

KAWASAKI DISEASE: AN IMPORTANT CAUSE OF CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY IN PEDIATRICS

MALATTIA DI KAWASAKI: UNA IMPORTANTE CAUSA DI MORBIDITÀ E MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE IN ETÀ PEDIATRICA

Miriam Distefano, Valentina Giacchi

CAPSULA EBURNEA, 3(4):1-13, 2008.

Dipartimento di Pediatria, U.O. Cardiologia Pediatrica e Patologia Neonatale, Università di Catania.

Correspondence:

Dr. Miriam Distefano:
miriamdistefano@libero.it

Received: November 22nd, 2007

Revised: January 18th, 2008

Accepted: January 23rd, 2008.

No conflicts of interest were declared.

Category of paper:

REVIEW

Language of the Article: Italian.

Note: The Abstract in Italian is at the end of the paper.

Abstract.

Kawasaki disease (KD) is an acute febrile, systemic vasculitic syndrome affecting medium-sized arteries, unknown aetiology, probably multifactorial, which affects mainly infants and early childhood. KD is characterized by fever, conjunctivitis nonexudative bilateral conjunctivitis, erythema lips and oral mucosa, changes in the extremities, erythematous rash and cervical lymphadenopathy. It combines risk of developing ecstasies or aneurisms of the coronary arteries that may lead to ischemic heart disease, myocardial infarction or sudden death. Treatment with intravenous immunoglobulin is generally effective but its mechanism of action is still unclear.

The development of a diagnostic test, a more specific treatment and ultimately the prevention of this potentially fatal disease in children from all depend on continued progress in understanding the etiopathogenesis of this fascinating disease.

The purpose of this review is to outline the main hypothesis on the genesis of KD, diagnostic criteria, treatment options currently available and the importance of follow-up.

KEYWORDS: Vasculitis, Immune Abnormalities, Fever, Aneurisms, Echocardiography.

Introduzione

La malattia di Kawasaki, descritta per la prima volta da Tomisaku Kawasaki nel 1967 ed inizialmente considerata una malattia febbrile benigna autolimitantesi, oggi è la causa principale di cardiopatia acquisita nei bambini dei paesi industrializzati (1). Consiste in una importante vasculite sistemica della prima infanzia che colpisce in misura predominante le arterie di medio e piccolo calibro, specialmente le arterie coronarie. Le sequele cardiache sono la causa principale della morbidità e della mortalità della MK e si verificano nel 15-25% dei bambini non trattati. Invece tra i bambini trattati adeguatamente il 5% sviluppa dilatazione coronarica e l'1% aneurismi giganti. Il trattamento ha lo scopo di prevenire la formazione di aneurismi coronarici (2).

Epidemiologia

Gli studi epidemiologici evidenziano che l'85%

dei casi di MK si verifica nei bambini di età inferiore a 5 anni, con un picco di incidenza nei bambini dai due anni in giù e con un rapporto maschi:femmine di 1,5-1,7:1. I lattanti con meno di 6 mesi e i bambini con più di 8 anni, a causa della diagnosi più tardiva, sono a maggior rischio di complicanze cardiovascolari. La MK è diffusa in tutte le razze e in tutte le etnie, con maggiore prevalenza nei bambini di origine asiatica. L'incidenza annuale è di 3,4-100/100.000, con valori massimi in Giappone (112 casi per 100.000 bambini) e i valori più bassi tra i bambini caucasici (2). Studi sul tasso d'incidenza correlato alla provenienza etnica condotti negli USA riportano che è più alto nei discendenti asiatici e delle isole del pacifico, intermedio negli americani africani non ispanici e ispanici, più basso nei bianchi. La Corea ha il secondo tasso di incidenza più alto con 86 casi per 100.000 bambini con 5 anni o più di età (3). I tassi di ricaduta e di familiarità della MK sono

meglio documentati nella letteratura giapponese che riportano rispettivamente valori del 2-4% e del 2%. Inoltre il tasso di malattia tra fratelli risulta essere del 2%, mentre il rischio di malattia nei gemelli sale al 13% (4,5,6).

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della MK è sconosciuta ma verosimilmente multifattoriale: diversi meccanismi (infettivi, immunologici e genetici) si integrano tra loro nel determinismo della malattia. L'identificazione di tali meccanismi sarebbe essenziale per elaborare strategie di prevenzione, primaria e secondaria, e strategie terapeutiche.

Gli aspetti clinici ed epidemiologici della malattia fanno fortemente sospettare una causa infettiva. Infatti febbre, esantema, iniezione congiuntivale, adenopatia cervicale, natura autolimitata della malattia, così come le ben definite epidemie con predominanza nelle stagioni invernale e primaverile, e il raggruppamento geografico dei casi sono comuni ad altre malattie infettive virali e batteriche.

Il picco di incidenza nella prima infanzia, con pochi casi prima dei 3 mesi e negli adulti suggerisce la protezione degli anticorpi materni trasmessi per via transplacentare e lo sviluppo di una efficace difesa immunitaria conseguente ad una infezione asintomatica in molti individui. Tuttavia, ad oggi non hanno avuto successo gli sforzi per identificare un agente eziologico con i convenzionali metodi di coltura virale e batterica, le indagini sierologiche, o con inoculo in animali.

Diversi agenti eziologici batterici (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) e virali (Adenovirus, EBV, Parvovirus B19, HHV 6, VZV, virus parainfluenzale tipo3, virus del morbillo, virus Dengue, retrovirus, New Haven Coronavirus) sono stati isolati da pazienti con MK, ma nessuno può essere considerato l'agente responsabile (2). Nel 1999 Shibata riportò la presenza di una nuova specie di *Corynebacterium* nei pazienti con MK che catturò l'attenzione dei ricercatori. Non si può però escludere una contaminazione delle colture batteriche del nasofaringe dei pazienti con MK in quanto i *Corynebacteri* sono parte della normale flora batterica di cute e mucose. Nuovi studi sono necessari per chiarire un eventuale ruolo patogenetico di questo batterio nella MK (2). Per quanto riguarda i virus la grande varietà di agenti riscontrati e l'impossibilità di dimostrare una relazione univoca sierologica suggeriscono che questi virus possono essere o casuali oppure giocare un ruolo "helper" nella patogenesi.

Le caratteristiche della MK sono simili a quelle

di malattie causate da tossine batteriche, come la sindrome da shock tossico e la scarlattina. Le enterotossine stafilococciche e le esotossine streptococciche rappresentano il prototipo dei superantigeni che legati a molecole MHC di II classe stimolano un'ampia popolazione di linfociti T. Queste tossine si legano al di fuori del sito di legame con l'antigene sulle molecole MHC di II classe direttamente a residui amminocidici conservati e stimolano selettivamente le cellule T ad esprimere particolari segmenti variabili del gene delle catene β . Tutte le cellule T presentanti una specifica sequenza sul TCR (T-cell-receptor) sono attivate dal complesso superantigene-MHC e producono una gran quantità di citochine, da qui il nome di "superantigene". In un report del 1992 in pazienti con MK è stata descritta una espansione selettiva delle famiglie di recettori delle cellule T V β 2 e V β 8 simile a quella che si verifica nei pazienti con sindrome da shock tossico. Tali risultati risultano tuttora controversi (2,7-11). Altri studiosi hanno evidenziato invece una risposta anticorpale oligoclonale che si correla ad antigeni convenzionali (11-13), testimoniata dalla caratteristica gobba delle gamma globuline che può essere riscontrata nel protidogramma di soggetti affetti già prima del trattamento con Ig e.v.

Tra le ipotetiche cause non infettive prese in considerazione per la MK si riportano la poliartrite nodosa infantile, la tossicità da mercurio (acrodinia), la sindrome di Stevens-Johnson, l'eritema multiforme, reazioni avverse a farmaci (ADR), artrite reumatoide giovanile (2). Si sospetta che fattori genetici possano influenzare la suscettibilità alla MK in base a diverse osservazioni: la forte prevalenza nella popolazione asiatica e nei discendenti di tali popolazioni migrati in paesi occidentali, la comparsa in figli di genitori precedentemente affetti, la maggiore incidenza nei fratelli e soprattutto nei gemelli (14-19).

La MK causa una severa vasculite che interessa le arterie di piccolo e medio calibro con predilezione particolare per le coronarie. Negli stadi iniziali di sviluppo dell'arterite si osserva edema endoteliale e subendoteliale con successiva dissociazione delle cellule muscolari lisce ed infiltrazione di neutrofili nella parete vascolare. Rapidamente i neutrofili vengono sostituiti da monociti macrofagi e linfociti T in gran parte CD8+. In fase di flogosi più avanzata sono state trovate nella parete vascolare anche plasmacellule produttrici IgA. Le IgA prodotte nella MK sono oligoclonali come avviene in una risposta immune scatenata da un antigene. Poiché le plasmacellule che producono IgA sono prominenti nel tratto respiratorio si suppone che l'agente o gli agenti eziologici della MK penetri-

no nell'organismo attraverso le vie aeree. Il processo infiammatorio frequentemente coinvolge l'intera parete vascolare con distruzione della lamina elastica interna. L'edema e la necrosi causano la perdita di integrità della parete vascolare favorendo la formazione di aneurismi. Uno o due mesi più tardi l'infiltrato infiammatorio è sostituito dalla proliferazione di fibroblasti. Il vaso potrà occludersi per stenosi progressiva o per trombosi (2,5).

Le indagini di laboratorio nella fase acuta della MK riflettono una condizione di marcata flogosi sistemica. Durante lo stadio precoce della malattia, si riscontra leucocitosi associata ad aumento delle proteine di fase acuta, come risulta dalla misurazione della velocità di eritrosedimentazione (VES), della α 1-antitripsina sierica e della proteina C-reattiva. La linfocitosi è seguita dalla prevalenza dei linfociti B. Gli esami sierologici dei pazienti con MK sono negativi per gli anticorpi frequentemente associati ad altre vasculiti - FR, ANA, anti-DNA, ANCA. Nello stadio subacuto il numero delle piastrine aumenta e frequentemente raggiunge il 1.000.000 per microlitro o più entro la terza settimana di malattia. I linfociti B non sono i soli ad essere coinvolti in questo stato di attivazione. Si riscontra anche un'attivazione delle cellule T CD4+ e CD8+ e livelli aumentati del recettore solubile dell'interleuchina 2 (IL-2).

Nella fase acuta di MK si verificano, inoltre, alterazioni immunologiche evidenti, che comprendono la stimolazione della cascata delle citochine e l'attivazione delle cellule endoteliali. I livelli circolanti di molte citochine proinfiammatorie - tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferone- γ (IFN- γ), interleuchina-(IL-) 1,6,8,15,17,18, sono più elevati durante la fase acuta di malattia. Queste citochine provocano il sovrapporsi di risposte proinfiammatorie e protrombotiche nelle cellule endoteliali. In fase acuta si osserva inoltre l'aumento di anticorpi citotossici nei confronti dell'endotelio prestimolato da IL-1, TNF- α o INF- γ (2). I pazienti mostrano un'anergia ai test cutanei di ipersensibilità ritardata, confermando il concetto di una disfunzione generale dei linfociti T circolanti.

Il successo del trattamento della MK con immunoglobuline endovena (IVIG) in aggiunta all'aspirina è dovuto anche alla riduzione della produzione delle citochine e dell'attivazione delle cellule endoteliali.

Si ipotizza che l'attivazione endoteliale mediata dalle citochine, possibilmente interessante l'intima delle arterie di medio calibro, svolge un ruolo di rilievo nella patogenesi della MK. Questa attivazione potrebbe essere associata all'espressione di nuovi antigeni cellulari e culminare in una risposta diretta contro le cellule dell'endotelio vascolare abnormemente stimolato

con afflusso di cellule infiammatorie nella media e conseguente indebolimento della parete vascolare che predispone alla formazione di aneurismi. L'aderenza di leucociti alle cellule endoteliali è l'evento chiave nella sequenza di una risposta infiammatoria (vasculite leucocitoclastica). Nella fase iniziale della flogosi i leucociti circolanti scorrono sulle cellule endoteliali con un debole contatto mediato dalle E-selectine, P-selectine ed L-selectine. Nella seconda fase della flogosi si ha attivazione delle integrine leucocitarie con espressione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali quali ICAM e VCAM. Il passaggio dei linfociti nello spessore della parete vascolare dipende dall'interazione tra leucociti ed endotelio mediato dalle molecole di adesione. Elevati livelli di forme solubili di queste molecole sono state trovate in condizioni associate a flogosi ed attivazione endoteliale, come nella fase acuta della MK. Inoltre in campioni bioptici di cute di pazienti con MK è stata riscontrata l'espressione di ICAM-1 ed E-selectine sulle cellule endoteliali (20).

Studi recenti suggeriscono che nel processo di rimodellamento della parete vasale, quindi nella patogenesi degli aneurismi coronarici, hanno un ruolo importante le metalloproteinasi (MMPs) della matrice extracellulare e lo squilibrio tra MMPs e inibitori tissutali di MMPs (TIMP). I pazienti con MK in fase acuta possono presentare infatti elevati livelli, espressione e attività di MMPs. Molte citochine infiammatorie nella MK possono provocare una lesione endoteliale e modulare l'attività delle MMPs. Uno studio di Sensaki H. ed altri riporta che le elastasi dei neutrofili sono aumentate nella fase acuta della MK e che i livelli delle stesse sono significativamente più elevati nei pazienti con aneurisma coronarico, rispetto a quelli senza aneurisma (21). Queste proteine possono attivare MMPs ed inibire le TIMP spostando l'equilibrio MMP/TIMP a favore delle prime accelerando così la distruzione della parete coronarica. Baramaova EN, Mazzieri R e rispettivi collaboratori, nei loro studi evidenziano che gli attivatori del plasminogeno e la plasmina (serin proteinasi) sono presenti in concentrazioni elevate nella MK (22,23). Questi enzimi possono agire da "trigger" dell'attivazione delle MMP e quindi influire nella formazione dell'aneurisma. Appare probabile così, che la complessa interazione fra tali sistemi scateni il processo di degradazione della matrice extracellulare arteriosa che determina la formazione dell'aneurisma. Comunque altri studi sono necessari per definire il ruolo di MMPs e TIMPs nella formazione degli aneurismi coronarici nella MK e quindi il possibile utilizzo di inibitori delle MMPs per prevenirli (24).

Aspetti clinici e diagnosi

La diagnosi di MK si basa sulla presenza di criteri clinici (criteri diagnostici classici) definiti appositamente per aiutare i medici nella diagnosi, mancando nella Kawasaki segni patognomonicamente e test di laboratorio specifici. I dati di laboratorio ed altre manifestazioni cliniche, come l'estrema irritabilità, la re-infiammazione in sede di inoculo di BCG possono aiutare la diagnosi (25,4).

I criteri diagnostici classici comprendono:

- febbre prolungata (della durata di almeno 5 giorni) associata a 4 o più dei seguenti segni:
- congiuntivite bilaterale non purulenta,
- rash polimorfo
- alterazioni delle labbra e della mucosa orofaringea
- linfadenopatia cervicale
- alterazioni alle estremità (25,26).

La **febbre** è tipicamente elevata (39-40°C) e remittente, non responsiva ad antibiotici ma parzialmente responsiva ad antipiretici. In assenza di una terapia adeguata persiste in media 11 giorni, ma può continuare per 3-4 settimane o, seppur raramente anche più a lungo. Di solito si risolve in due giorni con la terapia. Poco tempo dopo la comparsa della febbre appare la **congiuntivite bilaterale, caratteristica non essudativa**, bulbare che risparmia il limbus, cioè la zona avascolare intorno all'iride, e generalmente non dolorosa. 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. Il **rash** in genere ha carattere maculopapuloso, oppure orticarioide, o scarlattiniforme, o

tipo eritema multiforme, raramente, finemente micro pustoloso. Compare entro 5 giorni dall'inizio della febbre ed è tipicamente localizzato al tronco ma può estendersi anche al viso, alle estremità e in regione perineale (5,25). Le **alterazioni delle labbra e della mucosa orale** comprendono eritema, secchezza, fissurazioni, desquamazione e sanguinamento delle labbra, lingua a fragola (indistinguibile da quella osservata nella scarlattina), eritema diffuso della mucosa orofaringea, in assenza di ulcerazioni del cavo orale e di essudato. Le **alterazioni delle estremità** sono caratteristiche e comprendono eritema palmo-plantare e/o edema duro, a volte doloroso, delle mani e dei piedi. Queste compaiono spesso nella fase acuta della malattia. Entro 2-3 settimane dall'esordio della febbre si verifica una desquamazione delle dita, che solitamente inizia in regione periungueale e che può estendersi alla regione palmoplantare. A distanza di 1-2 mesi dalla comparsa della febbre possono comparire le linee di Beau, solchi trasversali profondi a livello delle unghie. In fase acuta si manifesta inoltre un **eritema perineale**, che evolve rapidamente in desquamazione (25). La Consensus Conference EULAR/PRES ha perciò proposto di modificare il criterio "anomalie delle estremità" in "anomalie delle estremità o dell'area perineale" (27). La **linfadenopatia laterocervicale** generalmente è unilaterale, con uno o più linfonodi di diametro >1,5 cm, spesso fissi, ricoperti da cute integra, di consistenza parenchimatosa, senza segni di colliquazione (5,26). La linfadenopatia cervicale è il meno comune tra i criteri diagnostici (è presente in circa 3/4 dei bambini più grandi),

mentre la febbre prolungata e la desquamazione periferica sono stati riportati come i segni diagnostici più comuni.

Data la varietà dei segni clinici sarebbe più opportuno parlare di "sindrome di Kawasaki" piuttosto che di "malattia di Kawasaki". I criteri diagnostici - febbre \geq 5 giorni, più almeno 4 segni clinici - derivano dagli studi epidemiologici condotti in Giappone (28). In molti casi, tuttavia, i criteri clinici per la MK non compaiono contemporaneamente ma nell'arco di più giorni senza un preciso ordine e alcuni possono anche mancare. Inoltre i sintomi della MK sono comuni ad altre malattie infantili quali rosolia, morbillo, scarlattina, di conseguenza la mancanza di test diagnostici sensibili e specifici rimane un grande ostacolo per la corretta identificazione di tutti i pazienti con MK, ritardandone il trattamento e peggiorandone la prognosi (29). La tabella 1 riporta le manifestazioni cliniche che possono associarsi alla MK (Tab. 1)

Tabella 1

MANIFESTAZIONI CLINICHE ASSOCIATE

(in corsivo le più frequenti)

- **Cardiache:** pericardite, miocardite, endocardite, insufficienza mitralica, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno, aritmie.
- **Vascolari:** fenomeno di Raynaud, gangrena periferica.
- **Articolari:** artralgia, artrite.
- **Neurologiche:** *irritabilità, meningite asettica, ipoacusia neurosensoriale, paresi facciale periferica unilaterale transitoria.*
- **Gastrointestinali:** *diarrea, vomito, dolori addominali, addome acuto, interessamento epatico, idrope acuta della colecisti.*
- **Altre:** *piuria sterile, eritema e tumefazione nel progressivo sito di inoculo del vaccino BCG, tumefazione testicolare, noduli e infiltrati polmonari, sindrome emofagocitica, uretriti.*

A confondere ulteriormente il quadro clinico è la crescente preoccupazione che i criteri diagnostici siano troppo ristretti. Il termine MK "atipica" o "incompleta" è utilizzato per i bambini che presentano febbre associata a meno dei 4 criteri classici. Il termine più appropriato è "MK incompleta" poiché questi bambini non mostrano segni atipici ma solo alcuni segni di malattia. La MK incompleta può essere più difficilmente riconosciuta e si presenta più spesso nei lattanti (26). Dovrebbe essere considerata:

- in tutti i bambini con febbre apparentemente sine causa di durata ≥ 5 giorni associata a 2-3 delle caratteristiche cliniche principali della MK;
- in ogni lattante di età < 6 mesi con febbre di durata > 7 giorni, infiammazione sistemica documentata con indagini di laboratorio e nessun'altra spiegazione per la malattia febbrile.

Nei bambini che presentano MK incompleta, e soprattutto nei lattanti, è indicata l'ecocardiografia, poiché hanno un più alto rischio di sviluppare lesioni alle coronarie sia a causa della giovane età sia per la possibilità di non ricevere per tempo il trattamento con immunoglobuline. I criteri diagnostici clinici necessitano di un perfezionamento continuo per aumentare il loro valore predittivo positivo e recenti linee guida sono state sviluppate nel tentativo di migliorare la sensibilità della diagnosi clinica. La **fig. 1** mostra l'iter diagnostico terapeutico attualmente consigliato per le forme incomplete (30).

L'ecocardiografia-color Doppler bidimensionale è la modalità di immagine più utilizzata in età pediatrica per valutare il coinvolgimento cardiaco in corso di MK, in quanto sensibile e non invasiva. Tale indagine viene eseguita in tutti i pazienti con MK:

- alla diagnosi;
- dopo 2 settimane;
- dopo 6-8 settimane dall'inizio della malattia.

Controlli più frequenti vanno effettuati nei pazienti con febbre persistente, con anomalie coronariche, alterazione della funzione ventricolare sinistra, insufficienza mitralica o versamento pericardico (25,30).

I dati di laboratorio seppur non specifici possono essere di aiuto nel confermare il sospetto di MK. Nella fase acuta è tipica la **leucocitosi** con prevalenza di polimorfonucleati, a vari stadi di maturazione: circa il 50% dei pazienti hanno valori di GB $> 15.000/\text{mmc}$, mentre la leucopenia è rara. Nei casi in cui la malattia è lo stato infiammatorio durano a lungo può verificarsi **anemia** solitamente normocitica ed **ipoalbuminemia**. L'aumento di **VES e PCR** è quasi costante, la normalizzazione di solito avviene 6-10 settimane dopo l'esordio. Frequente anche la **trombocitosi**, che di solito compare nella seconda settimana e regredisce un picco nella ter-

za con graduale ritorno alla normalità in 4-8 settimane nei casi non complicati. La **trombocitopenia** all'esordio è rara, ma può essere segno di coagulazione intravascolare disseminata, ed è inoltre un fattore di rischio per lo sviluppo degli aneurismi coronarici (25).

Nella fase acuta della MK si osservano anche alterazioni marcate del profilo lipidico con **riduzione di colesterolo**, HDL e apolipoproteina A1, **ipertransaminasemia** di grado lieve-moderato in $\leq 40\%$ dei pazienti, lieve **iperbilirubinemia** in circa il 10%, **aumento di γ GT** in circa il 70%. L'**ipoalbuminemia** è comune e si associa a una forma acuta più grave e più prolungata. L'iponatremia, presente all'esordio, si associa alle forme gravi ed è fattore prognostico sfavorevole.

All'esame chimico-fisico delle urine si riscontra **piuria sterile** di grado lieve-moderato in circa un terzo dei pazienti (probabilmente dovuta ad uretrite). Dei pazienti sottoposti a rachicentesi circa il 50% presenta un quadro di **meningite asettica** con prevalenza di cellule mononucleari, normale glicorachia e protidorrachia. Nei pazienti con **artrite**, il liquido sinoviale prelevato con artrocentesi è di aspetto purulento con una concentrazione di GB di 125.000-300.000/mmc, normale contenuto di glucosio e sterile (30,31).

Complicanze

Le complicanze più importanti sono a carico del sistema cardiovascolare. Durante la fase acuta in più dell'80% dei casi sono presenti segni di cardite con soffio, ritmo di galoppo e riduzione dei toni all'ascoltazione. Alterazioni elettrocardiografiche tipiche sono un allungamento del PR e del QT, la presenza di un'onda Q, bassi voltaggi, aritmie e modificazioni del tratto S-T. Tuttavia l'assenza dei segni clinici ed elettrocardiografici sopra riportati non esclude la diagnosi di MK. All'Rx del torace può evidenziarsi una cardiomegalia causata da miocardite e/o da pericardite. All'ecocardiogramma possono essere presenti modificazioni dei vasi coronarici (32).

Disfunzioni sistoliche e diastoliche possono essere diagnosticate mediante ecocardiocolordoppler. Anomalie della meccanica miocardica possono essere associate ad un incremento dei livelli plasmatici di BNP (Brain Natriuretic Peptide) responsabile di iponatremia che quando presente è fattore prognostico sfavorevole. Lo stress ossidativo può contribuire allo sviluppo di una disfunzione cardiaca nei bambini con Malattia di Kawasaki (33). Seppur raramente può presentarsi pericardite con un'incidenza dello 0.07% (34).

Le complicanze più temute si verificano però a carico delle coronarie e sono: l'occlusione va-

Figura 1

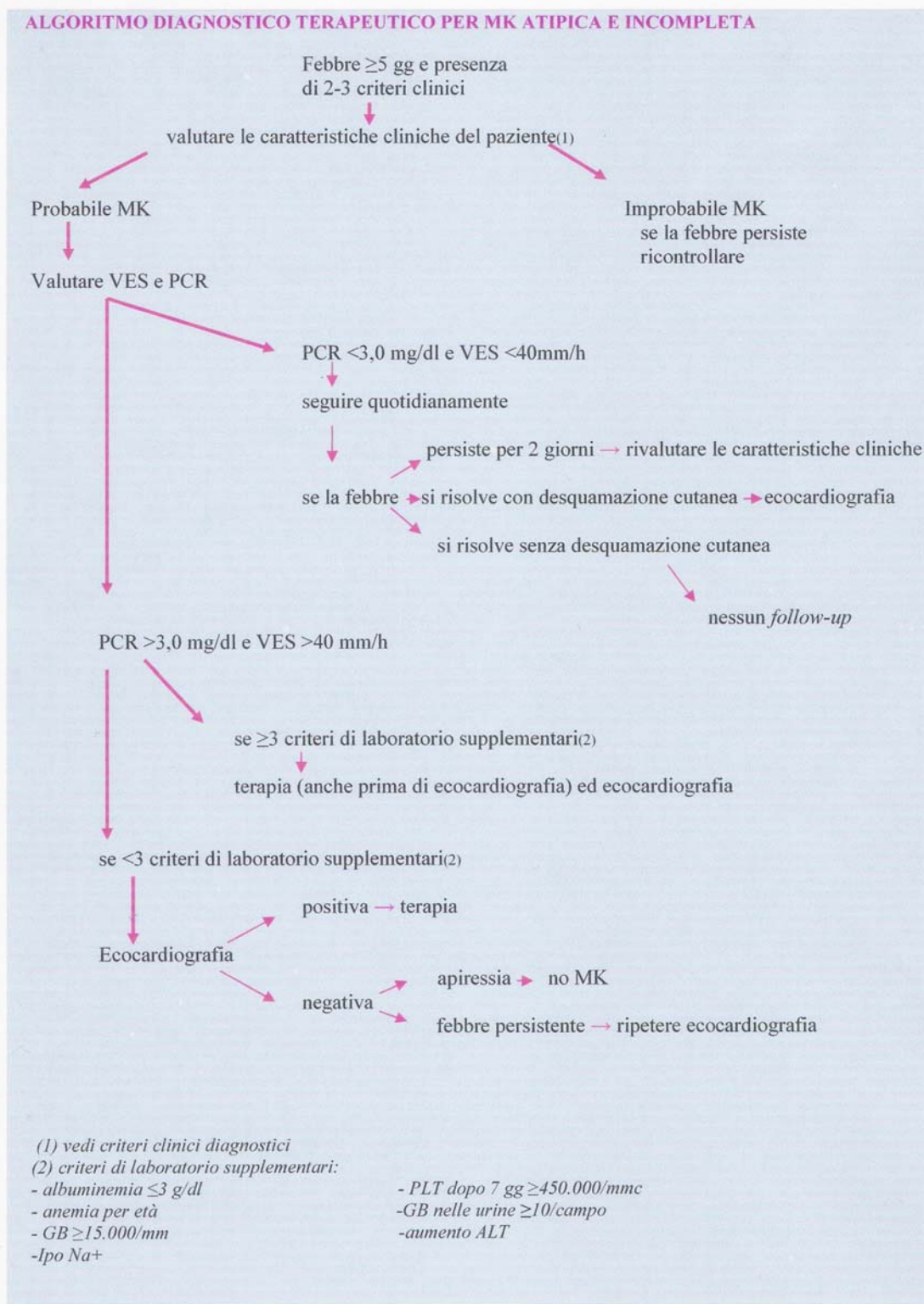


Figura 1: Rappresentazione schematica dell'algoritmo diagnostico e terapeutico per la MK atipica ed incompleta.

scolare, la trombosi, l'aneurisma, la fibrosi. Gli aneurismi delle arterie coronariche, assumono importanza prioritaria per frequenza e gravità e

sono responsabili di infarto miocardico acuto e di morte improvvisa; si sviluppano nel 18-25% dei bambini ma solo nel 5% degli adulti. E' da

sottolineare che il 50-75% degli aneurismi si risolve senza intervento, benché fenomeni di fibrosi nel tempo possano interessare i vasi (35,36).

Circa il 20-25% dei bambini trattati solo con aspirina presenta aneurismi entro il 13° giorno di malattia. Invece, se all'aspirina si associano le immunoglobuline somministrate per via endovenosa e tale terapia è praticata entro i primi 10 giorni, l'incidenza degli aneurismi coronarici si riduce al 4-5%, e gli aneurismi giganti, indice di elevato rischio di ischemia miocardica, diventano molto rari (36,37).

In corrispondenza degli aneurismi giganti, il processo trombotico è promosso dalla combinazione di una bassa velocità di flusso sanguigno entro lo spazio vascolare dilatato e dal frequente verificarsi di lesioni stenotiche nel tratto prossimale o distale dell'aneurisma. L'infarto miocardico causato dall'occlusione trombotica in corrispondenza di aneurisma è la principale causa di morte nella MK (38).

Gli aneurismi giganti delle arterie coronariche possono regredire se adeguatamente trattati ma successivamente andare lentamente incontro ad un processo di stenosi vasale che necessita di adeguato trattamento chirurgico (39).

La valutazione periodica delle dimensioni delle arterie coronariche in pazienti con Kawasaki ottimamente trattati ha dimostrato che per molti pazienti le dimensioni diminuiscono progressivamente e che le complicanze sono correlate anche alle dimensioni iniziali (40). Gli aneurismi più comunemente coinvolgono le zone di biforcazione o la porzione prossimale dei vasi arteriosi, e possono associarsi ad aterosclerosi precoce e conseguenti infarti miocardici (35).

I pazienti con malattia di Kawasaki possono presentare aumentato rischio di aterosclerosi, ma non mostrano a lungo termine disfunzioni endoteliali arteriose sistemiche (41). Pazienti che dopo la guarigione clinica presentano segni subclinici di aterosclerosi, anche in assenza di alterazioni permanenti delle arterie coronarie, sono a rischio di malattia cardiovascolare (42). Le sequele a lungo termine non si limitano solo allo sviluppo di lesioni delle arterie coronarie ma includono anche la formazione di cicatrici fibrotiche renali. Tale fibrosi è dovuta ad un processo di infiammazione che è valutabile mediante scintigrafia o SPECT e può realizzarsi nell'arco di alcuni mesi. La presenza di alterazioni ecocardiografiche a distanza è indice di fibrosi (43).

Metodiche strumentali

Poiché le lesioni delle arterie coronarie che si sviluppano nei bambini con malattia di Kawasaki possono causare infarto miocardico e morte improvvisa, è importante la diagnosi precoce

(44). L'ecocardiocolordoppler transtoracico bidimensionale rappresenta un valido strumento per la diagnosi non invasiva delle disfunzioni microvascolari coronariche (45). Al fine di visualizzare accuratamente le arterie coronarie la valutazione ecocardiografica tridimensionale in tempo reale è però superiore all'ecocardiografia bidimensionale (46). L'ecocardiografia permette di individuare nei bambini lesioni coronariche nel 100% dei casi; più difficile invece il riconoscimento di tali lesioni negli adulti nei quali potrebbero essere utilizzate altre metodiche non invasive come la TC o la RM (47).

La TC spirale permette la diagnosi di aneurismi, stenosi e calcificazioni delle coronarie e mostra maggiore sensibilità rispetto all'ecocardiografia bidimensionale (44). La TC multispirale offre dei vantaggi anche rispetto all'angiografia coronaria, soprattutto per l'individuazione degli aneurismi calcificati e dell'ipertrofia intimale; può essere inoltre utilizzata come guida durante l'intervento di rivascolarizzazione nei pazienti con pregressa malattia di Kawasaki (48).

L'angiografia coronarica permette una diagnosi precoce ma espone i bambini piccoli ad alto rischio. L'angioRM è una metodica meno invasiva ma non permette di ottenere immagini limpide nei bambini piccoli. Takemura ed altri hanno evidenziato che nei bambini si può migliorare la qualità dell'angioRM se eseguita sotto guida ecocardiografica tridimensionale in tempo reale e monitoraggio elettrocardiografico (49).

Terapia

La terapia della Malattia di Kawasaki nella fase acuta ha l'obiettivo di ridurre l'infiammazione delle coronarie. Nei bambini che sviluppano aneurismi è necessaria anche una terapia a lungo termine per prevenire la trombosi e l'infarto miocardico. Le linee guida elaborate dall'"American Heart Association" (AHA) e dall'"American Academy of Pediatrics" sono oggi utilizzate per il trattamento iniziale sia dei pazienti che soddisfano i criteri per la diagnosi di malattia di Kawasaki sia di quelli con la forma incompleta.

La terapia standard comprende la somministrazione di aspirina ed immunoglobuline entrambe a dosi elevate. Altri farmaci come cortisonici, ciclofosfamide, etanercept, infliximab sono riservati ai casi refrattari (25).

L'aspirina è utilizzata per ridurre l'infiammazione ed inibire l'aggregazione piastrinica ma non contrasta lo sviluppo di anomalie coronariche. Attualmente sono somministrate alte dosi di aspirina (80-100 mg/Kg/die in quattro somministrazioni) durante la fase acuta della

malattia. In molti centri dopo 48-72 ore di apressia si riduce la dose di aspirina a una singola dose giornaliera di 3-5 mg/Kg da somministrare per 6-8 settimane dall'inizio della malattia se il paziente non mostra alterazioni coronariche; viceversa se si sviluppano lesioni nei vasi cardiaci l'aspirina deve essere somministrata fino a 2 anni dalla risoluzione dell'aneurisma (5,35). Lo scopo della terapia con aspirina nei pazienti che sviluppano aneurismi delle arterie coronarie è quello di prevenire la trombosi e la proliferazione miointimale che provoca stenosi. Basse dosi di aspirina (3-5 mg/Kg/die) costituiscono il trattamento principale per i bambini con aneurismi piccoli o medi (< 8 mm). L'uso di altri agenti antiaggreganti (e.g., clopidogrel e ticlopidina) in associazione o meno all'aspirina può essere benefica per alcuni pazienti. Studi randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia di eparina a basso peso molecolare, anticorpi monoclonali diretti contro il recettore IIB/IIIA delle piastrine (abciximab), e warfarin nel trattamento a lungo termine dei bambini con aneurismi giganti (> 8 mm) (5).

Le immunoglobuline per via endovenosa somministrate in fase acuta riducono invece l'incidenza di lesioni coronariche. Il meccanismo d'azione rimane sconosciuto anche se alcune teorie ipotizzano il cross-legame del recettore Fc γ II e Fc γ III sui macrofagi, il blocco dell'interazione tra cellule endoteliali e le cellule natural-killer, l'attivazione delle cellule T-suppressori, la soppressione della sintesi di anticorpi, la neutralizzazione dei superantigeni batterici o di altri agenti eziologici. La terapia standard consiste nella somministrazione di una dose di 2 g/Kg somministrate in più di 10-12 ore ed entro i primi 10 giorni dall'inizio della malattia e se possibile entro i primi 7 giorni (5). Gli aneurismi coronarici si sviluppano nel 20% dei bambini non trattati. Uno studio multicentrico in USA ha dimostrato che una singola somministrazione di IVIG ad alte dosi (2 g/Kg) in associazione all'aspirina potrebbe abbassare l'incidenza di aneurismi coronarici dal 20% al 3-5%. Il trattamento con IVIG potrebbe inoltre ridurre la durata della febbre quando somministrato entro 10 giorni dall'inizio della malattia. Poiché le lesioni delle arterie coronariche si sviluppano non prima di 10 giorni dall'esordio, è importante il trattamento e la prevenzione delle lesioni stesse nei primi 9 giorni. In uno studio eseguito da Ho-Chang ed altri è stato evidenziato che la persistenza di monocitosi, tipica di fase acuta, dopo la somministrazione di IVIG è correlata allo sviluppo di aneurismi coronarici. Ciò suggerisce che i pazienti con la malattia di Kawasaki possono sviluppare lesioni delle arterie coronarie se il trattamento con IVIG è incapace di sopprimere l'attivazione dei monociti

(50). Sembrerebbe che nel trattamento della Malattia di Kawasaki l'effetto terapeutico delle IVIG alla dose di 1g/Kg non sia significativamente differente da una singola dose di 2 g/Kg (51).

Il ruolo dei corticosteroidi nel trattamento iniziale della malattia di Kawasaki è stato oggetto di diversi studi, senza mai raggiungere tuttavia una conclusione che ne abbia definito con sicurezza il rapporto rischio/beneficio. Sebbene uno studio molto vecchio effettuato da Kato et al. avesse dimostrato un effetto dannoso del trattamento con corticosteroidi, i risultati di altri studi successivi suggerirono che i corticosteroidi possono avere un effetto favorevole nel prevenire la comparsa degli aneurismi dell'arteria coronaria. In nessuno di questi studi era stata valutata l'efficacia di una singola somministrazione di steroide in bolo in aggiunta alle immunoglobuline in una sperimentazione randomizzata e controllata verso placebo (52,53).

Ricercatori statunitensi hanno condotto di recente uno studio multicentrico, randomizzato, a doppio cieco, controllato contro placebo, per determinare se l'aggiunta del metilprednisolone (30 mg/Kg) per via venosa in bolo al trattamento iniziale con IVIG riduce il rischio di alterazioni a carico delle arterie coronarie. Gli autori hanno concluso che rispetto ai pazienti cui era stato somministrato placebo, i bambini ai quali era stato somministrato lo steroide presentavano una più breve degenza e più bassi livelli di VES dopo una settimana dalla terapia, ma, invece, nessuna significativa differenza riguardante le dimensioni delle coronarie ad una ed a cinque settimane. Inoltre il numero totale di giorni di degenza, la durata della febbre, la necessità di risomministrare le IVIG e il numero di eventi avversi non differiva nei due gruppi. Gli autori hanno concluso che la terapia con metilprednisolone somministrato per via endovenosa non è indicata come trattamento principale nei bambini in fase acuta di Malattia di Kawasaki (54). Il 10-15% dei bambini trattati con alte dosi di aspirina ed IVIG alla dose di 2g/Kg continuano a presentare febbre. Molti studi hanno dimostrato che i bambini che non presentano sfebbramento dopo la prima somministrazione di IVIG hanno un maggior rischio di sviluppare aneurismi delle arterie coronarie. Il fallimento della terapia è solitamente caratterizzato dalla persistenza della febbre dopo 36 ore dalla somministrazione della prima dose di IVIG. I corticosteroidi sono stati usati per trattare pazienti resistenti alla terapia anche se i loro effetti sullo sviluppo delle lesioni coronariche sono incerti. Altri trattamenti di successo utilizzati nei bambini refrattari comprendono l'uso di infliximab (anticorpi monoclonali anti-TNF α), ulinastatine, plasmaferesi, e agenti citotossici come la ciclofosfamide

Figura II

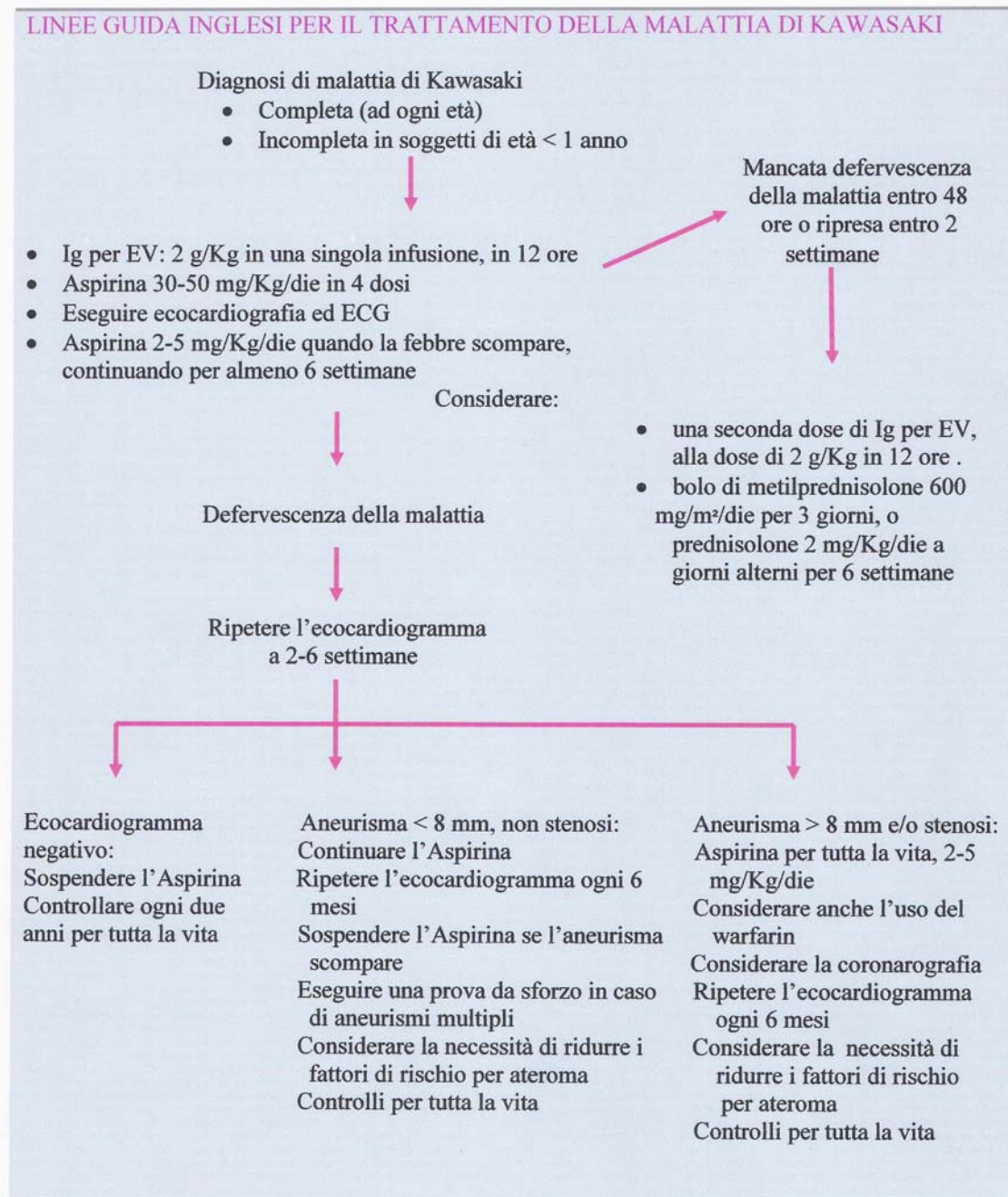


Figura 2: diagramma di flusso che mostra gli step suggeriti dalle linee guida inglesi per il trattamento della MK.

e ciclosporina A. Il Metotrexate (MTX), un inibitore della diidrofolato reductasi, è stato usato per le sue proprietà antinfiammatorie nelle vasculiti severe ed appare efficace nei pazienti resistenti alle IVIG. Basse dosi di MTX (10 mg) provocano una rapida defervescenza in assenza di dilatazione delle arterie coronarie. Il meccanismo dell'azione antinfiammatoria del MTX è sconosciuto, ma alcuni ipotizzano l'inibizione dell'attività e della secrezione di citochine proinfiammatorie come IL-1 e IL-6 (5).

In alcuni bambini che sviluppano stenosi anastomotiche post-aneurismatiche si rende necessario un intervento di rivascolarizzazione tramite angioplastica intraluminale o bypass, utilizzando in quest'ultimo caso le arterie toraciche interne destra e sinistra per la branca discendente anteriore sinistra e la branca marginale ottusa e l'arteria radiale per la branca atrio-ventricolare e la branca discendente posteriore (55,56).

Prognosi e importanza del monitoraggio a lungo termine

A lungo termine la prognosi del bambino con malattia di Kawasaki dipende essenzialmente dallo sviluppo di aneurismi coronarici e dalle loro dimensioni iniziali.

Fattori di rischio correlati allo sviluppo degli aneurismi sono:

- persistenza della febbre dopo terapia con I-VIG;
- anemia;
- iposodiemia
- ipoalbuminemia;
- spiccata leucocitosi;
- elevati livelli ematici di PCR;
- sesso maschile;
- età inferiore ad 1 anno.

Le lesioni delle arterie coronariche si modificano nel tempo. Gli aneurismi più piccoli (< 4 mm) possono più facilmente regredire, quelli giganti (> 8 mm) sono invece associati ad una prognosi peggiore con elevato rischio di trombosi. Altri fattori predittivi di regressione includono la precocità di insorgenza della malattia, la forma fusiforme anziché sacculare dell'aneurisma e la sua localizzazione nella porzione distale della arteria coronarica. Circa il 20% dei pazienti che sviluppano aneurismi coronarici durante la fase acuta va incontro a stenosi e possibilmente necessita di intervento di rivascolarizzazione (5).

L'AHA stratifica i pazienti con MK in relazione al rispettivo rischio di ischemia ed infarto miocardico. Tale stratificazione permette un management ed una terapia più adeguata al singolo paziente.

I livello di Rischio: pazienti con coronarie normali. Si pratica terapia antiaggregante con aspirina per 6-8 settimane. Non è necessaria nessuna restrizione dell'attività fisica.

II livello di Rischio: pazienti con ectasia coronarica che regredisce entro 8 settimane dall'inizio della malattia. Il trattamento è simile a quello effettuato nei pazienti del precedente livello.

III livello di Rischio: pazienti con piccoli o medi aneurismi coronarici (3-7 mm). È necessario prolungare il trattamento con aspirina a basso dosaggio fino alla regressione degli aneurismi. Nei bambini fino a 10 anni di età l'attività fisica non è limitata, ma nella seconda decade di vita, prima di iniziare sport a livello agonistico è necessario eseguire una prova da sforzo. È raccomandato eseguire prima ecocardiografia ed elettrocardio-

gramma.

IV livello di Rischio: pazienti con aneurismi di grandi dimensioni (>7 mm) o coronarie con aneurismi multipli senza ostruzione. È indicata la terapia antiaggregante a lungo termine. Nei pazienti con aneurismi giganti valutare eventuale associazione di warfarin o eparina a basso peso molecolare. Vanno eseguiti ogni 6 mesi elettrocardiogramma ed ecocardiografia, annualmente una prova da sforzo ed eventuale cateterismo cardiaco 6-12 mesi dopo la fase acuta.

V livello di Rischio: pazienti con aneurismi coronarici stenosanti documentati con angiografia. La terapia è uguale a quella dei pazienti del IV livello, con l'aggiunta di β -bloccanti per ridurre il lavoro cardiaco. Il cateterismo cardiaco è importante per valutare l'eventuale necessità di terapia trombolitica ed intervento di rivascolarizzazione con angioplastica o by-pass (11).

Tutti i pazienti, compresi i bambini che non presentano segni di coinvolgimento cardiaco e ritornano al loro precedente stato di salute, vanno monitorizzati a lungo termine. In figura 2 è riportato l'algoritmo terapeutico e il follow-up da attuare nei bambini con MK secondo le linee guida inglesi (57).

Conclusioni

La malattia di Kawasaki è un'affascinante ed importante malattia pediatrica potenzialmente fatale, la cui eziopatogenesi è ancora oggetto di studio. La gravità della malattia varia da caso a caso. Non tutti i pazienti hanno l'intera gamma dei sintomi e la maggioranza non sviluppa interessamento cardiaco. La malattia non si può prevenire ma può essere curata. Pertanto in tutti i casi di sospetta MK è indicato il ricovero ospedaliero al fine di eseguire gli accertamenti diagnostici necessari ed attuare la terapia più precocemente possibile.

Riassunto

La malattia di Kawasaki (MK) è una vasculite sistemica acuta febbrile che interessa i vasi di medio calibro, a eziologia sconosciuta, probabilmente multifattoriale, che colpisce prevalentemente i lattanti e la prima infanzia. La MK è caratterizzata da febbre, congiuntivite non essudativa bilaterale, eritema delle labbra e della mucosa orale, alterazioni delle estremità, rash eritematoso e linfadenopatia cervicale. Si associa a rischio di sviluppare ectasie o aneurismi delle arterie coronarie che possono determinare cardiopatia ischemica, infarto miocardico o morte improvvisa. Il trattamento con immunoglobuline endovena è generalmente efficace ma il suo meccanismo d'azione è tutt'ora poco chiaro.

Lo sviluppo di un test diagnostico, una più specifica terapia e in ultimo la prevenzione di questa malattia potenzialmente fatale nei bambini dipendono tutti dai continui progressi nella comprensione dell'eziopatogenesi di questa affascinante malattia.

Scopo di questa review è di delineare le principali ipotesi eziopatogenetiche, i criteri diagnostici, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili e l'importanza del follow-up.

PAROLE CHIAVE: Vasculite, Alterazioni Immunologiche, Febbre, Aneurismi, Ecocardiografia.

BIBLIOGRAFIA

1. Kawasaki T: Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Allergy* 1967; 16:178-222;
2. Barron KS: Kawasaki disease: etiology, pathogenesis, and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2002;69 Suppl 2:SII69-78;
3. Park YW, Park IS, Kim CH, Ma JS, Lee SB, Kim CH, Yun YS, Lee HJ, Lee SK, Tockgo YC. Epidemiologic study of Kawasaki disease in Korea, 1997-1999: comparison with previous studies during 1991-1996. *J Korean Med Sci.* 2002 Aug;17(4):453-6;
4. Newburger JW, Fulton DR: Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:508-14;
5. Kim DS: Kawasaki disease. *Yonsei Med J.* 2006 Dec 31;47(6):759-72;
6. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, Yanagawa H, Kawasaki T.: Kawasaki disease in families. *Pediatrics.* 1989 Oct;84(4):666-9;
7. Wang CL, Wu YT, Liu CA, et al: Kawasaki disease: infection, immunity and genetics. *Pediatr Infect Dis J* 2005;11:998-1004;
8. Abe J, Kotzin BL, Juio K, Melish ME, Glode MP, Kohsaka T, et al.: Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V beta 2 and Vbeta 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:4066-70;
9. Leung DY, Giorno RC, Kazemi LV, Flynn PA, Busse JB: Evidence for superantigen involvement in cardiovascular injury due to Kawasaki syndrome. *J Immunol* 1995;155:5018-21;
10. Leung DJ, Meissner HC, Shulman ST, Mason WH, Gerber MA, Glode MP et al. : Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:742-6;
11. Choi IH, Chwae YJ, Shim WS, Kim DS, Kwon DH, Kim JD, et al. Clonal expansion of CD8+ T cells in Kawasaki disease. *J Immunol* 1997;159:481-6;
12. Rowley AH, Shulman ZT, Spike BT, Mask CA, Baker SC: Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001;166:1334-43;
13. Lee JS, Park IH, Shin JS, Kim DS: Clonal Expansion of Peripheral B cells in Kawasaki Disease (in Korean). *Pediatr Allergy Respir Dis* 2002;12:299-314;
14. Dergun M, Kao A, Hauger SB, Newburger JW, Burns JC: Familial Occurrence of Kawasaki Syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:876-881;
15. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Hirata S, Zhang T et al.: Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001;107:E33.
16. Morens DM, O'Brien RJ: Kawasaki disease in the United States. *J Infect Dis.* 1978;137:91-93;
17. Shulman ST, McAuley JB, Pachman LM, Miller ML, Ruschhaupt DG: Risk of coronary abnormalities due to Kawasaki disease in urban area with small Asian population. *AJDC.* 1987;141:420-425;
18. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB: Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics.* 2003;112:495-501.
19. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H: Kawasaki disease in parents and children. *Acta Pediatr.* 2003;92:694-697;
20. Leung KYM, Cotran RS, Kurt-Jones E, Burns JC, Newburger JW, Pober JS: Endothelial cell activation and high-interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki disease. *Lancet* 1989;2:1298-1302;
21. Sensaki H, Masutani S, Koboyashi J, et al.: Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2001;104:830-3;
22. Baramaova EN, Bajou K, Remakle JM, et al.: Involvement of PA/plasmin system in the processing of pro-MMP9 and in the second step of pro-MMP-2 activation. *FEBS Lett* 1997;405:157-62;
23. Mazzieri R, Masiero L, Zanetta L, et al.: Control of type IV collagenase activity by components of the urokinase-plasmin system: a regulatory mechanism with cell-bound reactants. *EMBO J* 1997;16:2319-32;
24. H Senzaki: The pathophysiology of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: role of matrix metalloproteinases. *Arch Dis Child* 2006;91:847-851;
25. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA: 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;110:2747-2771;
26. Freeman FA, Shulman TS: Kawasaki Disease: Summary of the American Heart Association Guidelines. *American Academy of Family Physicians*, 2006.
27. Ozen S, Ruperto N, Dillon M, et al: EULAR/PRES Endorsed Consensus Criteria for the classification of childhood vasculitides under review by ARC. *Ann Rheum Dis* 2005 Dec;
28. Burns JC, Glode MP: Kawasaki syndrome.

- Lancet 2004;364:533-44;
29. Burgner D, Harnden A: Kawasaki disease: What is the epidemiology telling us about the etiology?. *Int J Inf Dis* 2005;9:185-194;
 30. Marchesi A, Gonfiantini, De Zorzi A, D'Argenio P, Cortis E, ME Hachem, Villani A: La malattia di Kawasaki: diagnosi, stratificazione di rischio e strategie terapeutiche. *Area Pediatrica*, Maggio 2006;
 31. Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, Loscalzo J: Altered lipidic profile after Kawasaki syndrome. *Circulation* 1991;84:625-31;
 32. Schroh AM, Dominguez P, Laghezza LB, Melonari PA, Olguin M, Miatello R: Kawasaki disease: Heart disease during Childhood. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(4):387-90;
 33. Takeuchi D, Saji T, Takatsuki S, Fujiwara M: Abnormal Tissue Doppler Images are associated with elevated Plasma Brain Natriuretic Peptide and Increased Oxidative Stress in Acute Kawasaki Disease. *Circ J* 2007;71:357-362;
 34. Soncagi A, Devrim I, Karagöz T, Dilber E, Celiker A, Ozen S, Secmeer G: Septated pericarditis associated with Kawasaki disease: a brief case report. *Turk J Pediatr.* 2007 Jul-Sep;49(3):312-4;
 35. Wolff AE, Hansen KE, Zakowski L: Acute Kawasaki disease: not just for kids. *Society of General Internal Medicine* 2007;22:681-684;
 36. Higashi K, Terai M, Hiromichi H, Honda T, Masaki K, Kohno Y: Impairment of angiogenic activity in the serum from patients with coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Circ J* 2007;71:1052-59;
 37. Sciacca P, Falsaperla R, Barone P, Tornamene G, Mattia C, Marletta M, Betta P, Distefano G: Il coinvolgimento cardiaco nella malattia di Kawasaki. *Esperienza personale. Minerva Pediatrica* 2001;53(02):87;
 38. Ohkubo T, Fukuzawa R, Ikegami E, Ogawa S: Reduced shear stress and disturbed flow may lead to coronary aneurysm and thrombus formations. *Pediatr Int.* 2007 Feb;49(1):1-7;
 39. Atik E: Kawasaki disease: giant coronary arteries aneurysms regression and later stenosis. *Arq. Bras. Cardiol.* 2007 Jan; 88(1);
 40. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, Vetter VL, Gersony WM, Mitchell PD, Newburger JW, Pediatric Heart Network Investigators: Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation.* 2007 Jul 10;116(2):174-9;
 41. McCrindle BW, McIntyre S, Kim C, Lin T, Adeli K: Are patients after Kawasaki disease at increased risk for accelerated atherosclerosis? *J Pediatr.* 2007 Sep;151(3):244-8;
 42. Dalla Pozza R, Bechtold S, Urschel S, Kozlik-Feldmann R, Netz H. Subclinical atherosclerosis, but normal autonomic function after Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2007 Sep;151(3):225-8;
 43. Wang JN, Chiou YY, Chiu NT, Chen MJ, Lee BF, Wu JM: Renal scarring sequelae in childhood Kawasaki disease. *Pediatr. Nephrol.* 2007 May;22(5):684-9;
 44. Yu XY, Wang H, Hou Y, Chen R, Xing YL. Value of multislice spiral computed tomography in finding coronary artery lesion in children with Kawasaki disease. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2006 Dec;44(12):896-900;
 45. Cicala s, Galderisi M, Greco M, Lamberti A, Cosimi R, Pellegrini F, De Leva F. Transthoracic echo-doppler assessment of coronary microvascular function late after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2007 Aug 28;
 46. Miyashita M, Karasawa K, Taniguchi K, Kanamaru H, Ayusawa M, Sumitomo N, Harada K. Usefulness of real-time 3-dimensional echocardiography for the evaluation of coronary artery morphology in patients with Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007 Aug;20(8):930-3;
 47. Dauphi C, Motref P, Souteyrand G, Laurichesse H, Gourdon F, Lesens O, Lamaison D, Beytout J, Cassagnes J, Lusson JR. Kawasaki disease is also a disease of adult: report of six cases. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007 May;100(5):439-47;
 48. Kanamaru H, Karasawa K, Ichikawa R, Abe O, Miyashita M, Taniguchi K, Ayusawa M, Sumitomo N, Okada T, Takayama T, Sato Y, Saito S, Harada K. Advantages of multislice spiral computed tomography for evaluation of serious coronary complications after Kawasaki disease. *J cCardiol.* 2007 Jul;50(1):21-7;
 49. Takemura A, Suzuki A, Inaba R, Sonobe T, Tsuchiya K, Omuro M, Korenaga T. Utility of coronary MR angiography in children with Kawasaki disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Jun;188(6):W534-9;
 50. Ho-Chang Kuo, Chih-Lu Wang, Chi-Di Liang, Hong-Ren Yu, Hsin-Hsu Chen, Lin Wang, Kuender D. Yang. Persistent monocytosis after intravenous immunoglobulin therapy correlated with the development of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007;40:395-400;
 51. Qin LJ, Wang HW, Hu XF, Liu QJ, Shi H, Wei YX, Chen QJ, Cheng PX. Therapeutic effectiveness of intravenous immunoglobulin at 1 g/Kg and 2 g/Kg on Kawasaki disease: a comparative and follow-up study. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2006 Dec;44(12):891-5;
 52. Kato H, Koike S, Yokoyama T: Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery

- involvement. *Pediatrics* 1979;63:175-9;
53. Shinohara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A: Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease. *J Pediatr* 1999;135:465-9;
54. Wu Chang M: Do corticosteroids improve outcome in Kawasaki disease? *Journal Watch Dermatology*. 2007 February 14;
55. Miyazaki A, Tsuda E, Miyazaki S, Kitamura S, Tomita H, Echino S. Percutaneous transluminal stenosis after coronary arterial bypass grafting in Kawasaki disease. *Cardiol Young*. 2003 Jun;13(3):284-9;
56. Matsuura K, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Kitamura S. Redo off-pump coronary bypass grafting with arterial graft for Kawasaki disease. *Heart Vessels*. 2006 Nov;21(6):361-4;
57. Brogan PA, Bose A, Burgner D et al: Kawasaki disease. An evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002;86-90.