

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Giugno 2006

numero 6

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Un quadro clinico a cavallo fra Sindrome dello Shock Tossico e Malattia di Kawasaki: descrizione di un caso

Chiara Locatelli, Mauro Pocecco

UO di Pediatria, Ospedale "M. Bufalini", Cesena

Indirizzo per corrispondenza: mpocecco@ausl-cesena.emr.it

Overlap between Toxic Shock Syndrome and Kawasaki Disease

Key words: Toxic shock syndrome, Streptococcal toxic shock syndrome, Kawasaki disease**Abstract**

Toxic shock syndrome (TSS) is a multiorgan failure disease with a sudden onset, fever, rash followed by desquamation, vomiting and diarrhea, hypotension, myalgia, mental confusion, conjunctivitis and strawberry tongue. It is caused by toxin-producing strains of staphylococci and streptococci. These toxins act as "superantigens" inducing an aspecific activation and expansion of V-beta2+ T cells. TSS has clinical and immunologic similarities with Kawasaki disease (KD). The differential diagnosis between these syndromes is often difficult. Several patients with acute KD have been demonstrated to have a polyclonal expansion of V-beta2+ T cells suggesting the possibility that KD may also be triggered by a superantigen. Overlap syndromes between TSS and KD have been described and there are several case reports of dramatic clinical improvement in patients with TSS following administration of intravenous immunoglobulins, the mainstay of treatment of KD. Current advice recommends to give high dose of IVIG as soon as TSS is recognised. We report a case of a 11 years old girl affected by an overlap syndrome between TSS and KD, probably triggered by a localized cutaneous streptococcal infection, that promptly improved after high dose of IVIG.

KEY WORDS**SUMMARY****RIASSUNTO**

La sindrome da shock tossinico (TSS) è una malattia sistemica a esordio improvviso e caratterizzata da febbre, rash seguito da desquamazione, vomito, diarrea, ipotensione, mialgia, stato confusionale, congiuntivite e lingua a fragola. Gli

esami di laboratorio evidenziano un aumento di creatinina, CPK, transaminasi, ipocalcemia e trombocitopenia. È causata da ceppi di stafilococchi e streptococchi produttori di tossine. Queste tossine agiscono come "superantigeni" inducendo un'attivazione aspecifica e un'espansione delle cellule T V-β2+. La TSS è simile da un punto di vista clinico e patogenetico alla malattia di Kawasaki (MK), una vasculite acuta ad interessamento sistemico che colpisce la prima infanzia e associata a febbre elevata, infiammazione mucocutanea e sviluppo di alterazioni coronariche. La diagnosi differenziale tra queste due sindromi è spesso difficile. In molti pazienti con la MK si è dimostrata la presenza di un'espansione policlonale dei linfociti T V-β2+ suggerendo l'ipotesi che anche la MK possa essere scatenata da un superantigene. Forse sono implicate delle tossine batteriche anche nella MK. In letteratura sono descritte sindromi overlap tra TSS e MK e sono riportati casi di drammatico miglioramento clinico in pazienti con TSS dopo la somministrazione di immunoglobuline endovena, che costituiscono la terapia cardine della MK. Le raccomandazioni attuali prevedono la somministrazione delle Ig appena viene posta la diagnosi di TSS. Descriviamo il caso di una bambina di 11 anni con una sindrome overlap fra una TSS e una MK, probabilmente scatenata da un'infezione cutanea localizzata verosimilmente streptococcica, prontamente responsiva al trattamento con alte dosi di Ig ev.

INTRODUZIONE

La sindrome dello shock tossico (TSS) è una grave patologia mediata da tossine a esordio acuto e a interessamento multisistemico caratterizzata da febbre elevata, ipotensione, vomito, dolore addominale, diarrea, mialgie, cefalea ed esantema eritemato-maculare. La malattia di Kawasaki (MK) presenta diversi aspetti clinici in comune con la TSS ma solitamente non è altrettanto grave. Entrambe si associano a febbre non responsiva al trattamento antibiotico, iperemia delle mucose ed esantema eritematoso con successiva desquamazione. Molti dei reperti clinici della TSS sono comunque rari o assenti nella MK, compresa la mialgia diffusa, il vomito, il dolore addominale, la diarrea, l'ipotensione e lo shock. È comunque una diagnosi differenziale difficile poichè la clinica e gli esami di laboratorio non sono sempre dirimenti e il limite tra queste due patologie è spesso sfumato. Riportiamo un caso di sindrome overlap fra MK e TSS.

CASO CLINICO

Laura, 11 anni, giunge alla nostra osservazione per comparsa da circa 36 ore di febbre elevata (T° max 40°C) con brivido associata ad esantema, mialgie, vomito, prostrazione, irritabilità e progressivo scadimento delle condizioni generali. Da tre giorni presentava inoltre una tumefazione calda, arrossata,

circoscritta, dolente e pruriginosa a livello dell'arto inferiore destro che si era via via estesa.

All'ingresso la bambina è febbrile ($T^{\circ} 39,8^{\circ}\text{C}$), sofferente, sudata, irritabile e presenta conati di vomito. Si rileva un esantema scarlattiniforme a livello del tronco, degli arti e del volto con "mascherina" periorale. L'obiettività toraco-addominale è nella norma, il faringe è roseo e i segni meningei negativi. È presente inoltre un infiltrato flogistico di circa 10 cm, con cute sovrastante calda, arrossata e lucida, a livello del terzo distale della gamba destra. In corrispondenza di tale infiltrato si apprezzano anche delle piccole lesioni crostose da grattamento.

In rapporto alla presenza dell'esantema scarlattiniforme tipico e all'assenza di enantema e iperemia faringo-tonsillare ci orientiamo per una scarlattina da inoculo con infezione primitiva della gamba. In realtà il quadro appare più severo di una semplice scarlattina per la compromissione delle condizioni cliniche, le mialgie diffuse e lo stato ipotensivo che richiede un trattamento infusionale rapido con soluzione fisiologica. La PA dopo alcune ore è ancora relativamente bassa (90/50 mmHg). Gli esami non permettono di confermare l'infezione streptococcica: l'emocoltura è negativa e il TAS è 130 UI/ml. Gli indici di flogosi sono elevati (PCR 8,4 mg/dl) e le transaminasi mosse (GOT 130, GPT 90 UI/l). Si rilevano inoltre un'iponatremia (Na 128 mEq/l), una relativa piastrinopenia (Plt 102000/mmc) e una modesta alterazione delle prove della coagulazione (D-Dimero 371 ng/ml, aPTT 47,6 sec, Ratio 1,47). L'esame delle urine, la funzionalità renale e il complemento sono nella norma.

Viene prontamente intrapreso un trattamento antibiotico per via parenterale con ceftriaxone (50 mg/kg/die) a cui viene aggiunta, dopo meno di 24 ore, la clindamicina (40 mg/kg/die) nella presunzione di trovarci di fronte ad una infezione da streptococco beta invasivo. La bambina non si sfebbrà, come ci si sarebbe potuto aspettare per una semplice scarlattina, e progressivamente compaiono segni compatibili con una vasculite: eritema palmo-plantare, congiuntivite e modesta iperemia e fissurazione labiale; è presente inoltre un edema importante ai piedi e al volto. In concomitanza si rileva una risoluzione dell'infiltrato infiammatorio circoscritto al terzo distale della gamba.

Sulla base di tale quadro in quarta giornata di ricovero Laura viene sottoposta a una prima infusione di gammaglobuline e.v. alla dose di 1 g/kg, che viene ripetuta a distanza di 36 ore, con risposta immediata, drammatica, sulla febbre e su alcuni segni quali l'esantema e l'edema ai piedi. Gli esami ematochimici di controllo eseguiti in settima giornata mostrano una riduzione degli indici di flogosi (PCR 1,6 mg/dl), una normalizzazione delle transaminasi ed un modesto movimento del TAS (332 UI/ml), peraltro di relativo significato dopo l'infusione di gammaglobuline. Le sottopopolazioni linfocitarie, dosate in terza e settima giornata, non evidenziano un'alterazione del rapporto CD4/CD8 (1,92 e 1,12 rispettivamente). In rapporto al quadro di "vasculite" compatibile con una M. di Kawasaki vengono eseguiti anche un ECG e un ecocardiogramma che risultano nella norma.

DISCUSSIONE

La TSS è una sindrome a patogenesi complessa, ancora non del tutto chiarita, mediata prevalentemente da una tossina di origine stafilococcica (TSS-T1 – *Toxic shock syndrome toxin 1*) che agisce da superantigene e cioè è in grado d'indurre un'importante reazione flogistica sistemica aspecifica che by-passa la normale sequenza della risposta infiammatoria specifica antigene-mediata^{1,2} (Figura 1).

La Toxic Shock-like Syndrome o Streptococcal Toxic Shock Syndrome è una variante molto simile alla precedente ed è mediata dalla tossina eritrogenica di tipo A prodotta dallo streptococco beta-emolitico di gruppo A. La porta d'entrata dell'infezione è di solito cutanea e la mortalità cinque volte maggiore. La segnalazione sempre più frequente di questa condizione in ogni parte del mondo è legata all'aumentata incidenza delle infezioni da streptococchi beta così detti "invasivi" e cioè in grado di elaborare una esotossina in grado di determinare appunto la TSS, la fascite necrotizzante o la miosite, condizioni che se non prontamente riconosciute ed aggressivamente trattate possono portare rapidamente a morte^{3,4}.

La diagnosi di TSS e *Streptococcal* TSS (STSS) si basa su criteri essenzialmente clinici e di presunzione (Tabella 1). L'esordio è improvviso con febbre alta, brividi, malessere, vomito, diarrea, dolori addominali, cefalea e mialgia. Un esantema diffuso eritemato-maculare compare entro 24 ore e può essere associato ad iperemia delle membrane mucose faringee, congiuntivali e vaginali. I sintomi spesso includono alterazioni del livello di coscienza, oliguria e ipotensione, che nei casi più gravi può progredire fino allo shock e alla coagulazione intravascolare disseminata. Gli esami ematochimici spesso mostrano un interessamento di diversi organi con alterazione degli indici di funzionalità epatica e renale e delle prove di coagulazione. Tale quadro dipende sia dall'ipoperfusione tissutale che dal danno diretto da parte di tossine e mediatori infiammatori rilasciati dai linfociti T. Reperti abbastanza comuni sono inoltre un'ipoprotidemia, un'ipocalcemia e un'iponatremia, espressioni di un aumento della permeabilità vasale, con perdita di liquidi, elettroliti e proteine.

La TSS e la STSS presentano diversi segni e sintomi in comune con la malattia di Kawasaki con la quale si pongono in diagnosi differenziale. La MK si osserva in genere al di sotto dei 5 anni di età e la febbre ha un decorso più lungo (nella TSS è generalmente inferiore ai 5 giorni). Più tipico è inoltre l'edema indurato del dorso delle mani e dei piedi mentre sono più frequenti nella TSS il vomito, la diarrea, le mialgie e il collasso circolatorio. Nella MK si documenta una trombocitosi nella II-III settimana, mentre nella TSS si ha una trombocitopenia precoce. Complicanze della MK sono date da aneurismi coronarici e trombosi, mentre nella TSS da insufficienza renale acuta, coagulazione intravasale disseminata, insufficienza respiratoria, shock refrattario, aritmia ventricolare. Sul piano clinico una differenziazione tra le due sindromi è spesso complessa, anche perché raramente è possibile effettuare un isolamento culturale specifico. Si potrebbe pensare che alcuni casi di "malattia di Kawasaki dell'adulto" possano essere delle TSS. In realtà entrambe le sindromi sottendono proba-

bilmente un meccanismo patogenetico di tipo immunologico molto simile. Le manifestazioni cliniche della TSS, come già descritto, sono mediate da tossine che agiscono come “superantigeni” determinando un’abnorme attivazione linfocitaria. Tale attivazione ed espansione dei V-beta2+ T linfociti è presente anche nella MK e non si esclude che anch’essa possa essere scatenata dall’azione di un superantigene, ed in particolare una tossina di origine batterica⁵. Nel nostro caso la malattia era iniziata con un’infezione localizzata all’arto inferiore destro verosimilmente infettiva (e streptococcica in particolare) ed è evoluta repentinamente con un importante coinvolgimento sistemico. L’ipotesi di una semplice scarlattina da inoculo non era sostenibile in base al fatto che non vi era stata risposta clinica alla terapia antibiotica ed inoltre per la gravità del quadro. Una fascite necrotizzante è stata negata sia dall’ecografia e nei fatti dall’evoluzione successiva. La bambina presentava da un lato segni e sintomi aspecifici quali febbre ($T^{\circ} > 38.9^{\circ}\text{C}$), esantema maculare eritrodermico diffuso ed iperemia congiuntivale, dall’altro sintomi e alterazioni laboratoristiche specifici della TSS quali ipotensione arteriosa, vomito, mialgie diffuse e piastrinopenia. Successivamente si sono espressi segni e sintomi sufficienti a formalizzare la diagnosi di MK, erano presenti: febbre da almeno 5 giorni, iperemia congiuntivale bilaterale non purulenta, cheilite, rash cutaneo, eritema palmo-plantare ed edema dei piedi (Tabella 2).

1. Febbre ($\geq 38.9^{\circ}\text{C}$)
2. Esantema maculare eritrodermico diffuso
3. Desquamazione cutanea dopo 1-2 settimane
4. Ipotensione arteriosa (≤ 90 mmHg)
5. Coinvolgimento di almeno 3 dei seguenti organi o sistemi:
 - Apparato gastrointestinale (vomito e/o diarrea)
 - Apparato muscolare (forti mialgie o CPK elevata)
 - Membrane mucose (iperemia vaginale, orofaringea o congiuntivale)
 - Reni (iperazotemia o ipercreatininemia)
 - Fegato (iperbilirubinemia, alterazioni delle transaminasi)
 - Sangue (piastrine $\leq 100000/\text{mmc}$)
 - SNC (disorientamento e/o alterazione della coscienza)

6. Negatività delle colture di sangue, liquor e secrezioni orofaringee e negatività della sierologia per leptospirosi, morbillo e Febbre delle Montagne Rocciose Tabella 2. **CRITERI DIAGNOSTICI PER LA MALATTIA DI KAWASAKI**

1. Febbre che dura per almeno 5 giorni
2. Presenza di 4 delle seguenti 5 condizioni:
 - Iperemia congiuntivale bilaterale non purulenta
 - Alterazioni delle mucose orofaringee, comprese faringite, cheilite, labbra secche e fessurate, lingua a fragola
 - Alterazioni alle estremità: edema e/o eritema alle mani e ai piedi, desquamazione che solitamente inizia in sede periungueale
 - Rash, principalmente al tronco, polimorfo ma non vescicolare
 - Linfadenopatia laterocervicale

3.

In letteratura sono descritti rari casi di concomitanza o meglio di sovrapposizione tra le due sindromi che rendono la diagnosi differenziale spesso impossibile⁶⁻⁸. Ricordiamo un caso dove la tardiva individuazione di una sinusite e l’isolamento colturale dello stafilococco consentirono la diagnosi esatta⁹. In realtà, pur trattandosi di due entità cliniche differenti, è possibile che sottendano un meccanismo patogenetico molto simile. Questa potrebbe essere la motivazione per cui entrambe rispondono al trattamento con immunoglobuline ev come nel nostro caso in cui si è assistito a un rapido sfebbramento, attenuamento dell’esantema e delle mialgie e risoluzione dell’edema al dorso dei piedi. Le immunoglobuline agirebbero potenziando l’azione del sistema immunitario nel sopprimere la proliferazione batterica, inibendo l’attivazione dei linfociti T e riducendo la produzione di IL-6 e TNF ? da parte degli stessi¹⁰⁻¹³. Sembra inoltre che siano in grado di neutralizzare direttamente le tossine batteriche. Sono ormai numerosi in letteratura i case report di drammatica risposta alla somministrazione di Ig e.v. in soggetti con TSS. In uno studio comparativo di tipo osservazionale il tasso di mortalità si riduceva nei pazienti trattati con Ig e.v. al 34% rispetto ai non trattati ove era del 67%¹⁴. Sono in corso dei trial clinici controllati randomizzati che potranno in futuro confermare l’efficacia di tale terapia. Le raccomandazioni attuali prevedono nei casi di TSS la somministrazione delle Ig appena la sindrome viene riconosciuta. Dosi multiple sono probabilmente da preferirsi alla singola⁴.

CONCLUSIONI

Il caso da noi osservato e singoli casi analoghi riportati recentemente in letteratura indicano come possano essere veramente sfumati i limiti fra TSS e MK. La malattia da streptococco beta invasivo va sempre sospettata di fronte ad un’infezione cutanea localizzata che dimostra di diffondersi rapidamente. Dopo le opportune colture deve essere considerato un trattamento antibiotico aggressivo ricordando che solo la clindamicina¹⁵ è in grado di controllare tale infezione. Se il quadro clinico non dimostra di arrestarsi con il controllo dell’infezione e ancor di più se si rendono manifesti i segni di una vasculite va considerato senza indugio un trattamento con alte dosi di gammaglobuline¹⁶.

Bibliografia

- Choi Y, Lafferty J, Clements J, et al. Selective expansion of T cells expressing V beta 2 in toxic shock syndrome. *J Exp Med* 1990;172:981-84.
- Curtis N, Zheng R, Lamb JR, Levin M. Evidence for superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1995;72:308-311.
- American Academy of Pediatrics. Severe invasive group A streptococcal infections: a subject review. *Pediatrics* 1998;101:136-140.
- Watkins R, Vyas H. Toxic shock syndrome and streptococcal myositis: three case reports. *Eur J Pediatr* 2002;161:497-498.
- Leung DY, Meissner C, Fulton D, Schlievert PM. The potential role of bacterial superantigens in the pathogenesis of Kawasaki syndrome. *J Clin Immunol* 1995;15:11S-17S.

- Davies HD, Kirk V, Jadavji T, Kotzin BL. Simultaneous presentation of Kawasaki disease and toxic shock syndrome in an adolescent male. *Pediatr Infect Dis J* 1997;15:1136-38.
- Hoare S, Abinun M, Cant AJ. Overlap between Kawasaki disease and group A streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:633-34.
- Odievre MH, Valdes L, Billiard M, Weill C, Michot AS, Oliver C. Staphylococcal toxic syndrome, atypical presentation of Kawasaki syndrome or staphylococcal skin syndrome?. *Arch Pediatr* 2002;9:155-58.
- Rivera JM, Garcia-Bragado F, Jimenez P, Rodriguez J, Gutierrez FL, Grilo A. Síndrome del Shock Tóxico Frente a síndrome de Kawasaki del adulto. Dificultades diagnósticas. *Med Clin* 1992, 98:458-60.
- Schlievert PM. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes and related illnesses. *Allergy Clin Immunol* 2001;108:S107-110.
- Takei S, Arora Y, Walker S. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. *J Clin Invest* 1993;91:602-07.
- Norrby-Tegland A, Kaul R, Low DE, et al. Evidence for the presence of streptococcal-superantigen-neutralizing antibodies in normal polyspecific immunoglobulin G. *Infect Immunol* 1996;64:5395-98.
- Baracco GJ, Bisno AL. Therapeutic approaches to streptococcal toxic shock syndrome. *Curr Infect Dis Rep* 1999;1:230-37.
- Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, Talbot J, Low DE. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome – a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:800-07.
- Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1096-1100.
- Lamothe F, D'Amico P, Ghosn P, Tremblay C, Braidy J, Patenaude JV. Clinical usefulness of intravenous human immunoglobulins in invasive group A streptococcal infections: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995;21:1469-70.