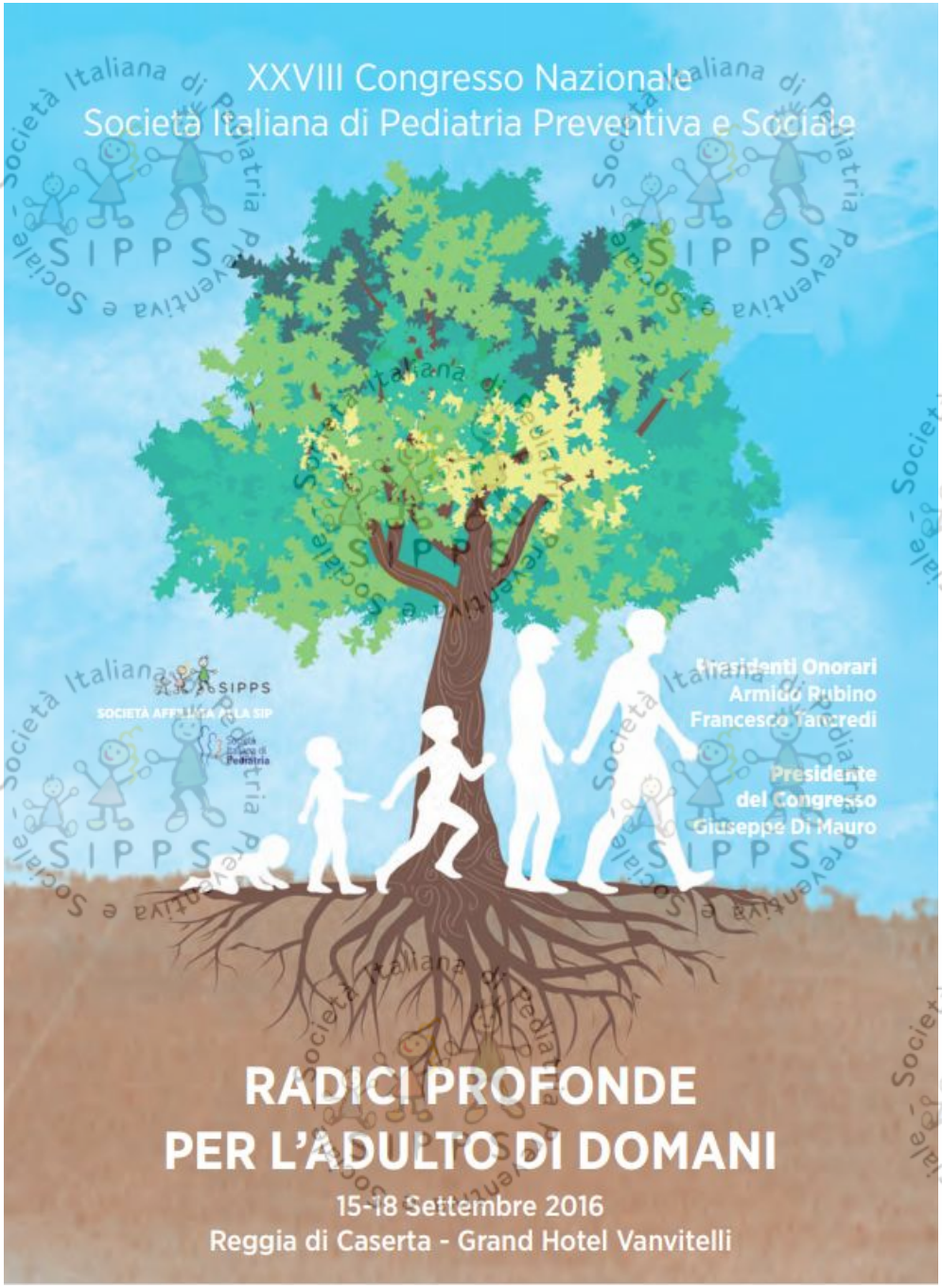



# Le trappole cliniche infettivologiche

**Eugenia Bruzzese**
**Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II Napoli**

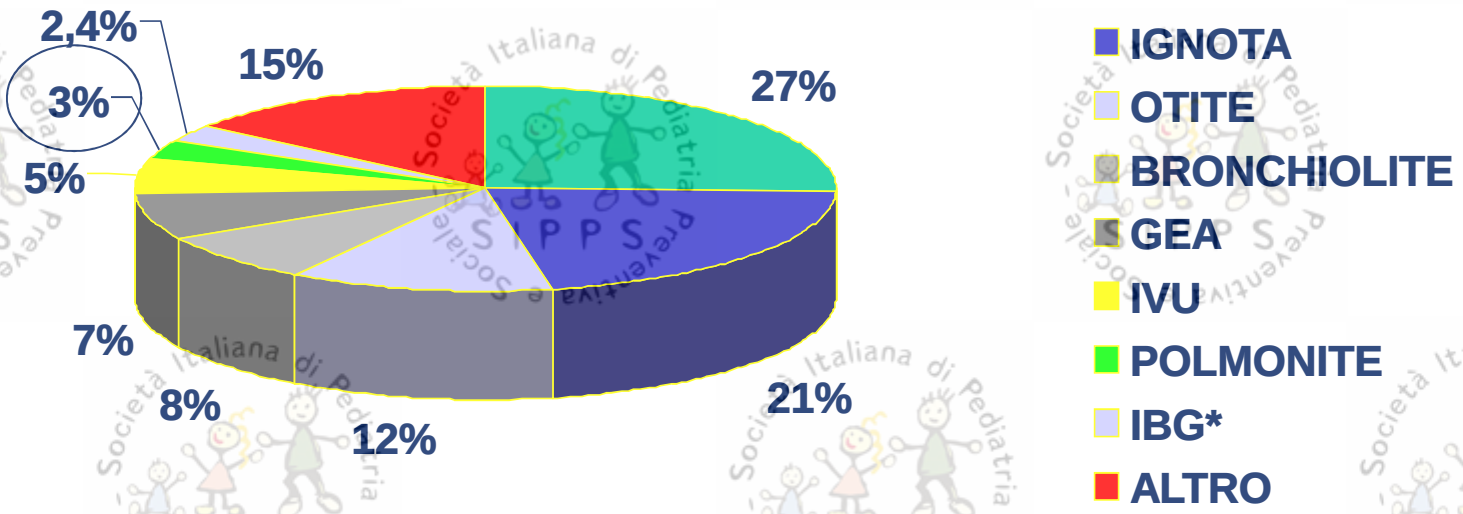
Università degli Studi di Napoli Federico II

# La febbre nel lattante … è sempre un'infezione?

Diagnosi eziologica in lattanti < 3 mesi con febbre

*IBG:

- Batteriemia 1.6%
- Meningite 0.5%
- Altre IBG 0.3%




Il 36% dei lattanti ha una causa apparentemente non infettiva di febbre

*Pantell at al. JAMA*

# Rita

- 2 + ½ mesi febbre inizia amoxi-clav
- Dopo 3 gg ricovero per persistenza febbre
- Aumento indici infiammatori
- Rx torace : addensamenti peribronchiali: ceftriaxone
- Dopo 48 ore nessuna risposta inizia ampicillina e gentamicina

# Santolo

- 3 mesi febbre, irritabilità
- IVU da Proteus: inizia Cotrimossazolo
- Comparsa di rash maculopapulare

# Andrea

- 3 mesi febbre e rash
- inappetenza

Ricovero

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale SIPPS

Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II
Integrata con il Servizio Sanitario Regionale

# Esami di laboratorio

## Rita 3 mesi

GB 25800, N 17980,

Hb 6.7 g/dl,

PLT 881.000/µL

PCR: 190 mg/dl (vn<5)

Fibrinogeno: 429 mg/dl

Terapia : Piperacillina-tazobactam + Meropenem

**10 gg febbre**

## Santolo 3 mesi

GB 17.300 ,N 11150

Hb 7.7 g/dl

PLT 443.000/µL

PCR: 230 mg/dl (vn<5)

ALB 2.6 g/dl

Fibrinogeno 534 mg/dl

Terapia: Ceftriaxone

**5 gg febbre**

## Andrea 3 mesi

GB 11.100, N 7600

Hb 8.7 g/dl

PLT 479.000/µL

PCR 126 mg/dl (vn<5)

Albumina 3.5 g/dl

Fibrinogeno 505 mg/dl

Terapia: Ceftriaxone

**4 gg febbre**

# Dopo alcuni giorni…

## Rita 2 mesi

GB 19260, N 13810,

Hb 8.2 g/dl,

PLT 513.000/µL

PCR: 250 mg/dl (vn<5)

Albumina 2.0 g/dl

Fibrinogeno: 429 mg/dl

## Santolo 3 mesi

GB 21.500 ,N 16000

Hb 7.3 g/dl

PLT 813.000/µL

PCR: 187 mg/dl (vn<5)

ALB 2.6 g/dl

## Andrea 3 mesi

GB 15.100, N 9.600

Hb 8.0 g/dl

PLT 586.000/µL

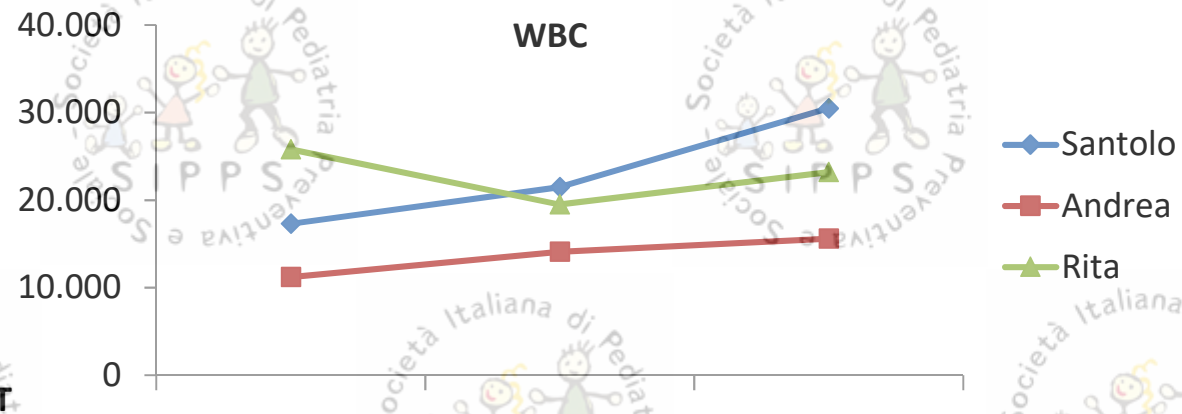
PCR 194 mg/dl (vn<5)

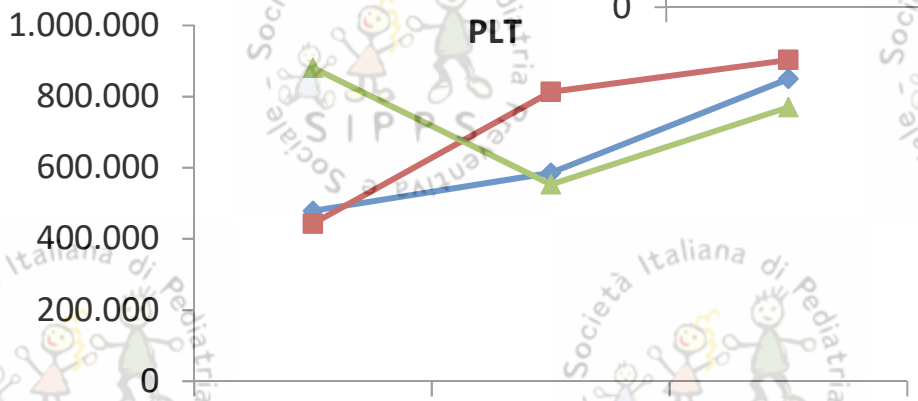
Albumina 2.7 g/dl

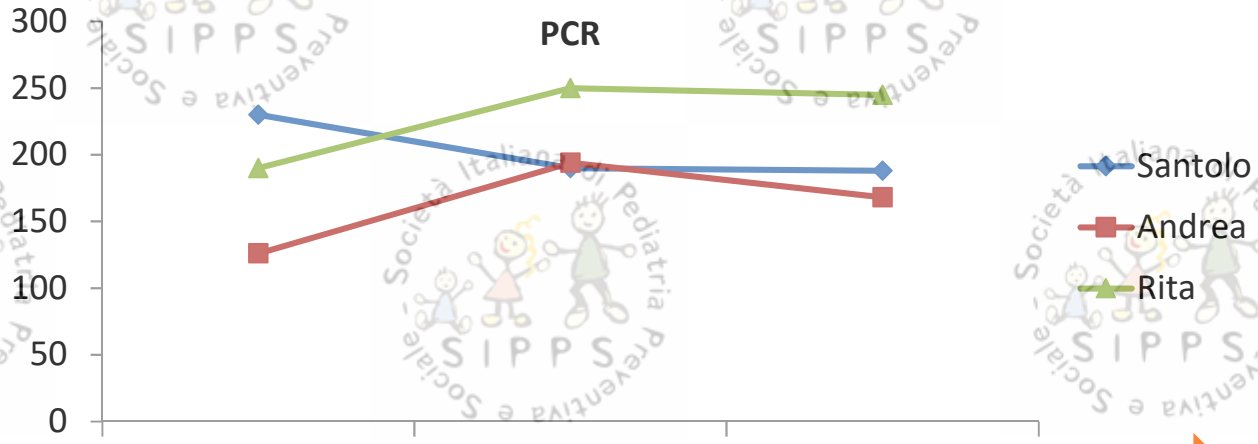
**Terapia antibiotica ev**

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale SIPPS

# Andamento degli esami di laboratorio…




**Terapia antibiotica ev**

# Esami strumentali

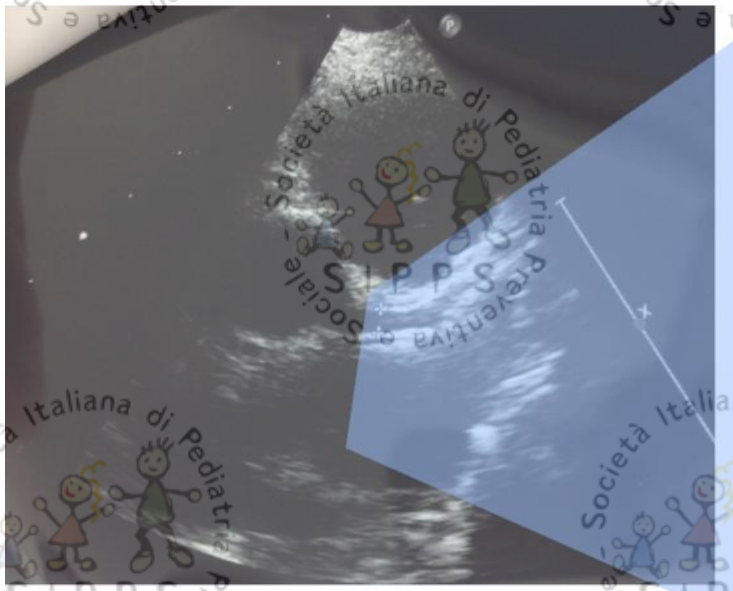
## ECOCARDIOGRAFIA

*[…]Dilatazione ostio coronarico destro (4 mm) con dilatazioni aneurismatiche multiple lungo il decorso a corona di rosario di circa 4-5 mm. Dilatazione del tronco comune (4 mm) e dell'IVA.*

*[…] Versamento pericardico circonferenziale di circa 6 mm; assenza di impegno emodinamico.*

*[…] Coronaria sinistra dilatata nel tratto prossimale (2.9mm). Coronaria destra dilatata nel tratto prossimale (3 mm)*

# Ecocardiografia…



*[…]Dilatazione ostio coronarico destro (4 mm) con dilatazioni aneurismatiche multiple lungo il decorso a corona di rosario di circa 4-5 mm. Dilatazione del tronco comune (4 mm) e dell'IVA.*

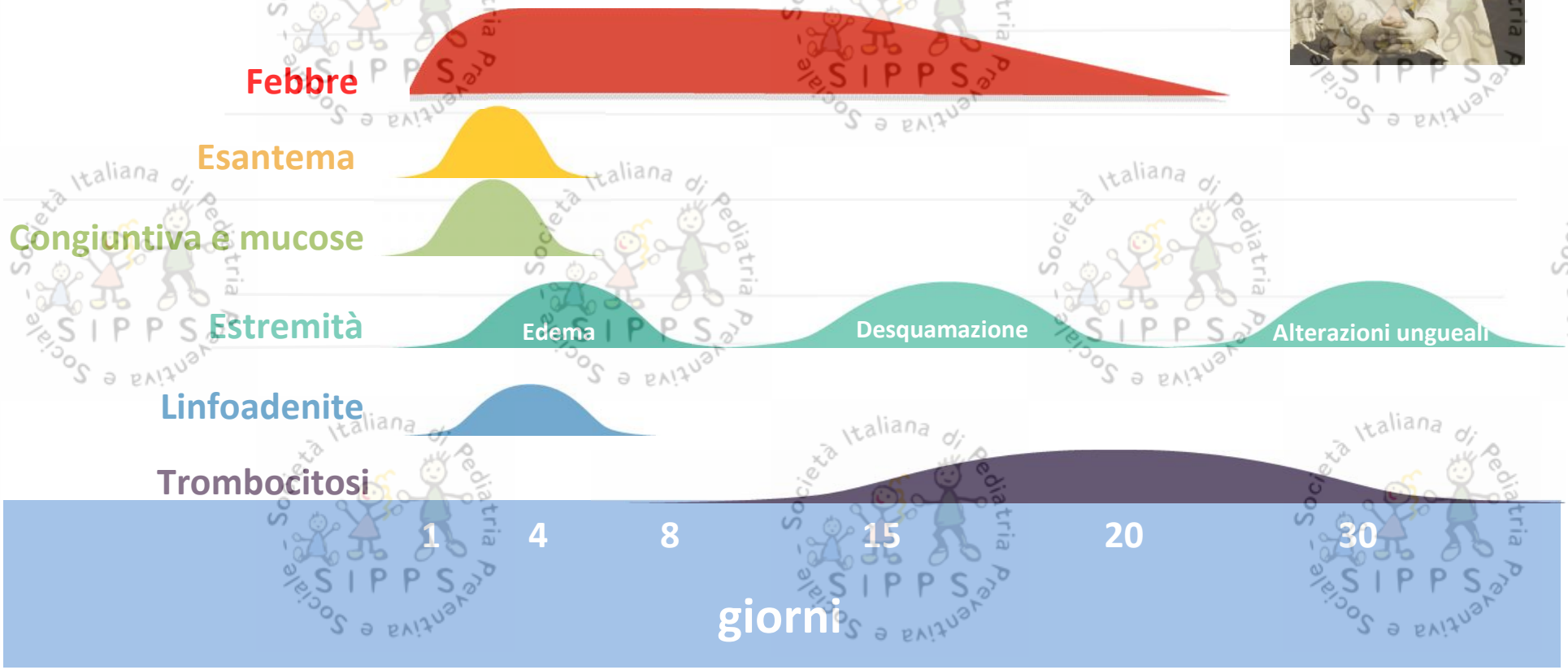
# Santolo

- Peggioramento clinico polipnea, tachicardia, Sat 02 94-96%
- Trasfusione di emazie concentrate
- Nuova consulenza CARDIOLOGICA CON ECOCARDIO : aumento del versamento pericardico in fase emodinamica di pretamponamento
- Trasferimento in terapia intensiva cardiochirurgica

**Nuova ecocardio : presenza di aneurismi cardiaci coronaria dx dimensioni max 5 mm**

Rita Santolo Andrea

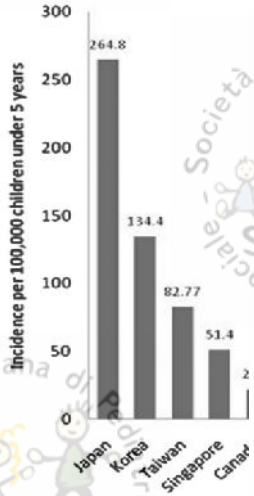
# MALATTIA DI KAWASAKI

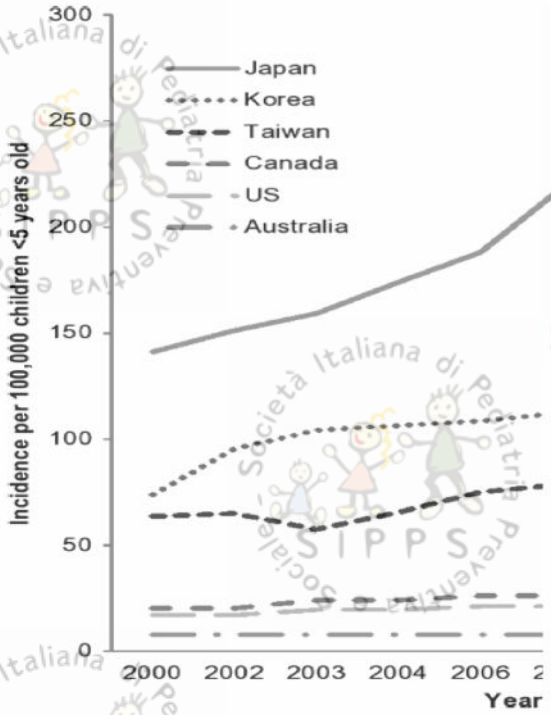


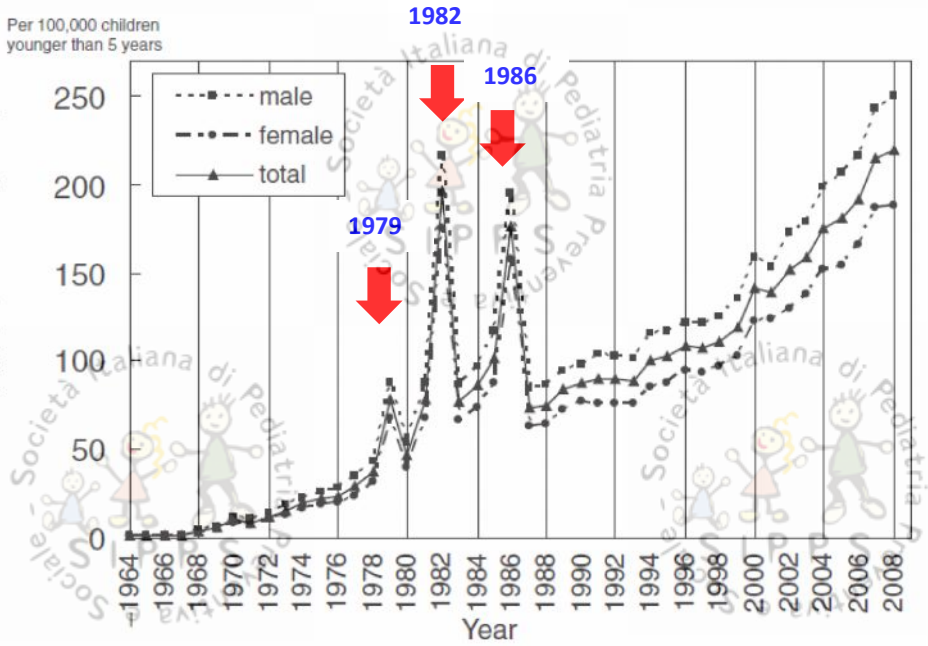
# EPIDEMIOLOGIA

The epidemiology of Kawasaki disease: a global update

*Singh, Arch Dis Child 2015*





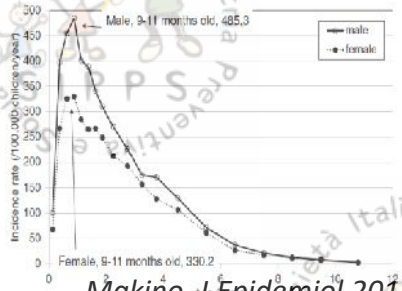

*Uheara, J Epidemiol 2012;22:79*

# EPIDEMIOLOGIA

## Rapporti M/F

♀ ♂

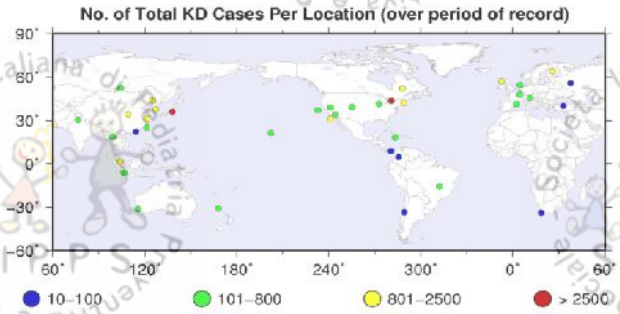
1 1.3-1.8




*Makino, J Epidemiol 2015;25:239*

## Stagionalità

**Seasonality of Kawasaki Disease: A Global Perspective**




**Significativa stagionalità** dimostrata solo nelle regioni extratropicali dell'emisfero **Nord** e non in quelle tropicali e nell'emisfero Sud.

Incidenza massima (+40%) nell'emisfero **Nord** nei mesi **gen-mar** (minima ago-ott)

*Burns, PloS One 2013;8:e74529*

## Rischio familiare

**Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results of the 2009–2010 Nationwide Survey**

Survey di 23.730 pazienti con KD (anni 2009-2010): incidenza di **1 fratello affetto**: **1.6%**

*Nakamura, J Epidemiol 2012;22:216*

# EPIDEMIOLOGIA

- Mortalità

**1-2%**

↓

**0.01%**

**A New Infantile Acute Febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (MLNS) Prevailing in Japan**

Tomisaku Kawasaki, M.D., Fumio Kosaki, M.D., Sumio Okawa, M.D., Itsuzo Shigematsu, M.D., *and* Hiroshi Yanagawa, M.D.

*Pediatrics 1974;54:271–6*

Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011–2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey

*Makino, J Epidemiol 2015;25:239*

- Rischio di ricorrenza

Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in South Korea: Data from Nationwide Survey, 2009–2011

**3.8%** *Kim, Ped Infect Dis J 2014;33:24*

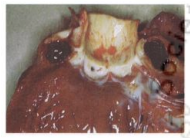
Probabilità di ricorrenza: **6.8/1000** pers/anno

Maggior rischio nei **primi 12 mesi** dal 1°epis.

FR: età **<3 aa**, **sequele cardiache** al 1° epis.

*Hirata, Acta Paediatr 2001;90:40*

- Sviluppo CAL (Coronary Artery Lesions)



# DIAGNOSI

Ottobre-Dicembre 2003 • Vol. 38 • N. 152 • Pp. 266-283 LINEE GUIDA

## Malattia di Kawasaki: Linee Guida italiane

| FORMA CLASSICA | FORMA INCOMPLETA | FORMA ATIPICA |
|---|---|---|
| Febbre ≥5 giorni + ≥4 criteri<br><br>Febbre ≥5 giorni + <4 criteri + CAA<br><br>Febbre al 4° giorno + ≥4 criteri + CAA | Febbre ≥5 giorni + 2/3 criteri + CAA<br><br>Età <6 mesi + Febbre >7 giorni + segni infiammaz sistemica + CAA | Febbre ≥5 giorni + altre manifestazioni cliniche + CAA |

Criteri clinici associati a MK.

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.

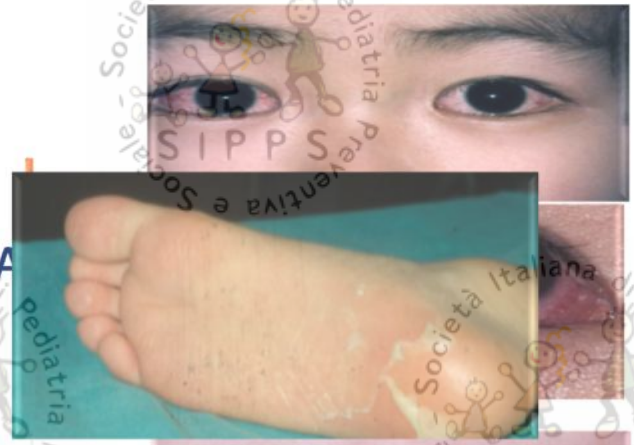
Non esistono caratteristiche cliniche patognomoniche o un test diagnostico specifico.

Altre manifestazioni cliniche *(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 |
| **Sistema nervoso**: *irritabilità, meningite asettica,* ipoacusia 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, rinorrea, noduli ed infiltrati polmonari |

# LA VARIABILITA' CLINICA

- **FEBBRE>5gg:**
  Elevata e remittente
  Scarsa risposta agli antipiretici



- **IPEREMIA CONGIUNTIVALE BILATERALE NON SECRETIVA**
  Bulbare (risparmio del limbus), Uveite anteriore
  Non dolorosa, compare subito dopo la febbre

- **LABBRA E MUCOSA ORALE:**
  Assenza di essudato

- **RASH POLIMORFO:**
  Maculo-papuloso, orticarioide, scarla
  eritrodermico, purpurico. MAI VESCI

- **ESTREMITA':** **(ERITEMA PERINEALE)**
  Eritema palmo-plantare, Edema duro
  Desquamazione periungueale→ palmoplantare a "dito
  Linee di Beau 1-2 mesi dopo

- **LINFOADENOPATIA LATEROCERVICALE**: persistente, > osa,
  cute integra, R ad antibioticoterapia

Ottobre-Dicembre 2003 • Vol. 38 • N. 152 • Pp. 266-283 LINEE GUIDA

# Malattia di Kawasaki: Linee Guida italiane

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE

**Tabella V.**
Diagnosi differenziale.

| 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 | |
| Leptospirosi | |

# LABORATORIO

I dati di laboratorio non sono specifici e possono solo supportare la diagnosi o favorirne l'esclusione

**EMOCROMO**

- ↑ GB (soprattutto PMN; leucopenia rara)
- ↑ PLT, nelle fasi più avanzate, II-III settimana, normalizzazione in 4-8 settimane
- ↓ PLT all'esordio rara, segno di CID e FR per CAA
  Anemia (di solito normocitica)

**INDICI DI FLOGOSI**

- ↑ VES, normalizzazione più lenta (Ig)
- ↑ PCR, normalizzazione più rapida

**FUNZIONE EPATICA**

- ↑ AST e ALT lieve-moderata(<40%), GGT(≈70%),
- ↑ Bilirubina lieve (10%)

Ipoalbuminemia indice di malattia grave e prolungata

*Le insidie della malattia di Kawasaki, RIAP 2008*

# LABORATORIO

I dati di laboratorio non sono specifici e possono solo supportare la diagnosi o favorirne l'esclusione

ASSETTO LIPIDICO

- ↑ Trigliceridi
- ↓ Colesterolo, HDL

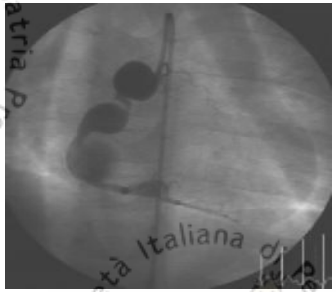
ALTRO…

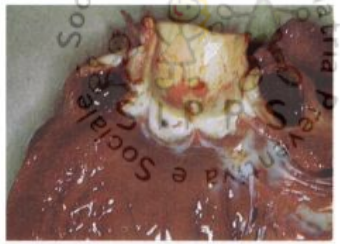
- Piuria sterile (33%)
- Meningite asettica con cellule PMN (glicorrachia e proteinorrachia normali)
- Liquido sinoviale aspetto purulento (sterile, glucosio normale)

*Le insidie della malattia di Kawasaki, RIAP 2008*

# CORONARY ARTERY LESIONS (CAL)

- Incidenza **15-20%** in assenza di trattamento con IVIG
- Circa **3-5%** nei casi trattati
- Principali fattori di rischio:
  - Età (<1 aa - >5 aa)
  - Sesso M (non tutti gli studi)
  - Razza asiatica
  - Timing e risposta alle IVIG
  - >10 giorni di febbre
  - Laboratorio (PLT↓, VES e PCR ↑, GB ↑, anemia, ipoalbuminemia)





*Scuccimarri, Ped Clin N Am 2012:59:425*
*Callinan, Ped Infect Dis J 2012;31: 894*
*Kitano, J Epidemiol 2014;24:427*
*Ruan, Ped Infect Dis J 2013;32:e397*

# ETA'

## Kawasaki Disease at the Extremes of the Age Spectrum

*Manlhiot, Pediatrics 2009*

**TABLE 3** Clinical and Cardiac Outcomes for Patients With KD According to Age

| | Age <0.5 y | | Age 0.5 to <1 y | | Age 1–4 y | | Age 5–9 y | | Age >9 y | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *N* | Parameter | *N* | Parameter | *N* | Parameter | *N* | Parameter | *N* | Parameter |
| Clinical outcomes | | | | | | | | | | |
| Fever after IVIG treatment, median (range), d | 53 | 1 (1–15) | 101 | 1 (1–9) | 660 | 1 (0–22) | 198 | 1 (0–9) | 65 | 1 (1–27) |
| Total duration of fever, median (range), d | 55 | 9 (4–47) | 105 | 7 (3–31) | 744 | 8 (3–37) | 236 | 8 (3–64) | 80 | 9 (5–42) |
| Hospitalization, median (range), d | 54 | 7 (2–76) | 105 | 4 (2–22) | 706 | 4 (2–51) | 214 | 4 (2–49) | 69 | 5 (2–43) |
| Coronary artery abnormalities | | | | | | | | | | |
| No coronary artery abnormalities, *n* (%) | 61 | 29 (48) | 114 | 85 (75) | 854 | 665 (80) | 258 | 225 (87) | 87 | 65 (75) |
| Coronary artery dilation only, *n* (%) | 61 | 10 (16) | 114 | 22 (19) | 854 | 113 (14) | 258 | 21 (8) | 87 | 13 (15) |
| Coronary artery aneurysms, *n* (%) | 61 | 22 (36) | 114 | 7 (6) | 854 | 36 (4) | 258 | 12 (5) | 87 | 9 (10) |

- **<6 months: pathophysiological factors** associated with CAA
- **>9 years:** difficulties and **delays in diagnosis**
- **5 - 9 years: best coronary artery outcomes**.

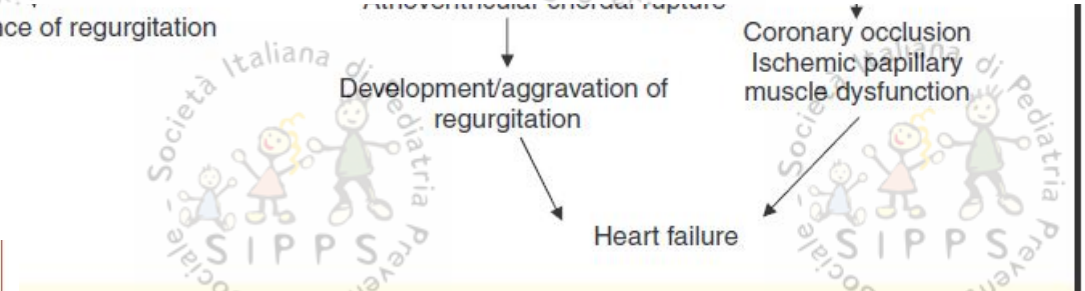
# ESAMI STRUMENTALI

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 ≥ 2,5 ma ≤ 4
- ectasico o aneurismatico se z-score > 4.

(livello di prova III; forza della raccomandazione B)

Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2008)
– Digest Version –
JCS Joint Working Group




Mechanism of development of valvular diseases.

Ottobre-Dicembre 2008 • Vol. 38 • N. 152 • Pp. 266-283 LINEE GUIDA

# Malattia di Kawasaki: Linee Guida italiane

## TERAPIA FASE ACUTA

**IVIG: ENTRO 10° GIORNO**

**ASA ANTINFIAMMATORIO:**
**80-100 mg/kg/die in 4 dosi**
ASA ANTIAGGREGANTE: 3-5 mg/kg/die

Nel caso in cui comunque la diagnosi venisse posta dopo il decimo giorno, al fine di limitare comunque le lesioni coronariche, le IVIG devono essere somministrate in pazienti:

- con febbre persistente;
- sfebbrati ma con aneurismi e persistenza di elevati livelli di VES e PCR [1 16].

## TERAPIA FORME RESISTENTI

Persistenza febbre >48h dall'inizio delle IVIG (15-20%)

**II° BOLO IVIG**

↓ Se non responder

**III° BOLO IVIG**

↓ Se non responder

**METILPREDNISOLONE**
**30 mg/kg/die x 1-3 gg**

# COMPLICANZE

- **Sindrome da attivazione macrofagica (MAS)** **0.42-1.1%**
  - Alterazione enzimi funzionalità epatica
  - Ipofibrinogenemia
  - Ipertrigliceridemia
  - Aumento di LDH
  - Iperferritinemia
  - Pancitopenia

- **Kawasaki Disease Shock Syndrome (KDSS)**
  - NO Iperferritinemia
  - Trombocitopenia
  - Marker di infiammazione più gravi

# TERAPIA: QUALI NOVITA'?

## FASE ACUTA

**IVIG: ENTRO 7° GIORNO**

**<7gg**

- Arterite si sviluppa >8-9 gg dall'esordio
- PRIMA del 5° giorno solo se Dx INEQUIVOCABILE

**>7gg**

- Febbre persistente
- Sfebbrati ma con CAA, VES e PCR aumentate

**ASA ANTINFIAMMATORIO:**
**30-50 mg/kg/die in 4 dosi**
ASA ANTIAGGREGANTE: 3-5 mg/kg/die

- No diversa incidenza di CAA
- Minore gastro-epatotossicità
- Clopidogrel se allergia ad ASA o aneurismi giganti

## FORME RESISTENTI

**II° BOLO IVIG**

±

**METILPREDNISOLONE**
**30 mg/kg/die x 3 gg**

Se non responder

**PREDNISOLONE**
**2 mg/kg/die**

INFLIXIMAB 5 mg/kg ev in 2 ore
ANAKINRA 4 mg/kg sc x 15 gg
CANAKINUMAB 4 mg/kg sc
Ulinastin, MTX, Ciclosporina A, Plasmaferesi…

# TERAPIA PZ ALTO RISCHIO

**High Risk Features i.e.**

1. Already failed IVIG?
2. Severe disease: the very young (<12 mo); those with markers of severe inflammation (including: persistently elevated C reactive protein despite IVIG, liver dysfunction, hypoalbuminaemia, and anaemia.
3. Features of HLH or shock
4. Already have evolving coronary and/ or peripheral aneurysms with ongoing inflammation.
5. Kobayashi risk score≥ 5 **

**IF IN DOUBT SEEK EXPERT ADVICE**

Table 3 Scoring systems for predicting IVIG resistance

| | EGAMI[49] | KOBAYASHI[47] | SANO[50] |
|---|---|---|---|
| | | Na ≤133 (2 points) | Total bilirubin ≥0.9 mg/dl (1 point) |
| | ≤4 days of illness (1 point) | ≤4 days of illness (2 points) | |
| | ALT >100 U/L (1 point) | ALT≥ 100 U/L (1 point) | AST ≥200 U/L (1 point) |
| | ≤300 x10$^9$/L platelets (1 point) | ≤300×10$^9$ /L platelets (1 point) | |
| | CRP ≥3 mg/dL (1 point) | CRP≥10 mg/dL (1 point) | CRP≥7 mg/dL (1 point) |
| | Age ≤6 months (2 points) | Age ≤12 months (1 point) | |
| | | ≥80% neutrophils (2 points) | |
| High risk | ≥3 points | ≥5 points | ≥2 points |
| *Test performance in Japanese vs non-Japanese* | | | |
| Japanese cases | | | |
| Sensitivity (%) | 78 | 86 | 77 |
| Specificity (%) | 76 | 67 | 86 |
| Non-Japanese cases[51] | | | |
| Sensitivity (%) | 42 | 33 | 40 |
| Specificity (%) | 85 | 87 | 85 |

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CRP, C-reactive protein; IVIG, intravenous immunoglobulin.[47 49–51]

**IVIG + ASA + METILPREDNISOLONE 30 mg/kg/die**

Se non responder

**II° BOLO IVIG + METILPREDNISOLONE 30 mg/kg/die x 3 gg**

**PREDNISOLONE 2 mg/kg/die**

**Decalage o biologico**

Eleftheriou et al, Management of Kawasaki disease, *Arch Dis Child 2013*

# e i nostri piccoli pazienti….?

Ottobre-Dicembre 2003 • Vol. 36 • N. 162 • Pp. 266-283 LINEE GUIDA

## Malattia di Kawasaki: Linee Guida italiane

**Quando sospettare una MK (atipica/incompleta): → algoritmo Figura 2**

febbre sine causa ≥ 5 giorni associata a 2 o 3 criteri clinici diagnostici

lattanti < 6 mesi con febbre > 7 giorni e segni di infiammazione sistemica

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

# e i nostri piccoli pazienti….?

## Rita

IVIG 2 g/kg EV

80 mg/kg

IVIG 2 g/kg + ASA

Perso al follow up

## Santolo

Trasferimento cardiochirurgia

Pericardiocentesi

IVIG 2 g/kg +

ASA 80 mg/kg

IVIG 2 g/kg + ASA

Perso al follow up

## Andrea

IVIG 2 g/kg EV +

ASA 50 mg/kg

Persistenza degli indici infiammatori e presenza di aneurisma coronaria dx dopo 48 ore

Metilprednisolone

30 mg/kg per 3 gg

Ecocardio ad 1 settimana

stabilità degli aneurismi

Follow up cardiologico

# CONCLUSIONI

- Riconoscere le forme incomplete /atipiche
- Nei casi dubbi INFUSIONE IVIG quando non è possibile altra diagnosi certa
- Se sospetto di MK, non cercare solo gli aneurismi
- Riconoscere i pz ad ALTO RISCHIO
- Pensare alla MK in caso di lattante febbrile con aumento degli indici infiammatori e non risposta alla terapia antibiotica ad ampio spettro

thank you
danke
謝謝
ngiyabonga
рахмат
teşekkür ederim
Баярлалаа
спасибо
gracias
dank je
tapadh leat
mochchakkeram
go raibh maith agat
dziękuję
obrigado
sukriya
kop khun krap
taiku
arigatō
takk
dakujem
merci
grazie
terima kasih
감사합니다
ευχαριστώ
merci

# SOSPETTO MK ATIPICA/INCOMPLETA

Febbre ≥ 5 gg e presenza di 2/3 criteri clinici

↓

Caratteristiche cliniche del paziente[1]:

- Probabile MK → VES e PCR
- Improbabile MK → se persiste febbre → rivalutare

Criteri lab. supplementari:
albumina ≤ 3 g/dl
anemia con Hb < 2 DS per età
↑ ALT
PLT dopo 7 gg ≥ 450.000/mmc
GB ≥ 15.000/mmc
urine: GB ≥ 10/campo

**N-B:** applicare algoritmo in tutti i pz con età inferiore a 6 mesi con febbre sine causa ≥ 7 gg ed infiammazione sistemica documentata

**PCR > 3,0 g/l e VES > 40 mm/h:**

- ≥ 3 criteri lab. suppl.[2] → **TERAPIA** (anche prima di ecocardio) ed **ECOCARDIO**
- < 3 criteri lab. suppl.[2] → **ECOCARDIO**
  - Positiva → **TERAPIA**
  - Negativa → nessun follow-up
    - apiressia: no MK
    - febbre persistente: **2ª ECOCARDIO**

**PCR < 3,0 g/l e VES < 40 mm/h:**
seguire quotidianamente:

se febbre
- persiste per 2 gg → rivalutare caratteristiche pz
- si risolve con desquamazione cutanea → **ECOCARDIO**
- si risolve senza desquamazione cutanea → nessun follow-up

**Valutare IVIG se non possibile altra diagnosi**

*Le insidie della malattia di Kawasaki, RIAP 2008*
*Newburger, Pediatrics 2004*