

# L'infezione da nuovo Coronavirus in età pediatrica

*Novel Coronavirus infection in children*

**Maria Laura Conelli<sup>1</sup>, Riccardo Scotto<sup>2</sup>, Alessia Morlando<sup>1</sup>, Maria Cristina Fedele<sup>1</sup>, Francesco Nunziata<sup>1</sup>, Antonio Riccardo Buonomo<sup>2</sup>, Biagio Pinchera<sup>2</sup>, Andrea Lo Vecchio<sup>1</sup>, Ivan Gentile<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali - Sezione Pediatria, Università degli studi di Napoli Federico II, Napoli

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia - Sezione di Malattie Infettive, Università degli studi di Napoli Federico II, Napoli

**Corrispondenza:** Andrea Lo Vecchio **e-mail:** andrea.lovecchio@unina.it

**Riassunto:** SARS-CoV-2 è un Nuovo Coronavirus isolato nella città di Wuhan a dicembre 2019, causa della recente pandemia definita COVID-19. Il virus SARS-CoV-2 si trasmette via *droplets* e per contatto diretto ed indiretto. È stata inoltre descritta la trasmissione materno-fetale con un *transmission rate* del 9%. In Italia, le diagnosi di COVID-19 in soggetti <18 anni sono circa l'1.9% del totale dei casi. Data la frequenza di forme paucisintomatiche in età pediatrica, è verosimile che il bambino possa essere frequente vettore di infezione per soggetti adulti, anche considerando la presenza di *shedding* virale nelle feci dei bambini per diverse settimane dopo la negativizzazione dei campioni nasofaringei. I sintomi più frequenti in età pediatrica sono: tosse (48%), faringite (46%), febbre (41%), diarrea (9%), vomito (9%), febbre (41%); solo nel 2% dei casi è riportata desaturazione. Come gli adulti, i bambini più grandi lamentano disgeusia ed anosmia. Nei casi di polmonite il principale reperto radiologico è caratterizzato da opacità a vetro smerigliato e *halo-sign*, ma l'evoluzione in ARDS è rara. Sono stati riportati casi di vasculite secondaria all'infezione da SARS-CoV-2. Dato il decorso generalmente paucisintomatico, è spesso sufficiente garantire una terapia di supporto. Ad oggi, nessun trattamento farmacologico è stato approvato in età pediatrica e in casi gravi è possibile considerare l'utilizzo *off-label* di farmaci ad attività antivirale utilizzati nell'adulto: idrossiclorochina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, remdesivir. L'utilizzo di tocilizumab, inibitore del recettore dell'IL-6, è controverso ma sono in corso dei *trial* clinici approvati da AIFA.

**Parole chiave:** COVID-19, SARS-CoV-2, polmonite, pediatria.

**Summary:** SARS-CoV-2 is a Novel Coronavirus initially detected in the city of Wuhan. In Italy, the diagnosis in people under the age of 18 account for 1.9% of the total. In childhood, the clinical picture is generally mild. SARS-CoV-2 is transmitted via droplet and through contact with infected objects. Maternal-fetal transmission was also reported, with a transmission rate of 9%. Given the high rate of asymptomatic forms in the paediatric age, as well as the viral shedding in infants feces for several weeks after nasopharyngeal swab negativity, it is likely that children may frequently be vectors of infection for adult/elderly subjects. The most frequent symptoms in paediatric age are: cough (48.5%), pharyngitis (46.2%), fever (41.5%), diarrhoea (8.8%), vomiting (6.4%); only 2.3% of cases have desaturation. Older children complain, like adults, dysgeusia and anosmia. In children with pneumonia, the main radiological find is characterized by ground-glass opacity with halo-sign. In children ARDS is uncommon. Cases of secondary vasculitis to SARS-CoV-2 infection have been reported. To date, no drug treatment has been standardized and approved in pediatric age. Given the high rate of mild disease, it is sufficient to ensure supportive therapy in most cases. In severe cases it is possible to consider the off-label use of antiviral drugs that are also used in the adult: hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir/ritonavir and remdesivir. The use of tocilizumab is controversial at this time, but AIFA-approved clinical trials are currently ongoing.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia, paediatrics.

## INTRODUZIONE

A partire dalla fine di dicembre 2019 un nuovo Coronavirus (nCoV) originato nella città cinese di Wuhan ha iniziato a diffondersi rapidamente anche nel resto del mondo (1). I Coronavirus sono virus capsulati a RNA, appartenenti alla famiglia dei *Coronaviridae*, ordine dei *Nidovirales*, e sono divisi in quattro generi. Il nuovo CoV-2019 appartiene al genere dei  $\beta$ -coronavirus (2). Il 30 gennaio 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato il focolaio internazionale da nCoV e lo stesso giorno sono stati registrati in Italia i primi due casi di importazione.

Il 21 febbraio 2020, si è verificato il primo caso di trasmissione locale in un paziente di Codogno, comune della Lombardia. Ai primi di marzo si registravano casi in tutte le regioni italiane, così come in oltre 100 altri stati, e l'11 marzo 2020, l'OMS ha dichiarato lo stato di pandemia (3). Stando al Report dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) del 26 maggio 2020 si sono verificati oltre 5 milioni di casi di COVID-19 a livello globale, di cui 230.811 in Italia con una distribuzione bilanciata tra i generi ed una età mediana di 62 anni. I pazienti deceduti con COVID-19 in Italia sono stati 31.676, 59.1% di sesso maschile, con letalità stimata del 13,7 % ed età media di 80 anni. Il 59.5% dei pazienti deceduti presentava 3 o più comorbidità, il 4.1%, il 14.9% e il 21.5% rispettivamente nessuna, una e due patologie pre-esistenti.

## EPIDEMIOLOGIA IN ETÀ PEDIATRICA

I dati epidemiologici riportati dall'Istituto Superiore di Sanità mostrano che in Italia le diagnosi in soggetti di età inferiore ai 18 anni sono circa l'1.9% del totale, con circa 4.400 casi, così distribuiti per età: 0-1 anni 13.2%; 2-6 anni 17.4%; 7-17 anni 69.4%. Dei bambini diagnosticati, l'85.7% è stato gestito in isolamento domiciliare, il 2.4% è stato ricoverato con sintomi. Si sono registrati 4 decessi nella fascia di età 0-9 anni, con un tasso di letalità in età pediatrica di circa 0,07%. Rispetto ai pazienti adulti, le principali evidenze riportate al livello internazionale dimostrano un quadro clinico *mild* in età pediatrica con minore necessità di assistenza sanitaria e soprattutto di cure intensive. I principali studi pubblicati fino ad oggi su casistiche esclusivamente pediatriche sono riportati in Tabella 1.

Tab.1: Principali casistiche in età pediatrica.			
Autori e rivista	Nazione	N° pazienti	Commenti
Dong et al. <i>Pediatrics</i>	Cina	2143	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Decorso più severo nei lattanti</li> <li>- Elevato tasso di ospedalizzazione nei neonati anche per la difficoltà di gestione</li> <li>- Diagnosi differenziale con altre patologie gravi (es. sepsi), nel neonato e lattante</li> </ul>
Lu et al. <i>N Engl J Med</i>	Cina	171	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Decorso clinico favorevole, con 15,8% dei casi di infezione asintomatica</li> <li>- Bambini pauci- o asintomatici vettore di trasmissione per adulti, e soggetti a rischio</li> <li>- Assicurare biocontenimento, anche in assenza di sintomi</li> </ul>
Parri et al. <i>N Engl J Med</i>	Italia	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 100 bambini in setting di pronto soccorso confrontati con casistiche cinesi</li> <li>- Alta esposizione familiare al virus in Cina (76,6%-91,3%) rispetto all'Italia (45%)</li> <li>- Esposizione extra-familiare più frequente in Italia (48%) rispetto alla Cina (1-4%)</li> <li>- Misure di <i>lockdown</i> e picchi epidemici differenti nelle nazioni del mondo</li> </ul>
Shekerdeman et al. <i>JAMA Pediatr</i>	America del Nord	48	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Outcome</i> di 48 bambini ricoverati in UTI per decorso clinico grave</li> <li>- L'83% presenta comorbidità preesistenti</li> <li>- Malattie genetiche disabilitanti (40% dei casi), potenziale fattore di rischio per un decorso clinico più sfavorevole</li> </ul>
Zeng L et al. <i>JAMA Pediatr</i>	Cina	33	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dimostrazione di un <i>transmission rate</i> del 9% in neonati figli di madre COVID-19</li> <li>- 3 bambini con tamponi nasofaringei e rettali positivi per SARS-CoV-2, uno dei quali prematuro con sintomi respiratori</li> </ul>
Garazzino et al. <i>Eurosurveillance</i>	Italia	168	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dati preliminari della più ampia casistica Europea che conferma decorso clinico favorevole in età pediatrica</li> <li>- Febbre come sintomo più frequente (82,1%)</li> <li>- Solo il 15,5% ha consultato il pediatra o il medico di famiglia prima del ricovero</li> <li>- Nei pazienti ricoverati 78,8% &lt; 1 anno</li> </ul>

UTI: Unità di terapia intensiva.

## TRASMISSIBILITÀ E CENNI DI FISIOPATOLOGIA

Nella prima metà del mese di febbraio l'*International Committee on Taxonomy of Viruses* ha assegnato al nuovo coronavirus il nome definitivo di "Sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2" (SARS-CoV-2), data l'omologia per circa il 70% con il coronavirus causa della SARS. Il virus SARS-CoV-2 si trasmette via *droplets* e attraverso il contatto diretto o indiretto con oggetti infetti (1). Non è ancora chiaro il tempo di permanenza del virus sulle superfici, ma è stata descritta una maggiore stabilità su plastica e acciaio con permanenza di circa 48-72 ore, rispetto a rame e cartone su cui si registra una permanenza di circa 4-8 ore (4). La convivenza con pazienti sintomatici o asintomatici è la principale fonte di contagio per la popolazione pediatrica (2), ma data la frequenza di forme paucisintomatiche in età pediatrica, è verosimile che il bambino possa essere frequente vettore di infezione per soggetti adulti ed anziani.

La positività in RT-PCR per SARS-CoV-2 nelle feci dei lattanti e bambini per diverse settimane, anche dopo la negativizzazione del tampone nasofaringeo (5), potrebbe rappresentare un ulteriore mezzo di trasmissione del virus. Tuttavia, non essendo stata dimostrata la crescita del virus in coltura fecale (e quindi la sua "vitalità" su feci), è necessario accumulare ulteriori evidenze per poter definire una possibile trasmissibilità oro-fecale del virus.

Similmente, è stata esplorata fin dall'inizio dell'epidemia, la trasmissibilità materno-fetale del virus. Dopo un primo report su 9 donne con COVID-19 nel terzo trimestre di gravidanza, che tranquillizzava sull'assenza di SARS-CoV-2 nel liquido amniotico, nel sangue cordonale e nel latte materno (6), più recentemente è stata invece descritta la trasmissione materno-fetale in 3 bambini (transmission rate 9%) nati da madre positiva, uno dei quali con esordio dei sintomi respiratori entro 48 ore di vita (7). Allo stato attuale, le Società di Ginecologia e Neonatologia non danno indicazione al taglio cesareo d'elezione per la prevenzione della trasmissione verticale e consigliano la gestione congiunta di madre e bambino per favorire l'allattamento. Solo nel caso di gravi condizioni cliniche materne, si consiglia l'uso del latte materno tirato o da banca (8).

## IL QUADRO CLINICO

SARS-CoV-2 determina un'infezione virale acuta delle vie respiratorie sia alte che basse con un periodo di incubazione compreso tra 1 e 15 giorni (in media 3-7 giorni). I sintomi più frequenti sono febbre, tosse, faringodinia, cefalea, astenia e sintomi gastrointestinali. La diarrea è il sintomo gastrointestinale più frequente in età pediatrica (8-9%) (9), mentre anoressia e vomito sono frequentemente riportati in età adulta (10). Lu et al. in un report su 171 bambini con COVID-19 hanno riportato tra i principali sintomi: tosse (48,5%), faringite (46,2%), febbre (41,5%), diarrea (8,8%), vomito (6,4%), solo il 2,3% dei casi presentava desaturazione in corso di ricovero e il 15,8 % era asintomatico (9). In uno studio multicentrico italiano, a differenza dei dati cinesi e americani, la febbre è risultata il sintomo più frequente (82,1%) (11). I bambini più grandi e gli adolescenti lamentano, come gli adulti, disgeusia e anosmia.

Il quadro respiratorio domina la gestione del paziente COVID-19. Le evidenze disponibili sulla popolazione adulta hanno però mostrato che diversi altri organi ed apparati possono essere coinvolti nel corso dell'infezione. È evidente un aumentato rischio trombo-embolico e cardio-vascolare, sono possibili il coinvolgimento neurologico e le alterazioni della funzionalità epatica e renale. In alcune casistiche si è evidenziato a circa 8-10 giorni dall'esordio dell'infezione l'inizio del deterioramento del quadro clinico con dispnea, cianosi e l'instaurarsi di un quadro da sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (12) che può precipitare rapidamente in insufficienza multiorgano fino al decesso (13).

Per quanto il quadro clinico in età pediatrica sia più sfumato, è stata proposta una classificazione clinica in 5 categorie: infezione asintomatica, lieve, moderata, severa e critica (14) (Tabella 2).

**Tab.2:** Classificazione clinica (14).

Classificazione	Sintomi	Esame obiettivo	Imaging del torace
Infezione asintomatica	Assenti	Nella norma	Nella norma
Lieve	Febbre, affaticamento, mialgia, gocciolamento nasale, tosse, faringodinia, sintomi gastrointestinali	Iperemia faringea	Nella norma
Moderata	Febbre, tosse secca poi produttiva, dispnea	Rumori secchi o umidi all'auscultazione del torace	Lesioni polmonari
Grave	Febbre, tosse, dispnea, cianosi centrale	Desaturazione (SatO <sub>2</sub> < 92%)	Lesioni polmonari
Critica	ARDS, insufficienza respiratoria	Complicanze: shock, IC, difetti coagulazione, danno renale, MOF.	Lesioni polmonari

ARDS: sindrome da distress respiratorio acuto; IC: insufficienza cardiaca; MOF: *Multi Organ Failure*.

Sono stati anche riportati casi di vasculite secondaria all'infezione da SARS-CoV-2, per quanto questi quadri non siano al momento supportati da forti evidenze scientifiche in età pediatrica. Nel corso del periodo epidemico in Italia, in diversi centri di riferimento per il trattamento del COVID-19 in età pediatrica sono stati osservati bambini con lesioni cutanee simil-vasculitiche a carico delle estremità (principalmente agli arti inferiori) con interessamento edematoso e talvolta dolente della zona periungueale, come da dattilite. La maggior parte dei casi riportati non ha dimostrato contatto stretto con casi di COVID-19, e tra coloro che hanno effettuato i test per la ricerca di SARS-CoV-2 solo in singoli casi è stata evidenziata la presenza del virus e di sierologie positive come da pregressa esposizione. Al momento non è possibile definire se le lesioni cutanee osservate possano essere una manifestazione più o meno tardiva dell'infezione da SARS-CoV-2, ma diversi studi prospettici sono in atto per chiarire questo aspetto. Inoltre, a Bergamo è stato riportato un aumento di 30 volte dell'incidenza di malattie *Kawasaki-like* nel corso dell'epidemia da SARS-CoV-2 rispetto agli anni precedenti (15).

Il motivo della minore incidenza e patogenicità dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica non è al momento chiaro. Per quanto nella fase iniziale dell'epidemia, la ridotta incidenza e morbilità dell'infezione fossero attribuite ad una ridotta esposizione e alla presenza di fattori di rischio, oggi che la COVID-19 ha raggiunto dimensioni pandemiche, è chiaro che fattori biologici che intervengano nella patogenesi dell'infezione e nella risposta immune possano giocare un ruolo protettivo nel bambino rispetto alle catastrofiche manifestazioni cliniche evidenti nell'adulto.

Recenti evidenze mostrano che il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) permetta l'ingresso del virus SARS-CoV-2 all'interno della cellula. La ridotta maturità e funzionalità di ACE2 e la sua minore espressione nell'epitelio nasale in età pediatrica rispetto alla popolazione adulta potrebbe in parte giustificare la ridotta suscettibilità al COVID-19 (14-16).

I bambini mostrano una risposta immune adattativa differente rispetto agli adulti, che si riduce progressivamente con l'età al punto che bambini di età prescolare hanno un repertorio 5-10 volte più ampio rispetto a un cinquantenne e 20 volte maggiore rispetto a un ottantenne. Resta da definire quanto questo possa avere un ruolo nel bloccare precocemente la diffusione del virus e la cascata citochinica scatenata dall'infezione da SARS-CoV-2, correlata ad *outcome* gravi nell'età adulta (17). È stato inoltre ipotizzato una cross-reattività tra risposta immune ai vaccini della prima infanzia (in particolare MPR) e risposta a SARS-CoV-2. Attualmente però non esistono chiare evidenze a supporto di questa teoria, e sono riportati casi paucisintomatici anche in bambini non vaccinati o con calendario incompleto.

Nella casistica pediatrica al momento più ampia, su 2143 bambini veniva riportato il 5,9% di

casi gravi e critici ed un solo decesso (14). Shekerdemian e colleghi hanno mostrato un tasso di mortalità del 4,2% in una coorte di 48 bambini COVID-19 ricoverati in terapia intensiva, la maggior parte dei quali con pregresse comorbidità (nel 40% dei casi malattie genetiche disabilitanti) (18).

Le peculiarità clinico-diagnostiche dell'età pediatrica sono riportate in Tabella 3.

**Tab.3:** Peculiarità del COVID-19 in età pediatrica.

Caratteristica	Peculiarità
Epidemiologia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Minore incidenza (circa 1% dei casi totali)</li> <li>- Uguale distribuzione per genere</li> <li>- Maggiore frequenza nella fascia scolare e adolescenziale</li> </ul>
Presentazione clinica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Più lieve rispetto all'adulto</li> <li>- Forme più severe nel lattante</li> <li>- Maggiore frequenza di sintomi gastrointestinali</li> </ul>
Complicanze	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stesse complicanze dell'adulto</li> <li>- Minore incidenza di insufficienza respiratoria</li> </ul>
Esami di laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucociti normali o ridotti</li> <li>- Aumento aspecifico della PCR</li> <li>- Aumento della PCT in caso di sovra infezione batterica</li> </ul>
Quadro polmonare	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immagini a vetro smerigliato con <i>halo-sign</i></li> <li>- Risoluzione più rapida (circa 1 settimana)</li> <li>- Minore estensione del danno polmonare rispetto all'adulto</li> </ul>

## IL QUADRO POLMONARE

L'apparato respiratorio resta il principale bersaglio del SARS-CoV-2, che infetta le cellule legandosi al recettore di ACE2, ampiamente espresso a livello alveolare. La risposta immunitaria indotta dall'infezione è caratterizzata da due fasi: una iniziale di immunoprotezione e una fase di attivazione della tempesta citochinica che si traduce in una manifestazione clinica più grave. Nella fase iniziale una buona risposta adattativa può controllare il virus e bloccare la progressione infiammatoria. Se il sistema immunitario non riesce a controllare questa fase, il danno cellulare in organi con elevate concentrazioni di ACE2, in particolare negli pneumociti, progredisce con rilascio di citochine, chemochine (IL-6, IL-10 ed interferone) e reclutamento di cellule infiammatorie che mediano il danno polmonare e la progressiva evoluzione verso l'ARDS (19). Xu e colleghi hanno evidenziato all'esame istopatologico di un paziente deceduto per COVID-19 il danno alveolare diffuso con desquamazione degli pneumociti, formazione di membrana ialina e presenza di cellule fibromixoidi con infiltrazione linfocitaria interstiziale (20).

Dal punto di vista clinico, SARS-CoV-2 causa una polmonite di tipo interstiziale. L'*imaging* è caratterizzato da un infiltrato con opacità a vetro smerigliato unilaterali o bilaterali in regione sub-pleurica a distribuzione periferica, delimitate da anello periferico con o senza consolidazione (*halo-sign*) (21). Secondo la consensus internazionale di radiologia l'*imaging* in età pediatrica è raccomandato per i pazienti con diagnosi confermata di COVID-19 con sintomatologia lieve e comorbidità preesistenti, e per i bambini con sintomatologia da moderata a grave. La radiografia del torace è l'esame di prima scelta, ma data la sua minore sensibilità e specificità, la negatività del referto non esclude un coinvolgimento polmonare nei pazienti con diagnosi di COVID-19 laboratoristicamente confermata. A differenza dell'adulto, la Tomografia Computerizzata (TC), invece, è indicata in casi selezionati nel sospetto di embolia polmonare e in caso di peggioramento clinico (22).

Diversi studi riportano l'utilità dell'ecografia polmonare per la diagnosi e il follow-up della polmonite da COVID-19, essendo un'indagine semplice e ripetibile che non espone il bambino a radiazioni e sedazione. Musolino et al. hanno mostrato i principali reperti ecografici di 10

bambini affetti da COVID-19: linee B (70%), alterazioni pleuriche (60%), white lung (10%) e addensamenti sub pleurici (10%) (23-24). Liu et al. descrivono le caratteristiche radiologiche esaminate tramite HRCT di cinque bambini con diagnosi confermata di COVID-19, di cui 3 asintomatici: tre pazienti presentavano opacità a vetro smerigliato unilaterali, uno solo opacità distribuite bilateralmente e solo un bambino mostrava referto negativo (25).

Alcune differenze radiologiche sono state evidenziate rispetto all'adulto (21). Per quanto il reperto di vetro smerigliato sia caratteristico e comune sia all'età adulta che infantile, il 44% dei pazienti adulti presentava anche ispessimento del setto interlobulare, della trama bronchiale, *crazy paving pattern* e raramente *halo-sign*, versamento pleurico, pericardico e linfadenopatie (26). Nei bambini, invece, il principale reperto radiologico è caratterizzato da opacità a vetro smerigliato con *halo-sign* con risoluzione più rapida, che avviene circa in una settimana rispetto alle due dell'adulto (21). In un gruppo di 98 pazienti di diverse età (4-88 anni) con COVID-19 la maggior parte delle lesioni polmonari all'HRCT erano localizzate nel lobo inferiore polmonare destro, probabilmente per la struttura più sottile e breve del bronco del lobo inferiore e soprattutto nella zona periferica del polmone. Tuttavia, i bambini e gli adolescenti presentavano un numero inferiore di lesioni polmonari, interessamento prevalentemente unilaterale e addensamenti di dimensioni minori rispetto agli adulti, senza segni di broncogramma aereo (27). Zheng ha inoltre dimostrato una maggiore incidenza di compromissione respiratoria nei bambini di età inferiore a 3 anni con coinvolgimento polmonare bilaterale in più del 70% dei bambini di questa fascia di età (28).

Un report di 8 pazienti di età <15 anni ricoverati in terapia intensiva, riportava anomalie alla TC in tutti i casi (6 bambini con interessamento bilaterale e 2 unilaterale), e valori più elevati di IL-6 e IL-10 nei due pazienti a prognosi peggiore, ad ulteriore conferma della correlazione tra la gravità del quadro polmonare e l'attivazione della cascata citochinica (29).

## LA DIAGNOSTICA DI LABORATORIO E LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

I bambini con infezione da CoV-2 non mostrano specifiche alterazioni di laboratorio (Tabella 3) (30). In una coorte di 66 bambini e adolescenti con infezione confermata da COVID-19 sia sintomatici che asintomatici, il 69,6% presentava una formula leucocitaria normale, il 15,2% leucocitosi e i rimanenti leucopenia. Solo una piccola percentuale presentava alterazione degli indici infiammatori (13,6% PCR e 10,6 % PCT). Sebbene non esistano molte evidenze in letteratura pediatrica, sarebbe importante praticare uno stretto monitoraggio laboratoristico e dosare IL-6 come potenziale indicatore prognostico negativo nei casi gravi (31).

Nell'assistenza al paziente con sospetto COVID-19 e data la stagionalità per altre infezioni respiratorie, è necessario ricercare altri patogeni inclusi Adenovirus, Virus Respiratorio Sinciziale, Virus Influenzale, Parainfluenzale, Metapneumovirus e Coronavirus, *Mycoplasma Pneumoniae* anche per escludere co-infezioni. In 366 bambini con infezione respiratoria in atto, Weiyong et al. hanno riscontrato Influenza A Virus in 23 pazienti (6,3%), Influenza B Virus in 20 (5,5%) e SARS-CoV-2 solamente in 6 bambini. Considerato il periodo epidemico, solo una bassa percentuale dei bambini con sintomi respiratori (<2%), era affetto da COVID-19 (32). La modalità di trasmissione e le caratteristiche cliniche sono molto simili a quelle del CoV-2, pertanto gli esami di laboratorio, i criteri epidemiologici e l'anamnesi hanno un ruolo importante per una corretta diagnosi differenziale.

Inoltre, le caratteristiche radiologiche rilevate alla TC sono di aiuto per fare diagnosi differenziale. Le lesioni da polmonite sostenuta da Adenovirus appaiono spesso iperdense, sono presenti più addensamenti e meno lesioni sub pleuriche. Nella polmonite da Virus Respiratorio Sinciziale e Virus Parainfluenzale le lesioni invece sono distribuite lungo l'albero bronchiale con ispessimento della trama; quelle causate dal Virus Influenzale sono caratterizzate da una trama reticolare diffusa (21).

La diagnosi di caso sospetto o confermato da SARS-CoV-2 viene definita secondo criteri clinici ed epidemiologici (2, 30) (Tabella 4) e prevede la segnalazione del caso ed una gestione ap-

propriata che garantisca il biocontenimento. Non ci sono al momento dati sulla sierologia per SARS-CoV-2 in età pediatrica. I test sierologici vengono prevalentemente utilizzati per screening secondo programmi variabili di sorveglianza sanitaria e non per la diagnosi di COVID-19. La maggior parte dei pazienti sviluppa simultaneamente anticorpi specifici di tipo IgM e IgG, la cui sensibilità e specificità cresce progressivamente con il passare dei giorni dall'esordio dei sintomi. Inoltre, è stato osservato che le IgM possono positivizzarsi tardivamente, anche dopo una precoce comparsa delle IgG nei primi 7 giorni dall'esordio dei sintomi (33).

**Tab.4:** Definizione di caso sospetto, probabile e confermato da SARS-CoV-2.

Caso	Sintomatologia	Contatto e tampone
Caso sospetto	Sintomatologia compatibile con infezione da COVID-19 ad esordio acuto senza una chiara eziologia che ne spieghi la causa (febbre e almeno un segno/sintomo come tosse e dispnea)	Contatto stretto con caso probabile e confermato 14 giorni prima o Provenienza da cluster di contagio nei 14 giorni precedenti l'inizio dei sintomi
Caso probabile	Sintomatologia compatibile con infezione da COVID-19 ad esordio acuto senza una chiara eziologia che ne spieghi la causa (febbre e almeno un segno/sintomo come tosse e dispnea)	Contatto stretto con caso probabile e confermato 14 giorni prima o Provenienza da cluster di contagio nei 14 giorni precedenti l'inizio dei sintomi + Tampone dubbio o inconcludente
Caso confermato	Indipendentemente dalla sintomatologia	Tampone positivo per SARS-CoV-2 (RT-PCR) praticato presso laboratori regionali di riferimento o laboratorio dell'Istituto Superiore di Sanità.

Nota ministeriale 0007922-09/03/2020-DGPRES-DGPRES-P. RT-PCR: Real Time PCR.

## TERAPIA

Ad oggi, sulla base dei dati preliminari della letteratura internazionale e delle evidenze presentate all'*European Medicines Agency* (EMA), nessun farmaco ha ancora dimostrato la sua efficacia nel trattamento del SARS-CoV-2, né tanto meno è stato approvato per l'età pediatrica (34).

Dato il decorso paucisintomatico dei bambini affetti da COVID-19, in buona parte dei casi va assicurata solo una terapia domiciliare di supporto. I possibili schemi terapeutici utilizzabili in età pediatrica nell'infezione da SARS-CoV-2, derivano dal loro utilizzo nei pazienti adulti, su cui sono in corso diverse sperimentazioni, e dall'esperienza delle epidemie di SARS e MERS.

Per la gestione della febbre si predilige l'uso del paracetamolo. Alcuni autori hanno suggerito una correlazione tra l'utilizzo dell'ibuprofene ed un decorso più aggressivo dell'infezione da SARS-Cov-2 (35), tali dati non sono però al momento confermati e l'EMA non controindica l'utilizzo degli antiinfiammatori non steroidei (34). Considerato il prevalente coinvolgimento respiratorio, in caso di necessità di trattamento inalatorio con cortisonici e broncodilatatori, si suggerisce l'utilizzo di sospensioni pressurizzate con distanziatore a dispetto dei nebulizzatori, che potrebbero aumentare la contagiosità per l'aerosolizzazione di particelle; inoltre non c'è indicazione alla sospensione dei corticosteroidi inalatori per i pazienti con asma bronchiale (36, 37).

In aggiunta alla terapia di supporto, nei pazienti affetti da COVID-19 sono stati utilizzati farmaci antivirali ed immunomodulanti.

I principali farmaci applicati con funzione antivirale nell'infezione da SARS-COV-2 sono: idrossiclorochina, azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir.

Sono al momento disponibili evidenze contrastanti sull'efficacia dell'associazione idrossiclorochina-azitromicina in studi clinici francesi condotti su adulti. In particolare, uno studio retrospettivo condotto su 1376 pazienti con diagnosi di COVID-19, ha mostrato la presenza di un'associazione significativa tra utilizzo di idrossiclorochina ed evoluzione clinica sfavorevole (intubazione e/o decesso) (HR: 2,37, IC95:1.84-3.02) (38). In età pediatrica, l'utilizzo di idros-

siclorochina è contemplato nelle linee guida del *Boston Children's Hospital and Harvard Medical School*, ma esclusivamente nei pazienti a cui, per controindicazioni o indisponibilità, non è possibile utilizzare il remdesivir. Inoltre, l'utilizzo associato idrossiclorochina-azitromicina è sconsigliato per il rischio di allungamento del QTc (39). Lopinavir/ritonavir è un farmaco antiretrovirale, approvato in età pediatrica a partire dai 14 giorni di vita per l'infezione da HIV ed è stato utilizzato per gli adulti e bambini affetti da COVID-19. Al momento non ci sono evidenze chiare sulla sua efficacia, uno studio randomizzato controllato pubblicato sul NEJM non ha confermato efficacia (40), ma in una analisi di sottogruppo sembra ci possa essere una maggiore efficacia clinica nei soggetti che hanno ricevuto una somministrazione precoce del farmaco entro 10 giorni. Il remdesivir è un antivirale utilizzato per la prima volta per l'Ebola ed è stato somministrato in pazienti adulti con infezione da SARS-CoV-2. Attualmente sono in corso dei *trial* per dimostrare l'efficacia clinica, che sembrerebbero aver dato risultati preliminari convincenti. Nei pazienti più gravi, in cui la fase auto-infiammatoria innescata dall'infezione da SARS-COV-2 e mediata da citochine come l'IL-6, sono stati utilizzati farmaci immunomodulanti, con apparente risposta clinica soddisfacente. Tra questi i corticosteroidi ad alte dosi e il tocilizumab, anticorpo monoclonale diretto contro i recettori dell'IL-6, per cui al momento sono in corso dei *trial* clinici approvati da AIFA (41).

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019*. N Engl J Med 2020; 382: 727-733.
- (2) Shen K, Yang Y, Wang T, et al. *Diagnosis, treatment and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement*. World Journal of Pediatric 2020; 1-9.
- (3) World Health Organization. *Virtual press conference on COVID-19*. 11 March 2020.
- (4) Holbrook MG, Gamble B, Williamson N, et al. *Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 Compared with SARS-CoV-1*. N Engl J Med 2020; 382: 1564-1567.
- (5) Xu Y, Li X, Zhu B, et al. *Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding*. Nature Medicine 2020; 26: 502-505.
- (6) Chen H, Guo J, Wang C et al. *Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records*. The Lancet 2020; 395: 809-815.
- (7) Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. *Neonatal Early-Onset Infection with SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers with COVID-19 in Wuhan, China*. JAMA Pediatrics 2020; e200878 (Epub ahead of print).
- (8) Davanzo R, Moro G, Sandri F, et al. *Breastfeeding and Coronavirus Disease-2019. Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies*. Matern Child Nutr 2020; e13010 (Epub ahead of print).
- (9) Lu X, Zhang H, Du H, et al. *SARS-CoV-2 Infection in Children*. N Engl J Med 2020; 382: 1663-1665.
- (10) Luo S, Zhang X, Xu H, et al. *Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19)*. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2020; 18: 1636-1637.
- (11) Garazzino S, Montagnani C, Donà D, et al. *Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020*. Eurosurveillance 2020; 25.
- (12) Huang C, Wang Y, Li X, et al. *Clinical features of patient infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. The Lancet 2020; 395: 497-506.
- (13) Wang D, Hu B, Hu C, et al. *Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus - infected pneumonia in Wuhan, China*. JAMA 2020; 323: 1061-1069.
- (14) Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. *Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China*. Pediatrics 2020; e20200702 (Epub ahead of print).



- (15) Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. *An outbreak of severe Kwasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational color study*. The Lancet 2020 (Epub ahead of print).
- (16) K Patel AB, Ashish V. *Nasal ACE2 Levels and COVID-19 in Children*. JAMA 2020 (Epub ahead of print).
- (17) Volpi S, Naviglio S, Tommasini A. *COVID-19 and immune response weak defences and self-harms*. Medico e Bambino 2020; 39: 223-231.
- (18) Shekerdemian L, Mahmood N, Wolfe K, et al. *Characteristics and Outcomes of Children with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units*. JAMA Pediatr 2020 (Epub ahead of print).
- (19) Shu Y, Wang Y, Shao C, et al. *COVID-19 infection: the perspective on immune response*. Cell Death & Differentiation 2020; 23: 1-4.
- (20) Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. *Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome*. The Lancet Respir Med 2020; 8: 420-22.
- (21) Xia W, Shao J, Guo Y, et al. *Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection. Different point from adults*. Pediatr Pulmonol 2020; 55: 1169-117.
- (22) Foust AM, Phillips GS, Chu WC et al. *International Expert Consensus Statement on Chest Imaging in Pediatric COVID-19 Patient Management: Imaging Findings, Imaging Study, Reporting and Imaging Study Recommendations*. Radiology: cardiothoracic imaging 2020; 2.
- (23) Denina M, Scolfaro C, Silvestro E et al. *Lung Ultrasound in Children With COVID-19*. Pediatrics 2020 (Epub ahead of print).
- (24) Musolino AM, Supino MC, Buonsenso D et al. *Lung ultrasound in children with COVID-19: preliminary findings*. Ultrasound in Med & Biol 2020; 99: 1-5.
- (25) Liu M, Song Z, Xiao K, et al. *High-resolution computed tomography manifestations of 5 pediatric patients with 2019 Novel Coronavirus*. Journal of Computer Assisted Tomography 2020; 44: 311-313.
- (26) Pan Y, Guan H, Zhou S, et al. *Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China*. European Radiology 2020; 30: 3306-3309.
- (27) Chen Z, Hongjie F, Cai J, et al. *High-resolution computed tomography manifestations of COVID-19 infections in patients of different ages*. European Journal of Radiology 2020; 126: 108972.
- (28) Zheng F, Liao C, Fan Q, et al. *Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China*. Current Medical Science 2020; 40: 275-280.
- (29) Sun D, Li H, Lu X, et al. *Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study*. World J Pediatr 2020; 19: 1-9.
- (30) Chen ZM, Fu F, Shu Q, et al. *Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus*. World J Pediatr 2020 (Epub ahead of print).
- (31) Henry BM, Lippia G, Plebania M. *Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019*. Clin Chem Lab Med 2020 (Epub ahead of print).
- (32) Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. *Detection of Covid-19 in children in Early January 2020 in Wuhan, China*. N Engl J Med 2020; 382: 1370-1371.
- (33) Long QX, Liu BZ, Deng HJ et al. *Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19*. Nat Med 2020 (Epub ahead of print).
- (34) European Medicine Agency. *Aggiornamento sui trattamenti e i vaccini in fase di sviluppo contro il COVID-19*. EMA 2020 (Epub ahead of print).
- (35) Fang L, Karakiulakis G, Roth M, et al. *Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?* Lancet Respiratory Medicine 2020; 8: e21.
- (36) Global Initiative for Asthma. *Recommendations for inhaled asthma controller medications*. GINA 2020.

- (37) World Health Organization. *Modes of transmission of virus causing COVID-19: implication for IPC precaution recommendation*. WHO 2020 (Epub ahead of print).
- (38) Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. *Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19*. N Engl J Med 2020 (Epub ahead of print).
- (39) Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. *Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2*. J Pediatric Infect Dis Soc 2020 (Epub ahead of print).
- (40) Cao B, Wang Y, Wen D, et al. *A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19*. N Engl J Med 2020; 382: 1787-1799.
- (41) Sanders JM, Monouge ML, Jodowskil TZ, et al. *Pharmacologic Treatment Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review*. JAMA 2020; 323: 1824-183.