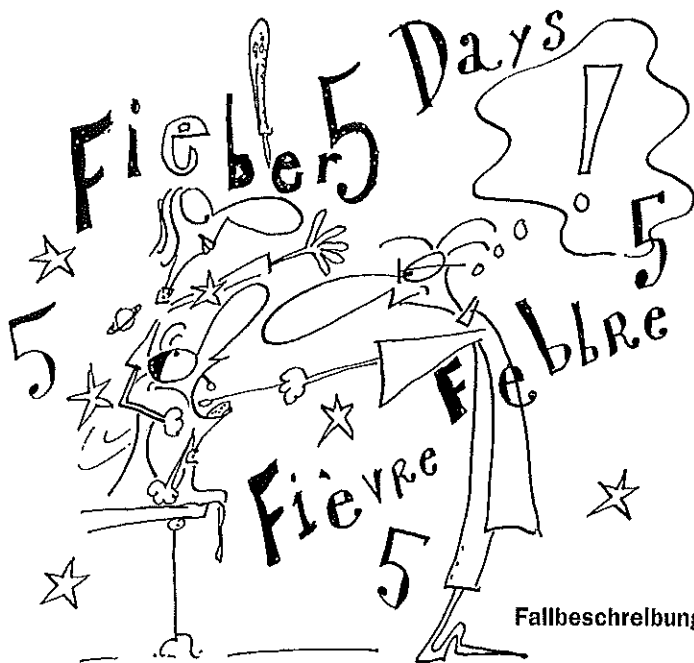


## FMH-Quiz (3)



### Fallbeschreibung:

Ein 2 Jahre altes Mädchen ist seit einer Woche hochfebril (bis 39,8 °C) und gibt Schluckbeschwerden an. Eine vor 3 Tagen stattgefunden Konsultation ergab das Vorliegen einer Angina tonsillaris. Trotz Therapie mit Amoxicillin persistiert der hochfebrile Zustand. Bei der Untersuchung finden Sie ein Kind in einem reduzierten Zustand mit geröteten Bindehäuten, Rachen, Zunge und Lippen. Es besteht eine grosse Lymphadenopathie am Hals rechts und ein makulöses Exanthem im Bereich des Rumpfes und der Extremitäten.

#### Frage 1:

Nennen Sie mindestens 4 Ursachen für das geschilderte klinische Bild (wahrscheinlichste Diagnose an erster Stelle).

#### Frage 2:

Welche ist die gefährlichste Komplikation dieser Krankheit?

#### Frage 3:

Nennen Sie die zwei wichtigsten Behandlungen.

### Présentation du cas:

Une fillette de 2 ans présente un état hautement fébrile depuis une semaine (jusqu'à 39,8°C) et se plaint de douleurs à la déglutition. Une amygdalite a été mise en évidence au cours d'une consultation 3 jours auparavant. Malgré un traitement à l'Amoxicilline, l'enfant reste hautement fébrile. A l'examen clinique, la fillette présente un état général diminué, une inflammation oropharyngée avec chéilite ainsi qu'une conjonctivite bilatérale. Vous trouvez aussi une volumineuse adénopathie cervicale à droite et un exanthème maculeux au niveau du tronc et des extrémités.

#### Question 1:

Citez au moins 4 origines possibles du tableau clinique décrit (avec le diagnostic le plus probable en premier).

#### Question 2:

Quelle est la complication la plus redoutée?

#### Question 3:

Citez les deux mesures thérapeutiques les plus importantes.

## Quiz FMH (3)



### Losungen

#### Antwort 1

1. Kawasaki-Syndrom
2. Amoxicillin-Allergie
3. Mononucleosis infectiosa
4. Masern
5. Toxic shock syndrome
6. Leptospirose

#### Antwort 2

Koronararterienbefall

#### Antwort 3

1. Salicylate
2. Immunglobuline

#### Kommentar des Spezialisten

Die oben genannten Zeichen und Symptome sind keineswegs spezifisch und erlauben das Etablieren einer sicheren Diagnose an und für sich nicht. Aus diesem Grund ist das Erstellen einer Liste der Differentialdiagnosen unerlässlich. «Kawasaki-Syndrom» steht oben auf der Liste, nicht nur, weil es die wahrscheinlichste Diagnose ist, sondern weil eine verpasste Therapie zu schweren Folgen führen kann. Als häufigste Ursache erworbener Herzerkrankungen im Kindesalter hat das Kawasaki-Syndrom das Rheumatische Fieber verdrängt, aber eine rechtzeitige Behandlung kann das Risiko einer Herzschädigung verringern. Obwohl die diagnostischen Kriterien für das Kawasaki-Syndrom klar formuliert sind (siehe Tabelle),

bereitet ihre Anwendung dem Kliniker in der Tat einige Dilemmas. Wie bestens bekannt, kommen die entsprechenden Zeichen bei zahlreichen anderen Kindererkrankungen vor. Deshalb gehört zu den Kriterien der Ausschluss von anderen Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik. Es kommt doch noch vor, dass Patienten mit Fieber unklarer Ätiologie später an einer Koronararterienkrankung leiden, obwohl weniger als 4 klinische Zeichen vorhanden waren (sogenanntes atypisches Kawasaki-Syndrom). Es darf deshalb mit der Diagnose eines Kawasaki-Syndroms nicht allzu spärlich umgegangen werden, da eine überflüssige Immunglobulingabe weniger schadet als ein vermeidbares Koronararterienaneurysma.

Mit der Einführung einer Gammaglobulin (IG)-Therapie zusätzlich zur Salicylat-Therapie konnte die Häufigkeit der Koronararterienaneurysmen von 23% auf 8% gesenkt werden<sup>1</sup>. Später zeigte sich, dass eine einmalige IG-Dosis von 2 g/kg KG der ursprünglichen Dosis von 4 x 400 mg/kg KG überlegen ist<sup>2</sup>. Die heute noch gültige, hoch dosierte antiphlogistische Salicylsäuretherapie (80–100 mg/kg KG pro Tag) hemmt die Prostacyclinsynthese. Es wird spekuliert, ob nicht eine niedrig dosierte Antithrombose-Salicylsäuretherapie wirksamer wäre<sup>3</sup>. Die Frage ist in der Literatur noch nicht geklärt. Bis auf weiteres bleibt die hoch dosierte Therapie aktuell.

Die Ätiologie des Kawasaki Syndroms ist noch ein Rätsel. Obwohl die klinischen und epidemiologischen Merkmale an eine infektiöse Erkrankung denken lassen, ist bisher diese Genese nicht bewiesen worden. Vor allem *Chlamydia pneumoniae* schien ein plausibler Kandidat als Erreger, da er mit Myokarditis im Kindesalter und erhöhtem Risiko eines Herzinfarkts im Erwachsenenalter vergesellschaftet ist. Im Gegensatz zu früheren Berichten wurden allerdings in einer Studie aus jüngster Zeit bei Patienten mit Kawasaki-Syndrom keine Hinweise auf eine Infektion mit *C. pneumoniae* gefunden<sup>4</sup>.

Die standhafteste Theorie zur Ursache des Kawasaki-Syndroms postuliert die Wirkung von sogenannten «Superantigenen» (bakterielle oder virale Toxine, wie z. B. Staphylokokken-Enterotoxin beim Toxic Shock-Syndrom), welche T-Zellen direkt zu einer überwältigenden Proliferation und Cytokinproduktion stimulieren, was den massiven entzündlichen klinischen Zeichen und der Endothelschädigung zu Grunde liegt<sup>5</sup>.

Ein kurzes Wort zu den anderen Ursachen auf der Liste: Ich hätte die Reihenfolge der Differentialdiagnosen lieber anders aufgelistet, als sie hier von den Experten aufgezeigt wurde. Ich würde oben die häufigsten oder gefährlichsten Diagnosen platzieren, unten die seltenen oder nicht behandelbaren

auflisten. Deswegen möchte ich das Toxic Shock-Syndrom an die zweite Stelle schieben.

Mit dem Toxic Shock-Syndrom (Staphylokokken) muss auch das Toxic Shock-like-Syndrom (Streptokokken) erwähnt werden. Obwohl diese Syndrome nicht allzu häufig vorkommen, ist eine speditive Diagnosestellung und ein rasches Einsetzen der Therapie für den Verlauf entscheidend, weshalb die Diagnosen aktiv gesucht werden müssen. Zu beiden Syndromen gehört eine arterielle Hypotonie – eine sinkende Tendenz der Blutdruckwerte gibt deswegen Anlass zur weiteren Diagnostik (Blutkultur, Blutgasanalyse, Gerinnung, Leber-/Nierenwerte).

Auf unserer Liste fehlt an dritter Stelle meiner Meinung nach «Scharlach». Es soll aktiv nach einem aktuellen oder anbehandelten Streptokokken-Infekt mittels Rachen-Antigen-Schnelltest, Rachenabstrich-Kultur und Antistreptolysin-Antikörper gesucht werden. Die Diagnose ist wichtig, da eine erneute beziehungsweise fortgesetzte antibiotische Therapie indiziert wäre.

Die Amoxicillin-Allergie wird besser als Exanthem bei Amoxicillin-Gabe umschrieben, da die Ätiologie nicht klar ist. Dieses Exanthem tritt typischerweise zwischen dem 8. und 10. Tag nach Therapiebeginn auf und ist möglicherweise eine allergische Reaktion Typ IV. Bei möglichem Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infekt sollte das Amoxicillin gestoppt werden.

Mononucleosis infectiosa durch EBV macht alle oben genannten Symptome und Zeichen, wird aber zusätzlich durch eine Splenomegalie charakterisiert. Die Diagnose wird anhand der atypischen Lymphozyten im Blutbild unterstützt und durch die Serologie bestätigt.

Anders als bei unserer Patientin beginnt das Masernexanthem am Kopf und breitet sich Richtung Rumpf und Extremitäten aus. Die Diagnose wird durch Impf- und Kontakt-Anamnese, Aspekt des Exanthems und eventuell Serologie ausgeschlossen.

Die Leptospirose ist selten in der Schweiz und soll mittels Serologie nur gesucht werden, wenn die Epidemiologie verdächtig ist (Kontakt zu infizierten Hunden oder Vieh oder Baden in Teichen, die mit deren Urin kontaminiert sein könnten).

Also, konkret mache ich bei diesem Kind Folgendes: ich stoppe das Amoxicillin, überwache Puls und Blutdruckwerte, mache die üblichen Entzündungsparameter (Blutbild, CRP), nehme Strepto-Schnelltest, Rachenabstrich, Antistreptolysintiter, EBV-Serologie und eine Blutkultur ab. In der Annahme, dass sich anamnestisch herausstellt, dass das Kind gegen Masern geimpft wurde, dass es keinen bekannten Kontakt mit Masern gehabt hat, dass sein Hund mit der Leptospirose-Impfung à jour ist und dass das Mädchen nicht badet, wo des Nachbarn Schweinchen badet, mache ich weder Masern-

## FMH-Quiz (3)

nach Leptospirose-Serologie. Exspektativ fange ich mit der Salicylate- und Immunglobulin-Therapie an.

### Kawasaki-Syndrom: diagnostische Kriterien:

Fieber während mindestens 5 Tagen plus:

- Anwesenheit von *zumindest* 4 der folgenden Zeichen:

1. Bilaterale, nicht exsudative Konjunktivitis
2. Fissurbildung oder Rötung der Lippen, geröteter Pharynx oder Erdbeerzunge
3. Veränderungen der peripheren Extremitäten: Palmar- oder Plantarerythem oder Ödem der Hände oder Füße oder Hautschuppung der Fingerkuppen
4. Polymorphes Exanthem am Stamm (nicht vesikulär)
5. Zervikale Lymphadenopathie

Symptomatik nicht durch andere bekannte Erkrankung erklärbar

### Literatur:

- 1) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC et al. Treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Eng J Med.* 1986; 315: 341-347.
- 2) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Eng J Med* 1991; 324: 1633-1639.
- 3) Akagi T, Inoue O, Sato N. Salicylate treatment in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 642-646.
- 4) Schrag SJ, Besser RE, Olson C et al. Lack of association between Kawasaki syndrome and Chlamydia pneumoniae infection: an investigation of a Kawasaki syndrome cluster in San Diego County. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 17-22.
- 5) Meissner HC, Leung DY. Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 91-4.

J. Stähelin, Aarau

Illustrationen von G. Ferrazzini, Zürich  
Kinderarzt FMH, Winterthurerstr. 51.4, 8051 Zürich

### Solutions

#### Réponse 1:

1. Syndrome de Kawasaki
2. Allergie à l'amoxicilline
3. Mononucléose infectieuse
4. Rougeole
5. Toxic shock syndrome
6. Leptospirose

#### Réponse 2:

Atteinte des artères coronaires

#### Réponse 3:

1. Salicylés
2. Immunoglobulines

### Commentaire du spécialiste

Les signes et symptômes présentés ci-dessus ne sont en aucun cas spécifiques et ne permettent pas à eux seuls de poser un diagnostic sûr. Pour cette raison, il est indispensable d'établir une liste de diagnostics différentiels. Le « syndrome de Kawasaki » se situe au sommet de cette liste, non seulement parce qu'il s'agit du diagnostic le plus vraisemblable, mais aussi parce qu'un retard à la mise en route du traitement peut amener à de graves conséquences. Le syndrome de Kawasaki a remplacé le rhumatisme articulaire aigu comme première cause des cardiopathies acquises dans l'enfance, mais un traitement instauré à temps peut réduire le risque d'une atteinte cardiaque.

Bien que les critères diagnostics pour un syndrome de Kawasaki soient clairement formulés (*voir tableau*), leur application dans les faits pose quelques dilemmes au praticien. Comme on le sait, des signes analogues surviennent dans de nombreuses autres maladies infantiles. Pour cette raison, l'exclusion d'autres maladies avec des symptômes analogues fait partie des critères de diagnostic. Il arrive encore que des patients avec une fièvre d'étiologie indéterminée présentent ultérieurement des affections coronariennes, bien que moins de 4 signes cliniques étaient alors présents (syndrome de Kawasaki atypique). Il ne faut donc pas être trop restrictif pour poser le diagnostic de syndrome de Kawasaki car un usage superflu d'immunoglobulines cause moins de dommages qu'un anévrisme des artères coronaires que l'on peut prévenir.

La fréquence des anévrismes coronaires a diminué de 23 % à 8 % avec l'introduction d'un traitement par gamma-globulines associé aux salicylés<sup>1</sup>. Plus tard, il a été démontré que l'administration d'une dose unique de gamma-globulines de 2 g/kg est plus efficace que la dose initiale de 4 x 400 mg/kg<sup>2</sup>. Le traitement encore utilisé actuellement par des salicylés à haute dose (80-100 mg/kg/j) inhibe la synthèse des prostaglandines. L'hypothèse a été émise qu'un traitement salicylé plus faiblement dosé à visée antithrombotique pourrait s'avérer plus efficace<sup>3</sup>. Dans la littérature, la réponse n'est pas encore claire. Le traitement à doses élevées demeure actuel jusqu'à nouvel ordre.

L'étiologie du syndrome de Kawasaki est encore une énigme. Bien que les caractéristiques cliniques et épidémiologiques font suspecter une maladie infectieuse, ceci n'a pas pu être démontré jusqu'ici. *Chlamydia pneumoniae* semblait un candidat plausible, car ce germe cause des myocardites chez l'enfant et est associé à un risque accru d'infarctus chez l'adulte. Mais, contrairement à de précédents travaux, une étude très récente effectuée chez des patients atteints d'un syndrome de Kawasaki n'a pas retrouvé de signes d'infection par *C. pneumoniae*<sup>4</sup>.

La théorie la plus solide sur la cause du syndrome de Kawasaki postule l'action de « super-antigènes » (toxines bactériennes ou virales, comme p. ex. les entérotoxines des staphylocoques dans le toxic shock syndrome) qui stimulent directement la prolifération de lymphocytes T et leur production de cytokines, ce qui induit les signes cliniques massifs d'inflammation et est à l'origine des lésions de l'endothélium<sup>5</sup>.

Quelques mots sur les autres causes mentionnées dans la liste ci-dessus: j'aurai préféré que ces diagnostics soient énumérés dans un autre ordre que celui dans lequel les experts les ont mis. J'aurais placé au sommet les diagnostics les plus fréquents ou les plus dangereux, en bas les plus rares ou ceux qui ne nécessitent pas de traitement. Pour cette raison, j'aurais déplacé à la deuxième place le toxic shock syndrome.

À côté du toxic shock syndrome dû aux staphylocoques il faut également mentionner le toxic shock-like syndrome dû aux streptocoques. Bien que ces syndromes soient peu fréquents, leur diagnostic rapide et la mise en route rapide d'un traitement sont décisifs pour l'évolution. Pour cette raison, il faut activement rechercher ces diagnostics. Une hypotension artérielle appartient aux deux syndromes – la mesure de tensions artérielles de plus en plus basse doit conduire à procéder à d'autres examens (hémoculture, analyse des gaz sanguins, crase, tests hépatiques et rénaux).

## Quiz FMH (3)

A la troisième position de notre liste, il manque à mon avis la scarlatine. Il faut rechercher activement une infection streptococcique actuelle ou récente par un test rapide pharyngé, une culture et la détermination des anti-streptolysines. Le diagnostic est important, car une nouvelle antibiothérapie – voire une antibiothérapie prolongée – est indiquée.

L'«allergie» à l'amoxicilline est mieux désignée sous le vocable d'«exanthème à l'amoxicilline», car l'étiologie n'est pas claire. Cet exanthème survient en général de manière typique entre le 8<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour après le début du traitement et est peut-être dû à une réaction allergique de type IV. Si l'on suspecte une infection au virus Epstein-Barr (EBV), l'amoxicilline doit être arrêtée.

La mononucléose infectieuse due à l'EBV cause tous les signes et symptômes sus-mentionnés mais se caractérise en outre par une splénomé-galle. Le diagnostic est soutenu par la mise en évidence de lymphocytes atypiques au frottis sanguin et prouvé par la sérologie.

Contrairement à notre patiente, l'exanthème de la rougeole commence à la tête et s'étend en direction du tronc et des extrémités. Le diagnostic est exclu par l'anamnèse vaccinale et de contagé, l'aspect de l'exanthème et éventuellement une sérologie.

La leptospirose est rare en Suisse et ne doit être recherchée par sérologie que si les conditions épidémiologiques sont suspectes (contact avec des chiens infectés ou du bétail, baignades dans des étangs qui pourraient être contaminés par leurs urines).

Ainsi, concrètement j'adopte l'attitude suivante chez cet enfant : j'arrête l'amoxicilline, je surveille le pouls et la tension artérielle, je mesure les paramètres inflammatoires usuels (formule sanguine complète, protéine C réactive), j'effectue un test rapide pour le streptocoque, un frottis de gorge, une mesure des anti-streptolysines, de la sérologie EBV et une hémoculture. Je ne fais pas de sérologie pour la rougeole ni pour la leptospirose si l'anamnèse révèle que l'enfant a été vaccinée contre la rougeole, qu'il n'a pas été en contact avec une rougeole, que la vaccination de son chien contre la leptospirose est à jour et que la fillette ne s'est pas baignée dans l'étang à cochons du voisin. Dans l'expectative des résultats, je commence un traitement aux salicylates et aux immunoglobulines.

### Critères diagnostiques du syndrome de Kawasaki:

Fièvre depuis au moins 5 jours:

• Ainsi que, au moins 4 des signes suivants:

1. conjonctivite bilatérale non exsudative
2. fissures ou érythème des lèvres, érythème pharyngé ou langue framboise
3. altération des extrémités périphériques: érythème palmo-plantaire ou oedèmes des mains ou pieds ou desquamation des doigts
4. exanthème polymorphe sur le tronc (non vésiculaire)
5. adénopathies cervicales

Les symptômes ne sont pas explicables par une autre maladie connue

### Références:

1. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC et al. Treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Eng J Med.* 1986; 315: 341-347.
2. Newburger JW, Takahashi M, Besser AS et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Eng J Med* 1991; 324: 1633-1639.
3. Akagi T, Inoue O, Sato N. Salicylate treatment in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 642-646.
4. Schrag SJ, Besser RE, Olson C et al. Lack of association between Kawasaki syndrome and Chlamydia pneumoniae infection: an investigation of a Kawasaki syndrome cluster in San Diego County. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 17-22.
5. Meissner HC, Leung DY. Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 91-4.

J. Stähelin, Aarau

Traduction: R. Tabin, Sierre