

Il “BAMBINO COVID-19”

1 OTTOBRE 2020

6-Liaison dangereuse: causalità e casualità nel rapporto Kawasaki-Covid-19

6.1 Premessa

La malattia di Kawasaki (KD) è considerato come l'archetipo della *vasculite pediatrica*. Esemplifica gli aspetti unici e le innumerevoli sfide che comporta l'inflammazione vascolare nei bambini. Questa condizione, quasi sconosciuta negli adulti, è strettamente associata a infezioni e febbre, si risolve in media dopo 12 giorni anche senza trattamento. Tuttavia la KD può diventare una malattia potenzialmente fatale e viene considerata la causa più comune di una *cardiopatía acquisita* (Sundel RP 2005). Svelare i meccanismi immunologici e genetici della malattia di Kawasaki può consentire di migliorare la nostra comprensione della *vasculite* e forse, anche di aprire una finestra sui *misteri fondamentali* delle malattie infiammatorie in generale.

Negli ultimi la Kawasaki ha fatto irruzione nelle complesse problematiche pandemiche aumentando il livello confusionale e creando allarme e **preoccupazioni** per quanto concerne il rischio Covid-19 in pediatria. Poiché la preoccupazione è un cattivo uso dell'immaginazione, rende solo le cose più difficili, l'obbiettivo di questo breve report è di offrire ai colleghi pediatri alcuni spunti di riflessione per capire se esiste una reale correlazione tra Kawasaki e Covid-19 e i potenziali rischi per i nostri bambini.

6.2 Scheda: a proposito di KD

La KD è una condizione infiammatoria stagionale rara, ma potenzialmente grave nei bambini, che si verifica principalmente in quelli di età inferiore ai cinque anni. Sostanzialmente è una vasculite. (McCordle BW 2017). Fu segnalata per la prima volta dal pediatra giapponese Dr. Tomisaku Kawasaki negli anni '60. Ad oggi, la patogenesi della KD non è chiara, patogeni infettivi non ancora identificati (definiti patogeni "X") potrebbero essere la causa principale. Una caratteristica costante di KD è la febbre alta e persistente, che risponde poco e male agli antipiretici tradizionali. La maggior parte dei bambini guarisce completamente dalla KD dopo poche settimane, ma tuttavia è necessario un trattamento precoce per prevenire possibili complicazioni. La più grave è data dagli aneurismi coronarici, la cui rottura porta alla formazione di trombosi e all'infarto del miocardio.

6.3 La cronaca

Il 7 aprile 2020, *Hospital Pediatrics* pubblicava un *case report* che descriveva un bambino a cui era stata diagnosticata e curata la malattia di Kawasaki (KD) e che risultava positivo per COVID-19. Prima di questa pubblicazione, erano stati già segnalati diversi casi che descrivevano un *coinvolgimento infiammatorio vascolare e multisistemico* in pazienti adulti con COVID-19. Il 26 aprile veniva inviato ai medici di base di Londra una informativa relativa al riscontro del numero crescente di casi di *stato infiammatorio multisistemico* nei bambini con caratteristiche sovrapposte di *sindrome da shock tossico* (TSS) e i sintomi di una Kawasaki "atipica". Questi casi (8 bambini di età inferiore ai 10 anni) venivano successivamente descritti in una corrispondenza su *Lancet* il 7 maggio 2020 e rubricati come affetti da una grave infiammazione; in tutti i bambini l'infezione o l'esposizione a COVID-19 non veniva confermata. Intanto a Bergamo, la KD veniva diagnosticata in

20 bambini, i casi erano comparsi in un breve lasso di tempo, un numero di casi equivalente al totale di KD che la regione Lombardia registrava in 3 anni. Negli stessi giorni il ministro della Salute francese riferiva che 15 bambini erano stati ricoverati negli ospedali di Parigi con sintomi riferibili a KD. Il 4 maggio 2020, il Dipartimento della salute di New York City diffondeva un report che descriveva 15 casi di *sindrome infiammatoria multisistemica* con le caratteristiche di KD o TSS che veniva inviato anche ai pediatri di Detroit e Chicago, nonostante fosse carente di dati clinici e di laboratorio dirimenti. Intanto in quei giorni la pandemia COVID-19 progrediva in maniera esponenziale tra incognite ed incertezze. L'entusiasmo per alcuni timidi successi come la cloroquina e l'intubazione precoce adottati rapidamente, si alternava alla successiva consapevolezza che questi interventi, forse, stavano causando più danni che benefici concreti. There is ! durante una grave pandemia, è comprensibile e spesso necessario agire tempestivamente in assenza di dati concreti.

6.4 I rischi dell'apofenia

L'apofenia è un termine che si riferisce alla pervasiva tendenza umana a cercare schemi in informazioni casuali. Costruire schemi da convertire in "modelli", in generale, può avvantaggiare nella ricerca di soluzioni. Nella pratica clinica il "ragionare per modelli" è fondamentale per affinare l'acume diagnostico, tuttavia l'esperienza clinica individuale resta una componente importante della concezione originale di David Sackett del EBM o "medicina basata sull'efficacia". Preferisco usare il termine efficacia invece di "evidence" in quanto nella lingua italiana "evidente" è ciò che non ha bisogno di prove e/o dimostrazioni. Anche se pensare per modelli è secondo Popper la base del ragionamento medico è una strategia utile se aiuta nelle scelte terapeutiche efficaci per i pazienti, ma bisognerebbe evitare di innamorarsene. I limiti dei modelli è nella loro intrinseca superficialità, e la superficialità può causare una cattiva informazione come ad esempio confondere la *casualità*, una costante nei "commenti dei media", con una *causalità*, che deve essere invece dimostrata scientificamente, ignorando il presupposto Aristotelico che vuole il caso come l'incontro non preordinato, cioè fortuito, di più linee casuali indipendenti.

6.5 L'associazione tra COVID-19 e KD è causale o casuale ?

Prima di valutare la possibilità di una associazione (causale o casuale) tra COVID-19 e KD e / o altre *sindromi iperinfiammatorie* correlate, ci sono due domande, apparentemente superficiali, a cui rispondere: se i dati disponibili sei mesi fa e quelli attuali erano e sono sufficienti per definire una causalità, e qualora dimostrino una reale causalità, in che misura possono essere utili per indirizzare le scelte terapeutiche

Sebbene le informazioni disponibili a maggio non fossero sufficientemente consolidate, tuttavia la tendenza fece propendere, i media e la "stampa laica" in particolare, per una associazione causale. Obiettivamente i dati italiani e francesi disponibili erano scarsi, la maggior parte dei bambini a New York e in Inghilterra non presentava una evidente infezione acuta da COVID-19, sebbene i risultati ai limiti della positività dei test sierologici in alcuni pazienti suggerivano che la sindrome poteva essere l'espressione di una *risposta immunitaria ritardata*. La scarsità di segnalazioni della sindrome nelle imponenti statistiche cinesi e quelli provenienti dalla costa occidentale degli Stati Uniti era più che evidente, ma tuttavia avrebbe potuto semplicemente riflettere una minore incidenza complessiva di COVID-19 in queste aree. Infine al fatto che KD e TSS siano condizioni cliniche relativamente vaghe, in quanto prive di test diagnostici specifici, si aggiungeva la necessità di decidere se tutti questi casi riflettevano un indizio reale, in grado di indicare precisi percorsi terapeutici. Anche gli studi osservazionali su larga scala che si vanno completando e che stiamo leggendo in questi giorni sono di difficile interpretazione in quanto la patogenesi della KD è stata associata a più virus diversi da Sars-cov-2 la cui trasmissibilità è indubbiamente diminuita a causa della scomparsa dei grandi bacini infettivi come la scuola e i nidi.

Inoltre, è importante ricordare che le infezioni acute da COVID-19 sono associabili a KD proprio come lo sono altri virus, ma che esiste anche una *sindrome iperinfiammatoria separata* distinta dalla classica KD che si verifica dopo il recupero dalla infezione di COVID acuta.

6.6 I rischi di una diagnosi errata

Una diagnosi errata di KD potrebbe portare a un trattamento eccessivo e una adesione "no ifs and buts" che potrebbe impedire agli specialisti di valutare anche altre condizioni perinfiammatorie o infettive. Una amplificazione mediatica dalla associazione, se non sufficientemente dimostrata, potrebbe aumentare ulteriormente l'ansia e influenzare interventi di salute pubblica di incerto beneficio come la chiusura indiscriminata delle scuole.

Una soluzione potrebbe essere quella di rubricare queste condizioni non come KD ma come "sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica" come è stato proposto da alcuni, che potrebbe mitigare i problemi ed i rischi di un trattamento eccessivo. In questo scenario è tuttavia indispensabile fornire ai pediatri dati aggregati credibili per creare una solida base di prove per la diagnosi e il trattamento. Promuovere la consapevolezza è fondamentale per saperne di più e procedere con attenzione e obiettività.

6.8 Considerazioni e conclusioni

L'accumulo di cellule infiammatorie nell'endotelio, probabilmente tramite ACE2 endoteliale, può innescare una risposta infiammatoria sistemica e determinare e/o amplificare la risposta infiammatoria all'interno delle lesioni coronariche accelerando così lo sviluppo di KD. (Varga Z 2020). Pertanto, l'infezione da SARS-CoV-2 e l'iperinfiammazione in COVID-19 potrebbero agire come "trigger di innesco" che potrebbe portare a KD. La condizione infiammatoria presente nella KD può essere una possibile complicità dell'infezione da coronavirus nei bambini piccoli. L'emergere di pazienti KD con test positivo per SARS-CoV-2 indica l'importanza non codificata per i pazienti KD da sottoporre a test per COVID-19. Questo è un aspetto importante in quanto molti genitori esitano ad andare in ospedale a causa degli ordini esecutivi "stay-at-home" e per timore di infezioni in ospedale (Harahsheh AS 2019). Pertanto, i pazienti con KD devono essere attentamente monitorati per la potenziale infezione da COVID-19 e messi in quarantena dopo l'infusione di IVIG e la dimissione del paziente se risultati positivi per l'infezione da SARS-CoV-2. È importante somministrare IVIG entro 7 giorni dall'esordio della malattia fino alla scomparsa dei sintomi di KD e al risultato negativo del test COVID-19. Pertanto, confermare una causalità tra COVID-19 e KD è importante per attivare l'assistenza pediatrica necessaria. È interessante sottolineare come nessun sintomo simile a KD o KD sia stato segnalato nei bambini cinesi dallo scoppio del COVID-19 in Cina, aumentando la possibilità dell'esistenza di un background razziale e/o che la suscettibilità genetica possa svolgere un ruolo importante. Pertanto, in una prospettiva globale sono indispensabili ulteriori studi confermativi sulle caratteristiche cliniche di COVID-19 nei bambini e dimostrare la causalità del collegamento tra COVID-19 e malattia di Kawasaki. Il caso è il più grande romanziero del mondo: per essere fecondi, non resta che studiarlo (Honoré de Balzac).

6.8 Postfazione

Un monitoraggio dei rapporti “KD covid-19” è ottenibile consultando: <https://time.com/5832461/kawasaki-disease-covid-19/>).

-Jones V.G et al COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp. Pediatr.* 2020 .

-Verdoni L et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.

-McCrinkle B.W et al. Treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American heart association. *Circulation.* 2017;135(17):e927–e999.

-Varga Z.,et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418.

-Harahsheh A.S et al. Missed or delayed diagnosis of Kawasaki disease during the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *J. Pediatr.* 2020