

Un lattante febbrile



U.O.
Broncopneumoallergologia
Università di Catania
Andrea Praticò

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA



Caso Clinico

FL, 3 mesi di vita.
Peso 6,7 Kg (PC)

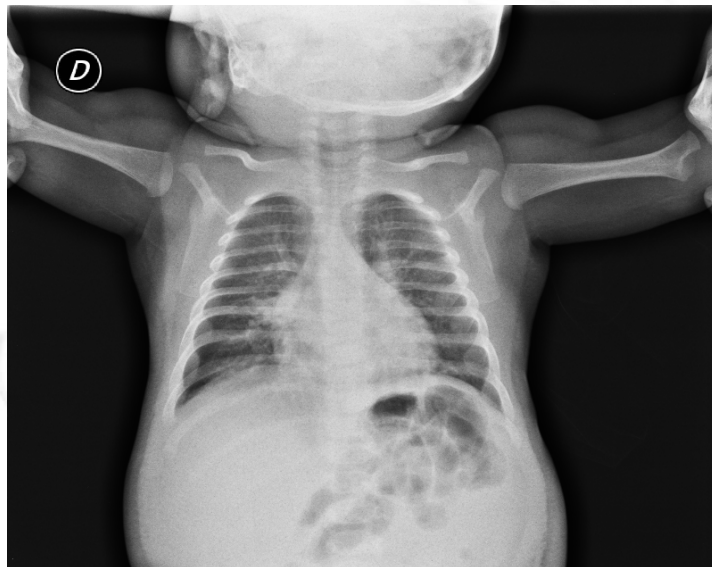
Presenta da 12 ore temperatura febbrile ($39,5^{\circ} \text{C}$), in assenza di altri sintomi, inizialmente trattata con paracetamolo

Per tale motivo viene ricoverato presso un vicino PS, dove viene somministrato steroide e si assiste a lieve riduzione della temperatura.

Viene trasferito nel nostro reparto per il persistere della febbre e ulteriori accertamenti.

Decorso (giorni 1-3)

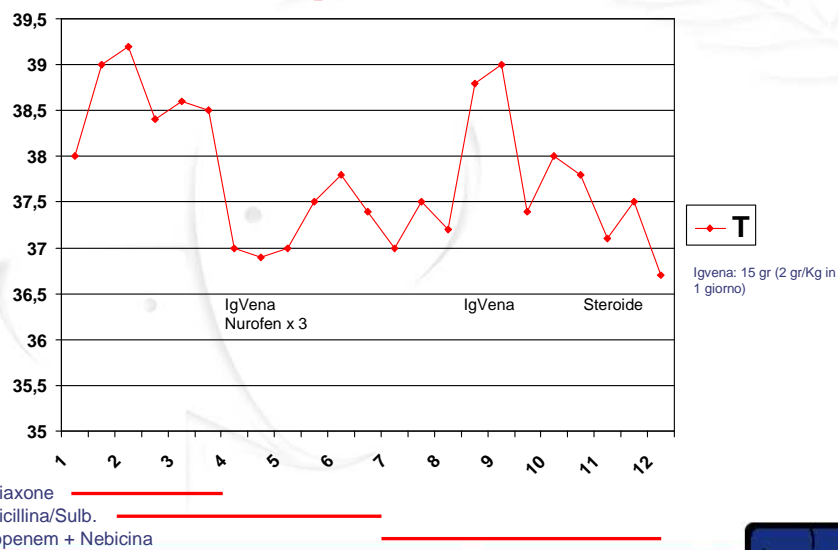
- Il piccolo presenta condizioni generali mediocri, sensorio torpido, irritabilità.
- EO: obiettività toracica e cardiologica negative; addome globoso, modesta linfadenomegalia laterocervicale
- Rash polimorfo dal 3° giorno, centripeto.
- Scarso miglioramento della temperatura febbrile con paracetamolo, più evidente dopo ibuprofene
- Scarsa risposta alla terapia antibiotica



Sospetti...

- Esantema critico
- EBV
- CMV
- Scarlattina
- Kawasaki
- Morbillo
- Megaloeritema infettivo (Parvovirus)
- Leishmaniosi

Temperatura





Esami di laboratorio

	Hb	PLT	GB	N	PCR	Alb
09/04	9	404.000	28.300	69	12,39	
11/04	8,1	335.000	5320	83	24	2,5
12/04	7,7	265.000	7450	81	25	2,3
14/04	7,6	84.000	19.830	65	22	1,9 (C)
16/04	6,6	108.000	21.850	48	15,4	2,1 (C)
17/04	7,2	143.000	33.320	53	13,9	
19/04	6,7	298.000	47100	41	14,6	2,1 (C)

Ulteriori accertamenti

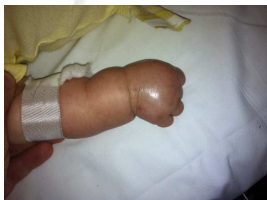
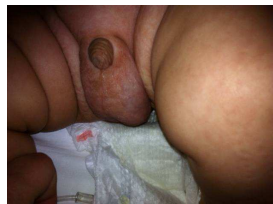
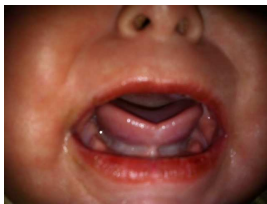
Ecoaddome

Versamento peritoneale, modesta
epatosplenomegalia

Puntato midollare / Studio delle sottopopolazioni linfocitarie

NEGATIVI per patologia oncologica
Midollo normo-cellulare

Dal II al VII Giorno...



Diagnosi?

Ecocardio

- Cuore di morfologia normale, fossa ovale in chiusura. Dotto di Botallo chiuso. **Coronaria destra di calibro uniformemente regolare con modesta iperecogenicità delle pareti, esplorabile per circa 2,5 mm dall'imbocco.** Coronaria sinistra esplorabile fino alla biforcazione di aspetto regolare. Apparati valvolari di aspetto e flussimetria normali
- Tachicardia ed ipercinesia con ispessimento delle pareti del ventricolo sinistro con modesto gradiente emodinamico. **Piccola falda di versamento** di circa 3 mm di diametro a livello della parete anteriore del ventricolo sinistro.

Mancata risposta alle IVIG

- In relazione alla mancata risposta al trattamento con IVG e al persistere della sintomatologia si decide di somministrare Metilprednisolone per e.v., secondo protocollo (30 mg/Kg/die), da uno a tre giorni a seconda della risposta

“8-38% of children are unresponsive to initial IVIG treatment and at increased risk for CAL development“

Weng et al. Recent advances in the treatment of Kawasaki disease. J Chin Med Assoc. 2011

Sindrome di Kawasaki

- Nota un tempo come **sindrome muco-cutanea dei linfonodi** è una **vasculite** infantile delle **arterie** di media e piccola dimensione a eziologia sconosciuta.
- Colpisce prevalentemente i bambini d'età inferiore ai 4 anni con un **picco al secondo anno**.
- Presenta riacensioni ogni 2-3 anni e picco in inverno e in primavera. È la seconda vasculite più frequente nel bambino dopo la porpora di Schonlein-Henoch

Criteri clinici principali

Criteri clinici:

Febbre da più di 5 giorni associata a ≥ 4 dei seguenti segni:

- iperemia congiuntivale bilaterale
- alterazioni delle labbra e della cavità orale
- esantema polimorfo
- alterazioni delle estremità
- linfadenopatia cervicale

N.B. Le caratteristiche cliniche della MK possono non essere tutte contemporaneamente presenti.

Non esistono caratteristiche cliniche patognomiche o un test diagnostico specifico.

Marchesi, RIAP 2012

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

Altri segni clinici

Cardiache: pericardite, miocardite, endocardite, insufficienza mitralica, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno, aritmie

Vascolari: fenomeno di Raynaud, gangrena periferica

Articolari: artralgia, artrite

Sistema nervoso: irritabilità, meningite asettica, ipocusia neurosensoriale, paresi facciale periferica unilaterale transitoria

Gastrointestinali: diarrea, vomito, dolori addominali, addome acuto, interessamento epatico, idrope acuta della colecisti

Urinari: piuria sterile, uretriti, tumefazione testicolare

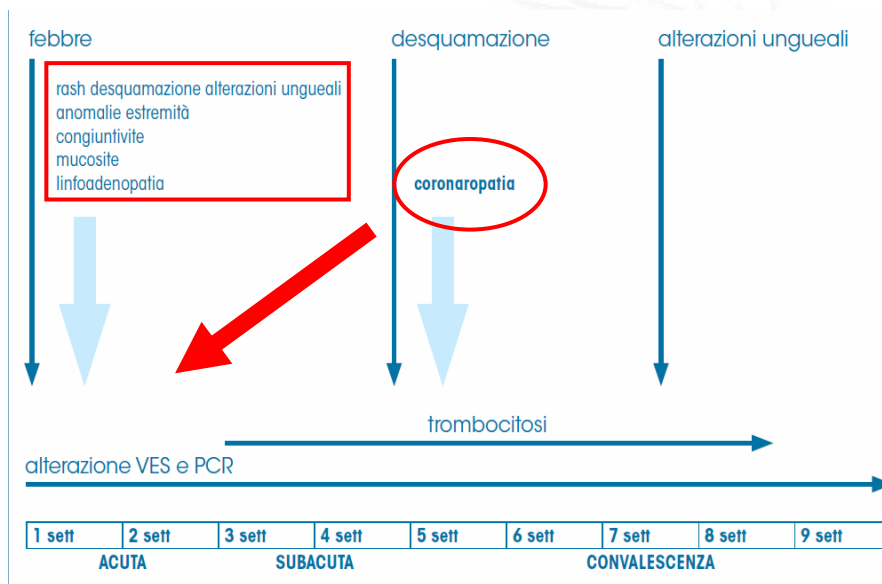
Cutanei: eritema e tumefazione nel pregresso sito di inoculo del vaccino BCG, linee di Beau

Respiratori: tosse rinorea, noduli ed infiltrati polmonari

Marchesi, RIAP 2012

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

EMOCROMO	
Serie bianca	<ul style="list-style-type: none"> • leucocitosi con prevalenza di polimorfonucleati ← • leucopenia rara
Serie rossa	<ul style="list-style-type: none"> • anemia, di solito normocitica ← • trombocitosi di solito nella seconda settimana con picco nella terza, con graduale ritorno alla normalità in 4-8 settimane nei casi non complicati • trombocitopenia all'esordio, rara, può essere segno di coagulazione intravascolare disseminata ed è un fattore di rischio per lo sviluppo degli aneurismi coronarici
Indici di flogosi	<ul style="list-style-type: none"> • aumento VES • aumento PCR ←
Assetto epatico	<ul style="list-style-type: none"> • riduzione di colesterolo, HDL e apolipoproteina AI • ipertransaminasemia di grado lieve-moderato ($\leq 40\%$) • lieve iperbilirubinemia (10%) ← • aumento di γGT (70%) ← • ipoalbuminemia, comune, si associa ad una malattia acuta più grave e più prolungata ←
Esame urine	<ul style="list-style-type: none"> • piuria sterile di grado lieve-moderato (33%)
Altri esami	<ul style="list-style-type: none"> • meningite asettica con prevalenza di cellule mononucleari, normale glicorachia e proteinorachia • nei pazienti con artrite, mediante artrocentesi si evacua liquido di aspetto purulento con un contenuto di GB di 125.000-300.000/mmc, normale glucosio e sterile



Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial.

Ogata S, Ogihara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K, Ishii M.

Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato Minami-ku, Sagami-hara-shi, Kanagawa-ken 252-0374, Japan.

Egami Scoring System (resistenza alle IGIV)

Età minore di 6 mesi	1
Giorni di malattia alla diagnosi >4	1
Conta piastrinica < 30.000	1
PCR > 8 mg/dl	1
ALT > 80 IU/L	2

Punteggio maggiore di 3 punti = 78% di **refrattarietà**

Fattori di rischio per lo sviluppo di aneurismi delle coronarie.

Febbre persistente nonostante terapia con IVIG
Sesso maschile
Età inferiore a 1 anno
PCR elevata
Neutrofili elevati in assoluto ed in %
Hb bassa
Piastrinopenia iniziale
Febbre il giorno dopo IVIG
Sodiemia < 135 mEq/l

[Korean Circ J](#), 2011 Jul;41(7):379-84. Epub 2011 Jul 30.

Parameters to guide retreatment after initial intravenous immunoglobulin therapy in kawasaki disease.

[Kim HK](#), [Oh J](#), [Hong YM](#), [Sohn S](#).

Department of Pediatrics, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea.

RESULTS:

Of a total of 129 patients, 107 patients (83%) completely responded to a single IVIG therapy and only 22 patients (17%) required retreatment: 14 had persistent fever and 8 had recrudescence fever. There was no significant difference between the groups in age, gender distribution, and duration of fever to IVIG initiation, but coronary artery lesions developed significantly more often in the resistant group than in the responsive group (31.8% vs. 2.8%, $p=0.000$). Compared with pre-IVIG data, post-IVIG levels of WBC, percentage of neutrophils, CRP, and NT-proBNP decreased to within the normal range in the responsive group, whereas they remained high in the resistant group. Multivariate logistic regression indicated that neutrophil counts, CRP, and NT-proBNP were independent parameters of retreatment.

CONCLUSION:

Additional therapy at an early stage of the disease should be administered for febrile patients who have high values of CRP, NT-proBNP, and/or neutrophil counts after IVIG therapy.

[Pediatrics](#), 2012 Feb;129(2):e291-7. Epub 2012 Jan 16.

Late intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease.

[Muta H](#), [Ishii M](#), [Yashiro M](#), [Uehara R](#), [Nakamura Y](#).

Department of Pediatrics, Iizuka City Hospital, 633-1 Benbun, Iizuka 820-0088, Japan. qze05346@nifty.com

RESULTS: One hundred fifty patients (75 pairs) were studied. The proportion of patients who received additional treatments among those given initial IVIG after days 10 was slightly lower than those treated earlier (12% vs 16%). The fractional changes in the white blood cell count, % neutrophils, and C-reactive protein were similar. Among all patients, the proportions of CALs during the convalescent phase were significantly higher in the late than in the early group (27% vs 1%). Among patients who had not developed CALs before initial treatment, the proportions with CALs during the acute phase were similar (8% vs 8%).

CONCLUSIONS: IVIG treatment ≥ 10 days after illness onset achieves resolution of inflammation but was found to be insufficient for preventing CALs.

Kawasaki disease in Greek children: a retrospective study.

Alexopoulos A, Vekiou A, Lycopoulou L, Tavena A, Lagona E, Kakourou T.

Pediatric Dermatologist Consultant, Pediatric Cardiologist Consultant, Consultant in Pediatrics, and Resident in Pediatrics, Athens, Greece.

Methods Patients with complete KD who were discharged from our hospital and followed up routinely between 2004 and 2011 were included in the study. The relevant data were collected using a standardized form. Results There were 49 children (27 boys, 22 girls), mean age: 2.14 years. A seasonal peak of the disease during spring and summer months was detected. Changes of the extremities and cervical adenopathy were the least commonly met criteria for the complete KD diagnosis. The mean time of starting treatment was 6.5 days from the disease onset. The majority of patients, 42/49, responded well to a single infusion of intravenous immunoglobulin (IVIg), while 7/49 patients who had persistent fever despite initial therapy with IVIg needed additional treatment with either a second dose of IVIg(5), intravenous pulse of methyl prednisolone(1) or infliximab(1). Coronary artery abnormalities were detected echocardiographically in 17/49 patients. Most of them (15/17) developed transient dilatations which resolved by the 8(th) week of disease onset while only 2 patients, despite early onset of treatment, developed coronary artery aneurysms which required coronary artery bypass grafts at a later stage.

Conclusions Major epidemiologic features of KD detected among Greek children are similar to those reported in other populations. **This study also demonstrates that significant cardiac complications may still occur following the disease even if it is diagnosed and treated early.**

Steroidi

In attesa di studi multicentrici controllati,

l'American Academy of Pediatrics raccomanda che l'utilizzo di steroidi sia limitato ai bambini in cui più di 2 infusioni di IVIG siano state inefficaci nel diminuire la febbre

e l'infiammazione acuta (livello di evidenza B).

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.

Tale trattamento appare efficace nel diminuire la febbre.

J Pediatr. 2012 Feb 17. [Epub ahead of print]

Resistant Kawasaki Disease Treated with Anti-CD20.

Sauvaget E, Bonello B, David M, Chabrol B, Dubus JC, Bosdure E.

Unité de Médecine Infantile, CHU Timone Enfants, Marseille, France.

Pediatrics. 2012 Jan;129(1):e17-23. Epub 2011 Dec 5.

PEDIATRICS
FINAL VERSION

Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial.

Ogata S, Ogihara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K, Ishii M.

Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato Mimami-ku, Sagami-hara-shi, Kanagawa-ken 252-0374, Japan.

This study demonstrated that IVMP+IVIG therapy is safe and effective for KD patients predicted as refractory.

J Pediatr. 2011 May;158(5):831-835.e3. Epub 2010 Dec 18.

Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance.

Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, Atz AM, Printz BF, Baker A, Vetter VL, Newburger JW; Pediatric Heart Network Investigators.

CONCLUSION: Risk-scoring systems from Japan have good specificity but low sensitivity for predicting IVIG resistance in a North American cohort. Primary steroid therapy did not improve coronary outcomes in patients prospectively classified as being at high-risk for IVIG resistance.

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

Aspirina (ASA)

L'ASA è utilizzata nella fase acuta a dosi elevate per la sua attività antinfiammatoria e nella fase di convalescenza a basse dosi come antiaggregante.

Studi recenti non dimostrano però che il suo utilizzo riduca lo sviluppo di anomalie coronariche ^{7,9}.

secondo le linee guida dell'*American Heart Association*, nella fase acuta della malattia, **l'ASA deve essere somministrata alla dose di 80-100 mg/kg/die in quattro somministrazioni**. La durata di tale trattamento è variabile: **in molti centri la dose viene ridotta quando il bambino è apiretico da 48-72 ore, mentre in altri si continua fino al 14° giorno di malattia e dopo 48-72 ore dalla scomparsa della febbre ²**.

In letteratura sono però riportati altri schemi terapeutici con dosi di 30-50 mg/kg/die; al momento non ci sono studi randomizzati controllati sull'uso dell'ASA nella MK ¹⁰.

Dopo la sospensione dell'aspirina ad alto dosaggio, si inizia la somministrazione a basse dosi (3-5 mg/kg/die): questa verrà eseguita nei pazienti senza alterazioni coronariche per 6-8 settimane dall'esordio (livello di evidenza A), **invece nei bambini che sviluppano coronaropatie per tempo indefinito (livello di evidenza B) ²**.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

Conclusioni

- Il paziente è tuttora ricoverato presso la nostra U.O.
- Dopo la terapia steroidia si è assistito a miglioramento della temperatura febbrile. E' ancora troppo presto per prevedere il decorso della patologia
- E' necessario un lungo follow-up per il monitoraggio delle complicanze cardiologiche
- Inserita l'aspirina (rischio/beneficio a favore del beneficio)