



28 giugno 2017

Malattia di Kawasaki: novità nella terapia

Arianna De Matteis, Roberta Romano,
Michele Iafusco, Dino Nocerino

ASA in fase acuta: solo a dose antiaggregante?

L'utilizzo dell'acido acetilsalicilico (ASA) a dosi anti-infiammatorie (80-100 mg/kg/die negli USA, 30-50 mg/kg/die in Giappone ed Europa Occidentale) è raccomandato dalle Linee Guida sulla malattia di Kawasaki, anche se le evidenze sono poche (*LG italiane: Livello di prova III - prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi*). Un unico studio del 1985 ⁽¹⁾ ha valutato l'efficacia dell'ASA (80-180 mg/kg/die) non associato alle immunoglobuline endovena (Igev) nel prevenire le complicanze cardiologiche. Non si tratta però di uno studio randomizzato, ed inoltre l'arruolamento veniva effettuato anche su casi identificati tardivamente: nel gruppo controllo, rappresentato da 18 casi non trattati con ASA perché inizialmente non riconosciuti 9/18 avevano dilatazione coronarica, e 7/18 aneurismi (contro 6/36 con dilatazione e 1/36 con aneurismi nel gruppo trattato). Ma proprio lo sviluppo di alterazioni coronariche potrebbe aver portato alla diagnosi di forme che presumibilmente erano incomplete o atipiche e quindi non trattate.

Dopo la pubblicazione delle linee guida 2017 dell'*American Heart Association* (AHA) sulla MK ⁽²⁾, con l'affermazione che **“la somministrazione di dosi moderate (30-50 mg/kg/d) o elevate (80-100 mg/kg) di ASA è ragionevole finché persiste la febbre, anche se non c'è evidenza che riduca l'incidenza delle complicanze coronariche”**, resta perciò ancora aperto il dibattito su quale sia il dosaggio dell'ASA più utile nelle fasi iniziali della malattia.

Diversi studi hanno suggerito che la prevenzione in fase acuta dello sviluppo di aneurismi coronarici dipenda esclusivamente dalle Igev, non avendo evidenziato una reale efficacia preventiva dell'ASA a dose antinfiammatoria ^(3, 4). Un articolo del 2015 suggerisce addirittura un possibile effetto negativo dell'ASA ad alte dosi utilizzato durante la fase acuta della malattia ⁽⁵⁾, che potrebbe dipendere da un'aumentata produzione di TNF- α ⁽⁶⁾ che viene associato alle alterazioni coronariche nella KD.

Uno studio coreano ⁽⁷⁾ che ha arruolato 8456 pazienti con diagnosi di MK ha mostrato nel gruppo di pazienti trattati con ASA a dosi anti-infiammatorie medio-alte durante la fase acuta (30 mg/Kg/die) un minor numero di pazienti

apparentemente non responsivi, ma una maggiore prevalenza di aneurismi coronarici (24,8%) rispetto al gruppo trattato con dosi antiaggreganti (3-5 mg/kg, 18,3%), suggerendo perciò che l'ASA a dosi anti-infiammatoria nella fase iniziale della malattia non abbia un ruolo protettivo verso lo sviluppo degli aneurismi coronarici

Analoghi risultati sono stati ottenuti da uno studio retrospettivo multicentrico non randomizzato condotto in Canada, che ha arruolato 1213 bambini tra i 0 e i 10 anni con diagnosi di MK trattata con Igev entro i primi 10 giorni di febbre, confrontando l'efficacia dell'ASA somministrato a dosi basse (< 10 mg/kg/die) o alte (>10/mg/Kg/die) durante la fase acuta della malattia nel prevenire le complicanze coronariche e la persistenza di febbre ⁽⁸⁾. Anche in questo caso è stato osservato che, in associazione alle Igev in fase acuta, l'ASA a basse dosi ha la stessa efficacia dell'ASA ad alte dosi nella prevenzione delle complicanze coronariche.

Sembra perciò possibile che per la prevenzione delle complicanze cardiologiche la somministrazione già in fase acuta di una dose antiaggregante di ASA pari a 3-5 mg/Kg/die (in associazione con Igev) possa essere equivalente o addirittura più efficace di una dose antiinfiammatoria.

I non responders: è possibile una loro identificazione precoce?

Benché il trattamento in acuto con Igev e ASA ad alte dosi si sia dimostrato efficace nella maggior parte dei casi, vi è un 15%-25% di soggetti resistenti alla terapia e quindi più a rischio di sviluppare complicanze coronariche.

Precedenti studi hanno individuato differenti parametri di laboratorio predittivi di resistenza al trattamento con Igev: sono state elaborate scale di valutazione di rischio ⁽⁹⁻¹²⁾ su pazienti provenienti da differenti etnie (tabella 1) con l'obiettivo di predire il rischio di mancata risposta.

Un recente studio cinese ⁽¹³⁾ su 1569 bambini con diagnosi di MK ha individuato le caratteristiche dei pazienti non responsivi alla terapia (febbre persistente 48 ore dopo Igev oppure ripresa della febbre entro 7 giorni dal trattamento associata alla presenza di altre manifestazioni cliniche di MK) e confrontato l'efficacia dei diversi scores nel predire il rischio di mancata risposta. Confrontando le caratteristiche cliniche si è osservato come i soggetti non responsivi abbiano più frequentemente rash cutaneo e valori più elevati di LDH rispetto ai pazienti responsivi.

Tabella 1. Modificata da Song et al., JPEDS 2017. Score utilizzati nella MK per predire il rischio di resistenza alla terapia di prima linea

Score	Nazione	Sensibilità	Specificità	Fattori di rischio	Punteggio	Rischio predittivo
Egami	Giappone	78%	76%	Età < 6 mesi	1	Basso (0-2)
				Giorni di malattia < 4	1	
				PCR 8 mg/dL	1	Alto (3)
				ALT 80 IU/L	2	
				PLT < 300 x10 ⁹ /mL	1	
Kobayashi	Giappone	86%	68%	Età < 12 mesi	1	Basso (0-3)
				Giorni di malattia < 4	2	
				PCR > 10 mg/dL	1	Alto (4)
				AST > 100 IU/L	2	
				PLT < 300 x10 ⁹ /mL	1	
				Na 133 mm/L	2	
				Neutrofili % 80	2	
San Diego	USA	73.3%	61.9%	Giorni di malattia < 4	1	Basso (0-1)
				GGT 60 IU/L	1	
				zHgb -2	1	Alto (2)
				% bande 20	2	
Formosa	Taiwan	86.2%	81.3%	Linfoadenopatia	1	Basso (0-2)
				% Neutrofili 60	2	
				Albumina < 3.5 g/dL	1	Alto (3)

Le diverse scale hanno dimostrato differenti capacità predittive: ad esempio quelli di Egami e Kobayashi hanno bassa sensibilità e alta specificità, quello di San Diego alta sensibilità (93%) ma specificità molto bassa (3%), mentre quello di Formosa bassa sensibilità e specificità (< 50%).

Le differenze nella capacità degli scores di predire il rischio di sviluppo di resistenza al trattamento sono determinate soprattutto dalle differenti etnie delle popolazioni su cui sono stati condotti gli studi e dall'inclusione di soli criteri clinici e laboratoristici.

Nuovi approcci terapeutici

Benché con la terapia di prima linea (Igev+ASA) la percentuale di complicanze coronariche si sia ridotta, vi è un 4% dei soggetti trattati che sviluppa aneurismi. Per tale motivo sono stati sviluppati nuovi approcci terapeutici ⁽¹⁴⁾:

- In soggetti ad alto rischio di complicanze l'utilizzo di cortisone in aggiunta alla terapia di prima linea ha mostrato miglioramenti nell'outcome coronarico (prednisone 2 mg/kg/die per <3 giorni seguito da una progressiva riduzione in 2 settimane) riduce l'infiammazione e riduce l'incidenza di aneurismi coronarici ⁽¹⁵⁾.
- Le nuove scoperte riguardo la fisiopatologia della MK hanno suggerito un ruolo più specifico per inibitori della calcineurina (ciclosporina), anti-TNF (infiximab, etanercept) e anti-IL-1 (anakinra, canakinumab) ⁽¹⁴⁾
- Uno studio randomizzato su 196 pazienti, 98 dei quali trattati con infiximab, ha dimostrato che il farmaco non riduce la resistenza al trattamento ma riduce la durata della febbre, alcuni markers di infiammazione lo Z score della coronaria discendente sinistra e la percentuale di reazioni alle Iveg ⁽¹⁶⁾.

- L'anakinra, un inibitore dell'IL1 si è dimostrata efficace in un modello murino nel prevenire lo sviluppo di alterazioni coronariche. Uno studio di tollerabilità ed efficacia è in corso ⁽¹⁷⁾. Un bambino con malattia di Kawasaki non responsiva ad IVIG e steroidi ha risposto efficacemente al trattamento con anakinra 2 mg/kg s.c per 14 giorni ⁽¹⁸⁾

Bibliografia

1. Koren G et al. Probable efficacy of high-dose salicylates in reducing coronary involvement in Kawasaki disease. *JAMA*. 1985 Aug 9;254(6):767-9
[Leggi](#)
2. McCrindle BW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999
[Leggi FREE](#)
3. Terai M et al. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997 Dec;131(6):888-93
[Leggi](#)
4. Kuo HC et al. High-Dose Aspirin is Associated with Anemia and Does Not Confer Benefit to Disease Outcomes in Kawasaki Disease. *PLoS One*. 2015 Dec 10;10(12):e0144603
[Leggi](#)
5. Nakada T. Effects of anti-inflammatory drugs on intravenous immunoglobulin therapy in the acute phase of Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2015 Feb;36(2):335-9
[Leggi](#)
6. Lau AC, Duong TT, Ito S, Yeung RS. Intravenous immunoglobulin and salicylate differentially modulate pathogenic processes leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease. *Arthritis Rheum* 2009;60:2131-41. [Leggi](#)
7. Kim GB et al. Medium- or Higher-Dose Acetylsalicylic Acid for Acute Kawasaki Disease and Patient Outcomes. *J Pediatr*. 2017 May; 184:125-129.e1
[Leggi](#)
8. Dallaire F et al. Aspirin Dose and Prevention of Coronary Abnormalities in Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2017 May 2
[Leggi](#)
9. Tremoulet AH et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008 Jul;153(1):117-21
[Leggi](#)
10. Kobayashi T et al. RAISE study group investigators. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012 Apr 28;379(9826):1613-20
[Leggi](#)
11. Egami K et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006 Aug;149(2):237-40.
[Leggi](#)
12. Lin MT et al. Risk factors and derived Formosa score for intravenous immunoglobulin unresponsiveness in Taiwanese children with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc*. 2016 May;115(5):350-5
[Leggi](#)
13. Song R et al. Efficacy of Four Scoring Systems in Predicting Intravenous Immunoglobulin Resistance in Children with Kawasaki Disease in a Children's Hospital in Beijing, North China. *J Pediatr*. 2017 May;184:120-124
[Leggi](#)
14. Dhanrajani A, Yeung RSM. Revisiting the role of steroids and aspirin in the management of acute Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jun 28
[Leggi](#)
15. McCrindle BW et al. Acute Treatment for Kawasaki Disease: Challenges for Current and Future Therapies. *J Pediatr*. 2017 May;184:7-10
[Leggi](#)

16. Tremoulet AH et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 May 17;383(9930):1731-8. [Leggi](#)
17. Tremoulet AH. Rationale and study design for a phase I/IIa trial of anakinra in children with Kawasaki disease and early coronary artery abnormalities (the ANAKID trial). *Contemp Clin Trials*. 2016 May;48:70-5 [Leggi](#)
18. Sánchez-Manubens J et al. A child with resistant Kawasaki disease successfully treated with anakinra: a case report. *BMC Pediatr*. 2017 Apr 8;17(1):102 [Leggi](#)