



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

MASTER II LIVELLO
TERAPIA INTENSIVA DELL'ETÀ PEDIATRICA (0-18 ANNI)

DIRETTORE
PROF C. MORETTI

UNA RAGAZZA IN SHOCK

CANDIDATO

DR. G. AURICCHIO



ANAMNESI PATOLOGICA PROSSIMA

Giulia, 10 aa, da circa 5 giorni presentava febbre (TC max 39°C) associata successivamente ad artralgie e progressiva debolezza.

Il curante, per riscontro di iperemia faringea, prescriveva terapia antibiotica orale con Amoxicillina.

A distanza di 48 ore, ulteriore scadimento delle condizioni generali e persistenza della febbre.

Comparsa di scariche diarroiche verdastre associate ad importante dolore addominale.

Giulia veniva ricoverata presso il nostro ospedale.

ANAMNESI PATOLOGICA PROSSIMA

All'ingresso la bambina era vigile, orientata ma in condizioni generali scadute, respiro appoggiato.

Parametri vitali: SaO₂ 98%, FC 115b/min, PA 110/70mmHg.

L'obiettività toracica e cardiaca era nella norma.

L'addome era piano, molto dolente alla palpazione, fegato a 2 cm dall'arcata costale, milza palpabile a circa 2 cm.

Emocromo: GB 10.600/mm³ (N 9010, L 450), Hb 12.4 g/dL, PLT 159000/mm³

PCR: 244 mg/L

Creatinina 1.1 mg/dL, Urea 44 mg/dL

AST 250 U/L, ALT 192 U/L, GGT 271 U/L

... NELLE PRIME 24 ORE

Tampone faringeo, Sierologia virale, Emocoltura: in corso

Sangue occulto fecale, Esame urine: negativi

Rx Torace: ispessita la trama interstiziale ilo-polmonare, fatto più evidente alle basi, ombre ilari più ricche di tipo vasale. Ombra cardiaca ingrandita. Non falde pleuriche.

Ecografia addominale: multiple adenopatie all'emiaddome inferiore destro, in sede mesenterica inferiore, con dimensioni variabili. Fegato di regolari dimensioni e margini. Nei limiti milza, pancreas e reni. Falda liquida nel Douglas.

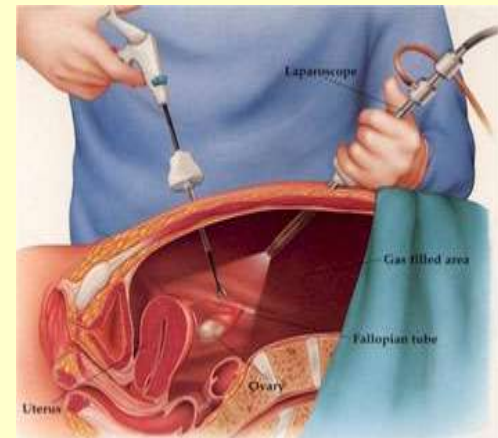
Veniva iniziata duplice terapia antibiotica con Ceftriaxone e Claritromicina ed idratazione parenterale.

... NELLE 24 ORE SUCCESSIVE

Persistevano febbre ed importante dolore addominale associato a scariche diarroiche.

Comparsa di piccole aree eritematose maculo-papulari alla faccia mediale delle cosce. Restante cute indenne.

Laparoscopia diagnostica: modesta quantità di liquido siero-ematico nello scavo pelvico. Buona parte dell'intestino tenue si presentava arrossato e lievemente edematoso. Appendice indenne. Fegato e milza senza apparenti patologie. Genitali interni indenni.



... ESAMI EMATOCHIMICI DELLE PRIME 48 H

GB/mm³	10600	17200	19300	22400
Hb g/dL	12,4	11.5	11.0	9.8
PLT/mm³	159000	111000	100000	87000
PCR mg/L	244	275	350	420
Creatinina mg/dL	1.1	2.0	2.5	2.6
Urea mg/dL	44	76	94	98
AST U/L	250	180	155	116
ALT U/L	192	204	175	148

... PEGGIORAMENTO DELLE CONDIZIONI GENERALI

Bambina notevolmente agitata e sofferente.

Ipotensione (70/45 mmHg) seguita da sincope in posizione seduta, scarsamente responsiva a bolo di fluidi.

Dispnea, ortopnea, Sat O₂ 80-85% aa che aumenta a 92-94% con 2 L/min O₂ in occhialini.

Progressiva contrazione della diuresi.

Veniva trasferita presso la Terapia Intensiva Pediatrica dell'Ospedale di Padova.



... IN TIPED

Giulia era sofferente, lamentosa, ben orientata e senza deficit neurologici focali.

Evidente rash maculo-papulare ad elementi confluenti a livello del volto, al dorso delle mani e dei piedi e alla radice delle cosce. Presenti inoltre mucosite labiale e modesta congiuntivite bulbare.

SatO₂ 75% a.a. FR 60 -65a/min. Presentava un'importante dispnea. Ingresso aereo ridotto con rantoli diffusi alla base sn.

FC 170b/min, PAO 70/45 mmHg, Tempo di refill >3 sec. Polsi iposfigmici ma palpabili.

Addome globoso, diffusamente dolente, non organomegalia; peristalsi torpida.

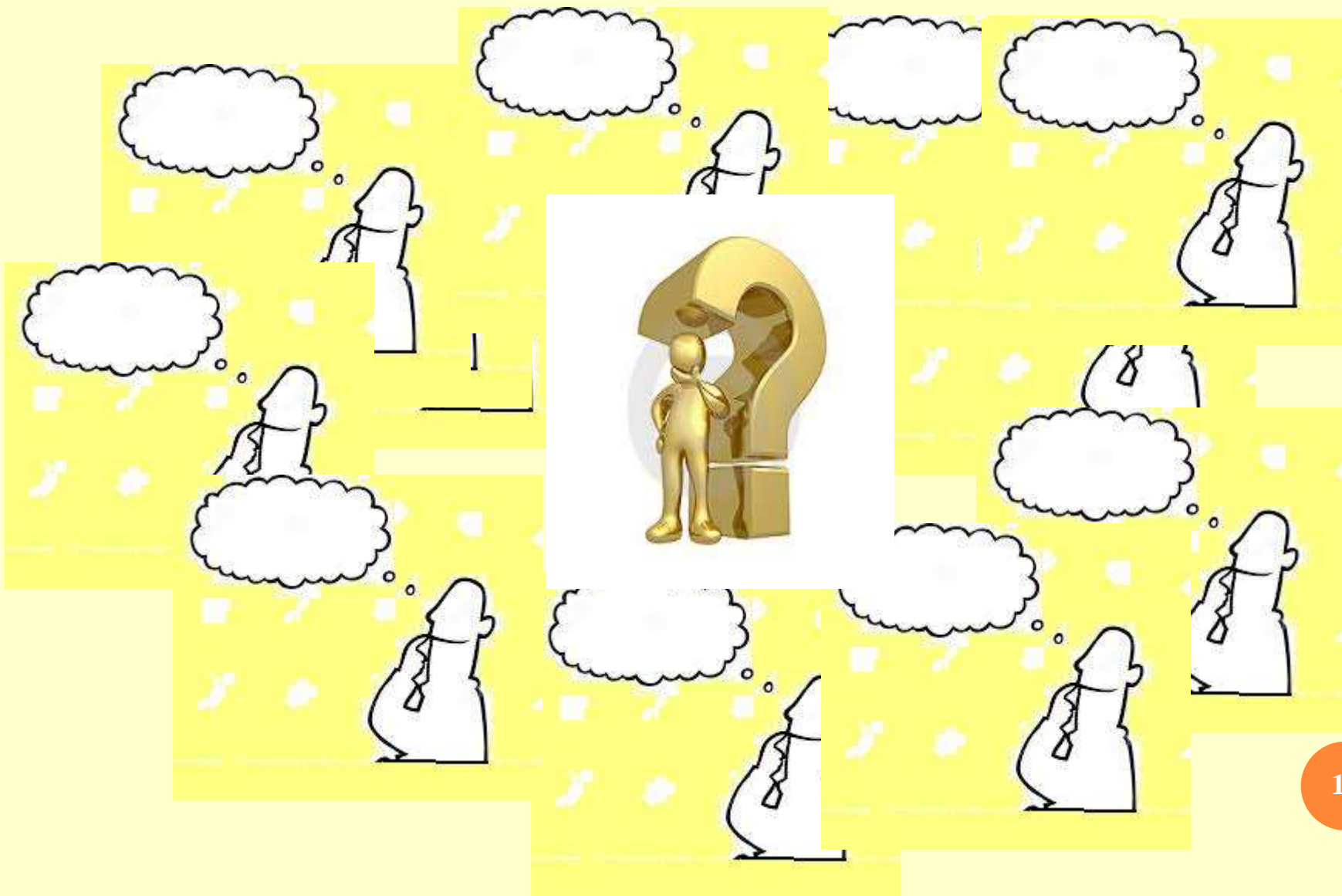
QUAL È IL PROBLEMA PRINCIPALE?

?

Uno stato di
Shock



QUALE PUÒ ESSERE L'EZIOLOGIA?

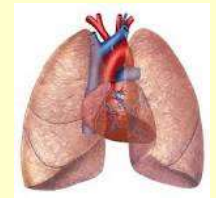


RIFACCIAMO IL PUNTO DELLA SITUAZIONE

- Febbre e Rash cutaneo diffuso



- Insufficienza Respiratoria acuta



- Ipotensione refrattaria ai fluidi

- Dolore addominale e Ipertransaminasemia



- Insufficienza renale progressiva



PENSERESTE FORSE A ...

SHOCK IPOVOLEMICO
SHOCK IPOVOLEMICO

SHOCK CARDIogeno
SHOCK CARDIogeno

SHOCK SETTICO
SHOCK SETTICO



SHOCK ANAFILATTICO
SHOCK ANAFILATTICO

ALTRO...
ALTRO...

...ALL'ARRIVO IN TIPED

Boli di fisiologica (20 cc/kg) ripetuti 3 volte

Intubazione naso-tracheale e ventilazione meccanica assistita

Sedazione con Fentanile, Midazolam e Propofol

Incanulazione di un accesso venoso centrale (v. succlavia)

Terapia inotropica con Dopamina (10 ug/kg/min) e con Noradrenalina (0.1 ug/kg/min)

Incanulazione dell'arteria radiale destra per il monitoraggio pressorio invasivo

Cateterizzazione vescicale e terapia diuretica con Furosemide ev



VI SONO INDICAZIONI PER UNA TERAPIA SPECIFICA?



VI SONO INDICAZIONI PER UNA TERAPIA SPECIFICA?

Viene iniziata terapia antibiotica ad ampio spettro con:

- Cefotaxime
- Teicoplanina
- Metronidazolo



Emocromo completo: GB 25.650/mm³ (N 24367, L 897), Hb 11.2 g/dL, PLT 77000/mm³

PCR: 350 mg/L

Creatinina 138 umol/L, Urea 16.3 mmol/L

AST 52 U/L, ALT 53 U/L, GGT 67 U/L

...VENGONO INOLTRE ESEGUITI

PT 69%, PTT 29 sec, fibrinogeno 12.2 g/L, AT III 58%

Striscio periferico: anisocitosi piastrinica, rari metamielociti

VES: 97 mm/h CPK: 675 U/L

Acido lattico: 1.1 mmol/L

ACCERTAMENTI MICROBIOLOGICI

Emocoltura e Urinocoltura

Coprocoltura e ricerca tossine per Clostridium

Tampone nasale e Tampone vaginale

Aspirato bronchiale

Sierologia virale (EBV, Adenovirus, Parvovirus, Cocksackievirus)



...NEL FRATTEMPO

ACCERTAMENTI STRUMENTALI

Rx torace: ipotrasparenza bilaterale, addensamento alla base sn

ECG: nella norma

Ecografia cardiaca: minima incostante insufficienza mitralica; ventricolo sn di normale spessore e con buona contrattilità; non versamento pericardico.

Ecografia addominale: nei limiti gli organi addominali ed il retroperitoneo nei settori esplorabili; falda ascitica nella cavità del Douglas.



...NELLE PRIME 36 ORE

Il rash assume un aspetto polimorfo e migrante; edema a livello di mani e piedi

Vi è necessità di parametri ventilatori elevati, con scarso miglioramento del quadro radiologico polmonare

Il circolo viene sostenuto con dosi ingenti di inotropi e saltuariamente con boli di fluidi

Sono presenti abbondanti ristagni biliari che impediscono la ripresa dell'alimentazione per os

... dall'ospedale di provenienza

- Tamponi faringeo e vaginale negativi
- Emocoltura ed urinocoltura negative
- Coprocoltura negativa per batteri e virus



SI PUÒ FARE QUALCOSA IN PIÙ?



Nell'ipotesi di Malattia di Kawasaki viene iniziato trattamento con Immunoglobuline ev (1 g/kg per due dosi consecutive) associate a terapia antiinfiammatoria con acido acetilsalicilico (1g per 4v/die)

DECORSO CLINICO SUCCESSIVO

Scomparsa della febbre a 48 ore dall'infusione delle IG ev.

Il rash tendeva a schiarirsi ma persisteva al tronco ed agli arti senza desquamazioni.

Il quadro polmonare mostrava un progressivo miglioramento, consentendo graduale sventilazione ed estubazione in settima giornata.

Scalo progressivo della terapia inotropica fino a completa sospensione (noradrenalina in sesta giornata, dopamina in ottava giornata).

Il livello delle transaminasi e la funzionalità epatica (albumina, coagulazione) si normalizzavano progressivamente.

Risoluzione spontanea della piastrinopenia (valore minimo 77.000/mm³) e dell'anemia.

VIENE RIPRESA L'ALIMENTAZIONE...

Viene ripresa l'alimentazione enterale per scomparsa dei ristagni biliari.
Alvo regolarizzato.

Normalizzazione degli indici di funzionalità renale con ripresa della diuresi.



Al controllo ecocardiografico in quinta giornata di ricovero riscontro di Dilatazione di entrambe le coronarie (dx 4.5 mm, sn 4.2 mm) i cui margini si presentano molto netti e le pareti rifrangenti

DIMESSA IN OTTAVA GIORNATA DALLA TIPED

Comparsa di desquamazione a larghe falde a mani e piedi in decima giornata.
Risoluzione della mucosite e congiuntivite.

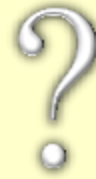
Completa normalizzazione degli indici di flogosi (conta leucocitaria, PCR, protidogramma).

All'ecocardiografia di controllo persistenza di dilatazione coronarica

*Invio a domicilio in
sedicesima giornata*



CON QUALE DIAGNOSI?



Diagnosi di dimissione

MALATTIA DI KAWASAKI
MALATTIA DI KAWASAKI

E
E

SINDROME DELLO SHOCK TOSSICO
SINDROME DELLO SHOCK TOSSICO

SIMULTANEOUS PRESENTATION OF KAWASAKI DISEASE AND TOXIC SHOCK SYNDROME IN AN ADOLESCENT MALE

DAVIES HD, PEDIATR INFECT DIS J, 1996

«Clinically staphylococcal toxic shock syndrome and Kawasaki disease are characterized by fever, desquamating rash and mucous membrane erythema.

In contrast the major complication of KD is acute coronary vasculitis, whereas hypotension is a central feature of TSS.»



NEL NOSTRO CASO...

**Sindrome Shock
Tossico**

**Malattia di
Kawasaki**

Ipotensione

Piastrinopenia

Età > 5 anni

Febbre

Rush cutaneo

Mucosite

Congiuntivite

Desquamazione

Sintomi GI

Esami colturali neg.

Dilatazione coronarie

Edema mani e piedi

MALATTIA DI KAWASAKI

CRITERI DIAGNOSTICI

- Febbre da almeno 5 giorni
- Presenza di 4 delle seguenti 5 condizioni
- Malattia non attribuibile ad altri processi morbosi conosciuti

Iperemia congiuntivale bilaterale non purulenta

Alterazioni delle mucose dell'orofaringe, comprese faringite, cheilite, labbra secche e fessurate, lingua a fragola

Alterazioni delle 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

Linfoadenopatia cervicale

MALATTIA DI KAWASAKI

CRITERI DIAGNOSTICI



MALATTIA DI KAWASAKI

EZIOLOGIA: ignota

- Sintomi clinici ed epidemiologia stagionale
- Raro riscontro prima dei 6 mesi (Ig materni protettivi)
- Raro riscontro negli adulti (immunizzazione avvenuta)
- Attivazione di linfociti T e macrofagi

«...infectious etiology of this disease is a very likely possibility»

Exp Mol Path 2004

DIAGNOSI: clinica

FORME INCOMPLETE: non soddisfano tutti i criteri clinici ma vi è evidenza di dilatazione coronarica

In assenza di trattamento il 20-25% sviluppa aneurismi delle coronarie

In seguito ad adeguato trattamento il 5% presenta dilatazione coronarica; in particolar modo l'1% incorre in ANEURISMI GIGANTI

MALATTIA DI KAWASAKI

TRATTAMENTO:

Aspirina antiinfiammatoria (80-100 mg/kg)

Antiaggregante (3-5 mg/kg) x 4-6 sett. se non aneurismi

IGIV 2 g/kg in unica dose

entro i primi 10 giorni di malattia

(non vi è evidenza di utilità nella somministrazione prima dei 5 gg di malattia;
risulta anzi una richiesta di dosi maggiori di IG)

Steroidi diminuiscono la durata della febbre e dell'ospedalizzazione
favoriscono la normalizzazione degli indici di flogosi

(non vi è evidenza di utilità nell'incidenza di aneurismi "rescue therapy" nei
casi refrattari ad IGIV)

SINDROME DELLO SHOCK TOSSICO

CRITERI DIAGNOSTICI

Febbre (TC $\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Esantema (eritrodermia maculare diffusa) con desquamazione 1-2 settimane dopo l'inizio dei sintomi, specie palmoplantare

Ipotensione (pressione sanguinea sistolica $< 5^{\circ}$ centile per l'età nei bambini oppure sincope in ortostatismo)

Interessamento di 3 o più dei seguenti apparati

Gastroenterico (vomito, diarrea)

Renale (aumento di urea, creatinina)

Muscolare (mialgia grave...)

Epatico (AST, ALT $> 2v$ normalità)

Membrane mucose (iperemia congiuntivale, faringea)

Emopoietico (PLT $< 100.000/\text{mm}^3$)

Sistema nervoso centrale (disorientamento o alterazione coscienza)

SINDROME DELLO SHOCK TOSSICO

EZIOLOGIA:

Staphilococcus Aureus

Tossina TSS1 enterotossine

diarrea profusa, vomito, eritrodermia, mialgie

mortalità nel 5% dei casi

sono descritti episodi recidivanti di TSS

giovani donne mestruate

Streptococco Pyogenes
(gruppo A)

Esotossine pirogeniche

frequentemente associata a miosite,
batteriemia, fascite o infezioni necrotizzanti

mortalità nel 50% dei casi

adolescenza e vecchiaia

SINDROME DELLO SHOCK TOSSICO

DIAGNOSI: viene posta sulla base dei criteri clinici

S. Aureus: colture su sangue positive in meno del 5%

L'isolamento di un ceppo produttore di TSST-1 dalla porzione anteriore di narici e vagina costituisce solo un'evidenza presuntiva

Sierologia per TSST-1

S. Pyogenes: colture su sangue positive in più del 50%

Colture ottenute dalla sede di infezione sono solitamente positive e lo possono rimanere anche per parecchi giorni dopo un adeguato trattamento
Aumento di antistreptolisina O, antiDNasi B

SINDROME DELLO SHOCK TOSSICO

TRATTAMENTO:

Infusione di liquidi per mantenere un adeguato ritorno venoso e pressioni di riempimento cardiaco per prevenire danni d'organo.

- **Trattamento precoce dell'insufficienza multipla d'organo**
- **Trattamento antibiotico alle dosi massime per età**
 - ❖ agenti battericidi inibitori della parete cellulare (antistafilococcici resistenti alle beta-lattamasi)
 - ❖ inibitori della sintesi proteica per inibire la produzione di enzima, tossina o citochine (clindamicina)

S. Aureus: 10-14 gg per eradicare l'organismo e prevenire recidive

S. Pyogenes: tp ev fino a quando il pz è apiretico, emodinamicamente stabile e le colture sono negative

La durata totale della terapia si deve basare sulla durata usuale necessaria per il trattamento del focolaio infettivo

SINDROME DELLO SHOCK TOSSICO

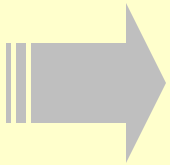
Le IG ev possono essere prese in considerazione per infezioni refrattarie a trattamenti antibiotici aggressivi

«Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes and related illnesses»

Schlievert PM, J Allergy Clin Immunol, 2001

«Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome- a comparative observational study.»

The Canadian Streptococcal Study Group, Clin Infect Dis, 1999



NEUTRALIZZAZIONE DELLE TOSSINE CIRCOLANTI

PYROGENIC TOXIN SUPERANTIGENS (PTSAGS)

Famiglia di esotossine prodotte da *S. Aureus* e *S. Pyogenes*

Table I. Staphylococcal and streptococcal superantigens

Superantigens	Serological types
Toxic shock syndrome toxin - 1 (TSST - 1)	Humane, ovine
Staphylococcal enterotoxins (Ses)	A, B, Cn, D, E, G-P
Streptococcal pyrogenic exotoxins (SPEs)	A, B*, C, F, G - J
Streptococcal superantigen	
Streptococcal mitogenic exotoxins	Zn
Exfoliative toxins	A*, B*

PYROGENIC TOXIN SUPERANTIGENS (PTSAGS)

Famiglia di esotossine prodotte da *S. Aureus* e *S. Pyogenes*.

Struttura tridimensionale che permette di interagire simultaneamente con le molecole MHC II delle antigen-presenting cells (APC) e con alcune regioni variabili della catena beta del recettore delle cellule T (TCRV β)



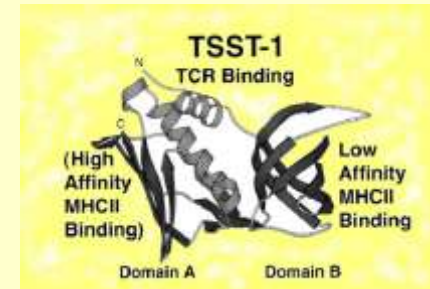
Questa interazione causa un enorme rilascio di mediatori della flogosi e citochine sia dai linfociti T (IL-2, TNF β , IFN- γ) che dai macrofagi (IL-1 e TNF- α)



«Capillary leak sindrome»



Aumenta la suscettibilità dell'ospite verso altri agenti potenzialmente invasivi (endotossine gram-negative)



Sequence of the toxic shock syndrome toxin gene (tstH) borne by strains of Staphylococcus aureus isolated from patients with Kawasaki syndrome.
Infect Immun. 1996

Kawasaki syndrome-like illness associated with infection caused by enterotoxin B-secreting S.Aureus.
Clin Infect Dis. 1999

Antibodies to highly conserved peptide sequence of staphylococcal and streptococcal superantigens in Kawasaki disease.
Exp Mol Pathol. 2004

Possible relationship between streptococcal pyrogenic exotoxin A and Kawasaki syndrome in patients older than six months of age.
Pediatr Infect Dis J. 2003

Maternal antibody against toxic shock syndrome toxin-1 may protect infants younger than 6 months of age from developing Kawasaki syndrome.
J Infect Dis. 2002

TAKE HOME MESSAGES...



Di fronte ad un bambino con febbre ed insufficienza multiorgano è importante considerare, fra le diagnosi differenziali, non solo lo shock settico ma anche lo shock tossico, evenienza rara ma possibile.



La Malattia di Kawasaki, seppur non frequente al di sopra dei 5 anni di età, deve comunque essere esclusa con ragionevole certezza anche nei bambini più grandi che presentino sintomi evocativi associati ad insufficienza multiorgano.



Nel caso di shock tossico le IG ev possono essere prese in considerazione per infezioni refrattarie a trattamenti antibiotici aggressivi.

Vi ringrazio per l'attenzione!

