

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XIV

Aprile 2011

numero 4

CASO CONTRIBUTIVO

Un caso di Kawasaki “full optional”

Giulia Gortani¹, Dana Dragovich², Grazia Di Leo¹,
Federico Marchetti¹

¹Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Università di Trieste

²Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Monfalcone (Gorizia)

Indirizzo per corrispondenza: ggortani@hotmail.com

A case of “full optional” Kawasaki disease

Key words: Kawasaki disease, Multiorgan involvement, Steroids

Abstract

We describe a case of severe Kawasaki disease characterized by multiorgan involvement and rapid progression of symptoms. Severe diarrhoea with hypoproteinemia, refractory hypokalaemia and incipient cardiac failure are the main features of the presented case. A short review of the use of steroids in Kawasaki disease and of cardiac involvement management is provided. Prevalence of associated presenting symptoms is also reported.

ABSTRACT

RIASSUNTO

Gli Autori descrivono un caso grave di malattia di Kawasaki caratterizzato da coinvolgimento multiorgano e rapida progressione dei sintomi. Le principali caratteristiche del caso sono diarrea severa con ipoproteinemia, ipopotassiemia refrattaria e insufficienza cardiaca incipiente. Viene presentata una breve revisione sull'utilizzo degli steroidi nella malattia di Kawasaki e sulla gestione del coinvolgimento cardiaco. Inoltre viene descritta la prevalenza dei sintomi associati al caso.

Igor (nome di fantasia) è un bambino di 26 mesi, trasferitoci in urgenza per un quadro di severa ipoproteidemia e diselettrolitemia (Na 127 mEq/l, K 2,7 mEq/l) riscontrati in corso di episodio febbrile. La febbre era persistente da cinque giorni e si era accompagnata, negli ultimi due giorni, a emissione di feci sfatte, a spruzzo, con abbondante muco e qualche traccia di sangue, in assenza di vomito. Per la contemporanea presenza di sfumata congiuntivite bilaterale, micropoliadenopatia laterocervicale, rash dell'area del pannolino e aspetto lievemente eritematoso delle labbra, era già stato avvalorato il sospetto di malattia di Kawasaki (MK), ma quello che lasciava qualche dubbio era la presenza di diarrea muco-ematica,

con severa compromissione delle condizioni generali e contemporaneo riscontro di significativo disturbo elettrolitico, a rapida insorgenza. Nei due giorni precedenti era stata somministrata terapia antibiotica (ceftriaxone per via endovenosa), senza apparente beneficio clinico e con progressivo aumento degli indici di flogosi (VES 63 mm/h e PCR 10 mg/dl).

All'ingresso presso il nostro reparto Igor era soporoso, sofferente. Le labbra erano iperemiche, fissurate. Le palpebre arrossate ed esfoliate. Le congiuntive iperemiche, ma poco visibili per la tendenza del piccolo a mantenere gli occhi sempre chiusi. Le palme delle mani erano arrossate e nell'area del pannolino si confermava la presenza di una lesione intensamente eritematosa. All'auscultazione cardiaca si evidenziava ritmo di galoppo e un soffio cardiaco 2/6 pansistolico. Era presente turgore giugulare, con moderata epatomegalia. La frequenza respiratoria era aumentata, con murmure vescicolare normoudibile.

Gli esami confermavano la presenza dell'iponatremia e dell'ipopotassiemia (Na 128 mEq/l, K 2,91 mEq/l, Cl 93 mEq/l), così come dell'ipoproteidemia (4,8 g/dl). Gli elettroliti urinari erano suggestivi di iperaldosteronismo con inversione del rapporto tra sodio e potassio (Na 13, K 36). Non vi era proteinuria. La radiografia del torace (negativa poche ore prima) mostrava la presenza di cardiomegalia, associata a modesto impegno polmonare interstiziale bilaterale. L'ecocardiografia evidenziava un cuore apparentemente sovraccaricato di volume, con moderata disfunzione del ventricolo destro e lieve insufficienza tricuspidale associata.

Igor in sostanza appariva gravemente malato. La mancata risposta alla terapia con il ceftriaxone e la presenza di tutti e cinque i criteri maggiore per la MK lasciavano pochi dubbi sulla diagnosi, anche se eravamo al 5° giorno di febbre e rimanevano da spiegare la presenza di muco e sangue nelle feci, l'ipoproteidemia (a volte presente nei casi di MK), il severo disturbo elettrolitico. Per altro riusciva difficile attribuire la disfunzione circolatoria solo a un improbabile sovraccarico di volume (Igor era ipoproteidemico e dunque ipovolemico) e il quadro appariva piuttosto quello di un possibile interessamento cardiaco su base infiammatoria.

La gestione terapeutica risultava inoltre molto delicata per la necessità di dover nel contempo da un lato correggere lo squilibrio proteico ed elettrolitico e dall'altro avviare il trattamento con immunoglobuline, indubbiamente poco maneggevole per gli elevati volumi e il basso potere oncotico rispetto all'albumina.

Veniva quindi avviata la terapia con lo steroide per via endovenosa (2 mg/kg di metilprednisolone), e successivamente si somministravano in rapida successione l'albumina, la furosemide, l'acido acetilsalicilico, le soluzioni elettrolitiche e di nuovo l'albumina, il diuretico risparmiatore di potassio e, dopo circa sei ore dall'ingresso, le immunoglobuline al

dosaggio di 2 g/kg.

Le condizioni cliniche di Igor in questo modo miglioravano rapidamente. La febbre e la diarrea si risolvevano dopo la prima somministrazione di steroide e anche il sodio si normalizzava nell'arco di poche ore. Solo l'ipopotassiemia risultava di difficile correzione (valori mai superiori a 2,3 mEq/l per le prime 24 ore di ricovero) nonostante gli elevati apporti di potassio endovenoso (fino a 7 mEq/kg/die), il ricorso a diuretici risparmiatori di potassio e la correzione dell'ipoprotidemia e dell'iposodiemia concomitanti. In 48 ore si risolvevano anche il ritmo di galoppo e il soffio cardiaco, con consensuale normalizzazione ecocardiografica della disfunzione ventricolare e del rigurgito tricuspide. Gli enzimi cardiaci (troponina) si mantenevano sempre nella norma.

Dopo cinque giorni Igor veniva quindi dimesso, con obiettività cardiaca nella norma, assenza di febbre, franca desquamazione alle dita delle mani. La terapia steroidea veniva mantenuta per sette giorni complessivi (in associazione all'acido acetilsalicilico). Al controllo ecocardiografico a tre settimane dall'episodio non si apprezzava la dilatazione delle coronarie.

DISCUSSIONE

Il caso presentato di MK ha degli elementi assolutamente tipici per la formalizzazione della diagnosi, già al 3-4 giorno di febbre, ma presenta alcuni elementi apparentemente "atipici" che potevano orientare la diagnosi su altre cause¹.

In particolare quello che colpisce della storia sono la gravità di presentazione della malattia, il coinvolgimento intestinale (responsabile di alcune delle complicanze osservate) e l'interessamento cardiaco, senza chiara evidenza di un quadro di "classica" miocardite o di pericardite. Le riflessioni che si ricavano possono essere riassunte nei seguenti quattro punti:

- **Il possibile ritardo diagnostico a causa della compresenza di sintomi "confondenti".** La presenza di diarrea secreativa,ipoprotidemia severa e ipopotassiemia hanno portato se non a un vero ritardo nel trattamento, certo a un iniziale incertezza diagnostica. In letteratura sono riportati numerosi esempi di ritardo diagnostico di MK e nello specifico in una recente revisione viene sottolineato come circa il 60% dei soggetti presenti almeno un sintomo gastrointestinale nell'arco dei primi 10 giorni di malattia, il 28% tosse e il 15% artralgie, che a volte pongono delle incertezze diagnostiche². Non viene fatto chiaro riferimento alla possibilità di una ipoprotidemia marcata in corso di diarrea, ma nel caso di Igor riteniamo che il riscontro fosse causato dalla perdita di muco (ricco in proteine) indotta dalla flogosi infiammatoria/ischemica della mucosa colica. A tale riguardo i casi di colite ischemica riportati in letteratura in corso di MK sono diversi, alcuni di questi con quadri emorragici severi³.
- **Cortisone e Kawasaki.** L'uso del cortisone nella MK è stato oggetto di numerose discussioni e controversie^{4,5}. Al momento l'indicazione formale prevede che vada utilizzato nei casi che non hanno risposto alla seconda infusione di immunoglobuline (metilprednisolone in bolo alla dose di

30 mg/kg). Alcuni Autori ritengono che il suo utilizzo possa essere previsto in prima istanza anche nei casi esposti a maggior rischio di non risposta alla terapia con immunoglobuline. I criteri di selezione non sono tuttavia ancora universalmente accettati. Tra gli indici di gravità più diffusamente riportati vi sono il sesso maschile, l'ipoalbuminemia, l'età < 12 mesi, l'iposodiemia, la spiccata neutrofilia, valori di piastrine < 300.000^{6,7}. Nel nostro caso la scelta dello steroide è stata determinata dalla gravità del quadro all'esordio, dovuto alla presenza di una iniziale colite ischemica e di un interessamento cardiaco con disfunzione di pompa. La risposta allo steroide che abbiamo osservato è stata immediata e inequivocabile, quasi l'espressione in vivo del vantaggio rispetto alle IVIg nell'indurre un rapido spegnimento della tempesta citochinica⁸.

- **Kawasaki e cuore:** ci sembra di poter affermare che "tutto ciò che non va nel cuore di un bambino in cui si sospetti una malattia di Kawasaki è la malattia di Kawasaki stessa (o almeno deve essere considerato tale fino a prova contraria)". Nel caso di Igor poteva esserci l'iniziale dubbio che la disfunzione ventricolare osservata fosse secondaria a una condizione di sovraccarico o al disturbo elettrolitico. La veloce e completa risposta alla terapia antiinfiammatoria può fare ipotizzare che il disturbo funzionale osservato fosse riconducibile anche allo stato concitato della dinamica miocardica (ritmo di galoppo) secondario alla "tempesta citochinica" in atto. Per quanto riguarda i possibili esiti della malattia a livello miocardico (evidente o no che sia stato il coinvolgimento miocardico all'esordio), c'è da sottolineare che una recente revisione ha confermato l'aumentato riscontro ai controlli di follow-up (a cinque settimane) di dilatazioni coronariche anche in pazienti che all'esordio avevano presentato disfunzioni cardiache non coronariche (disfunzione ventricolare sinistra, rigurgito mitralico, dilatazione aortica)⁹, osservazioni che naturalmente impongono controlli ecocardiografici a distanza.
- **Attenzione agli elettroliti:** Sebbene la presenza di iposodiemia rappresenti una condizione ampiamente descritta in corso di malattia di Kawasaki^{10,11}, non esistono invece segnalazioni in merito all'evenienza di ipopotassiemia. Nel caso di Igor riteniamo che le cause possano essere riferite a una possibile perdita intestinale o urinaria. Quest'ultima ipotesi sarebbe confermata dagli alti valori di potassio riscontrati all'esame urine. L'inversione del rapporto con il sodio deponeva per la presenza di iperaldosteronismo, ingaggiato verosimilmente dalla disfunzione cardiaca attraverso l'ormone natriuretico atriale¹², ma poi probabilmente ulteriormente sostenuto dall'iposodiemia stessa (la sommatoria di questi due eventi potrebbe aver determinato la perdita così ingente di potassio). La correzione dell'ipopotassiemia in questi casi deve prevedere l'uso del potassio in infusione ma anche e soprattutto la correzione (attenta e graduale, evitando, in presenza di una disfunzione di pompa, il sovraccarico eccessivo di volumi) dell'ipoprotidemia e dell'iposodiemia, con l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio.

Bibliografia

1. Pellegrin MC, Taddio A, Ventura A, Lepore L. La malat-

tia di Kawasaki: ancora una sfida per il pediatra. *Medico e Bambino* 2011;30:236-41.

2. Baker AL, Lu M, Minich LL, et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009;154:592-595. e2.

3. Fan ST, Lau WY, Wong KK. Ischemic colitis in Kawasaki disease. *J Pediatr Surg* 1986;21:964-5

4. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356:663-75.

5. Taddio A, Rosé CD. Treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356:2747.

6. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, et al. Evaluation of Kawasaki Disease Risk-Scoring Systems for Intravenous Immunoglobulin Resistance. *J Pediatr* 2011;158:831-5.

7. Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, et al. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:498-502.

8. Furukawa S, Matsubara T, Yone K, et al. Kawasaki disease differs from anaphylactoid purpura and measles with regard to tumor necrosis factor- α and interleukin 6 in serum. *Eur J Pediatr* 1992;151:44-7.

9. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, et al. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:86-92.

10. Watanabe T, Abe Y, Sato S, Uehara Y, Ikeno K, Abe T. Hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:778-81.

11. Mine K, Takaya J, Hasui M, et al. A case of Kawasaki disease associated with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Acta Paediatr* 2004;93:1547-9.

12. Kawamura T, Wago M, Kawaguchi H, Tahara M, Yuge M. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2000;42:241-8.