



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Malattia di Kawasaki:

aspetti clinici e laboratoristici in una coorte di pazienti

Relatore:

Prof.ssa Rita Consolini

Candidato:

Tommaso Riccioni

Anno Accademico 2014/2015

INDICE

RIASSUNTO ANALITICO.....	3
CAPITOLO 1: INTRODUZIONE.....	5
1.1 MALATTIA DI KAWASAKI.....	6
1.2 STORIA.....	6
1.3 EPIDEMIOLOGIA.....	7
1.4 EZIOPATOGENESI.....	9
1.5 CLINICA E DIAGNOSI.....	13
1.5.1 Caratteristiche cliniche.....	13
1.5.2 Criteri diagnostici.....	20
1.5.3 Esami di laboratorio.....	22
1.5.4 Esami strumentali.....	24
1.6 TRATTAMENTO.....	26
1.7 FOLLOW UP.....	28
1.8 PROGNOSI.....	30
1.9 VASCULITI.....	32
1.9.1 Classificazione.....	32
1.9.2 Nomenclatura.....	34
1.9.3 Epidemiologia.....	35
1.9.4 Eziologia.....	36
1.9.5 Patogenesi.....	39
1.9.6 Clinica e diagnosi.....	40
1.9.7 Prognosi.....	46
1.9.8 Trattamento.....	48
CAPITOLO 2: OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	50
CAPITOLO 3: PAZIENTI E METODI.....	52
3.1 PAZIENTI.....	53
3.2 METODI.....	56

CAPITOLO 4: RISULTATI DELLO STUDIO.....	58
4.1 ASPETTI EPIDEMIOLOGICI.....	59
4.2 ASPETTI CLINICI.....	62
4.3 ASPETTI LABORATORISTICI.....	67
CAPITOLO 5: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	70
BIBLIOGRAFIA.....	77
RINGRAZIAMENTI.....	85

RIASSUNTO ANALITICO

INTRODUZIONE: La malattia di Kawasaki, detta anche sindrome linfonodale mucocutanea, è una vasculite, acuta, multisistemica di origine sconosciuta che colpisce soprattutto bambini piccoli. E' stata descritta per la prima volta oltre quaranta anni fa dal Dottor Tomisaku Kawasaki in Giappone e oggi rappresenta la principale causa di malattie cardiache acquisite nei bambini dei paesi sviluppati dai sei mesi ai cinque anni di età.

SCOPO: Lo scopo della tesi è stato quello di riportare l'esperienza clinica e laboratoristica dell'Unità Operativa di Pediatria del dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Pisa, cercando di individuare gli elementi comuni all'esordio della patologia per poterla diagnosticare e trattare precocemente.

PAZIENTI E METODI: La casistica di pazienti presa in esame in questo lavoro di tesi è costituita da 10 bambini, 7 maschi e 3 femmine, afferenti all'Unità Operativa di Pediatria del dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Pisa : 5 di essi, secondo i più recenti criteri diagnostici, hanno presentato una forma tipica di malattia, mentre gli altri 5 hanno avuto una forma incompleta/atipica. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con altre forme di vasculite o con patologie che entrano in diagnosi differenziale con la malattia di Kawasaki: fra queste ricordiamo le malattie infettive (scarlattina, infezioni da adenovirus, infezioni da CMV, sindrome da shock tossico) e patologie non infettive (sarcoidosi, artrite idiopatica giovanile, reazioni di ipersensibilità ai farmaci).

Per la valutazione dei pazienti coinvolti nello studio sono stati utilizzati i seguenti metodi: nefelometria, valutazione di VES e PCR.

RISULTATI: I pazienti del nostro studio hanno avuto un'età media di esordio della malattia di 3 anni e 4 mesi con una concentrazione dei casi a fine estate e mesi autunnali. L'età di esordio dei casi incompleti è risultata

più bassa di quelli classici . La durata media della febbre è stata di 8 giorni e in tutti i casi abbiamo riscontrato almeno un'alterazione di labbra e cavità orale-faringe, mentre la linfadenopatia laterocervicale è stato il segno meno frequente. In tutti i pazienti abbiamo riscontrato un rialzo degli indici di flogosi all'esordio, nella maggior parte dei casi accompagnato da leucocitosi neutrofila e seguito da piastrinosi dopo 7-10 gg. Da segnalare anche il rialzo delle transaminasi nel 30% dei casi. Non ci sono state differenze fra i parametri di laboratorio dei pazienti tipici e incompleti.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI: Lo studio delle caratteristiche epidemiologiche ha confermato che la malattia riguarda quasi esclusivamente bambini sotto i 6 anni con un'età di esordio più bassa per i casi incompleti. La scarsità dei segni clinici classici presenti in questi ultimi rappresenta il maggiore ostacolo a una diagnosi precoce. Per questo occorre avere un alto indice di sospetto di malattia nei bambini piccoli con febbre elevata persistente e gli esami di laboratorio, per quanto non specifici, possono aiutare nell'indirizzare i pazienti verso un controllo ecocardiografico e uno stretto follow up. Se curati tempestivamente lo sviluppo di complicanze, principalmente cardiache, è raro e la prognosi della malattia è sostanzialmente benigna.

CAPITOLO 1:
INTRODUZIONE

1.1 MALATTIA DI KAWASAKI

La malattia di Kawasaki, detta anche sindrome linfonodale mucocutanea, è una vasculite, acuta, multisistemica di origine sconosciuta che colpisce soprattutto bambini piccoli. E' stata descritta per la prima volta oltre quaranta anni fa dal Dottor Tomisaku Kawasaki in Giappone,¹ e oggi rappresenta la principale causa di malattie cardiache acquisite nei bambini dei paesi sviluppati dai sei mesi ai cinque anni di età.²

1.2 STORIA

Il dottor Tomisaku Kawasaki osservò il primo caso di quella che oggi è conosciuta con il nome di malattia di Kawasaki nel gennaio 1961. Era un bambino di 4 anni e 3 mesi presentatosi in ospedale con febbre alta che durava da due settimane, iperemia congiuntivale bilaterale, labbra sanguinanti secche e fissurate, eritema diffuso della mucosa orale, lingua "a fragola", linfadenopatia laterocervicale sinistra e in seguito anche destra, eritema polimorfo su tutto il corpo ed edema duro di mani e piedi. Dopo 10-14 giorni cominciava la desquamazione membranosa di mani e piedi. Il dottor Kawasaki presentò il caso al dipartimento pediatrico e i suoi colleghi gli suggerirono che si potesse trattare di una febbre scarlattiniforme atipica o di una forma modesta di sindrome di Stevens-Johnson, ma lui non essendo d'accordo, alla dimissione scrisse sul referto: "diagnosi sconosciuta".

Il secondo caso fu un bambino di due anni che si presentò nel febbraio del 1962. Il dottore riconobbe subito i sintomi così caratteristici e si convinse che non esisteva nulla di simile nella letteratura medica fino ad allora. Da quel momento, fino alla fine del 1966, incontrò altri 50 casi simili che riportò nel suo articolo intitolato: "Acute febrile mucocutaneous lymphnode syndrome: clinical observation of 50 cases", pubblicato nella rivista "Japanese Journal of Allergy" nel 1967. Il primo studio a livello nazionale fu condotto in Giappone nel 1970 dove si individuò la correlazione fra malattia e alcuni casi di morte sospetta; infatti furono

effettuate autopsie che rivelarono la presenza di aneurismi coronarici con trombi e questo cambiò l'opinione che la patologia avesse prognosi favorevole. Soltanto nel 1976 però fu introdotta l'ecocardiografia bidimensionale come tecnica di pratica comune nella gestione della malattia.³

Molti progressi sono stati fatti fino ad oggi, sia nel campo della diagnostica, con i sempre più aggiornati criteri clinici e laboratoristici, sia nel campo della terapia, con i nuovi farmaci biologici che si stanno affiancando alle terapie standard.

1.3 EPIDEMIOLOGIA

La malattia di Kawasaki è la seconda vasculite più comune dell'infanzia (la porpora di Schonlein-Henoch è la prima) ed è la più comune causa di malattia cardiaca acquisita nei bambini dei paesi sviluppati.⁴ La malattia di Kawasaki è presente in tutti i gruppi etnici e razziali, con un rapporto maschi-femmine di 1,5 : 1, ma è marcatamente più diffusa in Giappone e nei bambini di origine giapponese con un'incidenza stimata di 138/100.000 bambini di età inferiore a 5 anni. Negli Stati Uniti e nel Regno Unito l'incidenza si attesta rispettivamente su 17,1 e 8,1 casi ogni 100.000 bambini.⁵⁻⁷

I bambini di età compresa fra i 6 mesi e i 5 anni sono più a rischio di sviluppare la malattia (l'85% ha meno di 5 anni), con un picco a 18-24 mesi.² Tuttavia l'esordio può avvenire a qualsiasi età, anche se, al di fuori dell'intervallo a più alto rischio, le manifestazioni cliniche sono generalmente sfumate o atipiche con maggior rischio di sviluppare aneurismi coronarici a causa del ritardo diagnostico e terapeutico. Gli aneurismi delle arterie coronarie, o ectasie, si sviluppano in circa il 15-25% dei bambini non trattati e possono causare infarto del miocardio, morte improvvisa e cardiopatia ischemica.⁸

I tassi di recidiva e di ricorrenza familiare della malattia di Kawasaki sono meglio documentati nella letteratura giapponese e sono rispettivamente il 3% e l'1%.^{9,10} Entro un anno dalla comparsa del primo caso in una famiglia, il tasso di insorgenza in un fratello è del 2,1%, con un rischio relativo di dieci volte superiore rispetto alla popolazione giapponese sana; circa il 50% dei secondi casi si sviluppa entro dieci giorni dal primo caso.¹¹ Il rischio che si presenti nei gemelli è del 13%.^{11,12} Il più alto tasso di malattia di Kawasaki nei fratelli e nei gemelli dei casi colpiti suggerisce un possibile ruolo di fattori genetici predisponenti che interagiscano con un agente eziologico o agenti ambientali.¹¹⁻¹⁴ Lo sviluppo di questa patologia in bambini figli di genitori già affetti durante l'infanzia da malattia di Kawasaki, supporta anch'esso il possibile contributo di fattori genetici.⁸

Il tasso di mortalità della malattia in Giappone è dello 0,08%.⁹ Ciò che determina il decesso in pazienti con malattia di Kawasaki è il risultato delle sue possibili conseguenze cardiache.¹⁵ Il picco di mortalità si verifica tra 15 e 45 giorni dopo l'inizio della febbre; in questo arco di tempo una ben consolidata vasculite coronarica si sviluppa in concomitanza con un marcato rialzo piastrinico e uno stato di ipercoagulabilità.¹⁶ Tuttavia, la morte improvvisa per infarto del miocardio può avvenire anche molti anni dopo in soggetti che da bambini avevano avuto aneurismi e stenosi delle arterie coronarie. Molti casi di infarto fatale (e non) in giovani adulti, sono stati attribuiti a malattia di Kawasaki non diagnosticata nell'infanzia ("missed").¹⁷

Per quanto riguarda la stagionalità, negli Stati Uniti la malattia di Kawasaki è più frequente in inverno e nei primi mesi di primavera.

1.4 EZIOPATOGENESI

Ad oggi l'eziologia della malattia di Kawasaki rimane ancora sconosciuta, sebbene le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche suggeriscano una possibile causa infettiva. I maggiori sforzi delle ricerche sono attualmente concentrati su due ipotesi: una implica il ruolo centrale di un superantigene/tossina batterica, l'altra il coinvolgimento di un virus come causa scatenante della malattia.

La teoria dei superantigeni (SAGs), fattori ambientali già responsabili di numerose malattie autoimmuni, è stata per anni la più importante.¹⁸ I SAGs sono una classe di proteine immunostimolanti di origine virale o batterica che hanno la possibilità di attivare grandi frazioni (5-30%) della popolazione di cellule T.^{19,20} Le cellule endoteliali presentano sulla loro superficie il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe 2. Il superantigene, come una tossina batterica, si lega a residui aminoacidici conservati posti al di fuori del solco di legame antigenico sulle molecole MHC di classe 2, determinando la liberazione di citochine proinfiammatorie. La tossina, inoltre, stimola selettivamente le cellule T che esprimono catene $V\beta$ specifiche del recettore delle cellule T.¹⁹ Alcune delle caratteristiche cliniche della malattia di Kawasaki, come il rash cutaneo e la desquamazione periferica, suggeriscono il possibile coinvolgimento di un superantigene, simile a quanto accade nelle malattie ad eziologia tossinfettiva come la sindrome da shock tossico stafilococcica. Lo studio di Abe et al. nel 1992 fu il primo a descrivere l'espansione selettiva dei linfociti T $V\beta 2$ e $V\beta 8.1$ nella malattia di Kawasaki.²¹ Studi successivi si sono concentrati sulla ricerca di batteri del tratto gastrointestinale produttori superantigene come possibili agenti eziologici scatenanti la patologia, ma sono risultati controversi.²²

L'ipotesi più interessante oggi è che la malattia di Kawasaki sia causata da un agente infettivo ubiquitario, probabilmente virale e non ancora identificato, che determini la malattia clinicamente evidente soltanto in

individui geneticamente predisposti, prevalentemente asiatici.² La sua rarità nei primi mesi di vita e negli adulti suggerisce un agente al quale questi ultimi siano immuni e da cui i bambini molto piccoli siano protetti passivamente dagli anticorpi materni. Poiché esistono poche prove di trasmissione da persona a persona, si presuppone che la maggior parte dei bambini infettati sperimenti l'infezione in forma asintomatica e solo una piccola frazione sviluppi le caratteristiche cliniche della malattia.⁸

Gli studi più recenti supportano questa ipotesi, sostenendo che la risposta immunitaria nella malattia di Kawasaki sia oligoclonale (cioè antigene-guidata, simile a una risposta a un antigene convenzionale) piuttosto che policlonale (come si trova tipicamente nelle risposte SAgg-guidate) e le IgA svolgerebbero un ruolo centrale.⁸ Questi studi hanno dimostrato la prevalenza dei linfociti CD8+ e delle plasmacellule IgA nella parete delle arterie infiammate suggerendo una risposta immunitaria adattativa ad un patogeno intracellulare, probabilmente un virus che entri attraverso la mucosa del tratto respiratorio.²³⁻²⁵ L'antigene che guida la risposta immunitaria sembra essere localizzato in corpi inclusi citoplasmatici, consistenti in aggregati di proteine e RNA virale, all'interno dell'epitelio ciliato bronchiale e in un sottoinsieme di macrofagi che si trova nei tessuti acutamente infiammati dei pazienti con malattia di Kawasaki.²⁶ Questo potrebbe indicare il ruolo di un virus a RNA, non precedentemente identificato e con nessuna omologia rispetto ai virus conosciuti, nella eziopatogenesi del Kawasaki.²²

Nella malattia di Kawasaki avvengono numerose perturbazioni del sistema immunitario e sia l'immunità innata (con la liberazione di citochine) che l'immunità adattativa sembrano coinvolte nella patogenesi della malattia (vedi figura 1). I passaggi che portano all'arterite coronarica sono tuttora da chiarire, ma sembrano avere un ruolo chiave le cellule endoteliali, i monociti/macrofagi CD68+, i linfociti CD8+(citotossici) e le plasmacellule oligoclonali IgA.^{23,27} Gli enzimi, fra cui le metalloproteinasi della matrice, che sono capaci di danneggiare l'integrità della parete arteriosa, possono

essere importanti nello sviluppo delle dilatazioni aneurismatiche.²⁸ VEGF, MCAF, TNF α e varie interleuchine (1,6,8,15,17,18) giocano un ruolo importante nel processo vasculitico.⁸ L'espressione aumentata dei recettori Toll-like 2 (TLR2) conferma che l'immunità innata possa essere associata alla patogenesi della malattia di Kawasaki.²⁹

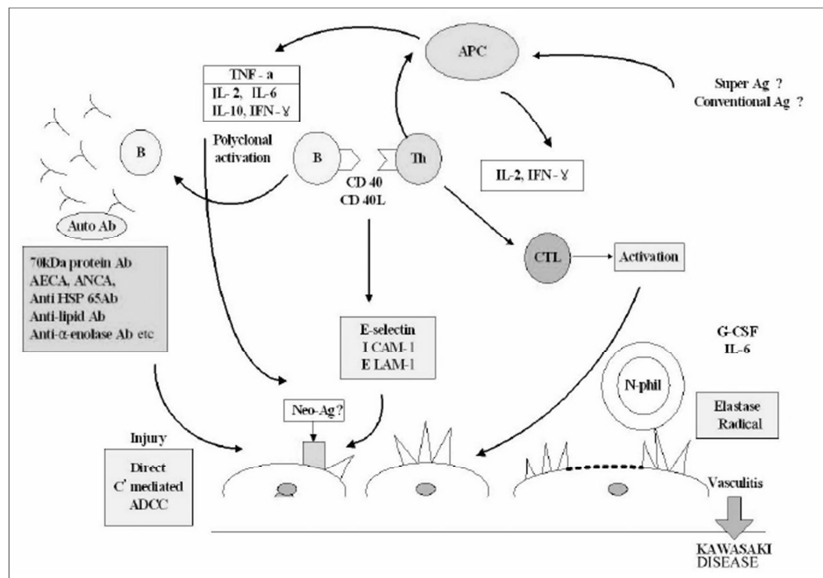


Figura 1: immunopatogenesi²⁹

La prevalenza più alta della malattia nelle popolazioni di origine giapponese ha fatto sempre sospettare un ruolo dei fattori genetici nell'aumentare la probabilità di acquisire il Kawasaki e nella successiva formazione di lesioni coronariche. Molti geni candidati sono stati proposti tuttavia gli studi condotti hanno fallito nel determinare un'associazione genetica definitiva. Recentemente sono stati eseguiti studi di associazione sull'intero genoma che hanno il vantaggio di identificare i geni associati alla malattia senza richiedere la conoscenza preventiva dei meccanismi coinvolti.³⁰ Da questi studi sono stati individuati molti polimorfismi del singolo nucleotide (SNPs) associati all'incremento della suscettibilità di sviluppare il Kawasaki, inclusi ITPKC, ABCC4 e FCGR2A, CD40 e un gene della regione vicina FAM167A-BLK (vedi tabella 1).³¹ Inoltre, altri geni sono stati associati con la non-risposta al trattamento IVIG e il rischio di sviluppare aneurismi coronarici, fra cui CASP3, FCGR3B e geni della via di

segnalazione TGF- β .^{32,33} La più bassa incidenza della malattia di Kawasaki nei paesi del nord Europa rispetto al Giappone sembra dovuta alla maggiore espressione nella popolazione del polimorfismo $\Delta 32$ del recettore delle chemochine 5 (CCR5), che svolgerebbe un ruolo protettivo nei confronti della patologia.³⁴

RUOLO	PRODOTTO DEL GENE
Trasduzione del segnale nei linfociti T	ITPKC(inositolo-trifosfato 3-chinasi c)
Impatto sulla risposta alle immunoglobuline endovena	FcgIIIB
Induce l'attivazione del fattore nucleare kappaB	NOD1
Componente dell'infiammazione, attivato da batteri	NLRP1
Implicati nello sviluppo di lesioni arteriose coronariche	PELI1, VEGFA, ANGPT1, e ANGPT2
Coinvolti nella risposta immunitaria	BLK e CD40
Sconosciuto	CASP3, TGFb pathway genes, NAALADL2, ZFH3, DAB1, e SMAD3

Tabella 1: potenziale ruolo dei prodotti dei geni coinvolti nella malattia di Kawasaki³⁵

1.5 CLINICA E DIAGNOSI

In assenza di uno specifico test diagnostico o di una caratteristica clinica patognomonica, la diagnosi di malattia di Kawasaki si basa essenzialmente su criteri clinici, con gli esami di laboratorio e strumentali che hanno funzione di supporto. Diagnosticare la malattia di Kawasaki è spesso difficile per vari motivi: i segni clinici sono comuni a molte altre malattie e possono comparire in tempi diversi e in modo così fugace da non essere rilevati; inoltre esistono quadri incompleti o atipici che complicano non poco la diagnosi. La diagnosi precoce è però essenziale perché la prognosi della malattia è legata alla precocità del trattamento.

1.5.1 Caratteristiche cliniche

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.³⁶

La febbre si verifica nel 80-90% dei pazienti ed è tipicamente elevata e remittente, con picco di temperatura generalmente $> 39^{\circ}\text{C}$ e in molti casi $> 40^{\circ}\text{C}$; non risponde a farmaci antipiretici e in assenza di una terapia adeguata dura in genere 10-14 giorni con una media di 11, ma può continuare per 3-4 settimane e raramente anche di più (con appropriata terapia invece, si risolve generalmente entro due giorni).^{8,37,38}

L'iperemia congiuntivale bilaterale (vedi figura a) di solito inizia poco dopo l'insorgenza della febbre, nella fase acuta. In genere comporta il coinvolgimento della congiuntiva bulbare (risparmiando il limbus, una zona avascolare intorno all'iride) molto più spesso rispetto alla congiuntiva palpebrale e tarsale; non è associata a essudato, edema congiuntivale o ulcerazioni corneali; e di solito è indolore (vedi figura).⁸ 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.⁸

Le alterazioni delle labbra e della cavità orale-faringe comprendono eritema, secchezza, fissurazioni, desquamazione e sanguinamento delle labbra (vedi figura e), lingua a fragola (vedi figura b) ed eritema con papille fungiformi prominenti, eritema diffuso della mucosa orofaringea, in assenza di vescicole, di ulcerazioni del cavo orale e di essudato.³⁵

L'esantema polimorfo compare di solito entro 5 giorni dall'insorgenza della febbre. L'eruzione può assumere varie forme: la più comune è una eruzione maculo-papulare diffusa non specifica, ma sono stati osservati anche esantemi orticarioidi, rash scarlattiniformi, eritrodermia, eruzioni eritema multiforme-simili, o, raramente, micro eruzioni pustolose; eruzioni vescicolari e bollose non sono state descritte.⁸ L'eruzione di solito è ampia, non pruriginosa né dolente, con il coinvolgimento di tronco e arti (vedi figura c) e forte accentuazione nella regione perineale, dove si può verificare una precoce desquamazione (vedi figura h).³⁵

Le alterazioni delle estremità comprendono, in fase acuta di malattia, eritema palmo-plantare e/o edema duro (vedi figura d), a volte doloroso, delle mani e dei piedi; mentre entro 2-3 settimane dall'esordio della febbre si verifica una desquamazione delle dita (vedi figura f), che solitamente inizia in regione periungueale e che può estendersi alla regione palmo-plantare.⁸ Anche se non fanno parte dei criteri diagnostici, varie anomalie delle unghie si possono verificare nei pazienti con KD ³⁵:

uno-due mesi dopo la comparsa della febbre, ad esempio, possono comparire le linee di Beau: solchi trasversali profondi a livello delle unghie.⁸

La Consensus Conference EULAR/PRES ha recentemente proposto di modificare il criterio di “anomalie delle estremità” in “anomalie delle estremità o dell’area perineale”.³⁹

La linfadenopatia laterocervicale è la meno comune delle principali caratteristiche cliniche (50-60% dei pazienti).³⁵ Generalmente è unilaterale, confinata al triangolo cervicale anteriore, con uno o più linfonodi di diametro > 1,5 cm.⁸ Gli studi di imaging mostrano frequentemente linfonodi multipli ingranditi senza suppurazione.⁴⁰ I linfonodi sono spesso fissi, non fluttuanti, di consistenza parenchimatosa, senza segni di colliquazione e ricoperti da cute integra, non eritematosa (importante fare diagnosi differenziale con l’adenite batterica).⁸

Nella malattia di Kawasaki però, possono essere presenti anche altre manifestazioni cliniche non tipiche (non facenti parte dei criteri diagnostici classici), come descritto nella tabella 2.

<p>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)</p> <p>Vascolari: fenomeno di Raynaud, gangrena periferica</p> <p>Articolari: artralgia, artrite</p> <p>Sistema Nervoso: irritabilità, meningite asettica, ipoacusia neurosensoriale, paresi facciale periferica unilaterale transitoria</p> <p>Gastrointestinali: diarrea, vomito, dolori addominali, addome acuto, interessamento epatico, idrope acuta della colecisti</p> <p>Urinari: piuria sterile, uretriti, tumefazione testicolare</p> <p>Cutanei: eritema e tumefazione nel pregresso sito di inoculo del vaccino BCG, linee di Beau</p> <p>Respiratori: tosse, rinorrea, noduli ed infiltrati polmonari</p>
--

Tabella 2: altre manifestazioni cliniche nella malattia di Kawasaki⁴¹

Le manifestazioni cardiovascolari possono essere importanti durante la fase acuta della malattia (in questa fase, pericardio, miocardio, endocardio, valvole e arterie coronarie possono essere coinvolti) e rappresentano la prima causa di morbilità e mortalità a lungo termine.⁸

Si possono osservare anche manifestazioni non cardiache. Artriti e artralgie possono verificarsi durante la prima settimana andando a coinvolgere multiple articolazioni, incluse le piccole articolazioni interfalangee; invece, se si sviluppano dopo il 10 giorno, è più probabile che siano coinvolte le grandi articolazioni portanti, tipo quelle di anca e ginocchio.⁸

I bambini affetti da Kawasaki sono di solito più irritabili rispetto ai bambini con altre malattie febbrili. La transitoria paralisi unilaterale del nervo faciale periferico è rara, mentre la transitoria ipoacusia neurosensoriale per le alte frequenze (da 20 a 35 dB) è più probabile^{42,43}. Sintomi gastrointestinali si verificano in circa un terzo dei pazienti, ma raramente il Kawasaki può presentarsi come un addome acuto chirurgico.⁴⁴ Idrope della colecisti e ittero possono verificarsi e sono diagnosticabili tramite eco-addome.⁴⁵ L'eritema e l'indurimento nel sito di una precedente vaccinazione con bacillo Calmette-Guérin (BCG) è comune in Giappone, dove il BCG è ampiamente utilizzato (vedi figura g).⁴⁶ Raramente si trovano gonfiore testicolare, noduli e infiltrati polmonari, versamento pleurico e sindrome emofagocitica.⁴⁷⁻⁴⁹



Fig a: congiuntivite bilaterale²⁹



Fig b: lingua a fragola²⁹



Fig c: rash polimorfo



Fig d: edema alle mani²⁹



Fig e: labbra secche e fissurate³⁵



Fig f: desquamazione periungueale²⁹



Fig g : reazione al sito di inoculo del **Fig h**:eritema e desquamazione perineale²⁹

Bacillo di Calmette-Guarin²⁹

Nel *decorso clinico* della malattia di Kawasaki si distinguono tre fasi: acuta, subacuta e convalescenza (vedi figura 2).

- *fase acuta* (1-2 settimane): con presenza di febbre e degli altri segni acuti della malattia;
- *fase subacuta* (fino alla 4^a settimana): ha inizio dopo la risoluzione della febbre e degli altri segni acuti; si associa a desquamazione, trombocitosi, sviluppo di aneurismi coronarici (è la fase a più alto rischio di morte improvvisa);
- *fase di convalescenza* (circa 6-8 settimane dopo l'insorgenza della malattia): inizia alla scomparsa di tutti i segni clinici di malattia e dura fino alla normalizzazione degli indici infiammatori.³⁵

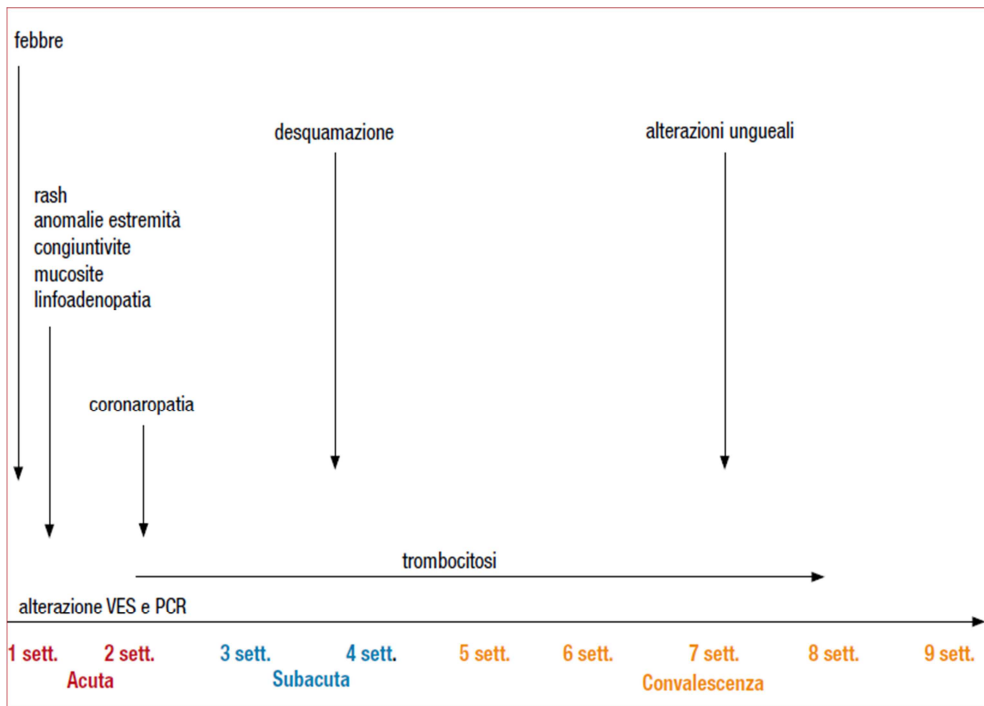


Figura 2: decorso clinico della malattia⁴¹

1.5.2 Criteri diagnostici

Secondo le linee guida italiane si può porre diagnosi di *malattia di Kawasaki classica* in questi tre 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.³⁶

Il problema diagnostico si pone quando un bambino in associazione alla febbre non presenta tutti i criteri clinici diagnostici (*MK incompleta*). In questo caso si può porre diagnosi di malattia di Kawasaki se:

- 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.⁴¹

Tale forma di MK è più frequente nei bambini al di sotto dei 12 mesi e sopra i 5 anni e dovrebbe, pertanto, essere sospettata in ogni lattante di età < 6 mesi con febbre da più di 5 giorni e infiammazione sistemica documentata (senza una causa spiegabile), a causa dell'alto rischio di sviluppo di aneurismi coronarici.⁵⁰

Se, invece, il bambino ha la febbre caratteristica, ma all'esordio non ha un criterio clinico tipico, si pone diagnosi di *malattia di Kawasaki atipica* con:

- febbre ≥ 5 giorni associata ad altre manifestazioni cliniche con anomalie ecocardiografiche delle arterie coronarie.⁴¹

L'American Academy of Pediatrics ha ideato un algoritmo diagnostico-terapeutico per supportare la decisione di trattamento in bambini con

critéri diagnostici non sufficienti, basato su dati di laboratorio e rilievi ecocardiografici (vedi figura 3).⁸

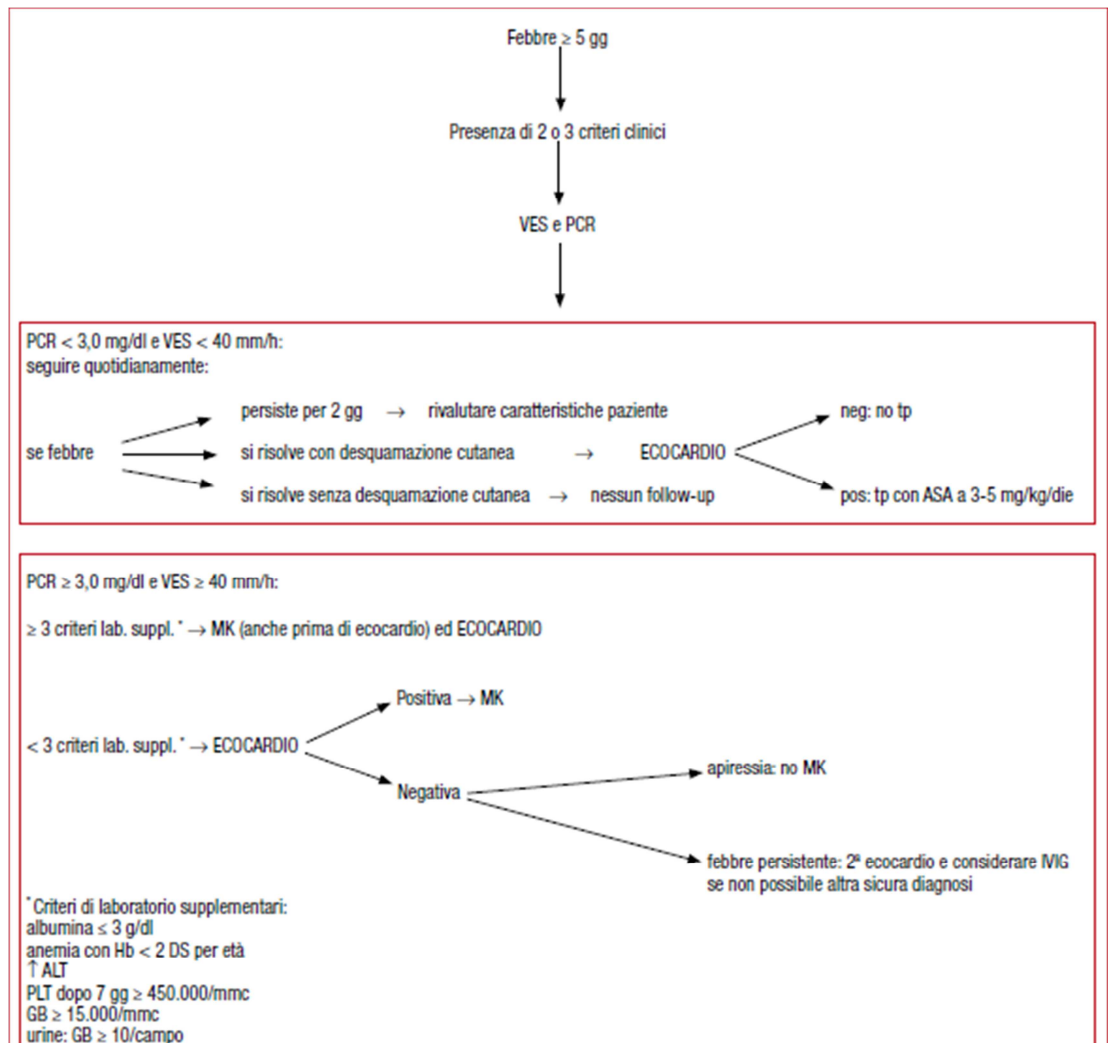


Figura 3: algoritmo diagnostico-terapeutico per la diagnosi di malattia incompleta/atipica⁴¹

La *diagnosi differenziale* deve essere posta principalmente con malattie virali come l'infezione acuta da adenovirus (mediante ricerca del DNA nel sangue con PCR) o con le infezioni batteriche da streptococco o stafilococco.³⁶Nella tabella 3 sono elencate le più comuni patologie che entrano in diagnosi differenziale con la MK.

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
Staphylococcal scalded skin syndrome, linfadenite laterocervicale batterica	Panarterite nodosa
Bartonellosi	Sarcoidosi
Rickettiosi	Acrodinia da intossicazione da mercurio
Tularemia	
Leptosirosi	

Tabella 3: patologie con cui fare diagnosi differenziale³⁶

1.5.3 Esami di laboratorio

Gli *esami di laboratorio* servono solamente per rafforzare la diagnosi di malattia di Kawasaki. I principali dati di laboratorio sono riassunti nella tabella 4. La leucocitosi è tipica durante la fase acuta della malattia, con prevalenza di granulociti neutrofili maturi e immaturi, mentre la leucopenia è rara; approssimativamente il 50% dei pazienti ha più di 15000 globuli bianchi.⁵¹ L'anemia emolitica si può sviluppare ed è spesso correlata all'infusione di immunoglobuline endovena.⁵² Il rialzo delle proteine di fase acuta, come VES e PCR, è pressoché costante nella malattia di Kawasaki, anche se ci può essere discrepanza nel grado di elevazione, perciò è sempre importante misurarle entrambe; di solito tornano a livelli normali dopo 6-10 settimane dall'esordio.^{8,53}

Una caratteristica tipica della fase più tardiva di malattia è la trombocitosi, con un numero di piastrine che può oscillare da 500.000 a più di un milione.⁵¹ La trombocitosi raramente è presente nella prima settimana di

malattia e di solito appare nella seconda, con picco nella terza settimana e ritorno graduale alla normalità in 4-8 settimane nei casi non complicati.⁸ La trombocitopenia è rara nella fase acuta e può essere un segno di CID.⁸ Un numero basso di piastrine all'esordio di malattia è un fattore di rischio per lo sviluppo di aneurismi coronarici.⁸

I lipidi plasmatici sono marcatamente alterati nella fase acuta della malattia di Kawasaki, con diminuzione dei livelli di colesterolo, HDL e apolipoproteina A1.⁵⁴⁻⁵⁷ Un lieve o moderato rialzo delle transaminasi si verifica in meno del 40% dei pazienti e una lieve iperbilirubinemia in circa il 10%.⁵⁸ La γ GT è elevata in circa il 67% dei pazienti.⁵⁹

L'ipoalbuminemia è comune ed è associata con una fase acuta più prolungata e grave.⁸

EMOCROMO	GB GR PLT	↑, soprattutto PMN ↓ raramente ↓ con MCV normale ↑, tipic. II e III settimana, normalizzazione in 4-8 settimane; se ↓ indica CID
INDICI DI 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 glicorrachia e proteinorrachia) purulento ma sterile GB 125.000-300.000/mmc, normale glucosio

Tabella 4: alterazioni dei parametri di laboratorio nella malattia di Kawasaki⁴¹

1.5.4 Esami strumentali

Fra gli *esami strumentali* l'Ecocardiografia Bidimensionale e Color Doppler è la modalità di imaging ideale per la valutazione cardiaca, poiché è semplice, non invasiva e ripetibile, con alta sensibilità e specificità per i tratti prossimali delle arterie coronarie; è l'esame fondamentale per la diagnosi delle complicanze maggiori delle arterie coronarie nella MK, in particolare nelle fasi iniziali della malattia.⁸L'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, tipici delle fasi acute. L'ecocardiogramma deve essere fatto al momento del ricovero, ripetuto in tutti i pazienti con diagnosi di MK dopo 2 settimane, dopo 4 e 8 settimane dall'inizio della malattia nei casi non complicati, perché le alterazioni coronariche possono anche manifestarsi nelle settimane successive alla diagnosi. I criteri adottati per il riconoscimento delle lesioni coronariche nella MK si fondano tuttora su quelli definiti dal Ministero della Salute del Giappone (Japan Kawasaki Disease Committee by Japanese Ministry of Health), che definiscono anomale le coronarie con le seguenti caratteristiche:

- diametro interno del lume coronarico >3 mm per bambini <4 anni o >4 mm per bambini >5
- anni;
- diametro di un vaso coronarico >1,5 volte il diametro di un segmento adiacente;
- evidenti irregolarità del lume coronarico.⁴¹

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 corporea.⁶⁰Quindi, 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 (Figura) od equazioni.⁸Tale misurazione non va effettuata vicino agli osti coronarici né a livello delle biforcazioni dei vasi coronarici. Per i tratti prossimali dell'arteria coronaria destra e discendente anteriore e per il tronco comune il diametro interno coronario all'ecocardio sarà:

- normale se z-score <2,5;
- dilatato se z-score \geq 2,5 ma <4;
- ectasico o aneurismatico se z-score >4.³⁶

La spiccata luminosità perivasale o l'assenza della fisiologica progressiva riduzione del calibro del vaso coronario hanno un valore aneddótico orientativo, ma non sono quantizzabili in termini di significato.³⁶ La presenza di aneurismi delle arterie coronarie rende necessaria l'esplorazione degli altri distretti tramite ecografia.³⁶ Il cateterismo cardiaco con angiografia trova indicazione solo in fase di follow up nelle classi di rischio cardiovascolare elevato.³⁶ Altri esami come la TC multistrato o la RM possono essere eseguiti a discrezione dello specialista cardiologo in fase di follow up, ma non sono necessari.

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 Ig e.v. ed altre terapie antinfiammatorie, per l'esecuzione dell'ecocardiogramma, per l'educazione dei familiari);
- nei pazienti con complicanze quali la trombosi coronaria: per l'appropriata terapia, in quanto la trombosi può causare ischemia miocardica o infarto.⁶¹

1.6 TRATTAMENTO

Fase acuta

Le Ig e.v. hanno un effetto antinfiammatorio, in quanto modulano la produzione delle citochine, neutralizzano superantigeni batterici o altri agenti eziologici, aumentano l'attività dei linfociti T-suppressors, inibiscono la sintesi anticorpale e forniscono anticorpi anti-idiotipo.⁸

La terapia deve essere iniziata nei primi 10 giorni (preferibilmente entro i primi 7 giorni) e la dose raccomandata è 2 g/kg in unica somministrazione che va eseguita in 12 ore, in assenza di insufficienza cardiaca, ed in 16-24 ore in caso contrario.⁶¹Tale schema terapeutico si è dimostrato più efficace rispetto ad altri nel ridurre di 5 volte l'incidenza di aneurismi coronarici e la durata della febbre.⁶²Se la diagnosi è posta dopo il 10° giorno, al fine di limitare comunque le lesioni coronariche, le Ig e.v. devono essere somministrate in pazienti:

- con febbre persistente;
oppure
- pazienti sfebbrati e con aneurismi e persistenza di elevati livelli di VES e PCR.^{8,63}

Le vaccinazioni con virus vivi attenuati (morbillo, rosolia, parotite e varicella) devono essere posticipate di 11 mesi dopo la somministrazione di Ig e.v.³⁶

L'ASA (acido acetilsalicilico) è utilizzato nella fase acuta a dosi elevate per la sua attività antinfiammatoria e nella fase di convalescenza a basse dosi come antiaggregante. Il suo impiego non riduce lo sviluppo di anomalie coronariche.⁶⁴⁻⁶⁶Nella fase acuta della malattia, per il maggiore effetto antinfiammatorio, l'ASA deve essere somministrato alla dose di 80-100 mg/kg/die in quattro somministrazioni e la durata di tale trattamento è

variabile: in molti centri viene eseguita fino a quando il bambino è apiretico da 48-72 ore.⁸Dopo la sospensione dell'aspirina ad alto dosaggio, s'inizia la somministrazione a basse dosi (3-5 mg/kg/die) a scopo antiaggregante; nei pazienti senza alterazioni coronariche questa verrà effettuata per 6-8 settimane dall'esordio.⁸Nei bambini che sviluppano coronaropatie, ASA a 3-5 mg/kg/die viene proseguita per un periodo indefinito.⁸

L'uso degli *steroidi* in fase acuta è controverso, invece trova indicazione nel trattamento dei non responder alle immunoglobuline.³⁶

Per *mancata risposta alla terapia iniziale* con Ig e.v. si intende: febbre persistente o ripresa febbrile (> 38°C con misurazione ascellare o rettale) dopo 36 ore dalla fine della somministrazione delle Ig e.v.; questo generalmente riguarda circa il 10% dei pazienti.⁸ Esistono dei fattori di rischio per la non risposta alle Ig e.v, fra questi ricordiamo: sesso maschile, età sotto i 12 mesi, trombocitopenia, albumina bassa, emoglobina bassa, persistente rialzo della proteina c reattiva dopo la prima infusione.⁶⁷ In questi casi molti esperti raccomandano una seconda dose di Ig e.v. (sempre 2g/kg in un'unica somministrazione) a partire da 48 ore dopo il termine della prima infusione, sempre con il fine di ridurre le lesioni coronariche.⁶⁸ Tale trattamento, secondo alcuni autori, dovrebbe essere anticipato e considerato già al termine delle 24 ore successive alla prima infusione di Ig e.v..⁶⁹

Nei bambini in cui più di 2 infusioni di Ig e.v. siano state inefficaci nel diminuire la febbre e l'infiammazione acuta, si può somministrare un terzo bolo o 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.⁸Esistono numerose altre terapie aggiuntive per i casi refrattari alle terapie standard: plasmateresi, Unilastatin (inibitore dell'elastasi dei neutrofili di origine umana purificato da urine umane), Abciximab (inibitore del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa), agenti citotossici

(ciclofosfamide).^{70,71} La loro efficacia è ancora controversa. 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.^{72,73}

Trattamento della patologia coronarica

Il trattamento in caso di patologia coronarica prevede sempre l'utilizzo di ASA a basse dosi anche in associazione ad altri anticoagulanti/antiaggreganti in base alla gravità e all'estensione dell'interessamento coronarico.³⁶

1.7 FOLLOW UP

Nei pazienti all'esordio di malattia è indicata l'ospedalizzazione per poter eseguire un attento monitoraggio clinico, degli esami ematici e strumentali. 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.³⁶ 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.³⁶ La valutazione cardiologica al secondo mese permette di suddividere i pazienti a seconda della compromissione cardiovascolare, in classi di rischio coronarico con relativo follow-up.³⁶ Questa stratificazione in classi di rischio, stabilita dall'American Heart Association, permette di gestire in modo standardizzato il paziente a lungo termine⁸(vedi tabelle 5 e 6). Da segnalare che la classe di rischio può variare nel tempo e che non è possibile escludere complicanze a distanza anche nei pazienti che non abbiano presentato anomalie coronariche nei primi due mesi.

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 SDS) 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 all'angiografia

Tabella 5: classi di rischio cardiovascolare³⁶

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

Tabella 6: follow up e terapia a lungo termine⁴¹

1.8 PROGNOSI

Aneurismi delle arterie coronarie si verificano nel 20-25% dei bambini non trattati.⁷⁴ Anche quando trattati correttamente, il 5% dei bambini sviluppa almeno una transitoria dilatazione di un tratto coronarico e l'1% aneurismi giganti.^{66,75,76} Altre complicanze cardiovascolari della malattia includono: miocardite, pericardite con effusione e valvulite, che si verifica in circa l'1% dei pazienti e coinvolge prevalentemente la valvola mitrale.⁷⁷ Aneurismi si possono verificare anche in altre arterie, più comunemente in sede sottoclaveare, brachiale, ascellare, iliaca, femorale e occasionalmente nell'aorta addominale e nelle arterie renali.⁷⁷

Molti studi hanno tentato di identificare i principali fattori predittivi di sviluppo di aneurismi coronarici.⁷⁸⁻⁸² Fra i principali fattori di rischio vi sono: persistenza della febbre dopo terapia con Ig e.v., emoglobina bassa, bassa concentrazione di albumina, elevato numero di GB, alta concentrazione di PCR, sesso maschile ed età minore di 1 anno (per il ritardo della diagnosi e dell'inizio della terapia).²⁹

Circa il 20% dei pazienti che sviluppa aneurismi coronarici durante la fase acuta di malattia, svilupperà in seguito stenosi.⁸³ L'infarto del miocardio causato da occlusione trombotica di un aneurisma coronarico o da una stenosi è la principale causa di morte nella malattia di Kawasaki.⁸⁴

1.9VASCULITI

Le vasculiti in età pediatrica sono un gruppo di condizioni patologiche complesse ed eterogenee di natura multisistemica che richiedono l'approccio integrato di varie branche specialistiche: reumatologia, dermatologia, cardiologia, nefrologia, neurologia e gastroenterologia.⁸⁵

Si definisce vasculite la presenza di infiammazione e danno a carico della parete dei vasi sanguigni, spesso associata a compromissione del lume vascolare e conseguente ipoperfusione dei tessuti. L'infiltrato infiammatorio è vario e composto principalmente da neutrofili, eosinofili e cellule mononucleate.⁸⁶ La sede e la dimensione dei vasi coinvolti, l'estensione del danno vascolare e la causa sottostante determinano il fenotipo e la gravità della patologia.

Le vasculiti possono essere secondarie a infezioni, tumori, esposizione a farmaci e altre patologie reumatiche come il lupus eritematoso sistemico e la dermatomiosite giovanile.⁸⁵

1.9.1 CLASSIFICAZIONE INTERNAZIONALE DELLE VASCULITI IN ETA' PEDIATRICA

La classificazione delle vasculiti è stata controversa fin dai primi tentativi, cominciati oltre un secolo fa, per lo più a causa di una scarsa conoscenza dei meccanismi patogenetici. Molti dei sistemi di classificazioni attuali si basano su una combinazione di istologia e caratteristiche cliniche. Il comitato di consenso convocato dalla American College of Rheumatology (ACR) nel 1990 ha proposto dei criteri di classificazione basati su dati da pazienti adulti. Questo comitato tuttavia si è limitato a definire le caratteristiche delle vasculiti primitive e ha considerato solo sette tipi di vasculiti. Questi, e il sistema di classificazione proposto da Lie e dalla Chapel Hill consensus conference nel 1994, hanno costituito le basi della classificazione attuale.

Questi sistemi non sono stati pensati per la diagnosi delle vasculiti ma come criteri di ammissione per gli studi di ricerca. Essi omettono importanti forme cliniche di vasculite e sono, in generale, inadeguati per un'applicazione clinica. Il fatto poi che siano stati sviluppati solamente sulla base di dati da pazienti adulti costituisce un notevole impedimento al loro uso in ambito pediatrico.⁸⁷ Infatti bambini e adulti con vasculite differiscono per alcune specifiche sottocategorie e per la frequenza relativa di alcune manifestazioni cliniche: per esempio, mentre la malattia di Kawasaki è molto più frequente nel bambino, l'arterite a cellule giganti e la crioglobulinemia essenziale dell'adulto non si osservano nell'infanzia. Per questi motivi la classificazione dell'adulto non può essere strettamente applicata alle vasculiti del bambino.⁸⁸ Date queste premesse, nella consensus conference tenutasi a Vienna nel 2005, la Pediatric Rheumatology European Society (PReS) e la European League Against Rheumatism (EULAR) svilupparono la prima classificazione specifica per le vasculiti in età pediatrica. Questo sistema di classificazione si basa principalmente sulla grandezza dei vasi colpiti e sulla presenza o assenza di granulomi⁸⁵ (vedi tabella 1). Nella stessa conferenza furono anche proposti specifici criteri di classificazione per le più comuni vasculiti dell'infanzia (fra cui vasculiti da IgA/porpora di Schonlein-Henoch, arterite di Takayasu, poliarterite nodosa e GPA/granulomatosi di Wegener) che furono convalidati e presero la forma finale nel 2008 nella consensus conference di Ankara, alla quale prese parte oltre all'EULAR e PReS anche la Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO).^{89,90} Questa convalida si basò sui dati raccolti dal web di 1398 bambini con diagnosi di vasculite primitiva prima dei 18 anni di età.⁹¹

Grandezza dei vasi colpiti	Sottotipi
Prevalentemente vasi di grande calibro	Arterite di Takayasu
Prevalentemente vasi di medio calibro	Poliarterite nodosa dell' infanzia Poliarterite cutanea Malattia di Kawasaki
Prevalentemente vasi di piccolo calibro	Granulomatose Granulomatosi di Wegener Sindrome di Churg- Strauss Non granulomatose Poliangioite microscopica Porpora di Schonlein-Henoch Vasculite leucocitoclastica cutanea isolata Vasculite urticarioide ipocomplementica
Altre	Malattia di Behcet Vasculiti secondarie a infezioni, tumori, farmaci Vasculiti associate con malattie del tessuto connettivo Vasculite isolata del sistema nervoso centrale Sindrome di Cogan Non classificabili

Tabella 7: EULAR/PReS classificazione delle vasculiti in età pediatrica, adattata da Ozen et al.³⁹

1.9.2 EVOLUZIONE DELLA NOMENCLATURA DELLE VASCULITI

Nel 1994 un gruppo di esperti si radunò alla Chapel Hill consensus conference(CHCC) con l'obiettivo di determinare i nomi e le definizioni delle più comuni vasculiti sistemiche, sforzandosi di utilizzare termini già ampiamente accettati.⁹² La nomenclatura proposta aveva lo scopo di standardizzare la denominazione e le definizioni dei vari sottotipi di vasculiti primitive; infatti il gruppo multidisciplinare di esperti sottolineò che lo scopo non era né di definire la classificazione delle vasculiti né di fornire criteri diagnostici. Dieci vasculiti furono definite usando criteri clinici e istologici, ma proprio questi ultimi costituivano uno dei principali limiti di queste definizioni, non essendo sempre possibile eseguire una biopsia ed essendo il risultato diagnostico molto variabile e dipendente dalla sede del prelievo e dalla fase della malattia.

Nel 2012 la CHCC si è riunita di nuovo per migliorare la nomenclatura del 1994. L'obiettivo era di aggiornare i nomi e le definizioni e di aggiungere categorie di vasculiti precedentemente non incluse (vedi tabella 8).⁹³ L'aggiornamento è avvenuto sulla base di una migliore comprensione delle caratteristiche eziologiche, patogenetiche e cliniche dei vari sottotipi. Il più grande cambiamento della nomenclatura è stato nell'ambito delle vasculiti a predominante interessamento dei piccoli vasi, con un'ulteriore suddivisione di queste in: quelle con scarsità di immunoglobuline nella parete vasale (vasculiti ANCA associate) e quelle con prevalenza di immunoglobuline nella parete vasale (vasculiti dei piccoli vasi da immunocomplessi). Inoltre è stato fatto lo sforzo di inglobare e riconoscere le vasculiti del singolo organo e quelle secondarie con la definizione di "vasculiti associate a malattia sistemica" e "vasculiti associate con probabile eziologia".⁹¹

Abbreviation	Definition	Previous terminology
GPA	Granulomatosis with polyangiitis	Wegener's granulomatosis
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	Churg-Strauss
MPA	Microscopic polyangiitis	
IgA vasculitis	IgA vasculitis	Henoch-Schonlein purpura
Other new terminology and minor modifications		Previous terminology
Anti-GBM disease		Goodpastures disease
Cutaneous arteritis		Cutaneous PAN
Cutaneous leukocytoclastic angiitis		
Hypocomplementemic urticarial vasculitis		

Tabella 8: principali novità di nomenclatura del CHCC 2012⁹¹

1.9.3 EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza annuale delle vasculiti in bambini e adolescenti di età inferiore ai 17 anni è approssimativamente di 53,3 ogni 100.000 abitanti e di queste 23 per 100.000 abitanti sono primitive.⁹⁴ Le vasculiti primitive costituiscono circa il 2-10 % delle patologie pediatriche riscontrate nelle cliniche reumatologiche.⁸⁵ Tra le vasculiti primitive la Porpora di Schonlein-Henoch e la Sindrome di Kawasaki sono le più comuni in età pediatrica, costituendo rispettivamente il 49% e il 23% di tutte le vasculiti riscontrate.⁹⁵ Per quanto riguarda la sindrome di Kawasaki esistono però notevoli differenze a seconda della razza, con una prevalenza riportata di 75-125 casi ogni 100.000 bambini giapponesi e di 9 casi ogni 100.000 bambini caucasici negli USA. L'arterite di Takayasu, le vasculiti ANCA associate e la Panarterite nodosa sono più rare con un'incidenza stimata di uno su un milione di bambini.⁸⁶

1.9.4 EZIOLOGIA

La causa della maggior parte delle vasculiti dell'infanzia è sconosciuta, anche se è probabile che a scatenarle e a determinarne il fenotipo sia una complessa interazione fra fattori genetici e ambientali (come le infezioni).¹⁸

Alcune vasculiti sono la conseguenza di infezioni e dovrebbero sempre essere ricercati microorganismi, in particolare virus, nei pazienti affetti.⁹⁶ Nella recente revisione della nomenclatura (CHCC 2012) uno specifico sottogruppo di vasculiti è stato identificato con il nome di "vasculiti associate a una probabile eziologia" ed include tre infezioni: PAN correlata al HBV, crioglobulinemia associata al HCV e vasculiti correlate alla sifilide. Questa nomenclatura sottolinea il ruolo degli agenti infettivi nello sviluppo delle vasculiti.

Recentemente Koenig ha dimostrato che un ceppo *Burkholderia*-simile è il probabile responsabile dell'arterite a cellule giganti.⁹⁶ Se dovesse essere confermato da altri studi, sarebbe il primo caso documentato di implicazione batterica nello sviluppo di una vasculite.

La poliarterite nodosa è una malattia rara ma la sua incidenza è nettamente più elevata nelle popolazioni con HBV endemico come ad esempio fra gli eschimesi. In Francia, si è assistito a un rapido calo dei casi dal 1989 in poi, con la scoperta e l'introduzione della vaccinazione anti-HBV per i soggetti a rischio e negli ultimi tre anni la PAN-HBV correlata non è stata più documentata.⁹⁶

Il legame fra HCV e crioglobulinemia è stato identificato venti anni fa: HCV non causa solo epatite ma anche manifestazioni extraepatiche fra le quali proprio la crioglobulinemia che è la più frequente vasculite virus correlata. In uno studio di Cacoub et al., su 1614 pazienti HCV positivi, l'1% sviluppò vasculite sistemica.⁹⁷

HIV è uno dei microorganismi associati con l'insorgenza di vasculiti. Le vasculiti associate ad HIV possono colpire vasi di vario calibro e istologicamente assomigliano alla arterite a cellule giganti o vasculite necrotizzante. Tuttavia molti dei pazienti infetti da HIV sviluppano vasculiti dei piccoli vasi.⁹⁸ Il meccanismo patogenetico sottostante non è ancora chiaro; si sospetta si tratti di immunocomplessi ma tutto ciò deve essere ancora dimostrato. Probabilmente coesistono diversi meccanismi distinti: quando i linfociti T CD4+ sono meno di 200 cellule/ml ci possono essere infezioni opportunistiche che causano vasculite o un eccesso di CD8+ potrebbe essere il responsabile.⁹⁹

HSP è più frequente durante l'inverno e la primavera. Questa distribuzione stagionale supporta l'ipotesi che a scatenare la malattia sia un agente infettivo. Lo streptococco beta emolitico di gruppo A in particolare, ma anche lo stafilococco aureo, il virus dell'influenza, parainfluenza, EBV, adenovirus, parvovirus e micoplasma sono stati tutti segnalati come fattori scatenanti HSP.¹⁰⁰

Oltre agli agenti infettivi anche altri fattori ambientali possono essere coinvolti nella eziopatogenesi delle vasculiti in particolare farmaci in soggetti ipersensibili (penicilline, sulfamidici, propiltiouracile).

Numerosi ricercatori hanno studiato il ruolo dei fattori genetici nell'insorgenza delle vasculiti. Sono stati descritti casi familiari di vasculiti come la sindrome di Kawasaki, la poliarterite nodosa, l'arterite di Takayasu, AAV. Risulta chiaro però, da questi studi, che i fattori genetici predisponenti le vasculiti dell'infanzia sono un gruppo molto ampio e complesso con notevoli differenze tra le varie sindromi vasculitiche (vedi tabella). In passato gli studi si sono concentrati sulle vasculiti ANCA associate mentre oggi gran parte delle pubblicazioni riguardano mutazioni e polimorfismi legati alla HSP e alla sindrome di Kawasaki.¹⁸ Di quest'ultima parleremo nella sezione relativa.

Per quanto riguarda la HSP sono stati recentemente descritti numerosi polimorfismi correlati alla suscettibilità, severità e rischio di coinvolgimento renale della patologia. Molti di questi polimorfismi riguardano le citochine o le molecole di adesione cellulare implicate nella modulazione della risposta infiammatoria e dell'attivazione endoteliale.¹⁸

Lyons et al., ha eseguito studi di associazione sull'intero genoma in pazienti con vasculiti ANCA- associate. Da questi studi è risultato che HLA-DP è associato con Anti-PR3 ANCA mentre HLA-DQ con Anti-MPO ANCA: questi marcatori genetici possono fornire un razionale per strategie terapeutiche antigene-specifiche in un futuro prossimo.¹⁰¹

Alcuni geni nella via del recettore dell'interleuchina 17, nella via di segnalazione del recettore delle cellule T e geni espressi sulle cellule di memoria sono correlati ad incrementati tassi di recidiva nei pazienti con vasculiti ANCA-associate.¹⁰² Queste scoperte ci potranno consentire in futuro di identificare i pazienti a prognosi peggiore e di effettuare terapie individualizzate.

1.9.5 PATOGENESI

Nonostante la ampia e continua ricerca, i meccanismi fondamentali alla base della iniziazione e prosecuzione delle vasculiti sistemiche rimangono poco noti. Esistono ad oggi tre principali teorie sulla patogenesi del danno vascolare :

- Meccanismo mediato da immunocomplessi, che attraverso l'attivazione del complemento richiamano i leucociti a livello endoteliale (Iga nella HSP o vasculite crioglobulinemica);
- Meccanismo cellulo-mediato, con le cellule endoteliali che fungono da cellule presentanti l'antigene e attivano i linfociti o alterato reclutamento di leucociti nella parete vasale (macrofagi nella Kawasaki ed eosinofili nella Churg Strauss);
- meccanismo mediato da fattori umorali come anticorpi rivolti contro il citoplasma dei neutrofili (ANCA), (vasculiti ANCA-associate).⁸⁷

1.9.6 CLINICA E DIAGNOSI

I pazienti con vasculite si presentano di solito con sintomi aspecifici. Come regola generale, si dovrebbe sospettare una vasculite quando ci sono manifestazioni multi-organo (vedi tabella 9) in presenza di sintomi costituzionali come: febbre o febricola, malessere generale, perdita di peso, astenia, cefalea, poliartralgia e polimialgia.⁸⁶

Constitutional symptoms	Fevers Weight loss Polyarthralgia Polymyalgia Headache Neck ache Malaise Fatigue Polyarthritis
Organ specific symptoms	
Ear Nose and Throat	Nasal crusting, epistaxis, sinusitis, nasal pain, deafness, Hoarse voice
Chest	Cough, wheeze, haemoptysis, dyspnoea "Antibiotic-resistant" pneumonia
Eye	Pain, redness, visual loss
Gastrointestinal tract	Abdominal pain
Kidneys	Smoky urine or visible haematuria Asymptomatic haematuria and proteinuria
Nervous system	Paresthesiae, numbness, weakness

Tabella 9: sintomi prodromici delle vasculiti¹⁰³

Essenziale è fare una diagnosi tempestiva per iniziare quanto prima la terapia e migliorare la prognosi del paziente. I cinque punti cardine del processo diagnostico sono:

- un fenotipo clinico compatibile;
- esami di laboratorio e strumentali specifici;
- conferma istologica;
- esclusione di patologie imitanti e cause secondarie di vasculite;
- maggior certezza di diagnosi nel tempo.¹⁰³

Se si sospetta una vasculite è di primaria importanza fare anamnesi ed esame obiettivo.

L'anamnesi deve essere dettagliata con particolare attenzione alla ricerca di recenti infezioni, esposizione a farmaci e storia familiare .

L' esame obiettivo generale deve essere completo: valutazione della pressione arteriosa alle quattro estremità (l'ipertensione è frequente nelle vasculiti e l'arterite di Takayasu può presentarsi con una differenza di più di 10 mmhg tra le due braccia), auscultazione dei soffi (vasi carotidei, ascellari, aorta, arterie renali, iliache) e palpazione dei polsi periferici, esame attento della cute (alla ricerca di noduli dolenti, porpora, ulcerazioni, aree di microinfarti o livedo reticularis), esame neurologico completo per valutare eventuali segni di neuropatia periferica (PAN è associata con mononeurite multipla), esame del fundus oculare e capillaroscopia ungueale per valutare i piccoli vasi.⁸⁵

Una volta che si sospetti vasculite (sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo), il passo successivo consiste nell' individuare il tipo di vasi prevalentemente coinvolti. Alcuni segni e sintomi possono essere utili a questo scopo:

- vasculiti dei grandi vasi: polsi assenti, soffi vascolari, ipertensione, differenza di pressione ai quattro arti, insufficienza cardiaca congestizia e cardiomiopatia;
- vasculiti dei medi vasi: ipertensione (vasi renali), dolore addominale (assi celiaci), dolore al torace (coronarie), claudicatio (succlavia, femorale o vasi iliaci), cambiamenti profondi della pelle, gangrena, deficit focali (insufficienza cerebrovascolare / cecità improvvisa), orchite (testicolare) e neuropatia (vasa vasorum);
- Vasculiti dei piccoli vasi : porpora, ulcere cutanee e della mucosa, sindrome polmonare e / o renale, alterazione delle estremità.⁸⁶

Gli esami di laboratorio giocano un ruolo di minore importanza nella diagnosi delle vasculiti, di solito come supporto all'inquadramento clinico o come monitoraggio della progressione e del trattamento della patologia. La valutazione iniziale dei pazienti con sospetta vasculite dovrebbe includere: un esame emocromocitometrico completo, la misurazione dei

reagenti di fase acuta (ad esempio VES e PCR) e uno screening per la funzionalità epatica e renale.⁸⁷

Le vasculiti comunemente presentano una risposta di fase acuta all'esordio e durante una ricaduta che si riflette in un aumento di: velocità di eritrosedimentazione (*ESR*), proteina C reattiva(*CRP*), globuli bianchi, piastrine ed enzimi colestatici. Questi markers non aiutano nella diagnosi differenziale con un'infezione.

Le indagini standard sono utili per quantificare l'attività e l'estensione della malattia ma devono essere interpretate nell'ambito del contesto clinico. L'anemia è comune e può indicare la presenza di malattia cronica, ma un'improvvisa caduta dei livelli di emoglobina e dispnea suggeriscono emorragia polmonare. Aumentati livelli di creatinin-chinasi suggeriscono coinvolgimento muscolare. Livelli anormali di creatinina e urea indicano coinvolgimento renale. La presenza di cilindri ematici nel sedimento urinario è spesso il primo segno di malattia renale insieme alla proteinuria.¹⁰⁴

Gli ANCA sono presenti con una specificità di più del 98% in caso di AAV. Questi anticorpi sono prevalentemente di classe IgG e diretti contro antigeni del citoplasma dei granulociti neutrofilo e monociti. Si rilevano due pattern di colorazione con il test ELISA: pattern citoplasmatico contro la proteinasi 3 (C-ANCA) presente nel 90% dei pazienti con attiva e diffusa WG con alta specificità, pattern perinucleare contro la mieloperossidasi (p-ANCA) suggestivo di coinvolgimento dei piccoli e medi vasi come nella poliangerite microscopica.⁸⁶ Si è recentemente dimostrato che i livelli degli enzimi urinari MMP-2 e TIMP-1 sono correlati al grado di coinvolgimento renale nelle vasculiti ANCA associate.¹⁰⁵

Il fattore di von Willebrand viene rilasciato dall'endotelio vascolare danneggiato e dunque è elevato nelle vasculiti dei piccoli vasi. Si ritrova però similmente in altre condizioni, nelle quali vi è un insulto a livello vascolare che quindi possono entrare in diagnosi differenziale con le

vasculiti, ad esempio in caso di ictus, trauma o gravi infezioni. Altri marcatori della funzione delle cellule endoteliali (selectine solubili e trombomodulina, pentraxina, cellule endoteliali circolanti, microparticelle endoteliali ecc.) si dimostrano promettenti come misure più specifiche e sensibili di salute dei vasi, anche se per ora sono utilizzati solo per ricerca.¹⁰⁶

Nella tabella 10 sono riassunti i principali esami di laboratorio da effettuare.

- Emocromo completo
- Proteine di fase acuta
- Enzimi epatici
- Azotemia
- Creatinina
- Elettroforesi proteine
- Analisi delle urine
- Anticorpi specifici: ANA e ANCA
- Anticorpi anti endotelio vascolare
- Complemento
- Antigene di Von Willebrand
- Immunoglobuline (IgA)
- TASLO
- Sierologia per HBV e HCV
- Marker di funzionalità delle cellule endoteliali (selectine solubili, trombomodulina , pentraxina , cellule endoteliali circolanti , microparticelle endoteliali)

Tabella 10: esami di laboratorio da effettuare in caso di sospetto di vasculite

Le tecniche di imaging hanno un ruolo centrale quando vi è il sospetto di una vasculite dei vasi di medio e grosso calibro, oltre a fornire informazioni su un eventuale danno d'organo.

L'angiografia percutanea intravascolare è utile per dimostrare stenosi o aneurismi vascolari ed è attualmente il gold standard per la diagnosi dell'arterite di Takayasu, oltre ad avere un ruolo importante in caso sia

richiesto un intervento chirurgico di angioplastica o stent. I principali difetti di questa tecnica sono: una certa invasività, alto carico del mezzo di contrasto e della dose di radiazioni, complicazioni nel sito di iniezione, incapacità di visualizzare la parete del vaso.⁸⁶

L'angiogramma è utile per i vasi di piccolo calibro come nella PAN.

L'angio-RM può essere utile nel rilevamento dei primi segni di malattia dei grossi vasi ed ha il vantaggio rispetto all'angiografia percutanea di riuscire a visualizzare l'eventuale infiammazione della parete. Lo svantaggio può essere la sovrastima della gravità della stenosi fino a una falsa diagnosi di occlusione vascolare.¹⁰⁷

La TC è utile per visualizzare l'aorta e i suoi rami principali. I possibili svantaggi sono: la scarsa visualizzazione dei rami più distali e un'alta esposizione alle radiazioni.¹⁰⁸

L'ecografia fornisce un'ottima immagine delle arterie carotidi, ascellari, brachiali e femorali con una più alta risoluzione rispetto alla TC o RM. La valutazione dell'aorta toracica richiede un'ecografia transesofagea. I vantaggi di questa tecnica sono: alta disponibilità e bassi costi, non invasività e non esposizione a radiazioni.⁸⁶ L'ecocardiografia gioca un ruolo fondamentale nella sindrome di Kawasaki e ne parleremo nella sezione relativa.

La tomografia a emissione di positroni (PET) con l'isotopo radioattivo 18-fluorodeossiglucosio (18-FDG) si è dimostrata utile a monitorare l'attività di malattia e la risposta al trattamento in particolar modo nella GCA e TA.¹⁰⁹

La biopsia tissutale è il test definitivo per la diagnosi di vasculite specialmente in caso di coinvolgimento dei piccoli vasi. La scelta del tessuto da biopsiare dipende dal setting clinico e dall'accessibilità del tessuto. La cute è l'organo maggiormente biopsiato: viene effettuata una puntura profonda, in anestesia locale, per diagnosticare cambiamenti nei

vasi a livello dermico. Biopsie renali vengono effettuate se le caratteristiche cliniche e le analisi delle urine suggeriscono un coinvolgimento renale. Procedure invasive come le biopsie polmonari sono spesso utilizzate insieme a quelle renali per diagnosticare la granulomatosi di Wegener.⁸⁶

La diagnosi delle vasculiti primitive sistemiche viene costruita sulla base di un compatibile pattern clinico supportato dalle indagini di laboratorio e radiologiche. In qualche caso più sfumato c'è bisogno della biopsia per conferma. Un punto cardine del processo diagnostico è l'esclusione delle patologie imitanti e delle cause secondarie di vasculite. Quando le indagini siano inconclusive o in conflitto, ma persista forte il sospetto di vasculite, la diagnosi può essere effettuata con il prefisso di "possibile" o "probabile". La successiva osservazione nel corso del tempo, con indagini ripetute ed eventualmente sperimentazione clinica, può essere utile per aumentare il livello di certezza diagnostica.¹⁰³

Ci sono molti disturbi che per caratteristiche cliniche, radiologiche e/o patologiche sono simili alle vasculiti primitive. Infezioni, farmaci e neoplasie costituiscono le principali diagnosi differenziali. Infine molte condizioni ereditarie si possono presentare come vasculiti. Le più comuni patologie imitanti sono riassunte nella tabella 11.⁸⁶

Infections	HIV, Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, Hepatitis A virus, Mycobacterium, Herpes viruses, Infective endocarditis, Mycotic aneurysms, Protozoa
Inherited disorders	Marfan's syndrome, Ehlers Danlos syndrome type IV, Pseudoxanthoma elasticum, Neurofibromatosis type I, Fibromuscular dysplasia, Moyamoya disease
Drugs /toxins	Antibiotics (penicillins, aminopenicillins, sulfonamides), thiazides, warfarin/coumarin derivatives, NSAIDs, hydantoins
Hypercoagulable states	Antiphospholipid antibody syndrome
Malignancies	Leukemias, lymphomas
Vasospastic disorders	Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome
Multisystemic inflammatory disorder	Sarcoidosis
Miscellaneous	Segmental arterial mediolysis, Cardiac myxoma, post radiation therapy
Immunodeficiency disorders	Common variable immunodeficiency, HLA class I deficiency

Tabella 11: principali patologie imitanti le vasculiti⁸⁶

1.9.7 PROGNOSE

I reumatologi pediatrici hanno recentemente concentrato l'attenzione sullo sviluppo di strumenti per valutare l'outcome delle vasculiti dell'infanzia.

Nonostante il BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) sia stato utilizzato in un ampio numero di pazienti adulti e sia accettato come gold standard per la valutazione dell'attività di malattia, non può essere utilizzato nei bambini con vasculite, perché alcuni elementi sono specifici per gli adulti. Ad esempio i valori normali di riferimento nei bambini sono diversi da quelli degli adulti per quanto riguarda: pressione sanguigna, creatinina sierica, velocità di filtrazione glomerulare o cut-off per la perdita di peso significativa. L'altra evidente differenza tra pazienti pediatrici e adulti è il problema della crescita e dello sviluppo, dell'impatto che una malattia di lunga durata può avere dal punto di vista funzionale, educativo e sociale. Sono diversi anche i profili di tossicità e *farmacocinetica* dei farmaci.

Uno strumento di valutazione ideale è quello che può differenziare l'attività di malattia dal danno *e prevederne l'esito funzionale*. Attualmente sono in atto notevoli sforzi per sviluppare una versione pediatrica del BVAS chiamata pediatric vasculitis activity score (PVAS). Il progetto PVAS si è basato su una precedente collaborazione internazionale di successo del PRes con i membri del Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) del Nord America. Da questo lavoro i ricercatori hanno derivato una versione preliminare del PVAS. Attualmente il PVAS è in corso di convalida sulla base di casi pediatrici reali per determinarne la fattibilità, l'affidabilità, la consistenza e sensibilità di risposta al cambiamento. Il punteggio del PVAS sarà correlato con i valori degli esami di laboratorio routinari (ad esempio VES e PCR) e con la valutazione globale del medico sull'attività di malattia. Il PVAS sarebbe utile ai medici per valutare la risposta del singolo paziente

alla terapia e come strumento di misura dell'outcome nei trials clinici. Così potrebbe avere un impatto positivo sulla ricerca di nuove terapie. Il PVAS è stato progettato per registrare variazioni cliniche della vasculite in fase attiva, attribuibili allo stato attuale di malattia, escludendo altre cause; include una serie di voci suddivise in nove sistemi d'organo, simile in questo al BVAS. La presenza o l'assenza di una voce determina un punteggio massimo per ogni sistema d'organo, la somma dei punteggi di tutti i nove sistemi determina lo score totale che mostra l'attività di malattia di ogni paziente al momento della valutazione.¹¹⁰

Oltre a quantificare l'attività di malattia è anche importante definire l'ammontare del danno. Nel 1997 è stato creato il Vasculitis Damage Index (VDI) che misura il danno dovuto sia alla malattia che alla terapia, in undici sistemi d'organo e gioca un ruolo importante nel definire l'outcome e la probabile mortalità nelle vasculiti. Come già detto in precedenza per il BVAS, questo sistema non può essere usato per i pazienti pediatrici a causa delle importanti differenze rispetto agli adulti. E' in corso di sviluppo quindi una versione pediatrica del VDI, il PVDI, come precedentemente fatto con il PVAS.

La prognosi delle vasculiti pediatriche dipende principalmente da tre elementi:

- Il tipo e il calibro dei vasi coinvolti
- L'intervallo tra l'insorgenza della malattia e l'inizio del trattamento
- La risposta alla terapia

I pazienti con HSP hanno di solito un pieno recupero se non vi è evidenza di malattia renale. La mortalità si attesta sull' 1-2% se vi è un grave coinvolgimento renale o gastrointestinale. Il coinvolgimento renale è la complicanza più grave a lungo termine di HSP e si verifica nel 5% dei casi.

KD ha una buona prognosi con una mortalità acuta dell' 1-2% per infarto del miocardio ridotta a meno dell' 1% grazie a un trattamento tempestivo.

C-PAN ha una buona prognosi, anche se con ricadute ricorrenti e remissioni.

Le vasculiti ANCA associate possono portare notevole morbilità correlata alla malattia e a mortalità dovuta principalmente a insufficienza renale progressiva o aggressivo coinvolgimento respiratorio. La sindrome di Churg-Strauss ha una mortalità del 18% secondo gli ultimi dati.⁸⁶

1.9.8 TRATTAMENTO

Il trattamento delle vasculiti dipende dalla diagnosi, dalla natura dei sintomi e dall'estensione del coinvolgimento d'organo e del letto vascolare.¹¹¹ I punti cardine della terapia delle vasculiti sono:

- “wait and see”
- Terapia sintomatica (NSAIDS)
- Steroidi
- Immunosoppressori (ciclofosfamide, azatioprina)
- Agenti biologici

Del trattamento della sindrome di Kawasaki ne abbiamo parlato approfonditamente nella sezione relativa.

Per quanto riguarda il trattamento delle vasculiti dei grossi vasi, accanto alla terapia farmacologica giocano un ruolo fondamentale le procedure radiologiche invasive come dilatazioni o posizionamenti di stent.

Il trattamento della HSP si avvale di farmaci sintomatici per la maggior parte dei casi in quanto tende a risolversi spontaneamente. Si possono usare steroidi per ridurre una sintomatologia intestinale importante o steroidi più immunosoppressori se vi è un coinvolgimento renale grave.

Gli agenti biologici sono oggetto di grande interesse e sono in corso molti studi per validarne l'uso nelle più comuni forme di vasculite, poiché questi farmaci potrebbero permettere un miglior controllo delle vasculiti specialmente delle forme più gravi. Attualmente le indicazioni all'utilizzo dei farmaci biologici sono poche, solo nelle forme più gravi o in caso di fallimento delle terapie standard (vedi tabella 12).

Agent	Indication
T-cell depletion with: Anti-thymocyte globulin Anti-CD52 (CAMPATH, alemtuzumab)	Consider in refractory AAV, little data in other vasculitis syndromes
B-cell depletion with: Rituximab	
Tumour necrosis factor blockade with: Etanercept Infliximab Aadalimumab	Consider in refractory AAV, giant cell arteritis and Takayasu's arteritis Potential alternative to infliximab

Tabella 12: farmaci biologici usati nelle vasculiti¹¹²

Una sintesi dei principi di trattamento delle più comuni vasculiti è descritta nella (tabella 13).

Disease type	Principles of care	Comments
Henoch Schonlein Purpura	Symptomatic therapy with non steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDS) for most cases	Steroids selectively used for severe intestinal symptoms or alone/ in combination with immunosuppressives for severe renal involvement.
Kawasaki Disease	IVIG+Aspirin	Repeat doses of IVIG, Methylprednisolone or infliximab used for refractory cases
Cutaneous PAN (C PAN)	Steroids	Penicillin prophylaxis for post streptococcal cases
PAN	Steroids+iv pulse cyclophosphamide (monthly for 6 months) followed by low dose steroids+ azathioprine.	Steroids alone may suffice for non renal, non neurologic disease.
ANCA associated vasculitides	Steroids+iv pulse cyclophosphamide (monthly for 6 months) followed by low dose steroids+ azathioprine.	IVIG in refractory cases. Selective role of methotrexate and cotrimoxazole in WG.
TA	Steroids and Methotrexate	Appropriate use of invasive radiologic procedures.

Tabella 13: principi di trattamento delle vasculiti⁸⁶

CAPITOLO 2:
OBIETTIVO DELLO STUDIO

La malattia di Kawasaki, detta anche sindrome linfonodale mucocutanea, è una vasculite acuta multisistemica di origine sconosciuta che colpisce soprattutto bambini di età compresa tra sei mesi ai cinque anni di età²; oggi rappresenta la principale causa di malattie cardiache acquisite nei bambini dei paesi sviluppati; l' eziologia rimane tuttora sconosciuta, sebbene le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche suggeriscano una causa infettiva.

Ad oggi gli studi volti ad identificare un agente infettivo (virale o batterico) non hanno dato risultati soddisfacenti, sebbene un' ipotesi interessante è che la malattia di Kawasaki sia causata da un agente infettivo ubiquitario che causa la malattia clinicamente evidente solo in individui geneticamente predisposti, prevalentemente asiatici. La sua rarità nei primi mesi di vita e negli adulti suggerisce un agente al quale questi ultimi sono immuni e da cui i bambini molto piccoli sono protetti passivamente dagli anticorpi materni.⁸

Tale ipotesi eziopatogenetica è supportata da recenti studi che hanno dimostrato l'origine oligoclonale, piuttosto che policlonale, della malattia di Kawasaki stessa, in cui sembra che le IgA svolgano un ruolo centrale. L'antigene che guida la risposta immunitaria sembra essere localizzato in corpi inclusi citoplasmatici, all'interno dell'epitelio ciliato bronchiale e in un sottoinsieme di macrofagi che si trova nei tessuti acutamente infiammati dei pazienti con malattia di Kawasaki.²⁶

L'obiettivo dello studio è:

- La caratterizzazione del profilo epidemiologico, clinico e laboratoristico di pazienti affetti da Malattia di Kawasaki:

a tale scopo è stata osservata una coorte di 10 pazienti di età compresa tra 4 mesi e 6 anni e 5 mesi afferenti alla U.O. di Pediatria 1, presso il servizio di reumatologia e immunologia pediatrica.

CAPITOLO 3:
PAZIENTI E METODI

3.1 PAZIENTI

La casistica di pazienti presa in esame in questo lavoro di tesi è costituita da 10 bambini, 7 maschi e 3 femmine, afferenti all'Unità Operativa di Pediatria (Direttore Prof. Giuseppe Saggese) del dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Pisa.

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti con diagnosi di malattia di Kawasaki: 5 di essi, secondo i più recenti criteri diagnostici, hanno presentato una forma tipica di malattia, mentre gli altri 5 hanno avuto una forma incompleta/atipica.

Sono stati esclusi dallo studio pazienti con altre forme di vasculite o con patologie che entrano in diagnosi differenziale con la malattia di Kawasaki: fra queste ricordiamo alcune malattie infettive (scarlattina, infezioni da adenovirus, infezioni da CMV, sindrome da shock tossico) e patologie non infettive (sarcoïdosi, l'artrite idiopatica giovanile, reazioni di ipersensibilità ai farmaci).

I pazienti selezionati avevano, al momento dell'esordio della patologia, età compresa tra i 4 mesi e i 6 anni e 5 mesi. I dati utilizzati sono stati ricavati mediante un'analisi retrospettiva delle cartelle disponibili nell'ambulatorio di reumatologia pediatrica (Responsabile Prof.ssa Rita Consolini).

Esami di laboratorio

Per ogni paziente sono stati eseguiti i seguenti esami di laboratorio:

- Tampone rapido per SBEGA
- Emocromo completo
- Striscio di sangue periferico
- Indici di flogosi
- Funzionalità epatica e renale
- Emocoltura

- Ricerche virologiche su sangue
- Esame delle urine
- Urinocoltura

Le principali caratteristiche epidemiologiche, cliniche e laboratoristiche dei pazienti sono riassunte nelle tabelle n 14 e 15 e 16.

PAZIENTE	SESSO	QUADRO CLINICO	ETA' DI ESORDIO(MESI)
1	M	TIPICO	36
2	M	TIPICO	4
3	F	INCOMPLETO/ATIPICO	24
4	M	TIPICO	60
5	F	TIPICO	67
6	M	INCOMPLETO/ATIPICO	53
7	F	INCOMPLETO/ATIPICO	8
8	M	INCOMPLETO/ATIPICO	53
9	M	INCOMPLETO/ATIPICO	20
10	M	TIPICO	77

Tab.14 Caratteristiche epidemiologiche dei pazienti

L'età di esordio è stata espressa in mesi per ottenere una datazione più precisa vista l'elevata variabilità riscontrata in questo parametro all'interno della coorte di pazienti.

PAZIENTE	FEBBRE	RASH POLIMORFICO	ALTERAZIONI ESTREMITA'	ALTERAZIONI LABBRA, CAVITA' ORO-FARINGEA	CONGIUNTIVITE BILATERALE NON ESSUDATIVA	LINFO-ADENOPATIA LATERO-CERVICALE
1	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2	✓	✓	✓	✓	✓	-
3	✓	-	✓	✓	-	✓
4	✓	✓	✓	✓	✓	✓
5	✓	✓	✓	✓	✓	✓
6	✓	✓	-	✓	✓	-
7	✓	-	-	✓	-	-
8	✓	-	✓	✓	-	-
9	✓	-	-	✓	✓	-
10	✓	✓	✓	✓	-	✓

Tab.15 Caratteristiche cliniche dei pazienti

PAZIENTE	VES	PCR	GB	Hb	PIASTRINE(dopo7-10gg)	AST	ALT
1	↑↑	↑	N	↓	↑↑	↑↑	↑↑
2	↑	↑↑	↑	↓	↑↑	N	N
3	↑↑	↑↑	↑	N	↑↑	N	↑
4	↑↑	↑↑	N	N	N	N	N
5	↑↑	↑↑	↑↑	N	↑↑	N	N
6	↑↑	↑↑	↑↑	N	↑	N	N
7	↑↑	↑	↑	↓	↑	N	N
8	↑	↑	N	N	↑	↑↑	↑
9	↑	↑	↑	↓	↑↑	↑	↑
10	↑	↑	↑	↓	↑	N	N

Tab.16 Caratteristiche di laboratorio dei pazienti (↑↑: aumento modico/elevato; ↑: lieve aumento; N: nella norma; ↓↓: riduzione modica/elevata; ↓: lieve riduzione)

3.2 METODI

Per la valutazione dei pazienti coinvolti nello studio sono stati utilizzati i seguenti metodi: nefelometria, valutazione di VES e PCR.

NEFELOMETRIA

La nefelometria è un procedimento di analisi chimico-fisica con cui si determina la quantità di sostanza in sospensione in un liquido confrontando la luce diffusa da questa con quella diffusa da una sospensione a titolo noto. La diffusione della luce avviene per l'Effetto Tyndall, cioè un fenomeno di dispersione della luce dovuto alla presenza di particelle, nella sospensione, di dimensioni comparabili a quelle della lunghezza d'onda della luce incidente.

La nefelometria viene utilizzata per analizzare fasi disperse estremamente fini, con diametro dell'ordine di decine o centinaia di nanometri. La determinazione si esegue facendo attraversare la sospensione da un fascio luminoso di data intensità e misurando l'intensità del fascio luminoso diffuso. Per ottenere la misurazione occorre che il fascio luminoso venga convogliato su un rilevatore, una cellula fotoelettrica, posto ad angolo retto rispetto alla direzione del fascio di luce incidente, in modo da registrare soltanto la luce diffusa. Lo strumento registratore per tali analisi si chiama nefelografo. L'intensità della radiazione diffusa è proporzionale alla concentrazione della fase dispersa. E' un'analisi che ha molteplici impieghi, tra questi la valutazione della concentrazione in modo quantitativo e semi-quantitativo delle proteine plasmatiche in una soluzione, sfruttando tutte le loro diverse caratteristiche.

VES

La velocità di eritrosedimentazione (VES) è un esame che si effettua su sangue, reso incoagulabile, messo in una pipetta graduata di piccolo calibro e posto in posizione verticale, determinando la velocità con cui i globuli rossi si separano dal plasma, depositandosi sul fondo. Dopo 60 minuti si misura in millimetri l'altezza della colonna che si è formata. Il metodo di determinazione attualmente scelto come standard, perché di più semplice esecuzione e più facilmente riproducibile, è quello WESTERGREN, che consiste nel porre il sangue, diluito con citrato di sodio in una pipetta graduata lunga 200 mm e misurare il sedimento dopo un'ora. È un esame estremamente aspecifico, quindi il riscontro di una VES elevata in un paziente deve suggerire la necessità di eseguire altre indagini per risalire alla causa che sottende l'aumentato valore; inoltre bisogna specificare che il rilievo di una VES normale non esclude automaticamente la presenza di una malattia infiammatoria.

PCR

La proteina C reattiva (PCR), di produzione epatica, fa parte del gruppo delle cosiddette "Proteine di fase acuta", sintetizzate durante l'attivazione di uno stato infiammatorio. Si rileva nel sangue e i suoi livelli possono anche aumentare di 50.000 volte nel corso di una risposta acuta, con un picco a 48 ore dall'inizio dell'infiammazione. La sua emivita è costante, e i suoi livelli sierici sono correlati al tasso di produzione. La sua misurazione, insieme a quella della VES, si rivela molto utile nel caso di sospetto di stati infiammatori di origine infettiva e di alcune malattie infiammatorie, come nel caso della malattia di Kawasaki.

CAPITOLO 4:
RISULTATI DELLO STUDIO

4.1 ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

Nel nostro studio abbiamo preso in considerazione 10 pazienti, nel grafico 1 è mostrata la distribuzione per sesso: osserviamo che il 70% sono di sesso maschile, il rimanente 30% di sesso femminile.

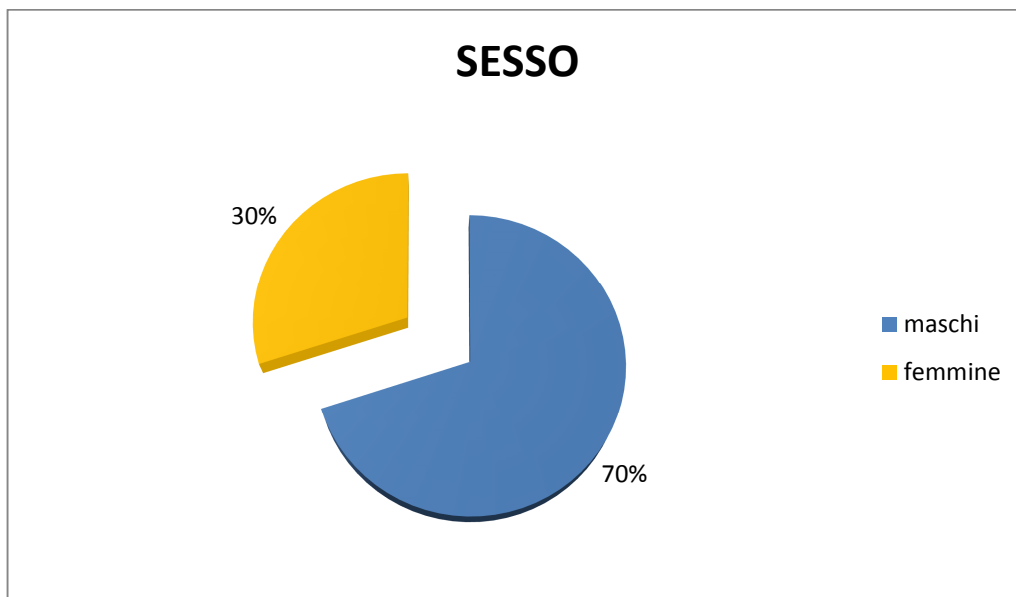


Grafico 1: sesso dei pazienti

Come è possibile evincere dal grafico 2, fra i maschi l'età massima di esordio è stata di 77 mesi, l'età minima di 4 mesi e l'età media di 43 mesi. Fra le femmine invece l'età massima di esordio è stata di 67 mesi, l'età minima di 8 mesi e l'età media di 33 mesi. In totale l'età massima di esordio è stata di 77 mesi, l'età minima di 4 mesi e l'età media di 40 mesi.

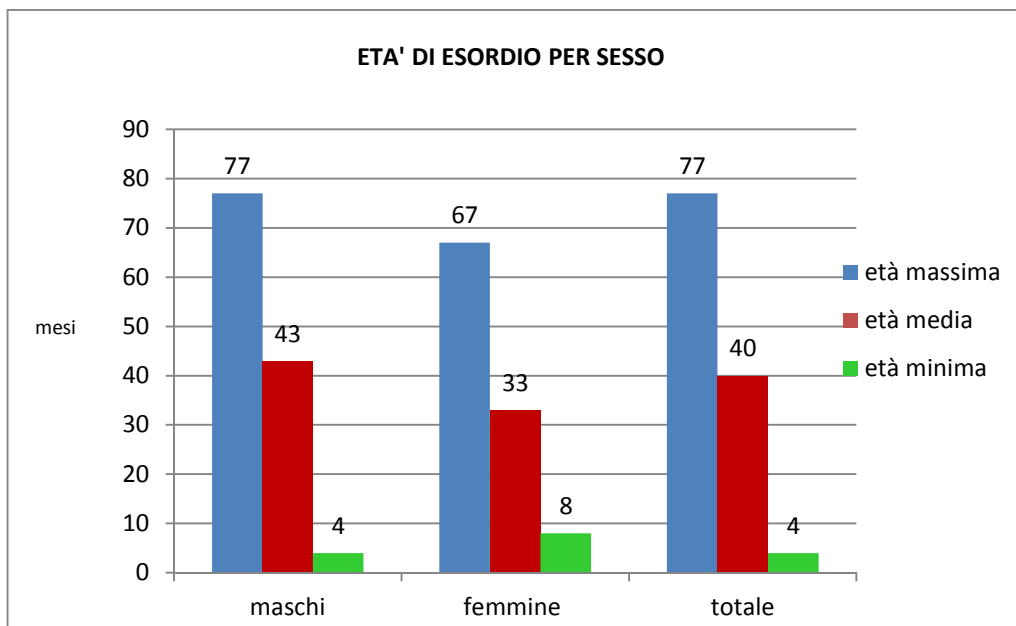


Grafico 2: età di esordio per sesso

Nel grafico 3 l'età di esordio di malattia è suddivisa in base alla tipologia clinica. Nei pazienti con forma tipica l'età massima è stata di 77 mesi, l'età minima di 4 mesi e l'età media di 49 mesi. Per quanto riguarda i casi incompleti/atipici invece, l'età massima di esordio è stata di 53 mesi, l'età minima di 8 mesi e l'età media di 32 mesi.

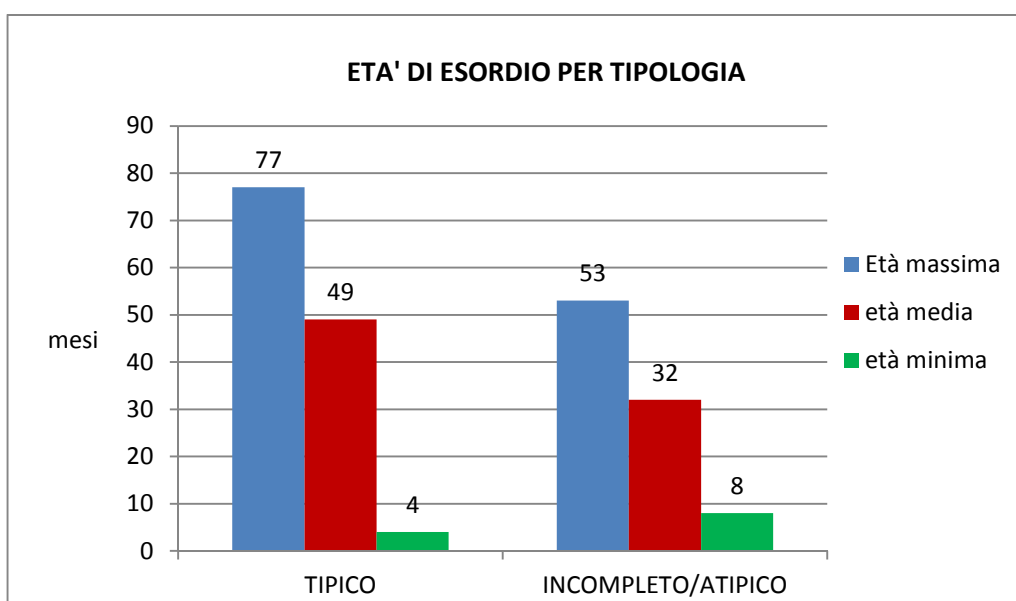


Grafico 3: età di esordio per tipologia di malattia

Dal punto di vista della stagionalità (grafico 4), il 10% dei pazienti ha avuto l'esordio della malattia in inverno, il 30% in primavera, il 30% in estate e il 30% in autunno.

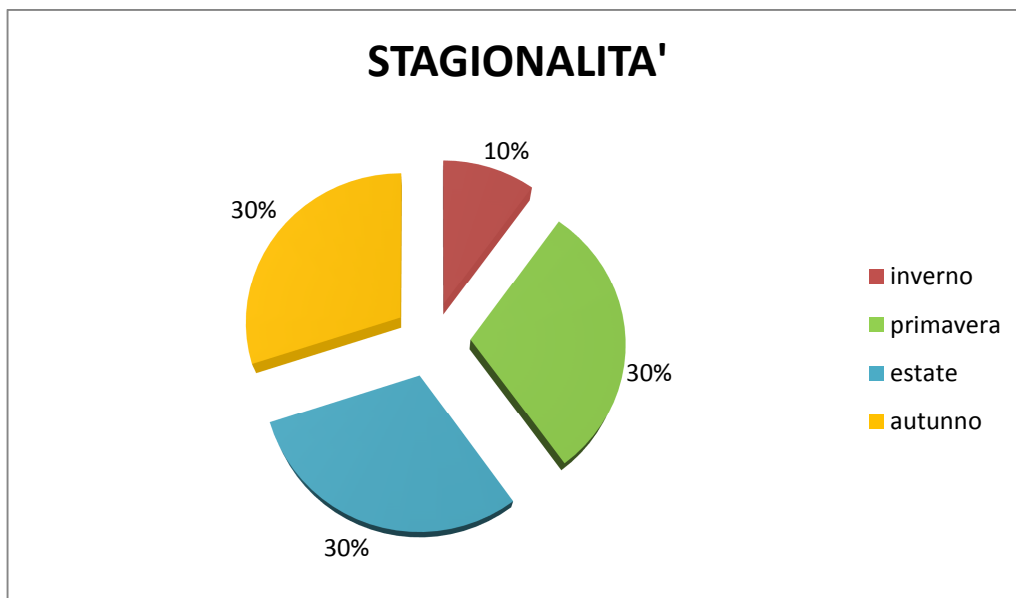


Grafico 4: stagionalità

4.2 ASPETTI CLINICI

Il nostro studio ha osservato una coorte di 10 pazienti con malattia di Kawasaki evidenziandone le caratteristiche cliniche. In base alla loro presentazione è stato possibile fare diagnosi di malattia di Kawasaki tipica in 5 dei nostri pazienti mentre gli altri 5 presentavano una forma incompleta/atipica. Come è possibile evincere dal grafico 6 il 100% dei pazienti all'esordio presentavano febbre. Nei pazienti con forma tipica la durata massima della febbre è stata di 9 giorni, la minima 4, la media 7 e tutti sono sfebbrati in seguito al trattamento. Nei pazienti con forma incompleta/atipica invece la durata massima è stata di 14 giorni, la minima di 6, la media di 10 e fra questi uno ha sfebbrato spontaneamente e un altro ha avuto un pattern intermittente invece che continuo-remittente. All'esame obiettivo della cavità orale-faringe tutti i pazienti presentavano alterazioni: l' 80% di essi presentavano faringe iperemico, nel 50% dei pazienti all'esame obiettivo abbiamo riscontrato labbra fessurate e nel 40% alterazioni dell'epitelio linguale. All'esordio rash cutaneo polimorfo era evidente nel 60% dei pazienti, mentre nel 70% dei pazienti si osservavano alterazioni delle estremità (possono essere presenti anche più alterazioni contemporaneamente o consecutivamente): 5 di essi avevano desquamazione lamellare periungueale, 2 di essi eritema palmare e 1 edema delle estremità. Il 60 % dei pazienti all'esordio presentava congiuntivite bilaterale non essudativa mentre solo nel 50% dei casi si osservava linfadenopatia laterocervicale.

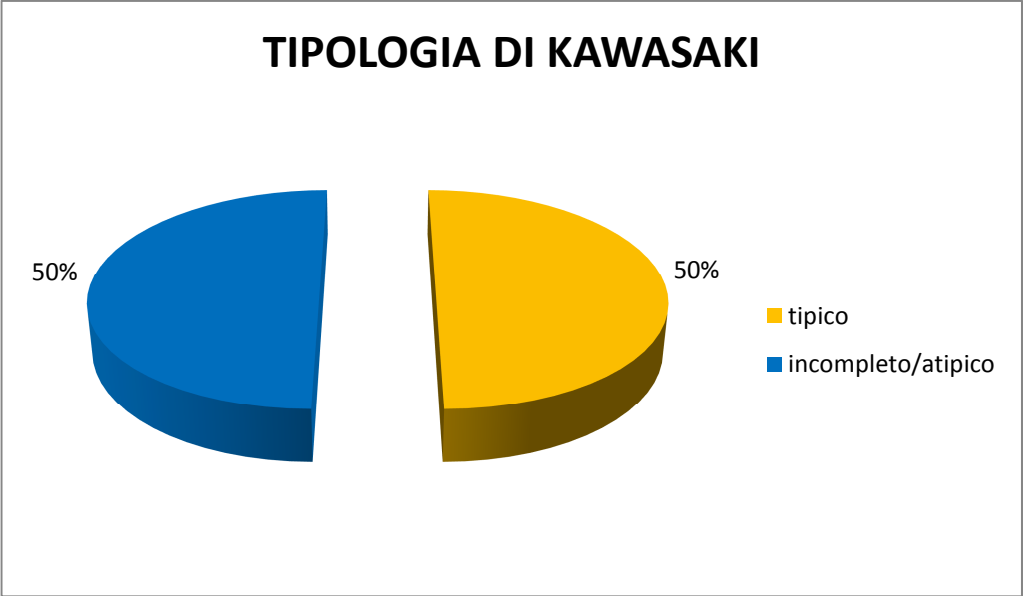


Grafico 5: tipologia di Kawasaki

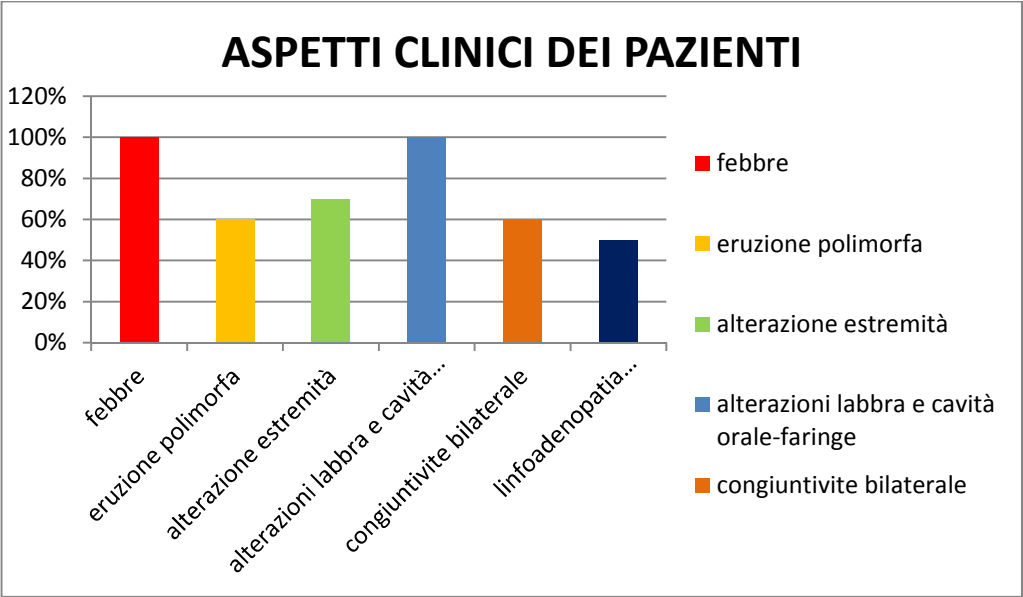


Grafico 6: aspetti clinici dei pazienti

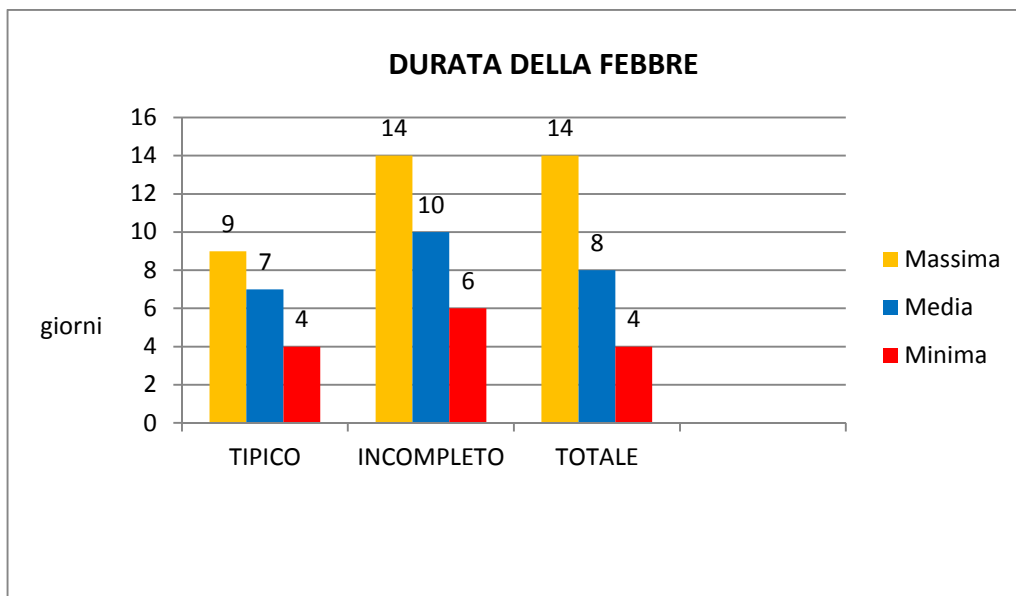


Grafico 7: durata della febbre nei pazienti con malattia tipica e incompleta

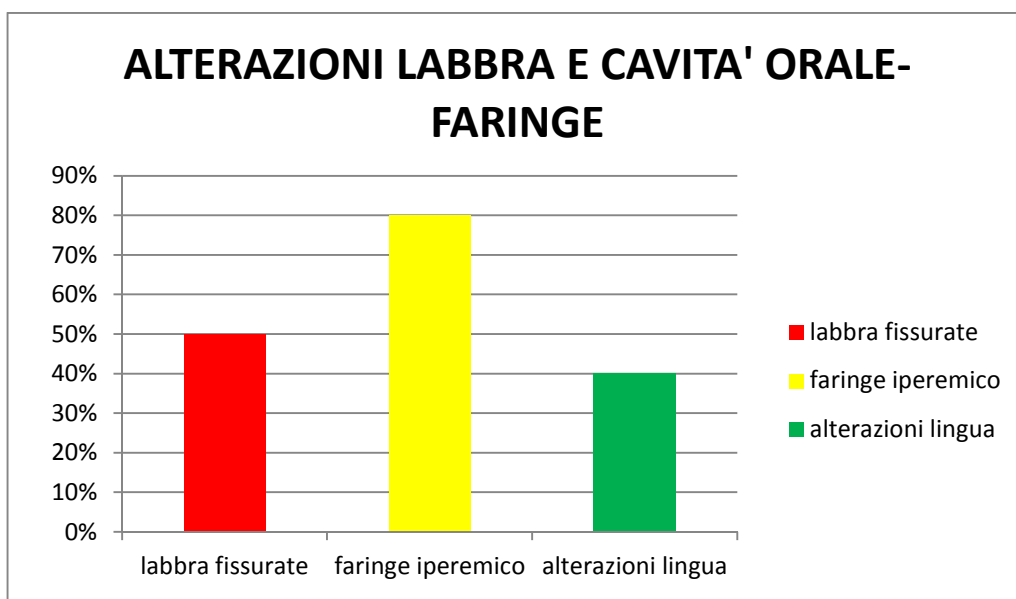


Grafico 8: alterazioni labbra e cavità oro-faringea

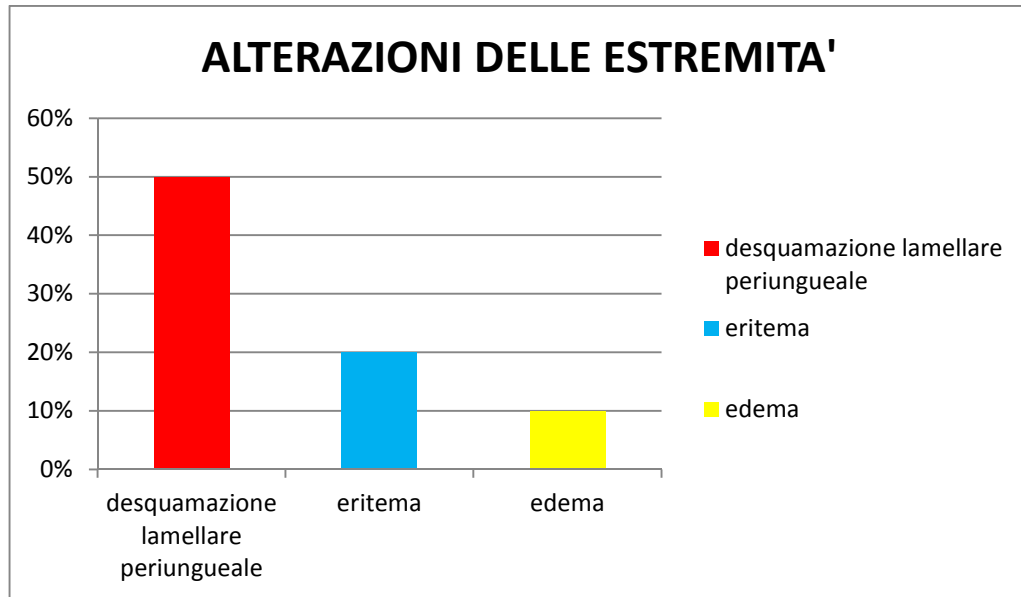


Grafico 9: alterazioni delle estremità

Come si evince dal grafico 10, la totalità dei casi incompleti presentava alterazioni delle labbra e cavità oro-faringea, 2 pazienti hanno presentato alterazioni delle estremità, 2 congiuntivite bilaterale e solamente 1 paziente ha avuto rash polimorfo così come linfadenopatia laterocervicale.

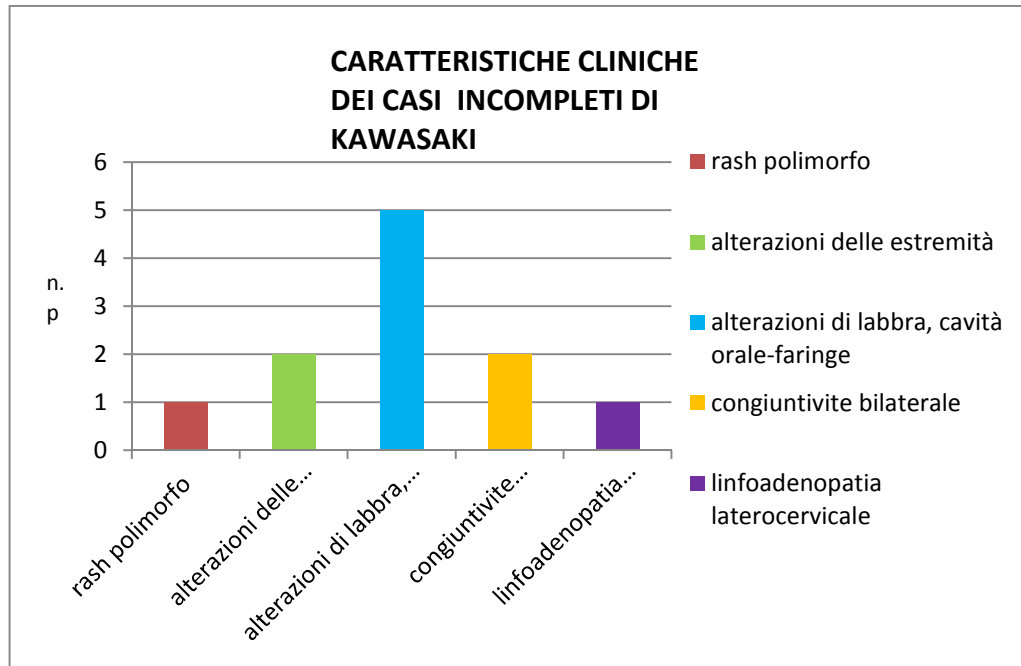


Grafico 10: caratteristiche cliniche dei casi incompleti di Kawasaki (n.p = numero di pazienti)

Fra i pazienti con Kawasaki incompleta (5) oltre alla febbre : due pazienti hanno avuto 3 segni clinici principali, un paziente 2 segni e due pazienti solamente 1 (in entrambi faringe iperemico).

Inoltre in 3 pazienti abbiamo osservato disfunzione epatica, che si poteva evincere da un rialzo importante delle transaminasi, 1 paziente ha avuto pancreatite con rialzo delle amilasi, 3 pazienti hanno avuto sintomi gastrointestinali (dolori addominali diffusi, vomito, diarrea), 3 pazienti hanno avuto sintomi respiratori (1 tosse, 2 rinite importante), un paziente ha presentato frequenti episodi di epistassi, un paziente ha avuto coxite con atassia, un paziente 10 giorni prima del ricovero ha avuto una crisi convulsiva.

4.3 ASPETTI LABORATORISTICI

Per la valutazione degli aspetti laboratoristici abbiamo utilizzato i valori di riferimento consultabili nella tabella 17.

PAZIENTE	VES (mm/h)	PCR (mg/dl)	GB (U/m ³)	Hb (g/dl)	PIASTRINE(dopo 7-10 gg) (U/mm ³)	AS T (U/l)	AL T (U/l)	FERRITINA (dopo qualche gg) (ng/ml)
1 (tipico)	68	0.69	12.320	10.6	692.000	44 1	21 2	290
2 (tipico)	36	7.64	14.290	10.7	728.000	37	24	171
3(incompleto)	70	16.20	15.530	11.3	802.000	25	44	
4 (tipico)	104	6.14	13.440	12	377.000	20	6	293
5 (tipico)	84	28.69	17.050	11.3	737.000	29	21	
6(incompleto)	62	9.21	18.400	13.6	543.000	29	15	399
7(incompleto)	120	3.56	16.390	9.7	542.000	27	10	178
8(incompleto)	43	4.6	9890	12	617.000	18 4	42	
9(incompleto)	35	1.85	15.000	10	820.000	55	58	
10 (tipico)	40	3.07	16.000	9.8	535.000	31	23	

Tabella 17 : Aspetti laboratoristici

Come è possibile evincere dalla tabella 18, in tutti i pazienti con forma tipica di malattia abbiamo osservato la seguente distribuzione di valori:

PARAMETRI	VALORE MAX	VALORE MINIMO	MEDIA	MEDIANA
VES	104	36	66	68
PCR	28.69	0.69	9.3	6.14
GB	17050	12320	14620	14290
Hb	12	9.8	10.9	10.7
PIASTRINE	737000	377000	614000	692000
AST	441	20	112	31
ALT	212	6	57	23

Tabella 18 : distribuzione dei parametri laboratoristici nei pazienti con forma tipica

Nei pazienti con forma incompleta invece:

PARAMETRI	VALORE MAX	VALORE MINIMO	MEDIA	MEDIANA
VES	120	35	66	62
PCR	16,20	1.85	7.1	4.6
GB	18400	9890	15042	15530
Hb	13.6	9.7	11.3	11.3
PIASTRINE	820000	542000	665000	617000
AST	184	25	64	29
ALT	58	10	34	42

Tabella 19: distribuzione dei parametri laboratoristici nei pazienti con forma incompleta

Se andiamo a considerare il totale dei pazienti:

PARAMETRI	VALORE MAX	VALORE MINIMO	MEDIA	MEDIANA
VES	120	35	66	65
PCR	28.69	0.69	8.17	5.37
GB	18400	9890	14831	15265
Hb	13.6	9.7	11	11
PIASTRINE	820000	377000	639000	655000
AST	441	20	88	30
ALT	212	6	46	24

Tabella 20: distribuzione dei parametri laboratoristici nel totale dei pazienti

CAPITOLO 5:
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La malattia di Kawasaki è una vasculite, quindi un processo flogistico che colpisce la parete dei vasi, interessando in particolare quelli di medio calibro. E' una patologia a carattere acuto, multisistemica, che colpisce principalmente bambini con età inferiore a 5 anni.

Ancora oggi non è stato scoperto un meccanismo eziopatogenetico certo, ma sono molte le teorie. La principale ipotizza che il responsabile della patologia sia un agente infettivo ubiquitario che provocherebbe malattia, sintomaticamente evidente, soltanto in soggetti predisposti, mentre negli altri casi determinerebbe un'infezione che va incontro a risoluzione in modo asintomatico. Gli studi più recenti sostengono, infatti, il coinvolgimento di un agente infettivo osservando che la risposta immunitaria, rilevata nella malattia di Kawasaki, è di tipo oligoclonale, cioè provocata dall'esposizione ad uno specifico antigene. E' stata osservata infatti una prevalenza di linfociti T CD8+ ed IgA a livello dei vasi infiammati, per questo è ipotizzata una risposta immunitaria adattativa in risposta ad un patogeno intracellulare, ad esempio un virus, che sfrutti la mucosa del tratto respiratorio come porta di ingresso. L'esposizione al virus scatenerebbe poi una massiccia risposta immunitaria ed infiammatoria localizzata in particolar modo a livello dei vasi. E' stato anche valutato il ruolo dei fattori genetici, come predisponenti allo sviluppo di malattia, in particolar modo oggi le ricerche si sono concentrate su SNPs (polimorfismi a singolo nucleotide) associati ad un incremento di suscettibilità per la malattia.

La malattia di Kawasaki è una sindrome, caratterizzata cioè da un insieme di sintomi e segni, per la quale manca però un test diagnostico specifico. La diagnosi si basa quindi sulla clinica, a cui aggiungere come supporto gli esami di laboratorio e gli esami strumentali. Per quanto individuare la malattia sia difficile, per l'assenza di sintomi patognomici, effettuare una diagnosi precoce è essenziale per avviare un trattamento mirato che porti a guarigione il paziente evitando l'insorgere di complicanze. Quelli che vengono definiti "criteri clinici diagnostici" sono: febbre da più di 5 giorni,

tipicamente elevata e remittente, iperemia congiuntivale bilaterale, alterazioni delle labbra e della cavità orale-faringe, esantema polimorfo, alterazioni delle estremità, linfadenopatia cervicale. Tra i parametri di laboratorio più significativi troviamo leucocitosi, rialzo degli indici infiammatori e in una fase più tardiva, trombocitosi. Gli esami strumentali sono utili per indagare le eventuali complicanze della malattia, che sono principalmente di tipo cardiaco, sia nelle fasi iniziali della malattia che durante il follow-up. Tra gli esami strumentali quello maggiormente utilizzato è l'ecocardiografia bidimensionale e color doppler perché semplice, non invasiva e ripetibile.

Il presente studio ha indagato le caratteristiche epidemiologiche cliniche e laboratoristiche in una coorte di pazienti affetti da malattia di Kawasaki, suddividendoli in due gruppi: Kawasaki tipico e Kawasaki incompleto. Ciò è stato possibile in considerazione del fatto che tra i pazienti arruolati per lo studio, il 50% presentava la forma tipica e la rimanente percentuale la forma incompleta. Per forma tipica si intende la presenza di febbre da 5 giorni o più con almeno 4 criteri clinici diagnostici. Per forma incompleta si intende la presenza di febbre da 5 giorni o più con meno di 4 criteri clinici diagnostici, ma con la presenza di anomalie ecocardiografiche delle arterie coronarie.

Tale distinzione quindi, è stata effettuata basandoci sulle caratteristiche cliniche dei pazienti presi in esame. Sebbene la malattia di Kawasaki si presenti all'esordio con sintomi aspecifici, il nostro studio ha dimostrato come clinicamente all'esordio siano presenti segni comuni nella maggior parte dei pazienti. In particolar modo lo studio ha mostrato che il 100% dei pazienti all'esordio presentava febbre prolungata con una durata media di 8 giorni e pattern continuo-remittente in 9 su 10 pazienti. Un solo paziente, fra quelli con forma incompleta, ha presentato febbre con pattern intermittente. Il secondo segno obiettivamente più frequente è stato l'alterazione di labbra e cavità orale-faringe: in questo gruppo il più frequente è stato l'iperemia del faringe seguito da labbra fissurate, invece

le alterazioni dell'epitelio linguale si sono rivelate il segno meno frequente. Nel 70% dei pazienti abbiamo osservato alterazioni delle estremità (desquamazione lamellare periungueale, eritema palmare, edema delle estremità). In 6 pazienti la malattia ha esordito con il tipico rash cutaneo polimorfo e congiuntivite bilaterale non essudativa (anch'essa tipica). Infine nella metà dei pazienti, all'esame obiettivo, si rilevava linfadenopatia laterocervicale. Rispetto alla forma tipica, i pazienti con forma incompleta hanno presentato frequenza significativamente minore di rash polimorfo (1 paziente su 5 rispetto a 5 su 5 dei pazienti tipici), di linfadenopatia laterocervicale (1 solo paziente su 5 rispetto a 4 su 5 della forma tipica) e di alterazioni delle estremità (2 su 5 rispetto a 5 su 5 della forma tipica).

Questi dati clinici sono in accordo con gli studi di Daiva Gorczyca, J. Postepski e I. Lacho'r-Motyka che hanno effettuato un'analisi delle caratteristiche epidemiologiche, cliniche e laboratoristiche su un gruppo di 27 bambini con diagnosi di malattia di Kawasaki.¹¹³ I dati per questo studio sono stati raccolti da tre centri di reumatologia pediatrica in Polonia a partire dal gennaio 2011 fino al giugno 2012.

Il nostro studio ha permesso di mettere in evidenza anche interessanti dati epidemiologici; in accordo con la gran parte degli studi precedenti¹¹³⁻¹¹⁵, che mostrano come la malattia di Kawasaki interessi di solito i lattanti ed i bambini di età inferiore a 5 anni, la casistica dei pazienti presi in esame per il nostro studio aveva un'età compresa tra 4 mesi e 6 anni e 5 mesi, con una media di 3 anni e 4 mesi all'esordio e un rapporto maschio-femmina in linea con le maggiori casistiche pediatriche degli USA (1,5 :1). Il nostro studio, inoltre, ha rilevato un'età media di esordio dei casi incompleti significativamente più bassa (2 anni e 8 mesi) rispetto ai casi tipici (4 anni).

Lo studio ha incluso una valutazione della stagionalità della malattia; studi precedenti mostrano come la malattia possa verificarsi durante tutto

l'anno, ma più spesso in primavera o inverno.¹¹⁶ I casi, valutati nel nostro studio, si sono verificati per la maggior parte a fine estate-autunno, mentre in inverno abbiamo avuto un solo caso su 10 pazienti.

Gli studi mostrano come, durante la fase acuta della malattia, sia comune una leucocitosi, oltre a lieve anemia, trombocitosi e alterazione degli indici di flogosi.^{113,114} Nel nostro studio troviamo tali caratteristiche di laboratorio: la quasi totalità dei casi ha presentato leucocitosi neutrofila, rialzo degli indici di flogosi e trombocitosi. Circa la metà dei casi ha presentato una lieve anemia verosimilmente dovuta allo stato infiammatorio. Tre pazienti hanno avuto un rialzo importante delle transaminasi, mentre un paziente ha avuto un rialzo contemporaneo sia delle amilasi totali che della amilasi pancreatica: questi ultimi dati sono in accordo con studi che dimostrano il frequente coinvolgimento di fegato e pancreas all'esordio della patologia.¹¹⁷⁻¹²² Non abbiamo riscontrato differenze significative nei parametri di laboratorio dei casi tipici rispetto agli incompleti, in accordo con quanto visto nello studio di Daiva Gorczyca.¹¹³

Studi recenti hanno permesso di fare maggior chiarezza riguardo la patogenesi della malattia.²² Alla base del danno, che colpisce in prima istanza i vasi sanguigni, troviamo una importante attivazione della risposta infiammatoria. Questa è mediata da una marcata stimolazione della risposta immunitaria innata, come si rileva dall'aumentata espressione di recettori Toll-like 2 e dal coinvolgimento di numerose citochine e di enzimi della matrice come le metalloproteinasi. A questa si aggiunge la partecipazione del sistema dell'immunità adattativa, con un ruolo principale svolto dalle plasmacellule IgA e dai linfociti T CD8+.^{22,29}

Nessuno dei pazienti inclusi nello studio ha sviluppato complicanze gravi o letali, in accordo con studi in cui si evidenziava che l'incidenza di tali eventi prognostici negativi è stata relativamente molto modesta, soprattutto in quei pazienti trattati tempestivamente, come nella nostra

casistica. Il rischio principale nei casi non trattati è lo sviluppo di complicanze cardiache come: aneurismi ed ectasie delle arterie coronarie, miopericardite, aritmie, infarto del miocardio e morte improvvisa.⁶⁷

Questo studio è quindi uno strumento utile per poter riconoscere le caratteristiche cliniche e laboratoristiche più frequenti all'esordio della malattia di Kawasaki, così da poter eseguire una corretta diagnosi precoce, attuando nel più breve tempo possibile il percorso terapeutico, poiché questa malattia, se curata tempestivamente, è benigna.

Bibliografia

1. Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi = [Allergy]* 1967; **16**(3): 178-222.
2. Wood LE, Tulloh RM. Kawasaki disease in children. *Heart (British Cardiac Society)* 2009; **95**(10): 787-92.
3. Kawasaki T, Naoe S. History of Kawasaki disease. *Clinical and experimental nephrology* 2014; **18**(2): 301-4.
4. Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2010; **25**(9): 1641-52.
5. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K. Incidence of Kawasaki disease in Japan: the nationwide surveys of 1999-2002. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 2006; **48**(4): 356-61.
6. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2003; **112**(3 Pt 1): 495-501.
7. Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ (Clinical research ed)* 2002; **324**(7351): 1424-5.
8. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of 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. *Circulation* 2004; **110**(17): 2747-71.
9. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics* 1998; **102**(6): E65.
10. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2001; **90**(1): 40-4.
11. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989; **84**(4): 666-9.
12. Harada F, Sada M, Kamiya T, Yanase Y, Kawasaki T, Sasazuki T. Genetic analysis of Kawasaki syndrome. *American journal of human genetics* 1986; **39**(4): 537-9.
13. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: from the nationwide incidence survey in 1991 and 1992. *Pediatrics* 1995; **95**(4): 475-9.

14. Quasney MW, Bronstein DE, Cantor RM, et al. Increased frequency of alleles associated with elevated tumor necrosis factor- α levels in children with Kawasaki disease. *Pediatric research* 2001; **49**(5): 686-90.
15. Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1978; **61**(1): 100-7.
16. Burns JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins J, Jr., Hathaway WE. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms. *The Journal of pediatrics* 1984; **105**(2): 206-11.
17. Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *Journal of the American College of Cardiology* 1996; **28**(1): 253-7.
18. Brogan PA. What's new in the aetiopathogenesis of vasculitis? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2007; **22**(8): 1083-94.
19. Brogan PA, Shah V, Klein N, Dillon MJ. V β -restricted T cell adherence to endothelial cells: a mechanism for superantigen-dependent vascular injury. *Arthritis and rheumatism* 2004; **50**(2): 589-97.
20. Li H, Llera A, Mariuzza RA. Structure-function studies of T-cell receptor-superantigen interactions. *Immunological reviews* 1998; **163**: 177-86.
21. Abe J, Kotzin BL, Jujo K, et al. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V β 2 and V β 8 in Kawasaki disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992; **89**(9): 4066-70.
22. Rowley AH. Kawasaki disease: novel insights into etiology and genetic susceptibility. *Annual review of medicine* 2011; **62**: 69-77.
23. Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, Garcia F, Shulman ST, Rowley AH. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *The Journal of infectious diseases* 2001; **184**(7): 940-3.
24. Rowley AH, Eckerley CA, Jack HM, Shulman ST, Baker SC. IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki syndrome. *Journal of immunology* 1997; **159**(12): 5946-55.
25. Rowley AH, Shulman ST, Mask CA, et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *The Journal of infectious diseases* 2000; **182**(4): 1183-91.
26. Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert review of anti-infective therapy* 2010; **8**(2): 197-203.
27. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *Journal of immunology* 2001; **166**(2): 1334-43.
28. Takeshita S, Tokutomi T, Kawase H, et al. Elevated serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in Kawasaki disease. *Clinical and experimental immunology* 2001; **125**(2): 340-4.
29. Kim DS. Kawasaki disease. *Yonsei medical journal* 2006; **47**(6): 759-72.
30. Onouchi Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2012; **76**(7): 1581-6.
31. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Archives of disease in childhood* 2014; **99**(1): 74-83.

32. Onouchi Y, Suzuki Y, Suzuki H, et al. ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease. *The pharmacogenomics journal* 2013; **13**(1): 52-9.
33. Shimizu C, Jain S, Davila S, et al. Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with Kawasaki disease. *Circulation Cardiovascular genetics* 2011; **4**(1): 16-25.
34. Salo E, Griffiths EP, Farstad T, et al. Incidence of Kawasaki disease in northern European countries. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 2012; **54**(6): 770-2.
35. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: part I. Diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013; **69**(4): 501 e1-11; quiz 11-2.
36. Falcini F. Linee guida per la diagnosi e la terapia della malattia di Kawasaki. In: Consiglio Sanitario Regionale. Regione Toscana, ed. Reumatologia Linee guida. Firenze: Regione Toscana; 2014: 262-84.
37. Lang B. Recognizing Kawasaki disease. *Paediatrics & child health* 2001; **6**(9): 638-43.
38. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *The Pediatric infectious disease journal* 2010; **29**(6): 483-8.
39. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; **65**(7): 936-41.
40. Tashiro N, Matsubara T, Uchida M, Katayama K, Ichiyama T, Furukawa S. Ultrasonographic evaluation of cervical lymph nodes in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2002; **109**(5): E77-7.
41. Marchesi A, Pongiglione G, Rimini A, Longhi R, Villani A. Malattia di Kawasaki: linee guida italiane. *Prospettive in pediatria* 2008; **38**(152): 266-83.
42. Sundel RP, Cleveland SS, Beiser AS, et al. Audiologic profiles of children with Kawasaki disease. *The American journal of otology* 1992; **13**(6): 512-5.
43. Park SY, Kim YH, Kim YH, Hyun MC, Lee YH. Sensorineural hearing loss in patients with Kawasaki disease. *Korean journal of pediatrics* 2015; **58**(11): 434-9.
44. Zulian F, Falcini F, Zancan L, et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics* 2003; **142**(6): 731-5.
45. Gururaj AK, Arrifin WA, Quah BS. Hydrops of the gall bladder associated with Kawasaki syndrome. *The Journal of the Singapore Paediatric Society* 1989; **31**(1-2): 93-6.
46. Kuniyuki S, Asada M. An ulcerated lesion at the BCG vaccination site during the course of Kawasaki disease. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997; **37**(2 Pt 2): 303-4.
47. Freeman AF, Crawford SE, Finn LS, et al. Inflammatory pulmonary nodules in Kawasaki disease. *Pediatric pulmonology* 2003; **36**(2): 102-6.
48. Uziel Y, Hashkes PJ, Kassem E, Gottesman G, Wolach B. "Unresolving pneumonia" as the main manifestation of atypical Kawasaki disease. *Archives of disease in childhood* 2003; **88**(10): 940-2.
49. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome after Kawasaki disease. *The Pediatric infectious disease journal* 2003; **22**(7): 663-6.
50. Burns JC, Wiggins JW, Jr., Toews WH, et al. Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than 6 months of age. *The Journal of pediatrics* 1986; **109**(5): 759-63.

51. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993; **87**(5): 1776-80.
52. Berard R, Whittemore B, Scuccimarri R. Hemolytic anemia following intravenous immunoglobulin therapy in patients treated for Kawasaki disease: a report of 4 cases. *Pediatric rheumatology online journal* 2012; **10**(1): 10.
53. Anderson MS, Burns J, Treadwell TA, Pietra BA, Glode MP. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein discrepancy and high prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *The Pediatric infectious disease journal* 2001; **20**(7): 698-702.
54. Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, Loscalzo J. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. *Circulation* 1991; **84**(2): 625-31.
55. Salo E, Pesonen E, Viikari J. Serum cholesterol levels during and after Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics* 1991; **119**(4): 557-61.
56. Cabana VG, Gidding SS, Getz GS, Chapman J, Shulman ST. Serum amyloid A and high density lipoprotein participate in the acute phase response of Kawasaki disease. *Pediatric research* 1997; **42**(5): 651-5.
57. Okada T, Harada K, Okuni M. Serum HDL-cholesterol and lipoprotein fraction in Kawasaki disease (acute mucocutaneous lymph node syndrome). *Japanese circulation journal* 1982; **46**(10): 1039-44.
58. Burns JC, Mason WH, Glode MP, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *The Journal of pediatrics* 1991; **118**(5): 680-6.
59. Ting EC, Capparelli EV, Billman GF, Lavine JE, Matsubara T, Burns JC. Elevated gamma-glutamyltransferase concentrations in patients with acute Kawasaki disease. *The Pediatric infectious disease journal* 1998; **17**(5): 431-2.
60. de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics* 1998; **133**(2): 254-8.
61. Newburger JW, Fulton DR. Kawasaki disease. *Current treatment options in cardiovascular medicine* 2007; **9**(2): 148-58.
62. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003; (4): CD004000.
63. Marasini M, Pongiglione G, Gazzolo D, Campelli A, Ribaldone D, Caponnetto S. Late intravenous gamma globulin treatment in infants and children with Kawasaki disease and coronary artery abnormalities. *The American journal of cardiology* 1991; **68**(8): 796-7.
64. Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, Huang TC, Lee CL, Huang SM. Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics* 2004; **114**(6): e689-93.
65. Lang B, Duffy CM. Controversies in the management of Kawasaki disease. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2002; **16**(3): 427-42.
66. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995; **96**(6): 1057-61.
67. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: part II. Complications and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013; **69**(4): 513 e1-8; quiz 21-2.

68. Miura M, Ohki H, Tsuchihashi T, et al. Coronary risk factors in Kawasaki disease treated with additional gammaglobulin. *Archives of disease in childhood* 2004; **89**(8): 776-80.
69. Chiyonobu T, Yoshihara T, Mori K, et al. Early intravenous gamma globulin retreatment for refractory Kawasaki disease. *Clinical pediatrics* 2003; **42**(3): 269-72.
70. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000; **105**(6): E78.
71. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, Minich LL. Does Abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics* 2002; **109**(1): E4.
72. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *The Journal of pediatrics* 2005; **146**(5): 662-7.
73. Burns JC, Best BM, Mejias A, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics* 2008; **153**(6): 833-8.
74. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatric cardiology* 1986; **7**(1): 3-9.
75. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *The Journal of pediatrics* 1997; **131**(6): 888-93.
76. Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1994; **89**(2): 916-22.
77. Akagi T, Kato H, Inoue O, Sato N, Imamura K. Valvular heart disease in Kawasaki syndrome: incidence and natural history. *American heart journal* 1990; **120**(2): 366-72.
78. Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of coronary artery lesions after intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics* 2000; **137**(2): 177-80.
79. Asai T. [Diagnosis and prognosis of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Coronary angiography and the conditions for its application (a score chart)]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine* 1983; **41**(9): 2080-5.
80. Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *The Journal of pediatrics* 1986; **108**(3): 388-92.
81. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta paediatrica Japonica; Overseas edition* 1991; **33**(6): 805-10.
82. Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *The American journal of cardiology* 1998; **81**(9): 1116-20.
83. 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**(6): 1379-85.
84. Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. *The Journal of pediatrics* 1986; **108**(6): 923-7.
85. Weiss PF. Pediatric vasculitis. *Pediatric clinics of North America* 2012; **59**(2): 407-23.

86. Khubchandani RP, Viswanathan V. Pediatric vasculitides: a generalists approach. *Indian journal of pediatrics* 2010; **77**(10): 1165-71.
87. Ozen S, Fuhlbrigge RC. Update in paediatric vasculitis. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2009; **23**(5): 679-88.
88. Batu ED, Ozen S. Pediatric vasculitis. *Current rheumatology reports* 2012; **14**(2): 121-9.
89. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Annals of the rheumatic diseases* 2010; **69**(5): 790-7.
90. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Annals of the rheumatic diseases* 2010; **69**(5): 798-806.
91. Waller R, Ahmed A, Patel I, Luqmani R. Update on the classification of vasculitis. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2013; **27**(1): 3-17.
92. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis and rheumatism* 1994; **37**(2): 187-92.
93. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis and rheumatism* 2013; **65**(1): 1-11.
94. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; **360**(9341): 1197-202.
95. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. Pediatric Rheumatology Database Research Group. *The Journal of rheumatology* 1996; **23**(11): 1968-74.
96. Guillevin L. Infections in vasculitis. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2013; **27**(1): 19-31.
97. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. *Medicine* 2000; **79**(1): 47-56.
98. Gisselbrecht M, Cohen P, Lortholary O, et al. HIV-related vasculitis: clinical presentation and therapeutic approach on six patients. *Aids* 1997; **11**(1): 121-3.
99. Guillevin L. Vasculitides in the context of HIV infection. *Aids* 2008; **22 Suppl 3**: S27-33.
100. Weiss PF, Klink AJ, Luan X, Feudtner C. Temporal association of Streptococcus, Staphylococcus, and parainfluenza pediatric hospitalizations and hospitalized cases of Henoch-Schonlein purpura. *The Journal of rheumatology* 2010; **37**(12): 2587-94.
101. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *The New England journal of medicine* 2012; **367**(3): 214-23.
102. McKinney EF, Lyons PA, Carr EJ, et al. A CD8+ T cell transcription signature predicts prognosis in autoimmune disease. *Nature medicine* 2010; **16**(5): 586-91, 1p following 91.
103. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2009; **23**(3): 445-53.

104. Miller A, Basu N, Luqmani R. Assessment of systemic vasculitis. *Autoimmunity reviews* 2008; **8**(2): 170-5.
105. Sanders JS, Huitema MG, Hanemaaijer R, van Goor H, Kallenberg CG, Stegeman CA. Urinary matrix metalloproteinases reflect renal damage in anti-neutrophil cytoplasm autoantibody-associated vasculitis. *American journal of physiology Renal physiology* 2007; **293**(6): F1927-34.
106. Sabatier F, Camoin-Jau L, Anfosso F, Sampol J, Dignat-George F. Circulating endothelial cells, microparticles and progenitors: key players towards the definition of vascular competence. *Journal of cellular and molecular medicine* 2009; **13**(3): 454-71.
107. Brogan PA, Davies R, Gordon I, Dillon MJ. Renal angiography in children with polyarteritis nodosa. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2002; **17**(4): 277-83.
108. Lefebvre C, Rance A, Paul JF, et al. The role of B-mode ultrasonography and electron beam computed tomography in evaluation of Takayasu's arteritis: a study of 43 patients. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2000; **30**(1): 25-32.
109. Webb M, Al-Nahhas A. Molecular imaging of Takayasu's arteritis and other large-vessel vasculitis with 18F-FDG PET. *Nuclear medicine communications* 2006; **27**(7): 547-9.
110. Demirkaya E, Luqmani R, Ayaz NA, et al. Time to focus on outcome assessment tools for childhood vasculitis. *Pediatric rheumatology online journal* 2011; **9**(1): 29.
111. Watts RA, Scott DG, Pusey CD, Lockwood CM. Vasculitis-aims of therapy. An overview. *Rheumatology (Oxford, England)* 2000; **39**(3): 229-32.
112. Hiemstra TF, Jayne D. Newer therapies for vasculitis. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2009; **23**(3): 379-89.
113. Gorczyca D, Postepski J, Olesinska E, et al. The clinical profile of Kawasaki disease of children from three Polish centers: a retrospective study. *Rheumatology international* 2014; **34**(6): 875-80.
114. Gulhan B, Kesici S, Beken S, et al. Varying clinical features of Turkish Kawasaki disease patients. *The Turkish journal of pediatrics* 2012; **54**(1): 1-6.
115. Zhu H, Yu SF, Bai YX, Liang YY, Su XW, Pan JY. Kawasaki disease in children: Epidemiology, clinical symptoms and diagnostics of 231 cases in 10 years. *Experimental and therapeutic medicine* 2015; **10**(1): 357-61.
116. Burns JC, Herzog L, Fabri O, et al. Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective. *PloS one* 2013; **8**(9): e74529.
117. Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glode MP. Kawasaki disease and the pediatric gastroenterologist: a diagnostic challenge. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2013; **56**(3): 297-9.
118. Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glode MP. Abnormal liver panel in acute kawasaki disease. *The Pediatric infectious disease journal* 2011; **30**(2): 141-4.
119. Amano S, Hazama F, Kubagawa H, Tasaka K, Haebara H, Hamashima Y. General pathology of Kawasaki disease. On the morphological alterations corresponding to the clinical manifestations. *Acta pathologica japonica* 1980; **30**(5): 681-94.
120. Stoler J, Biller JA, Grand RJ. Pancreatitis in Kawasaki disease. *American journal of diseases of children* 1987; **141**(3): 306-8.
121. Lanting WA, Muinos WI, Kamani NR. Pancreatitis heralding Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics* 1992; **121**(5 Pt 1): 743-4.

122. Asano T, Sasaki N, Yashiro K, et al. Acute pancreatitis with Kawasaki disease: analysis of cases with elevated serum amylase levels. *European journal of pediatrics* 2005; **164**(3): 180-1.

RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare la Prof.ssa Rita Consolini per avermi dato l'opportunità di fare la tesi e di gestire lo studio in modo autonomo senza mai farmi mancare il suo appoggio con la massima disponibilità e gentilezza.

Vorrei ringraziare la Dottoressa Costanza Caparello perché senza il suo aiuto non sarebbe stato possibile fare questa tesi.

Vorrei ringraziare mia mamma per essere stata un punto di riferimento fondamentale nel mio percorso di studi e non solo. Senza i suoi consigli, il suo aiuto pratico e morale non sarei arrivato fino a qui e so di poter contare sempre su di lei.

Vorrei ringraziare mio babbo per la fiducia incondizionata che ha sempre avuto in me e per la grande professionalità e passione che mette nel suo lavoro. Il suo esempio mi ha spinto a scegliere questa strada e il suo aiuto sarà importante nel difficile mondo della professione.

Vorrei ringraziare i miei nonni perché loro più di ogni altro tenevano a questo mio traguardo. Sono felice che mio nonno possa condividere con me questa gioia e so che mia nonna mi guarderà attraverso i suoi occhi.

Vorrei ringraziare i miei zii Giovanna e Roberto e i miei cugini Marco e Guido, che è quasi come un fratello, perché sono una parte imprescindibile della mia famiglia.

Vorrei ringraziare i miei amici di lungo corso Matteo, Dario, Francesco, Lorenzo, Simone, Alessandro, Kasimir, Giulia, Michela, Eleonora e i miei amici più recenti Raissa, Angela, Alessio, Silvia, Thomas, Maria, Daniele, Vittoria, Alessio, Luca, Andrea. Fare dei sacrifici e stringere i denti è più facile sapendo di avere vicino persone che ti supportano e credono in te, pronte a strapparti un sorriso nel momento del bisogno e a rendere speciale ogni vacanza e weekend.

Vorrei ringraziare i miei compagni di viaggio Mattia, Simone, Veronica, Livia, Gianni, Martina perché sopportare le lezioni senza di voi sarebbe stata dura e spero che in futuro diventeremo tutti ottimi medici.

Vorrei ringraziare i miei amici del mare Lorenzo, Pietro, Giovanni, Giovannino, Carlo, Lapo, Guglielmo, Alberto, Maria Chiara, Ginevra, Beatrice, Laura, Clara, grazie a voi ogni estate vivo l'isola che non c'è dimenticandomi tutti i problemi e divertendomi da matti.

Vorrei ringraziare Nicola perché sarà il mio primo paziente come promesso da anni.

Infine vorrei ringraziare Silvia, una persona speciale con cui ho condiviso tutto, gioie e dolori della vita e del percorso di studi negli ultimi anni, senza la quale mi sentirei perso e non sarei quello che sono oggi. La gioia più grande è averti sempre accanto a me.