

MALATTIA DI KAWASAKI E CORONAVIRUS: LO STATO ATTUALE DELLE COSE

È di circa due settimane fa l'osservazione di una piccola paziente ricoverata in Clinica Pediatrica del "Burlo Garofolo" con una diagnosi di malattia di Kawasaki particolarmente severa. La piccola, che aveva inizialmente un tampone negativo che è poi risultato positivo al coronavirus SARS-CoV-2, ha presentato un quadro iniziale tutto sommato tipico (febbre, rash, cheiliti, congiuntivite), pur con l'assenza di coinvolgimento coronarico e con valori piuttosto bassi di piastrine e linfociti.

Il quadro è rapidamente evoluto verso un peggioramento clinico (sopore, persistenza di febbre nonostante immunoglobuline e steroide, addensamenti polmonari con necessità di supporto respiratorio) e laboratoristico (con esami compatibili sia con una possibile iniziale sindrome da attivazione macrofagica, sia con quelli di una tempesta citochinica da Covid-19) che ha necessitato di un ricovero in Terapia Intensiva e di una terapia con inibitore dell'IL-1 (anakinra) con rapida risposta clinica.

È questo un esempio clinico di quella abbiamo ribattezzato KAWACOVID, cioè malattia di Kawasaki (o forse sarebbe meglio dire malattia Kawasaki-like) probabilmente associata o scatenata dall'infezione da coronavirus.

La nostra osservazione viene confermata da quella di molte altre realtà dove l'epidemia di coronavirus è stata più significativa (Bergamo con 20 casi e Brescia con 6). Nelle ultime settimane, infatti, viene descritto un apparente incremento di bambini affetti da malattia di Kawasaki. In una percentuale di casi non trascurabile la malattia si presenta con un quadro clinico incompleto o atipico e si caratterizza per una tendenza a una rapida evoluzione verso una sindrome da attivazione macrofagica con necessità di trattamenti di seconda linea e, non raramente, con il bisogno di degenza in area intensiva pediatrica. Una quota di questi bambini presenta, o ha presentato nelle settimane precedenti l'esordio, un tampone positivo per l'infezione da SARS-CoV-2 o comunque ha avuto contatti con pazienti affetti.

Non è chiaro se si tratti di una vera e propria malattia di Kawasaki indotta dall'infezione virale o se le forme che si stanno osservando siano invece una manifestazione infiammatoria sistemica dell'infezione, simile ma non per tutto identica a una classica malattia di Kawasaki.

La tempesta citochinica tipica di Covid-19 ha in effetti una sostanziale sovrapposizione con quella della malattia di Kawasaki, con elevati livelli di IL-1, IL-6 e TNF-alfa, e anche la presenza di macrofagi attivati in circolo può caratterizzare entrambe le malattie^{1,2}. Tuttavia, le prime valutazioni preliminari sembrano suggerire che la KAWACOVID abbia peculiari aspetti infiammatori, nonché un possibile diverso coinvolgimento vascolare e un più o meno manifesto interessamento respiratorio, che sembrano differenziare questi soggetti rispetto alla "semplice" malattia di Kawasaki. Forme in parte simili sono in effetti state descritte raramente anche nell'adulto con Covid-19, anche se in questo caso il rash non ha evocato la presenza di una sindrome di Kawasaki, essendo questa una ma-

lattia tipica dell'età pediatrica³. È interessante, tuttavia, notare che la manifestazione infiammatoria Kawasaki-like, come le altre manifestazioni da tempesta citochinica correlate all'infezione, tendono a manifestarsi con una latenza di settimane rispetto al momento del presunto contagio (o primo tampone positivo), suggerendo un ruolo chiave della risposta immunitaria adattativa nell'aggravarsi della malattia (come osservato in precedenza nella SARS, dove lo sviluppo di ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) correlava con la produzione di IgG antivirali)⁴. A questo proposito, ci è giunta notizia indiretta che alcuni dei pazienti con KAWACOVID sono risultati positivi alla sierologia per coronavirus, nonostante i tamponi fossero (già) negativi.

Sebbene questi bambini necessitino di un'assistenza ospedaliera più sostenuta della norma è bene sottolineare che, con le opportune terapie, l'esito è quasi sempre favorevole. Inoltre, va sottolineato che mentre tutti hanno ricevuto terapie antinfiammatorie maggiori, la maggior parte di questi bambini è guarito senza l'aggiunta di farmaci antivirali.

Questo fenomeno ci potrebbe, tuttavia, permettere di capire meglio la patogenesi della malattia di Kawasaki e soprattutto pare ragionevole ritenere che in un bambino con sintomi compatibili con malattia di Kawasaki debba essere esclusa con particolare cautela un'infezione da virus SARS-CoV-2, come peraltro suggerito anche dai colleghi lombardi, anche in presenza di una iniziale negatività della ricerca del SARS-CoV-2 tramite tampone naso-faringeo. Il caso della nostra bambina in questo senso è emblematico.

In considerazione della peculiarità del fenomeno il "Burlo Garofolo" di Trieste e la Clinica Pediatrica di Brescia si sono fatti promotori di uno studio multicentrico nazionale, sostenuto dal Gruppo di Reumatologia Pediatrica, per promuovere una raccolta di questi casi, nel tentativo di caratterizzarne le manifestazioni cliniche, le terapie eseguite e l'*outcome* (https://www.sip.it/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-e-MK_lettera-SIP_carta-intestata-1.pdf).

Andrea Taddio, Alberto Tommasini
IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo"
Università di Trieste

Bibliografia

1. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune Ddysregulation in Covid-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* 2020 Apr 17 [Epub ahead of print].
2. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe Covid-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020 Mar 13 [Epub ahead of print].
3. Han Q, Lin Q, Jin S, You L. Coronavirus 2019-nCoV: a brief perspective from the front line. *J Infect* 2020;80(4):373-7.
4. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al.; HKU/UCH SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361(9371):1767-72.