



15 marzo 2017

## Malattia di Kawasaki: novità per la diagnosi precoce e le terapie di seconda linea

Arianna de Matteis, Roberta Romano,  
Michele Iafusco

Le anomalie a carico delle arterie coronarie (dilatazioni, aneurismi e trombosi), rappresentano la principale e più grave complicanza della malattia di Kawasaki (MK), la cui incidenza si è ridotta grazie all'introduzione della terapia con immunoglobuline endovena (Ig-ev) ma non completamente eliminata.

Due articoli recenti affrontano il problema del riconoscimento precoce della malattia (nei primi 4 giorni di febbre) e della possibilità di prevedere una ridotta efficacia della terapia con IVIG.

### **Diagnosi precoce: ruolo del NT-proBNP (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*)**

Come si può diagnosticare una malattia in fase precoce o incompleta se la diagnosi è basata sui soli criteri clinici? Uno studio coreano valuta la possibilità di utilizzare il *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) come marker precoce di malattia. Questa molecola, derivata dal proBNP sintetizzato nei miociti e rilasciato in risposta allo stress ventricolare, e marker validato per lo scompenso cardiaco cronico nell'adulto, si è dimostrata un utile marker per la diagnosi di malattia di Kawasaki, ma non ne sono stati ancora valutati i livelli nei primi quattro giorni di febbre (fase iperacuta).

Lo studio, retrospettivo in un unico centro, ha reclutato 350 bambini dal 2010 al 2014 (range: 1 mese-15 anni), 239 con diagnosi finale di MK e 111 con febbre da almeno 4 giorni per altra diagnosi.

I livelli di NT-proBNP sono risultati più elevati nella fase iperacuta della MK che nei soggetti con altra patologia in maniera statisticamente significativa, con una sensibilità del 68.6% e una specificità del 70.3%, e più affidabili di VES e PCR. La significatività statistica è stata però osservata solo nei bambini di età inferiore ai 6 anni, probabilmente perché la maggior parte dei casi era reclutata in questa fascia di età. Non è stata comunque osservata nessuna differenza significativa rispetto ai bambini con altre cause di febbre in età >6 anni.

In un precedente lavoro su casi di MK con più di 5 giorni di febbre il valore di cutoff identificato era di 100 pg/ml <sup>(1)</sup>. Nello studio coreano, che si limita alla fase iperacuta, è stato invece identificato un valore di 145 pg/ml, rilevando però ampie differenze in base all'età, che sono stati così indicati:

1-12 mesi:	250 pg/ml
13-24 mesi:	200 pg/ml
25 mesi-6 anni:	100 pg/ml
>6 anni:	70 pg/ml

RECENTI

**In conclusione, in NT-proBNP sembra essere un utile marker di malattia di Kawasaki nella fase iperacuta (primi 5 giorni di febbre), per ora limitatamente alla fascia di età <6 anni.**

**Terapie di seconda linea: il ruolo del monitoraggio della temperatura corporea**

La terapia di prima linea (Ig-ev + ASA ad alte dosi) ha determinato una riduzione, ma non una scomparsa, del rischio di sviluppo di anomalie coronariche (dal 20-25% al <5%). Circa il 10-20% dei pazienti non risulta responsivo a tale trattamento, e perciò sono candidati a ricevere un trattamento di seconda linea, sul quale non vi sono al momento linee guida univoche: molto spesso tale terapia consiste in una seconda dose di Ig-ev oppure nella somministrazione di corticosteroidi (regime più utilizzato: metilprednisolone 30 mg/kg ev in bolo una volta al giorno per 1-3 giorni). La risposta al trattamento di seconda linea è molto variabile, con un incremento del rischio di coronaropatia rispetto ai responsivi alla terapia di prima istanza. **Per questo motivo si** . In letteratura si sono identificati fattori clinici e laboratoristici predittivi di risposta alla terapia di prima linea e di outcome clinico, identificando i pazienti ad “alto rischio”<sup>5, 6, 7</sup>.

Uno studio retrospettivo recente condotto in Canada<sup>8</sup> ha studiato la correlazione tra variazioni della temperatura corporea (TC) e risposta alla terapia, al fine di valutare se la TC potesse dare informazioni prognostiche. Sono stati arruolati pazienti tra Gennaio 2001 e Dicembre 2013 con diagnosi di MK completa e incompleta.

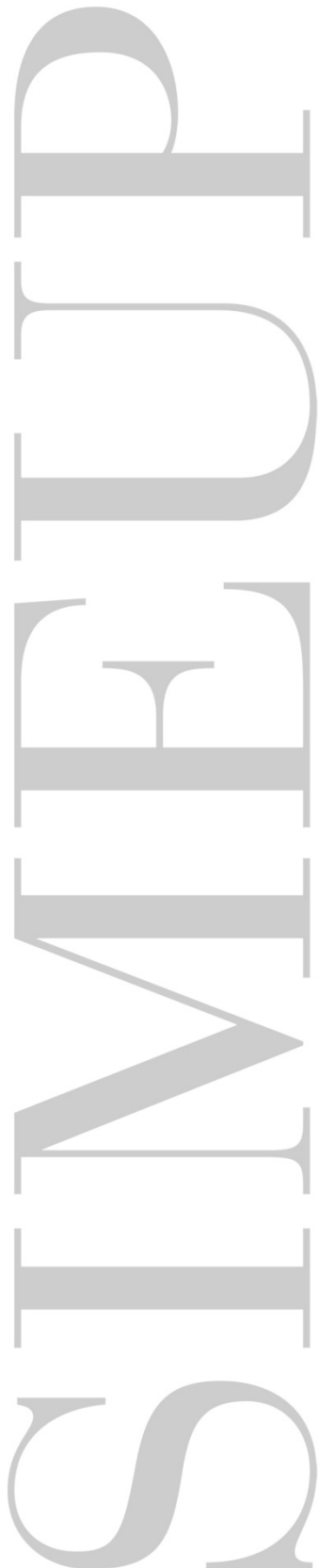
Su un totale di 1017 casi di MK ne sono stati identificati 182 non responsivi alla terapia con Ig-ev (NR), con TC >37.5°C dopo 24 ore dall’infusione. Questi pazienti sono stati confrontati con 182 controlli responsivi, in cui la TC < 37.5° durante l’infusione senza ulteriori rialzi febbrili.

Il monitoraggio della TC ha mostrato che la categoria dei NR può essere suddivisa in:

1. NR parziali (68%, 123 casi): la TC si riduce durante l’infusione per risalire > 37.5°C successivamente;
2. NR completi (32%, 59 casi): la TC resta persistentemente >37.5°C

In sintesi le principali caratteristiche dei NR parziali e NR completi possono essere così riassunte:

	<b>NR parziali</b>	<b>NR completi</b>
TC ≥ 37.5°C	Dopo l’infusione	Durante e dopo l’infusione
Infezioni concomitanti	Poco frequenti	Molto frequenti
Parametri di laboratorio differenti in maniera statisticamente significativa rispetto ai responders	PCR ⇔	Hb ⇔, PLTs ⇔, HCT ⇔, Linfociti ⇔, Monociti ⇔, Albumina ⇔, PCR ⇔, AST ⇔ Na ⇔, P ⇔, Ca ⇔.
Terapia di seconda linea più utilizzata	Seconda dose di Igev	Seconda dose di Igev o corticosteroidi
Coronaropatie	Anomalie alle coronarie	Aneurismi



Entrambi i gruppi presentano un aumentato rischio di alterazioni coronariche, ma i non responsivi completi sono a maggior rischio.

**In conclusione, il profilo della temperatura corporea durante e dopo l'infusione delle Ig-ev può essere utilizzato per identificare i pazienti con MK ad alto rischio.**

1. *Shiraishi M, Fuse S, Mori T, Doyama A, Honjyo S, Hoshino Y, Hoshino E, Kawaguchi A, Kuroiwa Y, Hotsubo T . N terminal pro-brain natriuretic peptide as a useful diagnostic marker of acute Kawasaki disease in children. Circ J 2013;77,2097–2101*

*N-terminal pro-brain natriuretic peptide can be an adjunctive diagnostic marker of hyper-acute phase of Kawasaki disease.*

*Kwon et al, Eur J Pediatr 2016; 175:1997–2003*

*Variability in Response to Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Kawasaki Disease.*

*Mallory L. et al. JPEDS, 2016;179:124-3*