



5 gennaio 2016

Malattia di Kawasaki:

Una causa inattesa di shock
e disfunzione multipla di organo

La malattia di Kawasaki (KD) può provocare, oltre a lesioni delle arterie coronarie o valvolari nella fase subacuta, un quadro di instabilità emodinamica durante la fase acuta, descritta per la prima volta nel 2009 con il nome di **Kawasaki Disease Shock Syndrome** (KDSS) ¹. I soggetti con questo quadro presentano gravi alterazioni della funzione diastolica con un quadro clinico di shock ed ipotensione (non correlato all'infusione di IVIG) che richiede boli di fluidi ed infusione di agenti vasoattivi, con una maggiore incidenza di dilatazione coronarica e formazione di aneurismi. Nella prima casistica pubblicata presentava questo quadro era presente nel 6,9% dei casi diagnosticati come malattia di Kawasaki (13/187). La causa dello shock è sconosciuta, ed è stata attribuita a disfunzione della contrattilità dei miociti per sovraespressione delle citochine infiammatorie ², ed almeno in un caso a *capillary leak syndrome* ³. Di fatto i soggetti con KDSS presentano indici di infiammazione più elevati. L'aumento della troponina I che è stato osservato in uno studio suggerisce un quadro di miocardite acuta ⁴, ma questo dato non è stato confermato ⁵.

Diagnosi differenziale dalla *Toxic Shock Syndrome*

Molti soggetti con KDSS non mostrano i segni clinici della malattia di Kawasaki, e l'eruzione cutanea può non essere presente (2/9 in una casistica recente ⁶), il che può rendere difficile il sospetto diagnostico. Particolarmente difficile può essere la differenziazione dalla *toxic shock syndrome* (TSS), perché entrambe si presentano con shock, febbre e rash cutaneo, ma i soggetti con TSS richiedono una maggiore espansione di volume e dosaggi più elevati di dopamina. Un articolo pubblicato a novembre cerca di indicare alcuni criteri per la diagnosi differenziale tra le due forme. I principali punti sono i seguenti:

- La TSS tende a presentarsi ad un'età media di 113,3 mesi contro i 36,8 della KDSS, ma la malattia di Kawasaki può presentarsi a qualsiasi età (anche se l'80% dei casi ha un'età inferiore a 5 anni). Perciò la sola età non è un elemento sufficiente.

EMERGENCY

- Elementi più utili per la diagnosi differenziale sono:
 - Anemia: Hb (g/dl) KDSS 10 (7,9-13,8) ; TSS 13,7 (8,3-18,4)
 - Piastrinosi: KDSS 312.000 (116.000-518.000); TSS 184.500 (31.000-629.000)

Il numero delle piastrine resta però nel *range* normale in molti casi con KDSS, in accordo con precedenti pubblicazioni che avevano riportato valori più bassi nella KDSS rispetto alla KD ⁷.

All'ecocardiografia però i soggetti con TSS presentano un ventricolo sinistro iperdinamico senza depressione miocardica, mentre nella KDSS sono comuni disfunzione miocardica ed insufficienza mitralica.

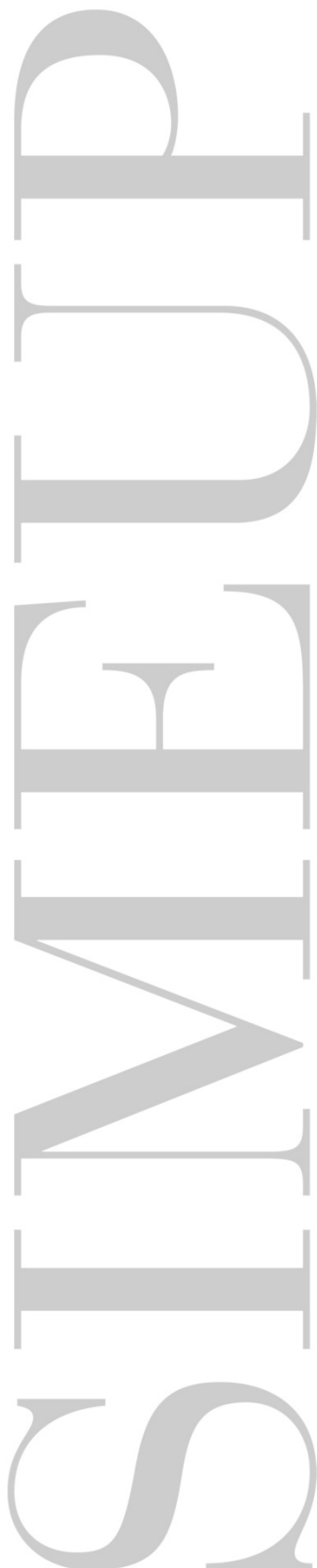
Pertanto in caso di dubbio deve essere eseguita una ecocardiografia per evidenziare i segni di valvulite, depressione miocardica o coinvolgimento delle arterie coronarie, ed iniziare al più presto la terapia più adeguata.

Terapia della malattia di Kawasaki grave

I pazienti con KDSS presentano più frequentemente resistenza alla terapia con IVIG. Peraltro una mancata risposta alla terapia con IVIG si osserva nel 20% circa dei casi, che presentano un rischio particolarmente elevato di sviluppare aneurismi coronarici, e sono pertanto considerati come affetti da una malattia di Kawasaki "severa". La mancata risposta alla terapia con IVIG può essere prevista sulla base di criteri clinici e demografici (*risk score*), a confermare la correlazione con una maggiore gravità. Le terapie attualmente utilizzate in caso di mancata risposta alle IVIG sono:

1. Ripetizione delle **IVIG**: resta la terapia più utilizzata
2. Boli di **metilprednisolone**
3. **IVIG + Prednisolone**, che in base allo studio RAISE è più efficace delle IVIG da sole nelle KD classificate come gravi sulla base del *risk score* (IGIV 2 g/kg in 24 ore, prednisolone 2 mg/kg/die per 15 giorni dopo normalizzazione della PCR). [Lancet 2012 Apr 28;379\(9826\):1613-20](#)
4. Farmaci biologici (ad esempio infliximab 5 mg/kg).
[Pediatr Infect Dis J. 2015 Dec 15](#)
5. **Ulinastatin ***
6. **Plasmaferesi**
7. **Ciclosporina**

* *L'Ulinastatin (urinary trypsin inhibitor, UTI), attualmente in commercio in Giappone (Miraclid) Corea, Cina ed India ha un'azione soppressiva su una serie di citochine pro-infiammatorie e sull'attività dei neutrofili, proteggendo i tessuti dalle lesioni mediate dai neutrofili. Il suo impiego nella malattia di Kawasaki è giustificato da alcuni studi che hanno dimostrato che l'attivazione dei neutrofili si correla ad una scarsa risposta alle IVIG ed alla formazione di aneurismi coronarici.*



Sulla base dell'identificazione di un maggior rischio di malattia di Kawasaki grave in soggetti con polimorfismi nella via di trasduzione di segnale Ca²⁺/NFAT, bersaglio della ciclosporina, viene ora proposto uno studio per valutare l'efficacia dell'associazione IVIG-ciclosporina A come terapia iniziale nei soggetti con KD identificabili come a rischio in base al *risk score*.

Lin YJ, Cheng MC, Lo MH, Chien SJ. Early Differentiation of Kawasaki Disease Shock Syndrome and Toxic Shock Syndrome in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Nov;34(11):1163-7

Aoyagi R, Hamada H, Sato Y, et al. Study protocol for a phase III multicentre, randomised, open-label, blinded-end point trial to evaluate the efficacy and safety of immunoglobulin plus cyclosporin A in patients with severe Kawasaki disease (KAICA Trial). *BMJ Open.* 2015 Dec 1;5(12)

-
- ¹ *Pediatrics.* 2009 May;123(5):e783-9.
 - ² *Intensive Care Med.* 2012; 38: 872–878
 - ³ *Eur J Pediatr.* 2012; 171: 203–204
 - ⁴ *Pediatr Cardiol.* 1999; 20: 184–188
 - ⁵ *Pediatr Cardiol.* 2001; 22: 102–106
 - ⁶ *J Microbiol Immunol Infect.* 2015 Feb;48(1):43-50
 - ⁶ *Circulation.* 2006 Jun 6;113(22):2606-12
 - ⁷ *Lancet.* 2012 Apr 28;379(9826):1613-20.

EMERGENCY