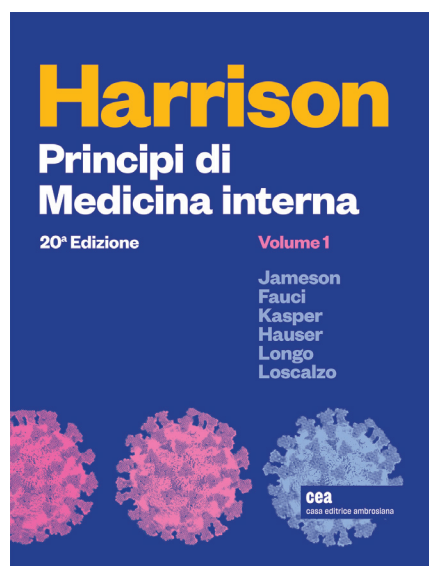


# COVID-19 pediatrica\*

Aggiornato al 28/02/2022



## Indice

<input type="checkbox"/> Epidemiologia.....	p. 39
<input type="checkbox"/> Patogenesi.....	p. 40
<input type="checkbox"/> Quadro clinico.....	p. 40
<input type="checkbox"/> Profilo di laboratorio.....	p. 42
<input type="checkbox"/> Imaging.....	p. 42
<input type="checkbox"/> Terapia.....	p. 43
<input type="checkbox"/> Vaccinazione.....	p. 43
<input type="checkbox"/> Letture di approfondimento.....	p. 44

COVID-19

\* Estratto dal capitolo online “La pandemia di COVID-19 in Italia” a firma di Giampiero Carosi, Roberto Cauda, Andrea Pession, Guido Antonelli e pubblicato in Harrison – Principi di Medicina interna, 20ª edizione, CEA – Casa Editrice Ambrosiana, Milano.

## NOTA

La medicina è una scienza in continua evoluzione. Le nuove ricerche ed esperienze cliniche ampliano le nostre conoscenze e rendono possibili miglioramenti nel trattamento e nella terapia farmacologica. Gli Autori e la Casa Editrice di questo manuale si sono affidati a fonti riconosciute come attendibili nel loro sforzo di garantire un'informazione completa e in accordo con gli standard accettati al momento della pubblicazione. Tuttavia, in considerazione della possibilità di errori umani o di cambiamenti nella scienza medica, né gli Autori né la Casa Editrice né alcun altro soggetto coinvolto nella preparazione e pubblicazione di quest'opera garantisce che le informazioni qui contenute siano in ogni aspetto esatte o complete e declinano ogni responsabilità in relazione a eventuali errori od omissioni o ai risultati ottenuti dall'uso delle informazioni contenute nel volume. I lettori sono invitati a confrontare i dati qui riportati con altre fonti. In particolare, sono invitati a controllare il foglio informativo incluso nella confezione di ogni farmaco prescritto, per essere certi che le informazioni qui riportate siano esatte e che non siano stati apportati cambiamenti nel dosaggio consigliato o nelle controindicazioni per la somministrazione. Questa raccomandazione è di particolare importanza in relazione ai farmaci nuovi o di rara somministrazione.

## 8 COVID-19 PEDIATRICA

Andrea Pession

### ■ EPIDEMIOLOGIA

I primi casi di COVID-19 pediatrici sono comparsi all'inizio di gennaio 2020 a Wuhan, in Cina. I casi pediatrici (0-19 anni) di COVID-19, nel nostro Paese, rappresentano il 14,9% di tutti i casi confermati, con un 17% tra 0 e 1 anno, 24% tra 1 e 5 anni, 25% tra 6 e 10 anni, 20% tra 11 e 15 anni e 18% tra 16 e 19 anni. Su scala mondiale, questa popolazione ammonta a circa l'8% del totale dei casi confermati, con una distribuzione per classe d'età che aumenta progressivamente dall'età neonatale a quella adolescenziale, con la metà dei casi che si verifica in minori di età compresa tra 1 e 14 anni, mentre sono rari i casi nel primo anno di vita. Si può dunque affermare che quelle pediatrica e adolescenziale sono le fasce d'età meno colpite dalla malattia, anche se una maggiore copertura vaccinale della popolazione adulta e una copertura vaccinale ancora minima della fascia d'età 12-15 e 16-19, stanno inducendo un aumento relativo di incidenza nel minore.

Non è stata osservata alcuna differenza di genere, se non una lieve prevalenza di maschi (55%) tra le forme asintomatiche.

Anche i tassi di ospedalizzazione nei bambini sono significativamente inferiori rispetto a quelli degli adulti (8,0 per 100.000 abitanti), coerentemente con il fatto che i bambini presentano di norma una malattia meno grave rispetto agli adulti.

I bambini con COVID-19 presentano caratteristiche di infezioni di tipo familiare e un periodo di incubazione più lungo rispetto agli adulti.

In età pediatrica la fonte di infezione prevalente è l'ambiente domestico con il 65% dei casi, seguito da quello comunitario di gioco o scuola nel 14% e nel 2% dei casi rispettivamente e molto raramente i bambini sono la fonte primaria di trasmissione.

L'ipotesi che i/le bambini/e possano essere dei diffusori silenti del virus è stata supportata da uno studio pubblicato su *The Lancet Infectious Diseases*, da cui è emerso che i soggetti d'età inferiore ai 10 anni hanno la stessa probabilità degli adulti di contrarre l'infezione, ma minore probabilità di sviluppare sintomi gravi.

Per quanto concerne i dispositivi di protezione individuale, le mascherine non sono obbligatorie per i bambini al di sotto dei 6 anni, così come per i bambini con forme di disabilità non compatibili con l'uso continuativo di esse e per i loro caregiver.

Studi e meta-analisi recenti hanno rilevato che in età pediatrica la malattia è completamente asintomatica nel 15%, lieve nel 25%, moderata nel 50%, grave nel 6% e critica nel restante 4%. Tra i bambini di età inferiore a 1 anno i casi asintomatici sono il 6%, quelli lievi il 54%, i moderati 36%, i gravi 7% e i critici 14%.

Il decorso è tale da richiedere un ricovero ospedaliero nel 5,7-20% dei casi e assistenza in terapia intensiva nel 0,58-2% dei casi, prevalentemente per polmonite, con maggiori complicazioni nei bambini di età inferiore a 1 anno, dei quali il 10% presenta malattia grave o critica.

La percentuale di letalità è vicina allo 0. In Italia ad oggi, nella fascia d'età 0-19, si registrano 27 decessi su 610.268 casi, per un tasso pari a 0,00004%.

L'età sembra essere l'unico fattore prognostico predittivo di un decorso sintomatico dell'infezione da SARS-CoV-2 nei bambini e negli adolescenti. Le forme sintomatiche sono infatti prevalenti nei soggetti con < 1 anno di vita, di cui solo 1/5 dei casi supera l'infezione senza segni e sintomi, mentre la fascia meno esposta a sviluppare malattia risulta essere quella tra i 6 e i 12 anni, in cui 2/3 dei casi positivi è asintomatico e 1/4 sviluppa una forma lieve/moderata.

L'età mediana alla diagnosi è intorno ai 9 anni e il tempo mediano dall'esordio del quadro clinico alla diagnosi è di soli 2 giorni, con la maggior parte dei casi diagnosticati entro 7-10 giorni dalla comparsa del primo sintomo.

Le comorbidità (patologie respiratorie croniche, obesità, patologie tumorali, renali, cardiache, prematurità o altro) così come la carica vi-

rale, bassa nella quasi metà dei casi, non sembrano correlare in maniera significativa con la probabilità di sviluppo di una forma sintomatica e/o con la sua gravità.

La maggior parte dei bambini, a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2, non sviluppa alcun sintomo o solo sintomi lievi, ma una percentuale che varia dallo 0 al 27% dei minori che contraggono la COVID-19 possono avere sintomi, che si protraggono per oltre 28 giorni dall'esordio e perdurano talora per mesi dopo l'infezione iniziale, compatibili con la diagnosi di "long COVID". L'evidenza del primo studio sul COVID prolungato nei bambini suggerisce che più della metà dei bambini di età compresa tra i 6 e i 16 anni che contraggono il virus ha almeno un sintomo che dura più di 120 giorni, con il 42,6% compromesso da questi sintomi durante le attività quotidiane.

Comunque, di regola in soggetti sani ci vogliono pochi giorni o settimane per recuperare dal COVID-19, e la maggior parte dei soggetti otterrà un completo recupero entro 12 settimane.

Per quanto riguarda la COVID-19 in gravidanza, parto e puerperio, allo stato delle conoscenze si può affermare quanto segue.

1. Per le donne sane, in corso di gravidanza è sufficiente attenersi alle azioni di prevenzione primaria valide per tutta la popolazione, effettuando un tampone naso-faringeo solo in presenza di sintomi conclamati.
2. La trasmissione verticale intrauterina della SARS-CoV-2 sembra essere improbabile e l'infezione in corso di gravidanza non è associata a tassi più elevati di restrizione della crescita intrauterina e/o di parto pretermine.
3. Ad oggi non esistono indicazioni a eseguire il taglio cesareo d'elezione, cioè non motivato da altre cause, per le donne con sospetta infezione da SARS-CoV-2 o affette da COVID-19.
4. Il latte materno, in base alle attuali evidenze scientifiche, non viene ritenuto veicolo di trasmissione del virus da donne affette da COVID-19. L'allattamento al seno, al contrario, sembra essere sicuro e protettivo per il neonato, una volta adottate adeguate misure preventive del *rooming-in* con utilizzo dei normali dispositivi di protezione individuale da parte della madre. Secondo le indicazioni dell'OMS, la madre può continuare ad allattare, considerati i benefici dell'allattamento e il ruolo insignificante del latte materno nella trasmissione di altri virus respiratori. Per ridurre il rischio di trasmissione al neonato si raccomanda l'adozione delle procedure preventive, quali l'igiene delle mani e l'uso della mascherina durante la poppata. In caso di gravi condizioni cliniche materne può essere raccomandata la temporanea separazione della madre dal neonato. Quando possibile, è raccomandato il ricorso al latte materno spremuto.

L'assoluta mancanza di specificità del quadro clinico e la significativa percentuale di infezioni asintomatiche rendono particolarmente difficile lo screening basato sui sintomi per l'identificazione di SARS-CoV-2 nei bambini.

Sono infine necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo dei bambini nella pandemia in corso, non solo per valutare l'opportunità di una frequenza scolastica continuativa a prescindere dalla fase di diffusione dell'infezione, ma soprattutto per la prossima necessità di dare priorità ad alcuni gruppi quando saranno disponibili i vaccini COVID-19 con indicazione pediatrica.

Di certo la pandemia ha inciso in maniera determinante su alcuni aspetti sanitari di interesse pediatrico, che in parte sono stati evidenti e dimostrati:

1. riduzione delle comuni patologie trasmissibili;
2. riduzione della medicalizzazione dei bambini con quadri clinici minori pauci-sintomatici;
3. incremento dei fattori obesogeni da riduzione dell'attività motoria,
4. incremento dei casi di pubertà precoce nelle bambine intorno ai 7 anni;
5. incremento dei quadri di disagio sociale da isolamento e/o dipendenza da videogiochi;
6. incremento del disagio sociale del minore con problemi di apprendimento o disabile;

7. una sensibile compromissione dello stato di salute mentale intesa come stato dinamico di equilibrio interiore che comporta la capacità di utilizzare le abilità sociali, emotive e cognitive fondamentali per destreggiarsi nella vita e nel mondo in modo efficace;
8. incremento dei casi di infezione da VRS (virus respiratorio sinciziale), in particolare bronchioliti anche gravi nei primi mesi di vita, dovuto alla mancata trasmissione di un'immunità passiva trapiantata da madri che per il lockdown e le misure distanziamento interpersonale non hanno contratto l'infezione in gravidanza;

e in parte meriteranno più approfondite prossime valutazioni:

1. ritardo nella diagnosi di importanti patologie complesse e/o croniche;
2. riduzione dell'adesione a programmi di trattamento e monitoraggio di malattie croniche e complesse;
3. incremento delle esperienze infantili avverse (abuso, negligenza e disfunzioni), specie per i bambini e i giovani delle comunità a basso reddito;
4. una maggiore attenzione alle abitudini e agli stili di vita familiari che, stante l'incremento del tempo trascorso in famiglia, finiscono per incidere maggiormente sulla crescita del minore e in particolare del bambino in età scolare.

Epidemiologicamente rilevante è il fenomeno delle conseguenze psicologiche. L'isolamento a casa durante l'emergenza da nuovo coronavirus ha causato l'insorgenza di problematiche comportamentali e sintomi di regressione nel 65% dei bambini di età inferiore ai 6 anni e nel 71% di quelli di età maggiore di 6 anni. Tra i disturbi più frequentemente evidenziati vi sono aumento dell'irritabilità, disturbi del sonno, disturbi d'ansia e anche disturbi del comportamento alimentare.

Pertanto, anche per l'età pediatrica, vi è una maggiore necessità di investimenti nei sistemi di assistenza ai giovani all'interno e all'esterno dell'assistenza sanitaria e della sanità pubblica per affrontare efficacemente le esperienze negative dell'infanzia e prevenirne le conseguenze a breve e lungo termine a livello sanitario e sociale ben oltre l'attuale crisi della sanità pubblica.

## ■ PATOGENESI

Le ragioni di un quadro clinico più lieve nella maggior parte dei bambini con COVID-19 non sono al momento chiare, ma esistono diverse plausibili spiegazioni patogenetiche riconducibili a peculiarità immunologiche, anatomiche e virologiche.

Innanzitutto, il bambino presenta una risposta immunologica al virus SARS-CoV-2 qualitativamente diversa rispetto agli adulti. Il sistema immunitario dei bambini e quello degli adulti, infatti, sono diversi, sia per quanto riguarda la composizione che la reattività funzionale. Inoltre, vi sono differenze nel sistema immunitario tra le diverse fasce dell'età pediatrica: neonato-lattante, età prescolare e adolescenza. L'evoluzione sembra aver dotato i bambini di una più spiccata capacità di risposta al "nuovo". Questo perché l'*aging*, un regime alimentare scorretto, l'immunosoppressione e le comorbidità che un adulto attraversa nel corso della vita, rendono il sistema immunitario meno "adattabile" a nuove stimolazioni antigeniche. Nel caso del SARS-CoV-2, per contenere l'infezione durante la prima settimana in cui si manifesta il picco di viremia, il sistema immunitario, ancor prima di cominciare a produrre anticorpi ad alta affinità contro il virus, grazie allo switch delle catene pesanti che avviene nelle *memory B cells* dei centri germinativi, produce una risposta mediante *natural antibodies*. Questi anticorpi naturali sono prodotti dall'immunità innata e da *IgM memory B cells*, ovvero una popolazione di linfociti particolarmente attivi e presenti nei bambini che si genera indipendentemente dallo sviluppo nei centri germinativi. Nei bambini queste *memory B cells CD 27dull* sono altamente adattabili ai nuovi antigeni, svolgendo un ruolo primario tra i meccanismi dell'immunità innata. Queste cellule inoltre producono anche una ingente quantità di interleuchina 10 (IL-10), un potente antinfiammatorio che riveste un ruolo fondamentale nel contenere e regolare la "tempesta citochinica" che consegue all'infezione e che genera il danno endoteliale, causa dell'insulto vascolare e polmonare della COVID-19.

Sempre riferita a meccanismi immunologici è anche l'azione protettiva che anticorpi indotti da altre recenti vaccinazioni peculiari dell'età pediatrica. In tal senso, dati preliminari sembrano riconoscere un valore protettivo dei vaccini contro difterite-tetano-pertosse (DTPa) per una relativa maggiore cross-reattività con il profilo antigenico del SARS-CoV-2. In questo modo, i bambini potrebbero risultare maggiormente protetti dalla SARS-CoV-2 attraverso l'immunità cross-reattiva provocata dalle vaccinazioni DTPa, supportando i programmi di protezione vaccinale della popolazione generale.

Un'altra possibile ragione per le infezioni lievi da COVID-19 nei bambini è di natura anatomica e da mettere in relazione alle differenze d'espressione dell'enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin converting enzyme 2*, ACE2), necessario per il legame e l'infezione da SARS-CoV-2. Questo recettore, che si esprime nelle vie aeree, nei polmoni e nell'intestino, ma non nelle cellule immunitarie, presenta una minore espressione in età pediatrica.

Un'altra possibile spiegazione, di natura virologica, è la più alta frequenza di co-presenza di altri virus nella mucosa dei polmoni e nelle vie respiratorie, specie nei bambini della prima infanzia. Questo fatto, che potrebbe spiegare la limitata crescita di SARS-CoV-2 attraverso interazioni dirette tra virus e dunque competizione tra loro, sarebbe anche di supporto all'ipotesi di un collegamento tra la quantità di copie virali e la gravità della COVID-19.

Ancora, comunque, restano da chiarire aspetti rilevanti rispetto alla ridotta patogenicità del SARS-CoV-2 nei bambini. La malattia grave di COVID-19, infatti, è caratterizzata da tre fasi. Le fasi virale e polmonare sono seguite dalla fase finale iper-infiammatoria, che può portare alla sindrome da distress respiratorio acuto grave (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), alla compromissione della funzione cardiaca e alla morte. I bambini non sono meno soggetti a sviluppare l'ARDS durante le infezioni virali delle vie respiratorie rispetto agli adulti. Infatti, durante la pandemia influenzale H1N1 del 2009, l'età inferiore a un anno è stata un fattore di minore rischio significativo per lo sviluppo di una forma grave dell'infezione e dell'ARDS.

Saranno dunque necessari ulteriori studi per testare queste e altre ipotesi, valutandone il peso relativo, ma è chiaro che la comprensione delle ragioni di una malattia più lieve nei bambini fornirà importanti informazioni circa i più fini meccanismi patogenetici, suggerendo anche possibili strategie di protezione e possibili obiettivi per le terapie future.

Sempre correlata ad aspetti eziopatogenetici peculiari del bambino è anche una maggiore e prolungata eliminazione del virus con le feci, anche dopo la negativizzazione del tampone naso-faringeo. Tale caratteristica è dunque da tenere in considerazione per il ruolo che il bambino, specie se non autonomo, potrebbe rivestire nella diffusione dell'infezione, specialmente verso i caregiver.

Infine, è interessante notare come, per la COVID-19, potrebbe ripetersi quell'interessantissimo fenomeno epidemiologico segnalato nel 2003 a Hong Kong, dove, a seguito dell'epidemia di SARS, è stato diagnosticato un numero ridotto di casi di leucemia acuta linfoblastica in età pediatrica. Ciò a dimostrazione della rilevanza di una qualunque infezione virale come "*second-hit*", secondo l'ipotesi di Greaves, leucemogeno postnatale su un "*first-hit*" che si verifica prima della nascita con la generazione di un clone pre-leucemico con alterazioni geniche trasformanti, quale, per esempio, la traslocazione della fusione *ETV6-RUNX1*.

Da ultimo, rilevante è la possibilità che neonati affetti da immunodeficienza primitiva possano sviluppare forme gravi di COVID-19 se affetti da suscettibilità genetica alle infezioni virali, per alterazioni di pathway dell'immunità innata o per fenocopie dovute ad autoanticorpi anti-IFN tipo I.

## ■ QUADRO CLINICO

Il quadro clinico tipico della COVID-19 nei bambini precedentemente sani è una malattia lieve o addirittura asintomatica in oltre la metà dei casi, con una mortalità praticamente inesistente (Tabella 15). I bambini sono più spesso paucisintomatici e una percentuale considerevole potrebbe anche essere co-infettato con altri virus respiratori.

**TABELLA 15** Quadro clinico della COVID-19 in età pediatrica. Stadiazione

Quadro clinico	Segni e sintomi
Asintomatico	Mancanza di segni e sintomi clinici
Lieve	Flogosi delle alte vie respiratorie, febbre, tosse, faringodinia, stanchezza, mialgia
Moderato	Polmonite con febbre, tosse e TC toracica anomala, nessuna ipossiemia
Grave	Dispnea, cianosi centrale, saturazione di ossigeno < 92%
Critico	Sindrome da distress respiratorio acuto, shock, encefalopatia, infarto del miocardio o altre disfunzioni d'organo

**TABELLA 16** Sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini: criteri e standard

Criteri necessari		Standard
Età		< 18 anni
Quadro clinico*	Febbre	T ≥ 38,0° C per ≥ 24 ore
	Segni laboratoristici di flogosi	Valori elevati di: proteina C-reattiva (PCR), velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES), fibrinogeno, procalcitonina, D-dimero, ferritina, lattico deidrogenasi (LDH) e/o interleuchina 6 (IL-6) Valori ridotti di albumina Alterazioni dell'esame emocromocitometrico: neutrofilia e linfopenia
	Evidenza di una malattia clinicamente grave	Clinica che richiede ospedalizzazione Coinvolgimento multisistemico (> 2 organi fra: cardiaco, renale, respiratorio,ematologico, gastrointestinale, dermatologico o neurologico)
Diagnosi alternativa possibile		Nessuna (con microbiologia negativa)
Eziologia da SARS-CoV-2**		Positivo per infezione attuale o recente da SARS-CoV-2 mediante RT-PCR, sierologia o test antigenico Esposizione a un caso COVID-19 sospetto o confermato entro le 4 settimane precedenti la comparsa dei sintomi

\* Alcuni individui possono soddisfare i criteri completi o parziali per la malattia di Kawasaki.

\*\* Considerare MIS-C in qualsiasi morte pediatrica con evidenza di infezione da SARS-CoV-2.

Il quadro clinico più frequentemente osservato è caratterizzato da segni e sintomi aspecifici quali febbre (51%) e sintomi respiratori, con tosse secca o lieve dispnea, tanto che in oltre la metà dei casi la diagnosi clinica è quella di polmonite. Sono stati però descritti anche segni e sintomi quali mal di gola (16%), tachicardia (12%), rinorrea (14%), congestione nasale (17%), tachipnea (9%), diarrea (8%), vomito (7%), mialgia o affaticamento (12%), ipossiemia (3%) e dolore al petto (3%). Anosmia e aguesia sono infrequenti in età pediatrica, ma rappresentano i sintomi più predittivi di una infezione da SARS-CoV-2.

L'ampio spettro di manifestazioni della COVID-19 può essere spiegato dalla distribuzione anatomica del recettore ACE2, sito di ingresso del SARS-CoV-2. ACE2, infatti, è altamente espresso in cellule alveolari polmonari, ma anche in cellule di intestino, cute, reni, cuore, vasi e organi immunitari.

**TABELLA 17** Manifestazioni cliniche della MIS-C

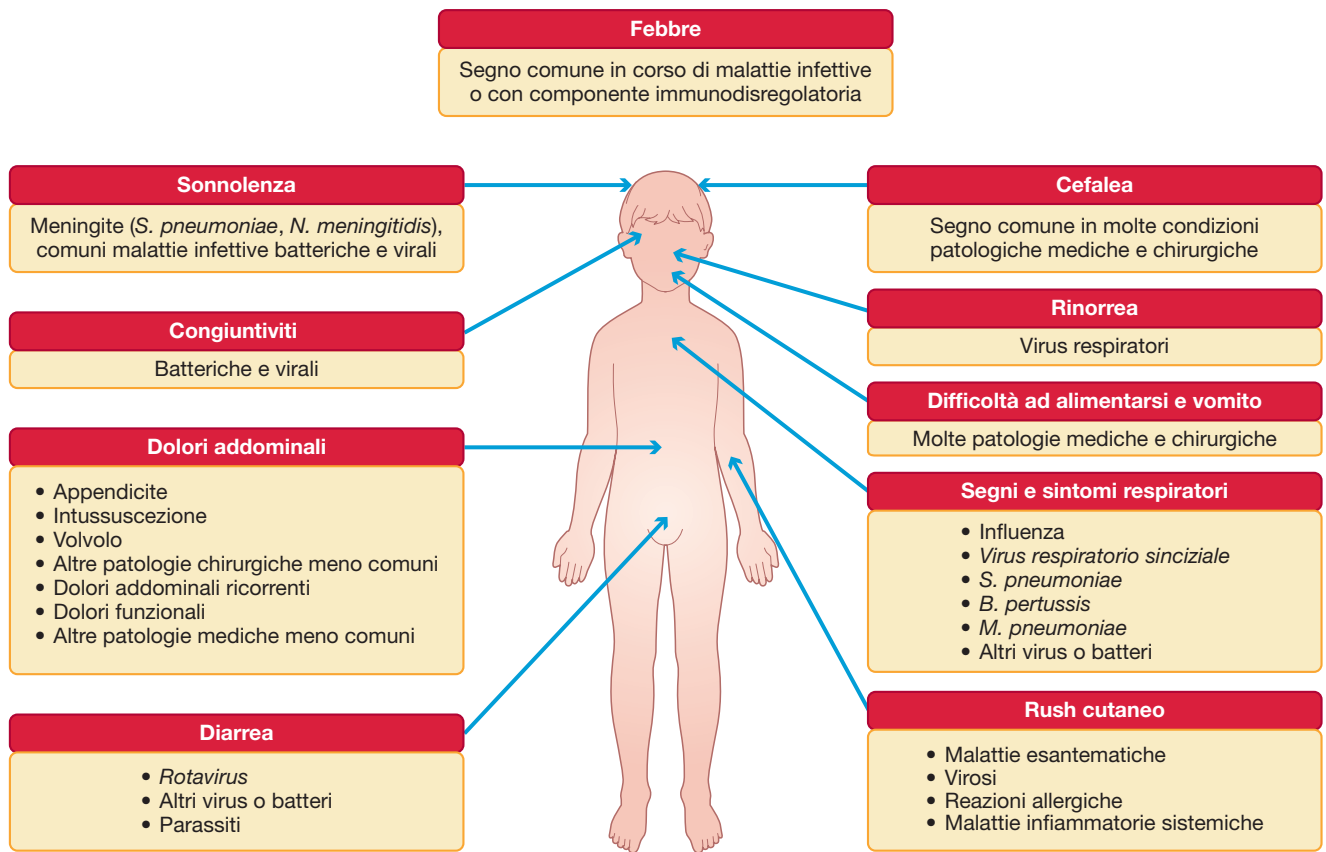
<b>Febbre</b>	<b>100%</b>
<b>Interessamento cutaneo</b>	<b>64,85%</b>
Rash maculopapulare	44,36%
Eritema palmoplantare	17,22%
Eritema multiforme	9,66%
Rash scarlatiniforme	3,36%
Desquamazione estremità	1,26%
Eritema/desquamazione perianale	1,26%
<b>Interessamento mucose</b>	<b>64,44%</b>
Cheilite	40,74%
Eritema orale e/o faringeo	37,80%
Lingua a fragola	16,38%
<b>Interessamento oculare</b>	<b>56,49%</b>
Congiuntivite non secreta	56,28%
<b>Interessamento neurologico</b>	<b>46,86%</b>
Irritabilità	23,52%
Cefalea	17,64%
Alterazione stato di coscienza	5,04%
Meningismo	4,62%
<b>Coinvolgimento gastrointestinale</b>	<b>72,80%</b>
Vomito	66,00%
Dolore addominale	47,04%
Diarrea	44,10%
Idrope della colecisti	2,52%
Pancreatite acuta	1,26%
<b>Coinvolgimento respiratorio</b>	<b>33,47%</b>
Tachipnea	11,76%
Dispnea	11,34%
Tosse	9,66%
Polmonite interstiziale	9,24%
Polmonite lobare	5,04%
Rinite	3,78%
<b>Coinvolgimento osteoarticolare</b>	<b>12,55%</b>
Artrite e/o artralgie	7,98%
Miosite	1,68%

La frequenza dei sintomi gastrointestinali, inizialmente ritenuti rari, è andata aumentando con la progressione della pandemia. Questo particolare profilo è di notevole interesse per i pazienti in età pediatrica, specialmente dopo le prime descrizioni di una complicità quale la sindrome infiammatoria multisistemica (*multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C), precedentemente descritta come sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica temporalmente correlata a SARS-CoV-2 (*pediatric inflammatory multisystemic syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection*, PIMS-TS), simile alla malattia di Kawasaki e alla sindrome dello shock settico, in cui i sintomi gastrointestinali quali dolore addominale, vomito e/o diarrea sono prominenti.

I criteri per la diagnosi di MIS-C sono riportati nella **Tabella 16**.

La MIS-C è una condizione severa e potenzialmente fatale che si verifica, 3-5 casi su 10.000 infezioni, da 2 a 6 settimane dopo la fase acuta dell'infezione da SARS-CoV-2. Il quadro è stato osservato in tutte le fasce d'età pediatrica e adolescenziale, con un'età media pari a 8 anni. Questa sindrome è associata a una marcata attivazione immunitaria, e, come dice il nome, si caratterizza per la presenza di manifestazioni multisistemiche delle quali le più comuni riguardano tratto gastrointestinale, pelle e mucose, e sistema cardiovascolare. I pazienti con MIS-C di solito si presentano con febbre persistente presente per definizione





**Figura 24** Segni e sintomi delle più comuni patologie infettive da considerare in diagnosi differenziale con la COVID-19 in età pediatrica.

e interessamento multisistemico così come riportato nella **Tabella 17**. Nei casi più gravi si sviluppa insufficienza respiratoria, renale, encefalopatia, ipotensione e shock. Sono costantemente presenti alterazioni laboratoristiche degli indici di flogosi e, nella maggior parte dei pazienti, dei marcatori di laboratorio di danno cardiaco quali troponina, peptide natriuretico di tipo B (BNP) o proBNP. Alcuni pazienti sviluppano miocardite, disfunzione cardiaca e danno renale acuto. La prognosi peggiore (ICU/ECMO/Exitus) è associata a un breve intervallo tra l'insorgenza dei sintomi e la necessità di ospedalizzazione che si rende necessario in circa 1 caso su 100.000.

La MIS-C talora può anche decorrere in maniera paucisintomatica o asintomatica.

Rispetto al rischio trombotico, i soggetti in età pediatrica, nelle prime fasi dell'infezione, presentano livelli elevati di fibrinogeno, D-dimero e PCR (tutti indicativi di uno stato altamente infiammatorio), oltre a un incremento del PT. A questo stato di ipercoagulabilità, comparabile a quello osservato negli adulti, tuttavia, non corrisponde un aumentato rischio di eventi tromboembolici sintomatici o aumento della mortalità ad essi correlato.

Come gli adulti, i bambini con COVID-19 grave possono sviluppare insufficienza respiratoria, miocardite, shock, insufficienza renale acuta, coagulopatia e insufficienza multiorgano. Altre complicanze, quali l'intussuscezione o la chetoacidosi diabetica, appaiono come peculiari dell'età pediatrica. I bambini infettati da SARS-CoV-2 sono anche a rischio di sviluppare la MIS-C.

Il quadro clinico della COVID-19 entra in diagnosi differenziale con molte patologie, prevalentemente infettive, comuni in età pediatrica e qui sinteticamente riportate nella **Figura 24**.

Per quanto concerne il long COVID, questo si è dimostrato molto più frequente di quello che non appariva a inizio pandemia interessando oltre il 50% dei soggetti colpiti dall'infezione. Il quadro, alquanto subdolo e aspecifico, racchiude tutte le manifestazioni cliniche, persistenti o di nuova insorgenza, che si verificano in ex pazienti SARS-CoV-2 e che non sono inquadrabili con una diagnosi alternativa. I sintomi più suggestivi, anche se molto variabili, possono includere astenia, difficoltà di

concentrazione, dolori muscolari e articolari, mal di testa, disturbi del sonno (aumentato fabbisogno di sonno o insonnia), cefalea, vertigini, convulsioni, allucinazioni, disturbi olfattivi e del gusto, problemi respiratori, palpitazioni cardiache, dolore toracico, manifestazioni cutanee, problemi gastrointestinali (nausea e dolori addominali) e dolore ai testicoli.

Raramente i casi pediatrici sviluppano complicanze neurologiche.

**■ PROFILO DI LABORATORIO**

Il 75% dei pazienti in età pediatrica non presenta alcuna alterazione della crasi ematica. La leucopenia (< 5,5 × 10<sup>9</sup>/L) è comunque l'anomalia più frequente (20%), mentre una leucocitosi (> 12 × 10<sup>9</sup>/L) si rileva nel 10% dei pazienti alla diagnosi. Una linfopenia, che sembra essere associata a una malattia grave, interessa il 16% dei casi.

La proteina C reattiva (PCR) e la procalcitonina (PCT) risultano elevate rispettivamente nel 19% e nel 36% circa dei casi pediatrici.

In un terzo dei casi si può documentare un incremento della creatin-chinasi-MB e nel 29% un incremento delle lattico deidrogenasi sieriche.

Un'elevazione di transaminasi, aspartato e alanina aminotransferasi si registra, rispettivamente, nel 18% e 11% dei casi.

Un incremento dei D-dimeri circolanti si rileva in quasi l'11% dei casi.

**■ IMAGING**

La radiografia del torace risulta normale nel 40-45% dei casi o può mostrare segni non specifici di polmonite di possibile eziologia virale ovvero di una polmonite acquisita in comunità (*community acquired pneumonia*, CAP), in genere con un aumento del contenuto aereo polmonare e aree disventilatorie e in particolare senza i segni di un addensamento parenchimale e/o versamento pleurico, suggestivi di un'eziologia batterica.

Tali segni trovano un corrispettivo radiologico alla tomografia assiale computerizzata che dimostra lesioni infiammatorie (56,5%), opacità a vetro smerigliato (29,6%), ombreggiature localizzate (20,4%), ombreggiature bilaterali (14,6%) e lesioni interstiziali (0,9%).

**TABELLA 18** Raccomandazioni sull'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrico-adolescenziale modificate

Accesso ai Servizi Sanitari	Non rivolgersi al Pronto Soccorso per pazienti pediatrici con sintomi lievi suggestivi per Covid-19 o contatti di pazienti SARS-CoV-2 positivi in assenza di sintomi	Non ritardare l'accesso ai Servizi Sanitari nel caso in cui i bambini e gli adolescenti presentino qualsiasi condizione clinica indicativa di una possibile malattia grave (correlata o meno alla presunta infezione da Covid-19)
Terapie farmacologiche	Non somministrare terapie farmacologiche diverse da quelle sintomatiche in età pediatrica e adolescenziale nei casi di Covid-19 per cui non sia richiesto il ricovero ospedaliero	Non modificare, ridurre o sospendere le terapie usuali senza una specifica indicazione clinica nei bambini e negli adolescenti con patologia cronica e Covid-19
Vaccinazioni	Procedere a vaccinazione con vaccino anti-COVID-19 (BioNTech/Pfizer) dall'età di 12 anni	Non posticipare le vaccinazioni di routine
Prevenzione	Adottare le misure di prevenzione indicate dalle autorità sanitarie indossando anche i dispositivi di protezione individuale (mascherina) dai 6 anni e in ambienti chiusi	Non modificare le usuali misure di prevenzione e di cura in età pediatrica sia sul territorio sia in ospedale durante la circolazione del SARS-CoV-2
Vita sociale	Non sottovalutare l'importanza di una sana vita sociale per un normale sviluppo psicofisico del minore	Evitare il più possibile la chiusura dei servizi educativi e delle scuole valutandone attentamente la necessità con le autorità competenti, per tutelare la salute psicofisica e promuovere lo sviluppo dei bambini e degli adolescenti

## ■ TERAPIA

In rapporto alle caratteristiche del quadro clinico della COVID-19 in età pediatrica, la terapia domiciliare è la regola, mentre l'ospedalizzazione andrà riservata ai casi gravi e/o ai soggetti con patologie croniche preesistenti.

Tra le raccomandazioni da dare alla famiglia del bambino in isolamento domiciliare, oltre a quelle ovvie e indipendenti dall'età, occorre sottolineare la necessità di:

1. cercare per quanto possibile di proporre l'esperienza come un gioco facendo attenzione all'aspetto psicologico del bambino, che non è solo malato, ma isolato, "evitato perché infetto";
2. compatibilmente con l'età, informare il bambino delle ragioni delle precauzioni e dell'importanza di proteggere le persone più fragili di lui, evitando di esporlo a notiziari allarmanti;
3. appena le condizioni cliniche lo permettono, incoraggiare il bambino a mantenere attive le sue relazioni sociali per telefono o videochat, con amici e parenti, ma anche con i fratelli presenti in casa, e le attività scolastiche con le lezioni a distanza. La sua presenza virtuale a tavola sullo schermo di un tablet può essere un gioco che lo fa sentire importante, così come bella può essere una favola raccontata dal nonno sul cellulare.

La gestione è prevalentemente sintomatica e di supporto poiché al momento non è disponibile alcuna terapia specifica, anche se in casi gravi si ricorre frequentemente alla somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa. Per quanto concerne il trattamento farmacologico specifico, vi sono ancora molte incertezze sulle opzioni in età pediatrica. In alcuni Paesi le linee guida nazionali ammettono l'uso dell'idrossiclorochina per casi selezionati, mentre in altri Paesi, fra cui l'Italia, l'impiego in assenza di una solida letteratura non ne è ammesso. Un consenso è stato raggiunto in merito al fatto che il trattamento con agenti antivirali (in particolare remdesivir e favipiravir) dovrebbe essere riservato ai pazienti critici, idealmente solo nell'ambito di trial clinici.

Per quanto riguarda il trattamento della MIS-C, esso può avvalersi di:

1. immunoglobuline IV (2 g/kg) in unica somministrazione in almeno 12 ore. In caso di paziente con deficit di pompa/alterazione del bilancio idrico le IVIG devono essere somministrare in almeno 16-24 ore, o alternativamente in dose frazionata. In caso di inefficacia/scarsa risposta deve essere considerata l'opportunità di somministrare una seconda dose;
2. glucocorticoidi: (a) metilprednisolone 2 mg/kg in 3 somministrazioni/die con *decalage* in 2-3 settimane o (b) metilprednisolone 10-30 mg/kg (fino a un massimo di 1 g) in bolo 1 volta/die per 1-3 giorni, seguito da metilprednisolone/prednisone 2 mg/kg/die con *decalage* in 2-3 settimane. La scelta di (a) o (b) va valutata in base alla gravità del quadro clinico e/o del quadro di

laboratorio: per linfocitopenia emofagocitica secondaria (*secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis*, sHLH) o shock appare ragionevole il ricorso ai boli di steroide. In caso di segni di coinvolgimento del sistema nervoso centrale è utile considerare l'utilizzo di desametasone (10 mg/m<sup>2</sup>/die);

3. farmaci biologici come terza linea: anakinra (2 mg/kg × 4/die max 100 mg ev), tocilizumab (< 30 kg: 12 mg/kg ev, > 30 kg: 8 mg/kg ev), infliximab (5 mg/kg/die in 200-500 mL di soluzione fisiologica in 2 ore ev).

Per quanto concerne il trattamento, nella **Tabella 18**, anche tenendo conto delle raccomandazioni della Società Italiana di Pediatria (SIP), vengono riportate alcune raccomandazioni relative a pratiche a rischio d'inappropriatezza di cui medici e pazienti dovrebbero prendere atto.

## ■ VACCINAZIONE

Tra i vaccini al momento autorizzati in Italia per soggetti al di sotto dei 18 anni di età, Comirnaty (BioNTech/Pfizer) può essere somministrato a partire dai 5 anni di età, mentre Spikevax (precedentemente noto come Vaccino COVID-19 Moderna) può essere somministrato solo ai bambini di età pari o superiore a 12 anni.

In Italia, dopo l'estensione, nel maggio 2021, alla fascia di età tra i 12-15 anni dell'indicazione di utilizzo del vaccino Comirnaty, peraltro già approvato per adulti e gli adolescenti a partire dai 16 anni di età, la Commissione Tecnico Scientifica di AIFA, accogliendo il parere espresso dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), dal 1° dicembre 2021, ne ha approvato l'estensione di indicazione, in dose ridotta ovvero nella specifica formulazione da 10 mcg/dose, anche per la fascia di età 5-11 anni.

In questa fascia, Comirnaty 10 mcg/dose viene somministrato, dopo diluizione, per via intramuscolare (preferibilmente in regione deltoidea del braccio) come ciclo di 2 dosi (da 0,2 mL ciascuna) a distanza di 21 giorni l'una dall'altra. Nei bambini sottoposti a trapianto di organo solido, trapianto di cellule staminali emopoietiche o con marcata compromissione della risposta immunitaria primitiva o secondaria è possibile somministrare una dose aggiuntiva almeno 28 giorni dopo la seconda dose. Nel nostro Paese, dal 5 gennaio 2022 la dose di richiamo "booster" è estesa anche a tutti i soggetti di età 12-15 anni.

Anche per i minori fragili e vulnerabili, in ragione di condizioni di immunodeficienza, primitiva o secondaria a trattamenti farmacologici con farmaci immunosoppressivi o immunomodulanti, o per patologia cronica concomitante che aumenti considerevolmente il rischio di sviluppare forme fatali di COVID-19, vale l'indicazione ad attivare piani di vaccinazione anticipati fin dall'età di 5 anni.

Vaccinare anche i minori, per ora dai 5 anni, è fondamentale non solo per prevenire, come per l'adulto, i casi severi, sia pur rari, dovuti direttamente al virus o alle sue complicità infiammatorie, ma anche per ridurre i disagi per gli stessi bambini e le loro famiglie aumentando in generale i loro gradi di libertà. La raccomandazione è ancora più for-

te se il bambino soffre di patologie croniche e se convive o ha contatti stretti con adulti anziani e/o soggetti fragili.

Le controindicazioni al vaccino in età pediatrica sono rarissime e riguardano soggetti allergici o con malattie immuno-mediate. In questi casi è opportuno rivolgersi agli specialisti che seguono il bambino per valutare il rapporto costo/beneficio o mettere a punto, nei soggetti allergici a rischio di anafilassi, procedure idonee al contenimento dei rischi connessi alla somministrazione di qualunque vaccino.

La proposta avanzata da alcune società scientifiche pediatriche europee, di limitare la vaccinazione ai minori fragili e dunque di non vaccinare universalmente i minori sani in considerazione essenzialmente della pochezza del quadro clinico in quest'età, non incontra i favori di molte altre società pediatriche, tra cui quella italiana.

Per tutti i minori, comunque, la raccomandazione alle famiglie non va posta in termini imperativi, ma costituisce un'opportunità di dialogo del pediatra, in particolare del pediatra di famiglia, che meglio di chiunque altro è in grado di relazionarsi e comunicare in maniera efficace e costruttiva con i genitori e tutte le altre figure che compongono l'ambiente familiare spesso allargato a cui il minore è affidato. In tutto ciò, infine, non va sottovalutata l'importanza di coinvolgere, dai 10 anni, anche il minore interessato valutando e soppesando con attenzione la sua volontà e la sua capacità di giudizio.

Infine, sempre in tema di vaccinazioni per l'infanzia, però, mentre il mondo si confronta sul vaccino per la COVID-19 "per tornare alla normalità", si registra una preoccupante diminuzione della somministrazione di routine di vaccini. In molte nazioni, il tasso di copertura vaccinale infantile è drammaticamente diminuito soprattutto nei bambini di età compresa tra i 5 e i 18 mesi, che già da tempo faceva registrare un incremento del rischio di morire di morbillo.

## ■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

- Liu W et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 2; 382(14):1370-1371.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020 Jun; 109(6):1088-1095.
- Bautista-Rodriguez C et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An International Survey. *Pediatrics.* 2020 Nov 24:e2020024554.
- Henry BM et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25; 58(7):1021-1028.
- Göttinger F et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Sep; 4(9):653-661.
- Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatr Int Child Health.* 2020 Jun 25:1-20.
- Radtke T et al. Long-term Symptoms after SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA.* Published online July 15, 2021.
- Frenck RW Jr et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021 Jul 15; 385(3):239-250.
- Perikleous E, Tsalkidis A, Bush A, Paraskakis E. Coronavirus global pandemic: An overview of current findings among pediatric patients. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Dec ;55(12):3252-3267.
- Cui X, Zhao Z, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol.* 2021 Feb; 93(2):1057-1069.
- Anne M. Hause et al. COVID-19 Vaccine Safety in Children Aged 5–11 Years — United States, November 3–December 19, 2021. *CDC - MMWR.* December 31, 2021. Weekly / Vol. 70 / No. 51-52.
- Gerber JS, Offit PA. COVID-19 vaccines for children. *Science.* 2021 Nov 19; 374(6570):913.