascia il posto ad un processo infiltrativo cellulare e proliferativo miofibroblastico che può progredire attivamente nel corso di mesi o anni dopo l'evento acuto riducendo progressivamente

il calibro arterioso. Grande attenzione è riservata alla precocità della diagnosi, soprattutto nelle forme atipiche/incomplete, e all'individuazione dei soggetti che per età, sintomi e modalità di presentazione appaiono a maggiore rischio di complicanze cardiache. La MK va considerata in qualsiasi bambino con febbre prolungata e senza causa apparente che abbia anche uno solo dei segni/sintomi principali di MK, con un indice di sospetto ancora maggiore se si tratta di un lattante anche con scarsa sintomatologia di accompagnamento. MK atipiche/incomplete, lattanti e adolescenti sono a più elevato rischio di ritardo diagnostico e quindi terapeutico; attendere che l'evidenza ecocardiografica di una valvulopatia della mitrale o di una dilatazione coronarica ci confermi il sospetto significa avere perso, forse irrimediabilmente, tempo prezioso. Diagnosi precoce, quindi, per avviare una terapia tempestiva che può e deve iniziare non appena si sia raggiunta la ragionevole convinzione di trovarsi di fronte ad una MK e, comunque, entro 10 giorni dall'inizio della febbre (meglio sarebbe, per i giapponesi, entro 7 giorni). Le IEV restano, senza discussione, il cardine del trattamento, ad alto dosaggio (2 g/kg) e in singola infusione; nonostante questo il 4-5% dei bambini svilupperà un aneurisma coronarico, ma rispetto al 25% dell'era pre-IEV il passo in avanti è stato considerevole. L'ASA viene ancora proposto con la doppia opzione del dosaggio USA (80-100 mg/kg/die) o giapponese-europeo (30-50 mg/kg/die), ma il suo ruolo antinfiammatorio sembra insidiato dal crescente interesse per l'impiego dei corticosteroidi nelle fasi precoci della malattia e con indicazioni sempre meno restrittive. Nell'esperienza prevalentemente giapponese, l'impiego dello steroide (in singola dose elevata o ad un dosaggio minore ma protratto per giorni/settimane) nei pazienti a più elevato rischio di non risposta alle IEV ridurrebbe significativamente il rischio coronaropatico, la durata della malattia e il tasso di non-responsività al trattamento con IEV. L'azione antinfiammatoria dello steroide si avvia, quindi, a ricoprire un ruolo potenzialmente importante nel modificare la prognosi della MK e se oggi "funziona" nelle forme a più elevato rischio, domani potrebbe trovare definitiva indicazione anche nelle MK meno gravi [3]. Nonostante questo, le linee-guida dell'AHA appaiono oggi ancora prudenti, lasciando intendere che la MK nei pazienti giapponesi potrebbe essere un po' diversa da quella degli occidentali e che occorre raccogliere ulteriori e analoghe esperienze anche al di fuori del Giappone. A parte questa sfumata contrapposizione, la complessiva apertura allo steroide appare molto promettente e anche l'infliximab guadagna qualche posizione come seconda linea di trattamento dopo la prima infusione di IEV. Ultima segnalazione meritano gli aspetti specifici di valutazione cardiologica della malattia. Tra questi, grande attenzione viene rivolta alla corretta misurazione ecografica del calibro delle coronarie (che deve tenere conto degli Z-score normalizzati per la superficie corporea) e delle sue

modificazioni. E' questo un dato di estrema importanza perché consente una precisa stratificazione del rischio per ciascun paziente, fornendo indicazioni terapeutiche e prognostiche e determinando durata, frequenza e invasività del successivo follow-up cardiologico. In questa prospettiva, pediatra e cardiologo (che abbia adeguata consuetudine con la MK) dovranno procedere in stretta collaborazione fino dalle prime fasi della malattia. Infine, chi volesse ripercorre la ancor breve storia della MK può leggere con interesse quanto Tomisaku Kawasaki stesso racconta della malattia e di se stesso [4].

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927-e999
2. Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology. Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatr Int* 2014;56:135-58
3. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, et al. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jan 27;1:CD011188
4. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2014;17:597-600

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease

A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association

BACKGROUND: Kawasaki disease is an acute vasculitis of childhood that leads to coronary artery aneurysms in ~25% of untreated cases. It has been reported worldwide and is the leading cause of acquired heart disease in children in developed countries.

METHODS AND RESULTS: To revise the previous American Heart Association guidelines, a multidisciplinary writing group of experts was convened to review and appraise available evidence and practice-based opinion, as well as to provide updated recommendations for diagnosis, treatment of the acute illness, and long-term management. Although the cause remains unknown, discussion sections highlight new insights into the epidemiology, genetics, pathogenesis, pathology, natural history, and long-term outcomes. Prompt diagnosis is essential, and an updated algorithm defines supplemental information to be used to assist the diagnosis when classic clinical criteria are incomplete. Although intravenous immune globulin is the mainstay of initial treatment, the role for additional primary therapy in selected patients is discussed. Approximately 10% to 20% of patients do not respond to initial intravenous immune globulin, and recommendations for additional therapies are provided. Careful initial management of evolving coronary artery abnormalities is essential, necessitating an increased frequency of assessments and escalation of thromboprophylaxis. Risk stratification for long-term management is based primarily on maximal coronary artery luminal dimensions, normalized as Z scores, and is calibrated to both past and current involvement. Patients with aneurysms require life-long and uninterrupted cardiology follow-up.

CONCLUSIONS: These recommendations provide updated and best evidence-based guidance to healthcare providers who diagnose and manage Kawasaki disease, but clinical decision making should be individualized to specific patient circumstances.

Brian W. McCrindle, MD, MPH, FAHA, Chair
 Anne H. Rowley, MD
 Jane W. Newburger, MD, MPH, FAHA
 Jane C. Burns, MD
 Anne F. Bolger, MD, FAHA
 Michael Gewitz, MD, FAHA
 Annette L. Baker, MSN, RN, CPNP
 Mary Anne Jackson, MD
 Masato Takahashi, MD, FAHA
 Pinak B. Shah, MD
 Tohru Kobayashi, MD, PhD
 Mei-Hwai Wu, MD, PhD
 Tsutomu T. Saji, MD, FAHA
 Elniède Pahl, MD, FAHA, Co-Chair

On behalf of the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention

Key Words: AHA Scientific Statements ■ aneurysm ■ arteritis ■ coronary vessels ■ immunoglobulins, intravenous ■ Kawasaki syndrome ■ thrombosis ■ vasculitis
 © 2017 American Heart Association, Inc.

Downloaded from <http://circ.ahajournals.org/> by guest on August 28, 2017

Circulation. 2017;135:00-00. DOI: 10.1161/CR.0000000000000484

TBD, 2017 e1

CLINICAL STATEMENTS AND GUIDELINES