

24 gennaio 2021

Il "BAMBINO COVID-19"

Gianfranco Tajana

gianfrancotajana@gmail.com

Verso non dove

I meccanismi di rigetto tipici della conoscenza disciplinare continuano a funzionare contro di me.
Il mio semplice camminare suscita l'irritazione, perfino l'odio del proprietario che mi vede penetrare nelle sue terre credendo che
 ò vi planterò la mia tenda.
Ricredetevi, voi pronti a precipitarvi sui vostri schioppi o
 che inviate i vostri discepoli alle mie costole:
io sono nomade non faccio che attraversare i vostri prati...
 Di fatto non volevo disturbare nessuno.
E' il bisogno di correre dietro ai concatenamenti dei problemi intersolidali
 che mi ha fatto avventurare in terre straniere
 Edgar Morin
 Scienza con coscienza. 1982

Contiene

15 luglio

1- Perché i bambini no ?

1 agosto

2- Modificazioni del comportamento nei bambini durante la covid-pandemia ed il lockdown

15 agosto

3- To breastfeed or not to breastfeed?

30 agosto

4- COVID-19 nei bambini: approccio clinico e gestione

15 settembre

5- I bambini non sono i super diffusori COVID-19: è ora di tornare a scuola

1 Ottobre

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

15 Ottobre

7- Somiglianze e differenze nelle caratteristiche cliniche tra COVID-19 e l'influenza stagionale (A e B) nei bambini.

24 gennaio 2021

8- I bambini possono attivare una risposta immunitaria a SARS-CoV-2 senza conferma virologica dell'infezione:

l'immunità pediatrica può prevenire l'instaurarsi dell'infezione ?

1.1 Perché i bambini no ?

Il COVID-19 sembra avere un decorso più lieve nei bambini rispetto agli adulti. Perché? Sono state fornite molte spiegazioni ma nessuna dimostrazione. E' stato più volte ricordato che i bambini, in particolare i più piccoli, tendono ad avere molte infezioni virali ed è plausibile che l'esposizione virale ripetuta rafforzi il sistema immunitario nei confronti della SARS-CoV-2. E' noto che il CoV - 2 si lega all'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) 2. Una ipotesi è che i bambini potrebbero essere protetti perché questo enzima è meno espresso in giovane età, ma mancano evidenze sperimentali conclusive. Una esauriente trattazione sulla *maturazione* del sistema immunitario del bambino è nella monografia *Evolution of the immune system in humans from infancy to old age* di Katharina Simon del Weatherall Institute of Molecular Medicine, University of Oxford (Simon 2015) . Non potendo definire che *cosa hanno* i bambini che li rende più resistenti al Covid forse è più semplice chiedersi *cosa non hanno* rispetto agli adulti. Al contrario degli adulti i bambini con COVID-19 presentano *una infiammazione minima* come testimoniato dai bassi livelli di tutti gli

indicatori di flogosi ed un aumento della procalcitonina. Sebbene il numero complessivo di pazienti COVID-19 con valori aumentati di procalcitonina sia limitato la misurazione seriale della procalcitonina nei bambini potrebbe essere un indicatore di una l'evoluzione verso una forma conclamata (Lippi e Plebani 2019). Viene spesso citato un articolo in cinese-mandarino (introvabile) che riporta come un bambino "molto malato" avesse sviluppato alti livelli di interleuchina-6. Vale la pena di notare che tutti gli studi incentrati sugli adulti riportano una *linfocitopenia elevata*. Ad esempio, Guan et al del National Clinical Research Center for Respiratory Disease (University, Guangzhou), analizzando **1099** soggetti hanno scoperto che la *linfocitopenia negli adulti era del ' 83,2% , tuttavia, solo **9** dei soggetti testati, erano bambini. Tutti questi dati sono coerenti con quanto rilevato in uno studio su **171** bambini, in cui solo il **3,5%** presentava *linfocitopenia*, e il **3,0%** rientrava nella serie di casi pubblicati da Brandon Henry et al (Henry BM 2020) *Commento : gli studi futuri sulla gravità della COVID-19 dovrebbero definire il ruolo di linfociti e le loro interazione con SARS-COV2. Nell'epidemia di SARS del 2003, uno studio citato da Henry et al ha riportato che la linfocitopenia è stata osservata nel 46% dei bambini e la neutropenia nel 52%.* È importante notare che finora gran parte delle nostre conoscenze come vedremo in questa sezione provengono dalla letteratura cinese. E' ipotizzabile che possano esistere differenze antropologiche nei bambini cinesi che vanno dalla alimentazione , alla organizzazione dei nidi e della scuola primaria e in genere del loro accudimento e in particolare in che misura entrano in contatto con persone malate . Sebbene i dati siano scarsi, sembra esserci poca, se non nessuna, trasmissione verticale intrauterina dalle gestanti ai neonati. Queste conclusioni, forse troppo "frettolose ", sono sviluppate ed approfondite in sezioni specifiche di questo "draft"*

-Simon AK et al. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 1821;2015:20143085

-Henry BM et al. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med.* 2020;16:16

Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190-191. doi:10.1016/j.cca.2020.03.004

1.2 Premessa

L'11 marzo 2020, l'OMS ha classificato l'*epidemia* Sars-cov-2 come una *pandemia*. Pochi giorni dopo Il *Center for Systems Science and Engineering della Johns Hopkins University*, attivava sul web un sito interattivo per monitorare l'evoluzione del COVID-19. Il 18 marzo 2020, segnalava più **di 2 00 000** casi confermati e oltre **8000 decessi** dovuti a COVID - che corrispondeva a un tasso di mortalità del **4,0%**. Oggi **14 luglio** sono disponibili oltre 18.000 lavori su COVID-19 (18.650) di questi poco più di 2000 (2564) riportano in maniera più o meno approfondita le relazioni tra bambino e COVID-19. Ma in questo "oceano di dati" la monografia che confronta in maniera esaustiva le differenze e le analogie che esistono tra il covid degli adulti e quello dei bambini è quella di JF Ludvigsson del Karolinska Institut (Ludvigsson JF. 2020). Si tratta di una revisione sistematica della letteratura pubblicati fino al 18 marzo.

1. La revisione del Karolinska

La *revisione attraverso Medline ed Embase* seleziona e analizza **45** tra articoli e "short communications". La maggior parte degli studi provengono da osservazioni cinesi e contengono pochissime references relative a bambini nei lavori prodotti in Italia, Iran o Corea del Sud, nonostante il gran numero di pazienti con diagnosi di COVID - 19 in quei paesi. (Ludvigsson JF 2020). I dati riportati li confronterò con una metanalisi più piccola, ma molto ben organizzata, del team di condotta di Alberto Mantovani dell'università di Verona che hanno analizzato **19** studi per un totale di **2855** bambini e / o adolescenti con COVID-19 valutando la prevalenza complessiva di *segni clinici, sintomi e indagini radiologiche* fino al 11 aprile 2020

-Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-1095. doi:10.1111/apa.15270

-Mantovani A et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. *Pediatr Res.* 2020;10.1038/s41390-020-1015-2. doi:10.1038/s41390-020-1015-2

1.4 Considerazioni generali

Nell'ambito dei lavori selezionati, il report del "Coronavirus Polmonite Emergency Response Epidemiology Team" con i suoi 72.314 soggetti "arruolati" è 44.672 COVID positivi è sicuramente la casistica numericamente più importante. Dei positivi solo il 2 % erano bambini di età compresa tra 0-19 anni e di questi lo 0,9% aveva meno di 10 anni (Zhang Y 2020). Questi dati sono in linea con le casistiche italiane (al 18 marzo) che riferivano solo l'1,2% di bambini tra i 22 512 casi italiani con COVID - 19 (Livingston E 2020) e con quelli statunitensi (al 16 marzo) dove dei 4226 casi COVID positivi il 5% erano bambini e rappresentavano meno dell' 1% di tutti i ricoveri negli Stati Uniti.(Bialek S 2020). Una osservazione rilevante che in tutte le casistiche confrontate i bambini COVID positivi facevano parte di gruppi familiari con malattia conclamata e che il periodo di incubazione nei bambini era di solito circa 2 giorni con un intervallo di 2-10 giorni.

-Zhang Y. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *Chinese Journal of Epidemiology* (by The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team). 2020.

-Livingston E et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020

-Bialek S et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:343-346.

1.5 Sintomi

I sintomi COVID-19 sembrano essere "meno gravi nei bambini che negli adulti" sono le conclusioni di uno studio condotto su **2143 bambini** identificati associando esami di laboratorio, manifestazioni cliniche e anamnesi. Di questi, solo il **34,1%** aveva una malattia confermata in laboratorio, mentre negli altri la malattia era giudicata come " clinicamente sospetta". I sintomi riferiti erano quelli tipici delle infezioni respiratorie acute (*febbre, tosse, mal di gola, starnuti, mialgia e affaticamento*). Un "certo numero" di bambini (non è riferita la percentuale) respirava affannosamente. (Dong Y 2020).Un altro studio condotto presso l'ospedale pediatrico di Wuhan, ha esaminato **171 bambini** con diagnosi confermata in cui i sintomi più comuni erano la *tosse (48,5%), eritema faringeo (46,2%)* e febbre di almeno **37,5 ° C (41,5%)**; il **32,1%** dei bambini aveva una febbre sopra i **38 ° C** e la maggior parte di questi in un intervallo compreso tra **38,1 ° C e 39,0 ° C**. (Lu X 2020) Un studio analogo stimava la febbre generalmente inferiore a **39 ° C** e riportava anche le percentuali dei sintomi importanti: *diarrea (8,8%), affaticamento (7,6%), rinorrea (7,6%) e vomito (6,4%)*. In particolare **4 bambini (2,3%)** presentavano una bassa saturazione di ossigeno inferiore al **92%**. Una parte significativa al momento del ricovero in ospedale presentava *tachipnea (28,7%) e tachicardia (42,1%)*. (Cai J 2020). Va ricordato che i clinici cinesi definiscono come "bassa saturazione di ossigeno" valori inferiori al **93% o al 94%**. In una piccola coorte di **10 bambini** diagnosticati al di fuori dell'area ospedaliera di Wuhan, **8** avevano la febbre e **6** avevano la tosse. Uno studio (disponibile solo in cinese), a cui fanno riferimento Yang e altri, riporta che il **76,1% di 134 bambini COVIDpositivi** aveva la febbre.(Yang PU 2020) Nella meta analisi di Mantovani il **47%** dei soggetti presentava **febbre** (intervallo di confidenza 95% [CI] 22-72%; I2 = 98,6%), **tosse 37%** (IC 95% 15-63%; I2 = 98,6%), **4% diarrea** (95% IC 0-12%; I2 = 92,2%), **2% congestione nasale** (IC 95% 0-7%; I2 = 87,7%), **1% dispnea** (IC 95% 0-7%; I2 = 91,5%) e **0% dolore addominale** (IC 95% 0-1%; I2 = 76,3%).

-Dong Y et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020;16:16.

-Lu X, et al .SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020

- Cai J et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis.* 2020;28:28.

-Yang PU et al Corona Virus Disease 2019, a growing threat to children? *J Infect.* 2020;03:03 10.1016/j.jinf.2020.02.024.

-Mantovani A et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. *Pediatr Res.* 2020;10.1038/s41390-020-1015-2. doi:10.1038/s41390-020-1015-2

1.6 Gravità della malattia

Un'altra casistica più ampia è assai ben documentata è quella del *Chinese Center for Disease Control and Prevention* formata da **2.143** bambini *COVIDpositivi* in cui il **90%** si presentava in forma da "asintomatica" a "lieve moderata"; il **5,2%** in forma "grave" e lo **0.6** in forma "critica". I criteri per definire la malattia "grave" erano la presenza di *dispnea*, *cianosi centrale* e una *saturatione di ossigeno* inferiore al **92%**; mentre i criteri per definire una forma come "critica" erano dati dalla presenza di una *insufficienza respiratoria* che tendeva ad evolvere in una *sindrome da distress* respiratorio acuto, shock e segni evidenti di *insufficienza multiorgano*, (*encefalopatia*, *insufficienza cardiaca*, *coagulazione anomala ed insufficienza renale acuta*). La prevalenza delle forme "gravi e critiche" era del **10,6%** nei bambini di età <1 alla diagnosi, di **1-5** anni (7,3%), **6-10** anni (4,2%), **11-15** anni (4,1%) e **16-17** anni (3,0%). (Dong Y 2019) La metà dei bambini "critici" in questo studio aveva meno di un anno di età. Un'alta prevalenza di malattia grave è stata segnalata in bambini molto piccoli anche in un studio minore. Dei **171** bambini trattati all'ospedale pediatrico di Wuhan, solo **3** (1,8%) necessitavano di terapia intensiva e tutti avevano nella loro anamnesi una patologia pregressa. La percentuale di **123** bambini statunitensi *COVID* positivi bisognosi di ricovero ospedaliero era compresa tra l' **1,6%** ed il **-2,5%**, negli altri. Non veniva segnalata la necessità di cure intensive. (Bialek S 2020)

-Dong Y et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020;16:16.

-Bialek S et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:343-34

1.7 Deceduti

Uno studio del *The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team* che ha monitorato **44 672** *COVIDpositivi* (sia adulti che bambini), (fino all'11 febbraio 2020) ha registrato **965** decessi (2,2%) ma un solo decesso tra i bambini nella fascia di età 10-19 anni e nessun in quella compresa tra 0 e 9. (Zhang Y 2019). Un analogo studio del "*CDC-COVID-19 response Team*" statunitense ha concluso che in una coorte dei **123** bambini *covid positivi* non si era registrato alcun decesso. (Bialek S 2020) La revisione del Karolinska stigmatizza il dato che nei 45 lavori pubblicati al 8 marzo sono solo due i bambini deceduti.

-Zhang Y et al TheEpidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *Chinese Journal of Epidemiology (by The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team)*. 2020.

-Bialek S et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) United States, February 12March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:343-346.

1.8 Prognosi

Uno studio pubblicato sul *New England Journal Medicine* riporta che su **171** bambini diagnosticati e ricoverati in ospedale tra il gennaio e il 26 febbraio, dall'otto marzo erano stati dimessi stati dimessi 149 bambini (87.1%) (Lu X 2020). Uno studio analogo condotto su **398** bambini della provincia di Hubei riferisce che la maggior parte dei bambini si era ripresa senza alcun problema nel giro di due settimane (Cao Q. 2020)

-Lu X et al. Sars-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020

-Cao Q et al.SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020;119:670-673.

1.9 Rilevazione di agente eziologico

Il rilevamento dell'acido nucleico SARS-CoV-2 mediante la reazione a catena della trascrittasi inversa in tempo reale (RT-PCR) è lo standard di riferimento per la diagnosi COVID-19. Il virus può essere rilevato nelle secrezioni delle vie aeree superiori o inferiori (tampone nasofaringeo o aspirati tracheali [se intubati], espettorato e lavaggio broncoalveolare), sangue, urina e feci In una serie di casi di 10 pazienti pediatrici di Shanghai l'RNA virale è stato rilevato nel rinofaringeo di tutti i pazienti dalle 4 alle 48 ore dall'inizio dei sintomi fino a 6-22 giorni (media, 12 giorni) dopo il primo

giorno di malattia. In cinque pazienti, l'RNA SARS-CoV-2 è stato rilevato nelle feci fino a 18-30 giorni dopo i sintomi iniziali (Cai J 2020)

-Cai J et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis. 2020;pii: ciaa198. doi: 10.1093/cid/ciaa198

1.10 Diagnostica laboratorio

Il lavoro "Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019" sviluppato tra Padova Verona e Cincinnati, ha il pregio di riportare e sintetizzare i valori di laboratorio di 66 bambini COVIDpositivi riportati in 12 studi differenti. Gli autori hanno evidenziato che il 69,2% dei bambini aveva una formula leucocitaria nella norma e che la neutrofilia (4,6%) e la neutropenia (6,0%) erano rare. Solo 2 bambini (3,0%) hanno manifestato linfocitopenia. La proteina C-reattiva e procalcitonina erano aumentate nel 13,6% e nel 10,6% dei casi, rispettivamente. La rassegna non comprende i risultati di uno studio separato che riportava una linfocitopenia nei bambini del 3,5%. (Lu Z 2020). Lo spettro clinico dei bambini COVID positivi è spesso simile a quello dell'influenza. Questo dato è confermato da uno studio cinese di 366 bambini (fino a 16 anni), ricoverati in ospedale con sintomi respiratori nella fase iniziale dell'epidemia. Molti di questi bambini erano COVID negativi diagnosticati con il virus dell'influenza A o B. (Liu W 2020)

-Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. Clin Chem Lab Med. 2020;16:16

-Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med. 2020

-Liu W, Zhang QI, Chen J, et al. Detection of COVID-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. N Engl J Med. 2020;12:12

Una analisi su 157 bambini ricoverati nell'ospedale pediatrico di Wuhan con sindrome respiratoria acuta grave confermata dal laboratorio coronavirus 2 (SARS-CoV-2). I dati raccolti dal 25 gennaio al 18 aprile 2020 le anomalie di laboratori più comuni:

Livelli aumentati di

- ALT Alanina aminotransferasi (mediana [IQR], 16,0 [12,0-26,0] U / L),
 - AST aspartato aminotransferasi (mediana [IQR], 30,0 [23,0-41,8] U / L),
 - CK-MB attività di creatininchinasi (mediana [IQR], 24,0 [18,0-34,0] U / L)
 - LDH lattato deidrogenasi (mediana [IQR], 243,0 [203,0-297,0] U / L)
- associati a danno epatico e miocardico.

Rispetto ai casi lievi, i livelli invariati di

- citochine infiammatorie tra cui l'interleuchina 6,
- fattore di necrosi tumorale α
- l'interferone γ

In casi moderati rispetto ai casi lievi risultava marcatamente aumentato

- livello di interleuchina immunosoppressiva 10 (mediana [IQR], 3,96 [3,34-5,29] pg / mL contro 3,58 [3,10-4,36] pg / mL; P = .048).

Non vi era alcuna differenza statisticamente significativa nel numero assoluto di linfociti (compresi i linfociti T e i linfociti B) tra i casi lievi e moderati, ma i casi moderati erano associati a una diminuzione dei livelli di neutrofili rispetto ai casi lievi (mediano [IQR], 2310 / μ L [1680 / μ L-3510 / μ L] vs 3120 / μ L [2040 / μ L-4170 / μ L]; P = .01).

L'immunoglobina G e il rapporto neutrofili / linfociti erano associati negativamente con indici biochimici correlati a danno epatico e miocardico

Nei casi osservati , l'infiammazione sistemica si è verificata raramente in pazienti pediatrici con COVID-19, in contrasto con la linfopenia e le risposte infiammatorie aggravate frequentemente osservate negli adulti con COVID-19.

Questi dati fanno ipotizzare un ruolo centrale dei *neutrofili*, delle cellule *T CD4 +* e delle *cellule B* nella patogenesi dell'infezione da SARS-CoV-2, un ruolo ancora difficile da definire .

Wu H et al Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. JAMA Netw Open. 2020;3(6):e2010895. Published 2020 Jun 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.10895

1.11 Tomografia computerizzata del torace

Durante la fase iniziale della malattia, i risultati della radiografia del torace possono mostrare segni di polmonite, come piccole opacità polmonari irregolari e alterazioni interstiziali, che di solito colpiscono le aree periferiche. *Opacità del vetro smerigliato* (GGO: ground-glass opacity) e consolidamento possono essere osservati nei casi più gravi. Il versamento pleurico è raro. La tomografia computerizzata del torace mostra anche GGO e consolidamento segmentario in entrambi i polmoni. I bambini che presentano un'infezione grave possono mostrare un *consolidamento lobare bilateralmente* L'ecografia polmonare mostra artefatti verticali di tipo pneumogenico singolo o raggruppati, / o di piccole dimensioni e / o piccole aree del “polmone bianco”. La polmonite COVID-19 in fase avanzata è caratterizzata da un evidente consolidamento, in particolare nelle regioni posterobasali, e da diffusi “cambiamenti strutturali”, simili a quelli della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). La tomografia ad impedenza elettrica toracica può essere utilizzata per monitorare la distribuzione della ventilazione regionale nei pazienti con ARDS e per identificare l'ipossiemia refrattaria che richiede manovre di reclutamento alveolare.

Ad oggi sono almeno quattro i lavori che permettono di valutare l'utilità della tomografia computerizzata del torace in bambini *COVIDpositivi*.

Lu study

riferisce che *l'opacità a vetro smerigliato* è stata osservata in **1/3** un terzo dei **171** bambini con diagnosi. Lo *shadowing locale o bilaterale irregolare* sono stati osservati rispettivamente nel **18,7%** e **12,3%**. Complessivamente, il **15,8%** dei bambini non presentava sintomi di infezione o caratteristiche radiologiche di polmonite, tuttavia una diagnosi clinica di polmonite è stata fatta nel **64,9%** dei bambini. (Lu X 2020)

Liu study

Ha esaminato **5** bambini, riferisce che **3** presentavano modeste “opacità a vetro smerigliato”.(Liu H2020)

Xia study

Sono stati valutati **20** bambini con tomografia computerizzata ed è stato evidenziato che **16** (80%) presentava alcune anomalie, incluse le “opacità a vetro smerigliato” osservate in **12** pazienti (60%) (Xia W 2020)

Yang study

Descrive cambiamenti simili alla polmonite virale nel 70,4% dei 134 bambini sottoposti a imaging toracico. Non è chiaro se ciò sia stato effettuato utilizzando i raggi X o la tomografia computerizzata (Yang PU. 2020)

Nella meta analisi di Mantovani tra i pazienti con polmonite diagnosticata da tomografia computerizzata, il **26,4%** (IC 95% 13-41%; I2 = 80,8%) presentava un *coinvolgimento unilaterale*, il **16%** (IC 95% 5-29%, I2 = 81,2%) presentava un *coinvolgimento bilaterale* e **9 %** (IC 95% 0-24%; 88,7%) presentava *polmonite interstiziale*.

-Lu X et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med. 2020

-Liu H et al. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: focus on pregnant women and children. J Infect. 2020;11:11

-Xia W et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. Pediatr Pulmonol. 2020;05:05.

-Yang PU et al .Corona Virus Disease 2019, a growing threat to children? J Infect. 2020;03:03 10.1016/j.jinf.2020.02.024.

1.12 Diagnosi differenziale

Il *virus respiratorio sinciziale*, l'*influenza*, la *parainfluenza*, l'*adenovirus* e il *metapneumovirus* sono cause frequenti di infezione delle vie aeree inferiori nei bambini con una presentazione clinica simile a COVID-19. La diagnosi può essere fatta identificando l'agente eziologico nelle secrezioni respiratorie usando la reazione a catena della polimerasi. Polmonite batterica. Le principali manifestazioni cliniche della polmonite batterica sono febbre alta e stato tossico. Spesso c'è *leucocitosi con neutrofilia* e aumento del numero di cellule più giovani. Le colture tracheali di sangue e aspirato sono molto importanti. Il lavaggio broncoalveolare (BAL) nei pazienti intubati può essere molto utile nel formulare una diagnosi. Polmonite atipica *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* sono importanti agenti causali della polmonite acquisita in comunità nei bambini. Possono essere utilizzati test sierologici per confermare la diagnosi. (Chen ZM 2020)

-Chen ZM et al. *Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus*. *World J Pediatr*. 2020 doi: 10.1007/s12519-020-00345-5. [

1.13 Età

Lo "studio Dong" che riassume la più grande serie di casi pediatrici cinesi fino ad oggi formata da **2143** bambini, indica che l'età media era di **7** anni. (Dong Y 2020) La mediana calcolata su **171** bambini dall'ospedale pediatrico di Wuhan era di **6,7** anni (*intervallo da 1 giorno a 15 anni*) (Lu X 2020). È importante rimarcare che i bambini di tutte le età possono essere infettati, inclusi neonati e bambini piccoli (Wei M 2020)

-Dong Y et al. *Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China*. *Pediatrics*. 2020;16:16

-Lu X et al. *SARS-CoV-2 infection in children*. *N Engl J Med*. 2020

-Wei M et al. *Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China*. *JAMA*. 2020;14:14.

1.14 Neonati

Secondo i dati della "*National Health Commission of China*", fino al 20 febbraio, quando il numero totale di casi adulti e pediatrici in Cina era vicino a 80.000, sono stati segnalati **8** casi neonatali.

Le osservazioni cliniche riferite non sono riportate in maniera sistematica: Il primo neonato aveva la febbre e la tosse per tre giorni, e il secondo aveva un "naso che colava" e vomito per una settimana. Il bambino più piccolo, a cui è stata diagnosticata la diagnosi a 30 ore dalla nascita da una madre infetta, aveva difficoltà respiratorie, ma non presentavano febbre. Il "report Schwartz" ha esaminato **5** pubblicazioni prodotte in Cina dove sostate studiate **38** gestanti *COVID positive* i cui figli sono risultati tutti *COVID negativi*. Durante la gravidanza nessuna delle donne aveva sviluppato una polmonite grave o era deceduta. (Schwartz DA 2020). Il decorso della malattia, relativamente lieve, è stato coerente con le conclusioni di una commissione congiunta dell'OMS che ha seguito **149** gestanti per concludere che concluso che "*la gravidanza non sembrava essere un fattore di rischio per la grave malattia COVID-19.*" (WHO report). Tuttavia, contrarre COVID-19 durante la gravidanza può ancora avere un impatto non trascurabile sulle condizioni del feto (angoscia fetale, potenziale parto pretermine e difficoltà respiratoria (Zhu H 2020)

-Schwartz DA *An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes*. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;17:17.

-WHO. *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*.

-Zhu H, Wang L, Fang C, et al. *Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia*. *Transl*. 2020;9:51-60.

1.15 Sesso prevalente

Dong et al. Riportano che il **56,6%** dei **2143** pazienti nel loro studio erano maschi.

1.16 Le comorbidità

Numerosi casi clinici descrivono comorbidità nei bambini con *COVIDpositivi*, tuttavia nessuno è stata in grado di quantificarla. La sezione sulla gravità della malattia in questo documento rileva

che in uno studio su **171** pazienti i 3 bambini che necessitavano di cure intensive avevano tutti una malattia di base. (Lu X 2020)

[Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med. 2020](#)

1.17 Diagnosi clinica

Le diagnosi sono state confermate dalla presenza di almeno due sintomi (febbre, sintomi respiratori, sintomi gastrointestinali o affaticamento), combinati con test di laboratorio (conta dei globuli bianchi normale o bassa e aumento della proteina C-reattiva) e un'anomalia del torace (X – ray) . Dong et al. hanno riferito che altre malattie infettive, come l'influenza, erano state escluse prima che ai pazienti fosse diagnosticata la positività a COVID-19, ma non erano stati forniti dettagli (Dong Y 2020)

Ciò significa che alcuni dei casi riportati nei documenti cinesi non presentavano diagnosi verificate in laboratorio .

[-Dong Yet al.. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics. 2020;16:16.](#)

1.18 Gestione terapeutica

Può essere utile consultare le SINOSSI di questo “draft”, tuttavia i quattro principi principali per un'adeguata gestione terapeutica sono l'identificazione precoce, l'isolamento precoce, la diagnosi precoce e il trattamento precoce. *Nel trattare un caso di sospetto COVID-19, il paziente deve essere tenuto in una stanza singola con tutte le precauzioni per prevenire e controllare le infezioni prima della diagnosi. I casi lievi devono essere trattati con farmaci per il sollievo dei sintomi, preferibilmente paracetamolo o dipirone, per controllare la febbre. Agenti antivirali, tra cui oseltamivir, ribavirina, ganciclovir, remdesivir, lopinavir e ritonavir, sono stati usati per ridurre la carica virale per prevenire potenziali complicazioni respiratorie, ma finora senza evidenti benefici . Per i diversi approcci consulta le SINOSSI relative. I casi gravi con difficoltà respiratoria e / o ipossia (SaO2 <94%) (sindrome respiratoria acuta grave) devono essere ricoverati in ospedale. Le indicazioni per l'ammissione in terapia intensiva sono: insufficienza respiratoria che richiede ventilazione meccanica, shock o altre disfunzioni d'organo che richiedono un trattamento. La principale caratteristica dei casi critici è l'insorgenza di ARDS con difficoltà respiratoria acuta ipossiêmica e infiltrati polmonari bilaterali che non sono spiegati da disfunzione cardiaca o sovraccarico di liquidi (Murthy S 2020)*

[-Murthy S et al. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. JAMA. 2020 doi: .1001/jama.2020.3633](#)

Dall'analisi della letteratura non è possibile identificare un *trattamento farmacologico standard* o *test specifici* per i bambini. La maggior parte delle pubblicazioni menzionano trattamenti di supporto, inclusa l'ossigenoterapia e terapia antibiotica per le superinfezioni batteriche(Cai J 2020). Alcuni, ma non tutti i ricercatori, hanno raccomandato un trattamento antivirale che è stato chiaramente utilizzato in casi gravi, tuttavia *mancano dati sulla sua efficacia* nei bambini con COVID-19. I pediatri cinesi hanno raccomandato ai bambini con diagnosi di COVID-19 di sottoporsi a un esame *radiografico del torace*, preferibilmente tomografia computerizzata per definire una corretta diagnosi differenziale *vedi paragrafo 1.12*. I pediatri ospedalieri attuano la dimissione quando sono stati soddisfatti tre criteri: Una *temperatura corporea* del bambino era stata normale per tre giorni, miglioramento i della *sintomatologia respiratoria*, e la *negativizzazione* dei test per il SARS-cov-2 Infine veniva evidenziata l'importanza di identificare e bloccare i percorsi di trasmissione del contagio.(Shen K, Wang Y 2020) Le conseguenze secondarie della chiusura delle scuole e del confinamento dei bambini nella loro casa sono state esaminate. La conclusione è che queste misure possono avere *effetti negativi* sulla salute fisica e mentale dei bambini. Tali effetti avversi includevano diete meno bilanciate che causavano aumento di peso e perdita della forma cardiorespiratoria. (Wang G 2020).Oltre al supporto nutrizionale, gli autori menzionano il trattamento con *interferoni, gamma globulina per via endovenosa, timosina alfa-1, timopentina, levamisolo, ciclosporina A e medicina tradizionale cinese*. Da notare che uno su tre pazienti trattati

con *gamma globulina* per via endovenosa durante l'epidemia di SARS 2003 ha sviluppato *tromboembolia venosa*.(Zhang L 2020)

-Cai J et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis.* 2020;28:28.

-Shen K et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 2020;07:07

-Wang Y et al. Pharmaceutical care recommendations for antiviral treatments in children with coronavirus disease 2019. *World J Pediatr.* 2020;12:12.

-Wang G et al. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *Lancet.* 2020;04:04

-Sprang G et al. Posttraumatic stress disorder in parents and youth after health-related disasters. *Disaster Med Public Health Prep.* 2013;7:105-110

-Zhang L et al. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J Med Virol.* 2020;92:479-490

1.19 Considerazioni conclusive

Una ipotesi semplicistica del perché COVID-19 sia così raro nei bambini forse perché questa fascia di età sia "intrinsecamente asintomatica". Uno studio riferisce che l'**86%** di tutte le prime infezioni da COVID - 19 in Cina non sono state diagnosticate. Sebbene i casi non diagnosticati (non documentati) possano avere avuto una velocità di trasmissione inferiore, il loro numero maggiore suggerisce che potrebbero essere stati la fonte del **79%** di tutti i casi iniziali. Ciò può avere implicazioni se i bambini con pochi sintomi sono curati da persone anziane che costituiscono di per sé un gruppo a rischio per COVID-19. I bambini hanno rappresentato circa il **2%** dei casi diagnosticati in Cina, il **1,2%** dei casi in Italia e il **5%** dei casi COVID - 19 - positivi negli Stati Uniti. Questi dati bassi sono coerenti con i dati dell'epidemia di SARS nel 2003, quando il **6,9%** dei casi positivi erano bambini, ma non furono registrati decessi. Un dato inquietante è che i bambini con sospetta COVID-19 possano avere una malattia più grave di quelli con malattia confermata in laboratorio. Ciò suggerisce che un certo numero di casi sospetti di COVID-19 potrebbe essere stato causato da altri agenti patogeni, e che pertanto è ancora troppo presto per concludere che i bambini piccoli hanno un COVID-19 più grave rispetto ai bambini più grandi. **Nella meta analisi di Mantovani** i soggetti presentavano sintomi lievi nel **79%** (IC 95% 65-91%; I² = 93,5%) dei casi, mentre solo il **4%** (IC 95% 1-9%; I² = 76,4%) era critico. I bambini e / o gli adolescenti tendono ad avere un lieve decorso COVID-19 con una buona prognosi.

2. Modificazioni del comportamento nei bambini durante la covid-pandemia ed il lockdown

2.1 Premessa

Il Sars-cov-2 è percepito in tutto il mondo come una micidiale minaccia per la salute e un pericolo per l'economia globale. COVID-19 influenza la vita delle persone, stravolge i nostri comportamenti quotidiani e può causare sentimenti di panico ansia, depressione scatenando una diffusa paura in tutti gli abitanti del pianeta. Anche i bambini non sono indifferenti al drammatico impatto della pandemia e ai lunghi periodi di lockdown a cui sono sottoposti. La *European Pediatric Association Union of National European Pediatric Societies and Associations (EPA-UNEPSA)* ha istituito, fin dalle prime fasi dell'*epidemia* prima e della *pandemia* dopo un *gruppo di lavoro internazionale* tra le principali istituzioni accademiche internazionali e Istituzioni mediche cinesi allo scopo di facilitare uno scambio reciproco di informazioni per una efficace condivisione delle conoscenze. Le prime osservazioni epidemiologiche hanno dimostrato che in corso di *epidemia* i bambini hanno le stesse probabilità di infettarsi come gli adulti, ma il rischio di sviluppare *sintomi gravi* è enormemente più basso. I primi risultati oltre a evidenziare le *differenti reazioni psicologiche* dei bambini durante l'*epidemia*, sottolineano il *ruolo centrale* della famiglia e degli educatori per un tempestivo riconoscimento dei *disagi psicologici* e la necessità di una corretta gestione delle

emozioni negative. In Cina, l'epidemia ha interessato prevalentemente la fascia di età compresa tra i 3 mesi e 17 anni, che ha avuto stretti contatti con familiari o persone infette non conviventi. Attualmente non sono disponibili dati attendibili sul numero di *bambini sintomatici* e *asintomatici* nella fascia di età <18 anni. Sebbene i bambini sembrano essere meno vulnerabili degli adulti, i primi rapporti dalle aree cinesi colpite dall'epidemia e dagli studi internazionali che stiamo conoscendo dall'inizio della pandemia ad oggi, ci dicono che bambini e adolescenti hanno subito un *significativo impatto psicologico*, manifestando problemi comportamentali (e potenzialmente clinici) che potranno manifestarsi nel tempo. In questo contesto il *pediatra del territorio* svolge un ruolo cruciale che andrebbe sinergizzato con gli operatori della educazione, discusso con gli operatori psicologi e quando necessario con i neuropsichiatri dell'infanzia. Inoltre sarebbe auspicabile una stretta collaborazione con i neurobiologi dello sviluppo per un monitoraggio consapevole delle modificazioni epigenetiche significative che si determinano nel corso della pandemia, modificazioni che verranno analizzate e discusse nell'aggiornamento del 30 luglio .

2.2 Le reazioni comportamentali ed emotive dei bambini cinesi a COVID-19

I primi dati raccolti ci dicono che i bambini non sono "impermeabili" al drammatico impatto con COVID-19. Manifestano paure, sperimentano incertezze e molti si nascondono in un isolamento fisico e mentale e vivono il distacco dal quotidiano della scuola come una eradicazione incomprensibile. Uno studio preliminare, condotto nella provincia di Shaanxi, durante la seconda settimana di febbraio 2020, (autorizzato dalle autorità locali) ha dimostrato che i problemi psicologici e comportamentali più comuni tra **320** bambini e adolescenti (168 ragazze e 142 ragazzi) di età compresa tra **3 e 18** anni erano una *appiccicosità eccessiva*, la *distrazione*, l'*irritabilità* e una certa *ritrosia* a porre domande su quanto stava realmente accadendo.(Jiao WY 2020)

Lo studio, condotto utilizzando un *questionario online* per valutare le risposte e i comportamentali e le reazioni emotive dei bambini alla epidemia, comprendeva i criteri del "Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-5)" della *American Psychiatric Association* comunemente usati per una valutazione dei disturbi d'ansia, inclusa la depressione (Petito A 2020). L'indagine ha dimostrato che i bambini della fascia più giovane (3-6 anni) avevano più probabilità rispetto ai bambini più grandi di manifestare sintomi, come appiccicosità e il timore che i membri della famiglia potessero contrarre l'infezione (P = .002). I bambini dai 6 ai 18 anni avevano maggiori probabilità di mostrare un *apparente distacco* dagli accadimenti del lockdown (P = .049). La disattenzione e l'irritabilità erano le condizioni psicologiche più ricorrenti riscontrate nei bambini in tutte le fasce d'età. I tassi di paura, ansia e altre emozioni erano più elevate nei bambini residenti in aree altamente epidemiche; anche se le differenze tra le aree identificate da diversi livelli di rischio epidemico non è risultata staticamente significativa. In sintesi dal questionario è emerso nei bambini il timore di chiedere informazioni sulle epidemie e sulla salute dei parenti, il sonno scadente, la frequenza degli incubi, l'inappetenza il disagio fisico, l'agitazione e la disattenzione, l'appiccicosità e la tristezza per la separazione forzata da parenti ed amichetti. Lo scopo del questionario, utilizzato nello studio cinese, non era quello di stabilire una diagnosi finale del disturbo mentale e/o alla definizione del tipo di depressione, ma piuttosto l'obiettivo di *selezionare i disturbi comportamentali ed emotivi* come approccio al problema, una fase propedeutica per pianificare indagini psicologiche successive ben strutturate.

2.3 Disagio psicologico nei bambini esposti a eventi avversi

In uno studio del 2013 Ginny Sprang e Miriam Silman del "Center on Trauma and Children at the University of Kentucky" avevano dimostrato che quando i bambini venivano messi in quarantena e

isolati dopo disastri legati alla salute, poteva aumentare notevolmente il rischio di disturbo post-traumatico da stress (dati basati su sondaggio, focus gruppi e interviste da 398 genitori). (Sprang G 2013) . Ansia, depressione, letargia, interazione sociale compromessa e appetito ridotto erano manifestazioni comunemente riportate. Gli effetti fisiopatologici riscontrati rappresentavano una spia di un sistema immunitario indebolito o compromesso che andava obbligatoriamente approfondito (Park I 2020)

2.4 Vantaggi e limiti dei questionari online

Psicologi del *Medical College di Bettiah* (India) hanno intervistato **121** bambini e adolescenti insieme ai loro genitori per definire il disagio psicologico provato durante il periodo di quarantena. Le loro affermazioni sono state confrontate con quelle di un gruppo analogo che non aveva affrontato la quarantena. I bambini e gli adolescenti in quarantena riferiscono un maggiore disagio psicologico rispetto ai bambini e agli adolescenti non in quarantena ($p < 0,001$). Ansia (68,59%), impotenza (66,11%) e paura (61,98%) sono stati i sentimenti più comuni vissuti durante la "quarantena". Il lavoro è interessante perché identifica un importante errore metodologico intrinseco in tutte le ricerche analoghe: il differente contesto ambientale in cui si realizza la "quarantena". Se pensiamo all'Italia dove la "quarantena" è dipesa dai metri quadri, da balconi e terrazze, dai computer disponibili per le lezioni dei figli, dagli abbonamenti streaming e dalla capacità di tenere il frigo pieno pur non lavorando. Ingannare il tempo a far torte è lusso non per tutti... La evidente diversità dei contesti familiari in cui si è svolto il lockdown solleva una serie di dubbi metodologici circa la reale veridicità di queste interviste e/o questionari somministrati.

Dall'analisi dei questionari emerge inoltre che l'intrattenimento mediatico televisivo è stato ampiamente preferito dai genitori piuttosto che assumere il ruolo di "storyteller" utilizzando il racconto come mezzo per alleviare l'angoscia latente dei loro figli e rispondere alle loro preoccupazioni riguardo alla condizione negativa che stavano vivendo.

Raccontare o leggere una storia è economico, piacevole, inclusivo, può essere utilizzato in qualsiasi ambiente senza attrezzature speciali tranne l'immaginazione. Inoltre, genera catarsi, con conseguente riduzione dell'ansia, miglior comfort, autostima, aiutando così i bambini ad affrontare senza paura le avversità e migliorare la comunicazione dei sentimenti.

A Tale riguardo la *FIMP* e il *Dipartimento di Psicoanalisi della coppia e della famiglia* di Napoli stanno conducendo una ricerca (*Analysis of discomforts suffered an court of children during COVID-Panedmia through the fairy tale strument*) finalizzata a costruire e validare strumenti interattivi in grado di intervenire sui disagi indotti dalla pandemia. L'obiettivo finale è quello di aumentare la resilienza del bambino esposto alla pandemia cioè creare le condizioni di un adattamento nonostante circostanze difficili o minacciose. La *resilienza del bambino* si basa sui requisiti personali che aiutano il bambino gestire tutto, dalle piccole delusioni ai grandi traumi della vita, queste caratteristiche individuali dovrebbero essere alimentate e favorite da programmi personalizzati. Se adeguatamente supportati da operatori sanitari, famiglie e altre istituzioni sociali, incluso l'ambiente scolastico, i bambini e gli adolescenti possono superare adeguatamente una condizione di angoscia e stabilizzare il bambino in modo prospettico emotivamente e fisiologicamente. (Pettoello-Mantovani M 2019)

2.5 Conclusioni

Le misure suggerite dai pediatri cinesi ai genitori e ai familiari, auspicavano un aumento della comunicazione con i bambini per affrontare le loro paure e preoccupazioni, l'invito a giocare a inventare situazioni collaborative per alleviare la solitudine, incoraggiare tutti quei momenti che promuovono l'attività fisica e in particolare la musicoterapia sotto forma di canto per ridurre la preoccupazione, paura e stress che il bambino può provare. Inoltre, i genitori dovrebbero prestare

attenzione alle difficoltà dell'addormentamento e alla qualità del sonno e alla frequenza degli incubi, prevenire la tendenza ai continui sonnellini durante il giorno fino ad un comportamento pre-letargico. Compito del pediatra suggerire metodi per una gestione fisiologica del sonno, aiutare a modellare un atteggiamento psicologico positivo per ridurre lo stress e deviare l'attenzione verso direzioni più produttive e positive.

-Jiao WY et al. Behavioral and Emotional Disorders in Children during the COVID-19 Epidemic. *J Pediatr.* 2020;221:264-266.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2020.03.013

-Petito A et al. The burden of depression in adolescents and the importance of early recognition. *J Pediatr.* 2020;218:265–267.e1

-Klein T.P et al Young children's responses to September 11th: the New York City experience. *Infant Ment Health J.* 2009;30:1–22

-Park I et al. The moderating effect of sleep disturbance on the association of stress with impulsivity and depressed mood. *Psychiatry Investig.* 2020 doi: 10.30773/pi.2019.0181.

-Han J.W et al. Effects of parenting stress and controlling parenting attitudes on problem behaviors of preschool children: latent growth model analysis. *J Korean Acad Nurs.* 2018;48:109–121

-Pettoello-Mantovani M. et al. Fostering resilience in children: the essential role of healthcare professionals and families. *J Pediatr.* 2019;205:298–299.e1

-Saurabh K et al. Compliance and Psychological Impact of Quarantine in Children and Adolescents due to Covid-19 Pandemic. *Indian J Pediatr.* 2020;87(7):532-536. doi:10.1007/s12098-020-03347-3

Sprang G, Silman M. Posttraumatic stress disorder in parents and youth after health-related disasters. *Disaster Med Public Health Prep.* 2013;7(1):105-110. doi:10.1017/dmp.2013.22

3. To breastfeed or not to breastfeed?

Allattare o non allattare? È quello che si sono domandati i pediatri brasiliani dopo aver verificato in una meta analisi che comprendeva 24 gestanti COVID-19 positive l'assenza del coronavirus nel latte materno (Martins-Filho PR 2020).

-Martins-Filho PR et al.. To breastfeed or not to breastfeed? Lack of evidence on the presence of SARS-CoV-2 in breastmilk of pregnant women with COVID-19. *Rev Panam Salud Publica.* 2020;44:e59. Published 2020 Apr 27. doi:10.26633/RPSP.2020.59

3.1 Il problema

Nel ambito della fisiopatologia della riproduzione e dell'accrescimento è di fondamentale importanza stabilire la possibilità di una *trasmissione virale* da madri infette a neonati attraverso l'allattamento al seno o mediante il consumo di latte umano. L'allattamento al seno offre indubbi benefici sia al bambino che alla madre, è ben supportato dalle politiche sanitarie, fornisce nutrienti essenziali e contribuisce alla maturazione del sistema immunitario del bambino, indispensabile per combattere e prevenire le infezioni. Inoltre, è universalmente condiviso il principio che le madri che allattano hanno un rischio ridotto di diabete mellito, ipertensione e cancro al seno.

Ad oggi è disponibile una letteratura limitata relativa alla trasmissione verticale di qualsiasi coronavirus umano, incluso il COVID-19, attraverso il latte umano e / o l'allattamento al seno. Per rispondere alla domanda *SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence?* una ricerca bibliografica ha selezionato **13** studi (fino al 17 aprile 2020) che hanno ricercato la presenza del virus nel latte di donne Covid-positive. Un solo studio (una pre stampa non sottoposta a revisione paritaria) riferiva la presenza del Sars.cov-2 in un campione di latte e un altro studio ha dimostrato la presenza nel latte di *IgG specifiche anti COVID*. È interessante notare che oltre a utilizzare database scientifici standard (ad es. PubMed), è stata utilizzata, oltre ad una ricerca generale su Google, una analisi di *server prestampati* per identificare i rapporti che non erano stati ancora pubblicati su riviste specializzate (vale a dire la "letteratura grigia"), praticamente qualsiasi ricerca in cui il latte umano è stato raccolto e testato per la ricerca di coronavirus è stata inclusa e valutata (Lackey KA 2020).

La *Società Italiana di Neonatologia (SIN)* e l'*Unione Europea del Neonato e del Perinatale Società (UENPS)* hanno delineato delle *linee guida* per l'allattamento al seno, prudentemente definite "provvisorie". Se una madre precedentemente identificata come COVID-19 positiva o in

osservazione per sospetto COVID-19 è *asintomatica o paucisintomatica* al momento del parto, si consiglia l'allattamento diretto al seno, nel rispetto di rigorose misure di sicurezza. Al contrario, quando una madre con COVID-19 non è in condizioni di prendersi cura del neonato, questo verrà preso in cura separatamente e nutrito con latte materno "fresco", non pastorizzato in quanto si ritiene che il latte umano non sia un veicolo per COVID-19 (Davanzo R 2020)

-Lackey KA et al., SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence? [published online ahead of print, 2020 May 30]. *Matern Child Nutr.* 2020;e13032.

-Davanzo R 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 [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Matern Child Nutr.* 2020;e13010

3.2 Un vantaggio rischioso

Se sia opportuno che una madre COVID positiva allatti al seno è un interrogativo che il *Departamento de Ginecología y Obstetricia* dell'Università di Málaga ha affrontato basandosi su una metanalisi che ha utilizzato Medline, Web of Science, Scopus, BVS e Cuiden in cui la qualità metodologica degli articoli è stata valutata utilizzando la *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Sono stati selezionati 14 documenti, di cui 9 studi empirici osservazionali, la maggior parte condotti in Cina, Italia, Stati Uniti e Australia. Sono state valutate un totale di 114 madri COVID positive ed i loro rispettivi neonati. I risultati, per quanto riguardava l'assenza del virus nel latte, non si discostavano dallo "studio Lackey" tuttavia un risultato intrigante era dato in molti casi dalla presenza di anticorpi anti coronavirus (IgA, IgG) nel latte materno che potevano rappresentare un elemento di protezione.

Un caso intrigante è segnalato da Yunzhu Dong del *Beijing Institute of Biotechnology* di Beijing. Una puerpera COVID positiva (presenza di SARS-CoV-2 nei tamponi orofaringei) presentava IgG e IgA nel latte materno. Il suo bambino negativo per SARS-CoV-2 alla nascita presentava livelli elevati di IgG sieriche che rapidamente decadevano nei giorni successivi supportando ulteriormente l'idea che l'allattamento al seno potrebbe costituire un potenziale beneficio per il neonato. (Dong Y 2020).

Per questi motivi l'allattamento al seno nelle donne Covid-positive è stato fortemente raccomandato, a condizione che lo consentano la salute della madre e del neonato e nel pieno rispetto delle misure di sicurezza previste dal *Disease Prevention Control Center di Atlanta*.

In conclusione i risultati della metanalisi suggeriscono che l'allattamento al seno può essere praticato dopo che è stato completato un periodo di isolamento, eseguendo un rigido monitoraggio dell'evoluzione dell'infezione. (Fernández-Carrasco FJ 2020).

Inoltre il latte materno può essere conservato non pastorizzato a + 4 °C. Per quanto riguarda la conservazione, l'OMS raccomanda alle madri con sospetto o confermato COVID -19 di utilizzare le stesse precauzioni indicate al momento dell'allattamento: igiene delle mani, indossare una maschera, disinfettare le superfici di contatto. In particolare, il contenitore che ha ricevuto il latte umano deve avere la parte esterna accuratamente sanificata, osservando le procedure di sicurezza prima di essere conservate nelle banche del latte, nei reparti postpartum.

-Fernández-Carrasco FJ et al. Infección por coronavirus Covid-19 y lactancia materna: una revisión exploratoria [Coronavirus Covid-19 infection and breastfeeding: an exploratory review]. *Rev Esp Salud Publica.* 2020;94:e202005055. Published 2020 May 27

-Dong Y et al. Antibodies in the breast milk of a maternal woman with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1467-1469.

3.3 L' allattamento secondo il *Disease Prevention Control Center*

Durante le diverse fasi dell'allattamento devono essere adottate misure di sicurezza adeguate per prevenire una possibile trasmissione virale. Ad esempio: evitare di baciare il neonato, proteggerlo da eventuali colpi di tosse provocati da "adulti" presenti e non a distanza di sicurezza, indossare

una mascherina chirurgica durante tutto l'allattamento , pulire le mani prima di allattare e sospendere (evitare) le visite di estranei. Inoltre, quando il neonato si trova durante il periodo puerperale con la madre malata infetta, deve rimanere ad una distanza di almeno 2 metri dalla madre, con l'interposizione di una barriera fisica (una tenda). L'OMS insiste sulla necessità di sanificare tutte le superfici con cui la madre ha avuto contatti. Per ridurre al minimo il rischio di *trasmissione neonatale*, la madre deve essere isolata in via precauzionale dal neonato fino a quando non è non è più considerata "infettiva, il che richiede non meno di due settimane dopo la dimissione dall'ospedale (Lang GJ 2020).

Katheleen Marinelli e Robert Lawrence neonatologi del *Department of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine* sostengono una rigida "politica della prudenza" e vedono nella contaminazione delle superfici una potenziale rischio di infezioni, sottolineano inoltre come non sia disponibile alcuna guida condivisa per la disinfezione delle superfici esterne dei contenitori di latte prodotto durante la pandemia e tale riguardo propongono l'utilizzo di una serie di agenti viricidi (in gran parte già in uso negli ospedali) o disinfettanti a base di ipoclorito di sodio per eliminare il virus dalla superficie di questi contenitori ed invitano le *banche del latte/ associazioni delle banche del latte* ad adottare queste precauzioni, fino a quando perdureranno i rischi di un contagio. Concordano tuttavia che le madri, comprese quelle infette , dovrebbero essere fortemente incoraggiate, e supportate nell'allattamento dei loro neonati per i primi 6 mesi di vita, e quindi a continuare con alimenti complementari appropriati per 2 anni successivi periodo in cui l'acquisizione di una protezione immunitaria è fondamentale. (Marinelli KA 2020) .

Due pediatri dell'Università di San Diego, *Lisa Stellwagen e Christina Chambers* hanno in un editoriale, sommessamente polemico, chiesto la ritrattazione dell'articolo di *Marinelli & Lawrence* ritenendo eccessive molte delle precauzioni sollecitate (sostanze chimiche viricide, congelamento del latte , pastorizzazione) che ritengono potrebbero avere "conseguenze non intenzionali" ed essere in conflitto con le attuali raccomandazioni sulle misure di sicurezza relative al trattamento ed alla conservazione del latte umano. Le misure proposte definite "draconiane" e peraltro non supportate da alcuna verifica sperimentale, potrebbero avere conseguenze indesiderate e imprevedibili. Invece ribadiscono la necessità di definire *linee guida condivise* dalla rete ospedaliera anti-covid ed in particolare alle madri COVID positive e che in ospedale devono essere fornite informazioni da personale qualificato (Stellwagen L 2020).

La *Società Brasiliana di Pediatria* ha dichiarato di essere favorevole all'allattamento al seno nelle madri con COVIDpositive ed identifica nel *logopedista* un attore strategico nella formazione all'allattamento in condizioni di sicurezza (Miranda VSG 2020), Questo dovrà essere aggiornato e conoscere le raccomandazioni delle principali organizzazioni internazionali, ed interagire con l'odontoiatra in quanto un'adeguato allattamento al seno stimola nel neonato una crescita ed uno sviluppo craniofaciale armonioso. La mancanza di conoscenza dei meccanismi di trasmissione e dei potenziali rischi per la madre e il neonato, anche se non è stata dimostrata la trasmissione verticale del virus, ha portato all'abbandono di pratiche come il contatto "pelle a pelle" e l'inizio precoce dell'allattamento al seno, che offrono grandi benefici per la salute materna e infantile. *Asociación Española de Promoción y Apoyo a la Lactancia Materna* (AELEMA) di Madrid ha ribadito in un accorato lavoro la necessità di *recuperar las buenas prácticas* (Lalaguna Mallada P 2020)

-Lang GJ et al .SARS-CoV-2-infected women breastfeed after viral clearance?. J Zhejiang Univ Sci B. 2020;21(5):405-407.

-Marinelli KA et al. Safe Handling of Containers of Expressed Human Milk in all Settings During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. J Hum Lact. 2020;890334420919083.

-Stellwagen L, Chambers C. Response to: Safe Handling of Containers of Expressed Human Milk in all Settings During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic (Marinelli and Lawrence, 2020) [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. J Hum Lact. 2020;890334420923364.

-Miranda VSG et al. *Speech therapy, breastfeeding and COVID-19: information to speech therapist*. *Fonoaudiologia, amamentação e COVID-19: informações aos fonoaudiólogos*. *Codas*. 2020;32(3):e20200124.

Lalaguna Mallada P et al. *Impacto de la pandemia de Covid-19 en la lactancia y cuidados al nacimiento. Importancia de recuperar las buenas prácticas [The impact of Covid-19 pandemic on breastfeeding and birth care. The importance of recovering good practices.]*. *Rev Esp Salud Publica*. 2020;94:e202007083. Published 2020 Jul 9.

3.4 A proposito della pastorizzazione del latte

L'effetto termico della pastorizzazione sui virus eventualmente presenti nel latte umano deve ancora essere rigorosamente definita. Attualmente si stima che una pastorizzazione del latte materno a **56° C** per **30 minuti** sia sufficiente a ridurre il rischio di trasmissione virale.

Una meta analisi del *Department of Nutritional Sciences*, dell'Università di Toronto analizza e valuta l'efficacia delle comuni tecniche di pastorizzazione sui virus nel latte materno e non. Utilizzando come database *MEDLINE*, *Embase*, *Web of Science* sono stati analizzati i lavori (pubblicati fino al 20 aprile 2020) che valutano l'efficacia della pastorizzazione sulla carica virale. Dalla meta-analisi sono state escluse le recensioni, così come gli studi privi di misurazioni quantitative o quelli che valutano la tecnologia pastorizzazione in se . Complessivamente sono stati analizzati **109** studi e valutati **65.131** parametri. Conclusioni: la pastorizzazione del latte materno ad una temperatura compresa tra i **56°C-63°C** è efficace nel ridurre il virus rilevabile. E' interessante ricordare che nei terreni di coltura in vitro o nel plasma, i coronavirus (ad es. SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV) sono altamente sensibili a temperature **≥56°C**. I parametri di pastorizzazione analizzati erano comuni per tutti i virus studiati (tranne per i parvovirus). In conclusione la pastorizzazione a **62,5 ° C** è generalmente sufficiente per ridurre la carica virale (Pitino Ma 2020)

-Pitino MA et al. *The impact of thermal pasteurization on viral load and detectable live viruses in human milk and other matrices: A rapid review [published online ahead of print, 2020 Jul 10]*. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020;10.1139/apnm-2020-0388.

3.6 Monitoraggio della produzione del latte in time-lapse

Lancet riporta un interessante lavoro del *Institute of Molecular Virology*, dell'Università di Ulm in cui è stata analizzata la produzione di latte contemporaneamente e in "time-lapse" in due madri *covid positive*. Entrambe informate dello studio, hanno dato il loro consenso informato. Il comitato etico dell'Università di Ulm ha rinunciato all'approvazione etica per questo caso di studio e tutti i campioni sono stati resi anonimi (*Groß R 2020*).

Dopo una accurata disinfezione del capezzolo, il latte è stato aspirato (da seno destro e sinistro) e conservato in contenitori sterili a 4 °C, una ulteriore aliquota stoccata a -20° (da utilizzare per ulteriori analisi).

Le *cariche virali* venivano definite utilizzando *RT-qPCR* per SARS-CoV-2 *N* e *ORF1b-nsp144* sia nel latte intero che in quello scremato (ottenuto dopo la rimozione della frazione lipidica).

Le figure allegate riassumono il disegno sperimentale e i risultati.

Madre 1: Dopo il parto, la "Madre 1" ha sviluppato lievi sintomi da COVID-19 e positivizzata per SARS-CoV-2. Dopo il ricovero e il parto i quattro campioni di latte analizzati sono risultati negativi per la presenza del virus. In seguito nonostante il di stanziamiento il *neonato1* ha presentato un tampone positivo ed una lieve sintomatologia che migliorava nei giorni successivi.

Madre 2 : La "madre 2" veniva ricoverata nello stesso ospedale e nella stessa stanza della "madre 1" e del *neonato 1*. Dopo il parto la "madre 2" e il *neonato 2* sono stati riportati nella stessa stanza della "madre 1" e del *neonato 1* ed hanno coabitato fino a quando la "madre 1" ha effettuato il test positivo per SARS-CoV-2 . La "madre 2" e il *neonato 2* sono stati dimessi in quarta giornata . Poco dopo La "madre 2" ha sviluppato lievi sintomi da COVID-19, ha iniziato a indossare una maschera chirurgica in ogni momento della giornata. La "madre 2" è risultata

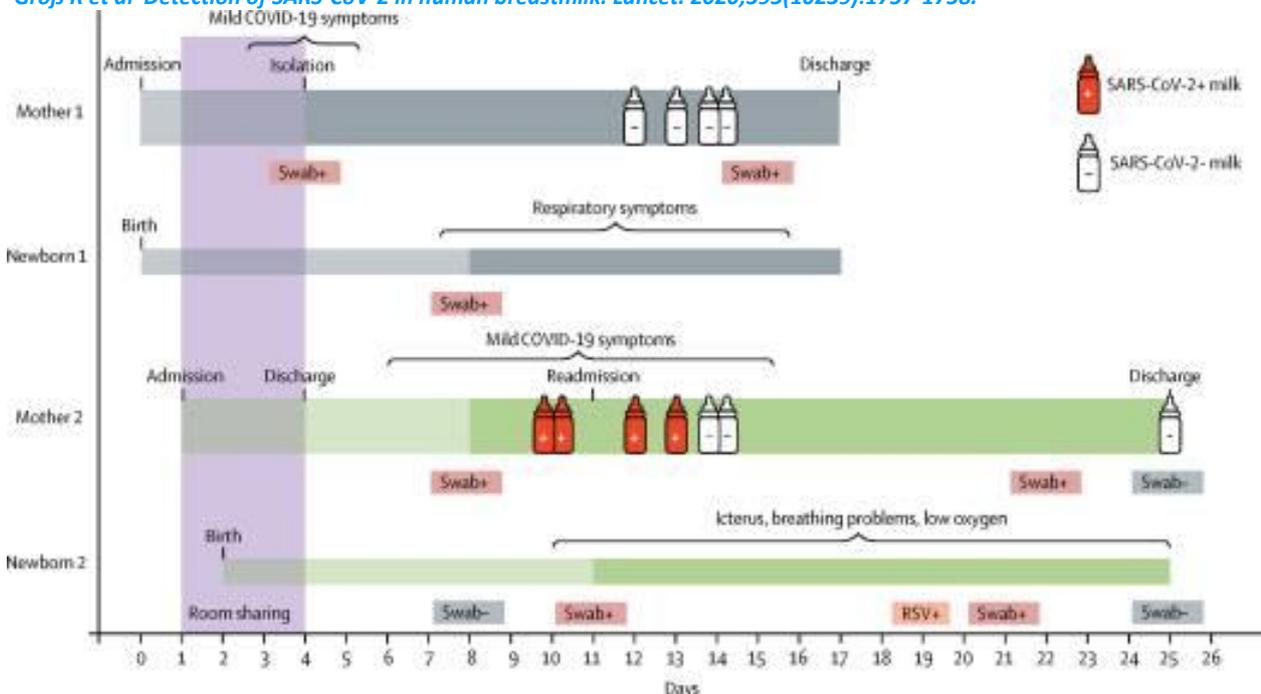
positiva per SARS-CoV-2 in ottava giornata. Dopo tre 3 giorni anche il “neonato2” risultava positivo per SARS-CoV-2 e veniva nuovamente ricoverato a causa di ittero neonatale e gravi problemi respiratori. Il *neonato2* veniva sottoposto a terapia ultravioletta e ad un specifico trattamento di ventilazione. Il *neonato 2* è risultato positivo per SARS-CoV-2 in momenti successivi.

L' RNA SARS-CoV-2 è stato rilevato nel Latte nei giorni 10 12 e 13.

I valori Ct per SARS-CoV-2 N hanno raggiunto il picco a 29.8 (nel latte intero) e 30.4 nel latte scremato, corrispondenti rispettivamente, a $1 \cdot 32 \times 10^5$ copie per ml e $9 \cdot 48 \times 10^4$ copie per ml (media di entrambi i isolamenti).

Poiché i componenti del latte potrebbero influenzare l'isolamento e la quantificazione dell'RNA, sono stati determinati i tassi di recupero dell'RNA virale nel latte addizionati con diluizioni seriali di uno stock di SARS-CoV-2. È stato osservato che fino all'89,5% ha ridotto il tasso di recupero nel latte intero e il 51,5% nel latte scremato suggerendo che le effettive cariche virali nel latte intero di Madre 2 potrebbero essere persino superiori a quelle rilevate

-Groß R et al *Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. Lancet. 2020;395(10239):1757-1758.*



Rilevazione di SARS-CoV-2 nel latte materno da una madre infetta

L'RNA SARS-CoV-2 è stato isolato dal latte materno intero e scremato ottenuto in diversi punti temporali e analizzato da RT-qPCR, utilizzando set di primer destinati ai geni SARS-CoV-2 N e ORF1b. Campioni e standard di RNA virale sono stati eseguiti in duplicato e l'isolamento e RT-qPCR sono stati ripetuti in due saggi indipendenti. L'RNA nel latte materno della madre 2 il giorno 25 è stato isolato una sola volta e analizzato solo da RT-qPCR per SARS-CoV-2 N. I simboli al basale indicano assenza di amplificazione (o $Ct > 36 \cdot 5$ e nessuna amplificazione in un replicato). La linea tratteggiata blu indica la soglia di quantificazione per N (160 copie per reazione; $Ct 34 \cdot 2$) e la linea tratteggiata rossa per ORF1b (32 copie per reazione; $Ct 35 \cdot 9$). I valori al di sotto di queste righe ma al di sopra della linea di base indicano l'amplificazione in entrambi i replicati, ma nessuna quantificazione affidabile. I valori mostrati rappresentano la media (SD) dei duplicati. SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2. Ct = soglia del ciclo.

-Groß R et al *Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. Lancet. 2020;395(10239):1757-1758.*

4- Agosto 2020. COVID-19 nei bambini: approccio clinico e gestione

Il Dipartimento di Pediatria della *All India Institute of Medical Sciences* di nuova Delhi ritiene che l'infezione da COVID-19. Dovrebbe essere sospettata in tutti i *bambini sintomatici* che hanno intrapreso viaggi internazionali negli ultimi 14 giorni, nei bambini ospedalizzati con gravi malattie respiratorie acute e in quelli che hanno avuto contatti diretti con asintomatici e ad alto rischio che hanno interagito con casi confermati. I sintomi clinici sono *simili a qualsiasi infezione virale respiratoria acuta* con sintomi nasali meno pronunciati. La malattia **sembra essere** più lieve nei bambini, ma negli ultimi giorni la situazione **sembra cambiare** anche se non ci sono "dati ufficiali". I neonati e i bambini piccoli presentano una sintomatologia relativamente più grave rispetto ai bambini più grandi. Tuttavia il *tasso di mortalità* nei bambini è basso. La diagnosi può e deve essere confermata con RT-PCR su campione respiratorio (comunemente tampone nasofaringeo e orofaringeo). Si stanno compiendo rapidi progressi nello sviluppo di *test diagnostici rapidi*, che aiuteranno ad aumentare la capacità predittiva dei test e in particolare, a ridurre il tempo per ottenere i risultati dei test. La gestione clinica si basa principalmente su cure di supporto. Nella *polmonite grave e nei bambini in condizioni critiche*, deve essere preso in considerazione il trial con *idrossiclorochina o lopinavir / ritonavir*. Secondo la politica attuale, anche i bambini con malattia lieve devono essere ricoverati in ospedale; se ciò non è possibile, questi bambini possono essere gestiti in modo ambulatoriale con un *rigoroso isolamento domiciliare*. Polmonite, malattie gravi e malattie critiche richiedono una gestione aggressiva per il danno polmonare acuto e lo shock e / o la disfunzione multiorgano, se presente. Un'intubazione precoce è preferibile alla ventilazione non invasiva o all'ossigeno con cannula nasale riscaldata, umidificata e ad alto flusso, poiché questi possono generare aerosol aumentando il rischio di infezione nel personale sanitario. Per prevenire la diffusione dell'infezione dopo la dimissione, può essere consigliato l'isolamento domiciliare per 1-2 settimane. Ad oggi (30 agosto 2020), *nessun vaccino o agente chemioterapico specifico* è stato approvato per i bambini. Può essere consigliato l'isolamento domiciliare per 1-2 settimane.

[Sankar J, Dhochak N, Kabra SK, Lodha R. COVID-19 in Children: Clinical Approach and management. Indian J Pediatr. 2020;87\(6\):433-442. doi:10.1007/s12098-020-03292-1](#)

1.1 Da PUBMED: luglio-agosto

I lavori dei mesi di luglio agosto sono ben rappresentati dal lavoro di Petter Brodin *Why is COVID-19 so mild in children?* del *Science for Life Laboratory, del Karolinska Institutet* Fondamentalmente viene ribadito che:

- Neonati, bambini asintomatici e casi normali di imaging del torace sono sovrapponibili.
- I bambini che iniziano con sintomi gastrointestinali possono progredire in condizioni gravi e neonati le cui madri sono infette da COVID-19 potrebbero avere gravi complicazioni.
- I dati dei test di laboratorio hanno mostrato che la percentuale di *neutrofili* e il livello di LDH è maggiore, mentre il numero di cellule T CD4 + e CD8 + è diminuito nei casi di COVID-19 dei bambini.
- La chiusura anticipata delle scuole e degli asili nido ha portato a un'esposizione meno frequente e, quindi, a un tasso di infezione inferiore nei bambini.

-L'espressione del recettore bersaglio primario per SARS-CoV-2, cioè l'enzima di conversione dell'angiotensina-2 (ACE-2), *diminuisce con l'età*.

-L'ACE-2 ha effetti protettivi polmonari limitando la perdita capillare polmonare mediata dall'angiotensina-2 e l'infiammazione.

-I bambini hanno una forte risposta immunitaria innata a causa dell'immunità "addestrata" (secondaria a vaccini vivi e frequenti infezioni virali), che porta probabilmente a un controllo precoce dell'infezione nel sito di ingresso.

-I pazienti adulti mostrano un'immunità adattativa soppressa e una risposta immunitaria innata iperattiva disfunzionale nelle infezioni gravi, che non si osserva nei bambini.

-I bambini presentano una eccellente capacità di rigenerazione dell'epitelio alveolare che può contribuire al recupero precoce da COVID-19.

-I bambini, meno frequentemente, hanno fattori di rischio come comorbilità, fumo e obesità.

-Neonati e bambini con malattie preesistenti potrebbero essere gruppi ad alto rischio e necessitano di un attento monitoraggio.

-Le caratteristiche cliniche del COVID-19 nei bambini includono febbre e tosse, anche se una grande percentuale di bambini infetti sembra essere asintomatica ma può contribuire attivamente alla trasmissione.

-Il dipartimento di Pediatria dell' *Ospedale Kanchi Kamakoti Childs Trust, Chennai, India* e gli immunologi del *Bristol Royal Hospital for Children*, hanno messo a punto un algoritmo per gestire bambini COVID-19 immunosoppressi che sembrano presentare un'infezione grave la vita, capace di valutare il potenziale uso di trattamenti antivirali e immunomodulatori.

-Brodin P *Why is COVID-19 so mild in children?*. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1082-1083. doi:10.1111/apa.15271

-Balasubramanian S, Rao NM, Goenka A, Roderick M, Ramanan AV. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children*

- *What We Know So Far and What We Do Not.* *Indian Pediatr.* 2020;57(5):435-442. doi:10.1007/s13312-020-1819-5 -She J, Liu L, Liu W. *COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children.* *J Med Virol.* 2020;92(7):747-754. doi:10.1002/jmv.25807

-Zhou MY, Xie XL, Peng YG, et al. *From SARS to COVID-19: What we have learned about children infected with COVID-19.* *Int J Infect Dis.* 2020;96:710-714. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.090

-Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. *Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults?*. *Indian J Pediatr.* 2020;87(7):537-546. doi:10.1007/s12098-020-03322-y

1.2 Diagnosi, trattamento e prevenzione aggiornati del COVID-19 nei bambini: linee guida degli esperti pediatri cinesi

All'inizio di febbraio 2020, un comitato di oltre 30 esperti cinesi di 11 organizzazioni accademiche mediche nazionali hanno formulato la prima edizione della dichiarazione di consenso sulla diagnosi, il trattamento e la prevenzione della malattia da COVID-19) in bambini. Con le esperienze accumulate nella diagnosi e nel trattamento del COVID-19 nei bambini, queste linee guida sono state aggiornate. Nell'attuale versione in inglese i criteri di diagnosi e trattamento sono stati ottimizzati e viene evidenziata l'identificazione precoce dei casi gravi e critici. Sono stati riassunti gli indicatori di allerta precoce per i casi pediatrici gravi. Un *documento prezioso* per una migliore prevenzione, diagnosi e trattamento del COVID-19 nei bambini di tutto il mondo.

5-I bambini non sono i super diffusori COVID-19: è ora di tornare a scuola

Il punto di vista di Alasdair Munro e Saul Faust.

Facoltà di Medicina dell'università di Southampton , Hampshire , Regno Unito

5.1 Molte domande senza risposta

Sin dalle prime segnalazioni di infezioni da SARS-CoV-2 in Cina, medici, genitori e decisori politici sono stati consapevoli che COVID-19 *"non è solo un altro virus respiratorio"* dei bambini. E' stata subito evidente la discrepanza nel tasso di casi e nella prognosi tra bambini piccoli e adulti anziani che ha colto tutti di sorpresa e per i quali i meccanismi responsabili fino ad oggi sono ancora sconosciuti (vedi sezioni precedenti) .

Le osservazioni epidemiologiche di COVID-19 tra i bambini cinesi, eseguite attraverso i test di comunità, hanno evidenziato un numero significativo di bambini senza sintomi o subclinici.

Sono in molti a domandarsi se i bambini non stanno diventando infetti e / o infettivi, o il COVID-19 nei bambini di solito sia una malattia delle vie respiratorie superiori così benigna da non causare causa nemmeno nei neonati o per bambini immunosoppressi il bisogno di ricovero in ospedale? ed ancora, se i bambini sono infetti, si contagiano l'un l'altro e/ o gli adulti? In caso affermativo, per quanto tempo?

La presenza in una comunità di bambini asintomatici, ma potenzialmente infettivi è un dato essenziale per una corretta prevenzione.

Se, come per l'influenza, i bambini sono i principali driver della trasmissione domestica di SARS-CoV-2, una "diffusione silenziosa" da parte di bambini, che non sono stati "segnalati" per la loro infezione, potrebbe costituire un serio fattore di trasmissione della comunità.

In base a questa presunzione, ma senza prove, le chiusure scolastiche sono state attuate quasi dovunque nel mondo per cercare di fermare la potenziale diffusione della malattia nonostante i primi modelli epidemiologici suggerivano un impatto minore rispetto alla maggior parte dei differenti interventi non farmacologici (Eubank 2020)

5.2 Il tracciamento della pandemia nei bambini nei vari paesi

I primi dati di tracciamento dei contatti da Shenzhen, Cina, sembravano confermare un ruolo per i bambini nella trasmissione del virus. Sebbene apparentemente si presentino con una malattia più benigna o anche senza sintomi, manifestazioni cliniche sospette sono state riscontrate e segnalate sporadicamente nei bambini e negli adulti nelle singole famiglie.

Tuttavia, il sospetto del contagio si è successivamente arricchito di nuovi elementi e ulteriormente complicato. Alcune nazioni (Corea, Islanda) attraverso i test di comunità diffusi, hanno riscontrato che i bambini positivi erano significativamente sottorappresentati. Successivamente, i primi dati (prestampati) dalla città di Vo, (Italia), riportavano risultati simili (La vezzo E 2020) . I dati del tracciamento dei contatti in Giappone hanno dimostrato nei bambini tassi contagio inferiori (Mizunoto K 2020). I dati (prestampati) dalla provincia di Guangzhou in Cina hanno anche dimostrato un tasso di attacchi molto più basso per i bambini rispetto ai loro omologhi adulti (OR 0,23 rispetto agli adulti > 60 anni) (Jing QL 2020).

Complessivamente stavano e stanno emergendo evidenze che i bambini abbiano una probabilità significativamente inferiore di contrarre l'infezione rispetto agli adulti. E' ipotizzabile che i bambini presentino un'infezione "banale" delle vie respiratorie superiori, con una dispersione virale minima, o in uno scenario (meno probabile) di presentare pochi sintomi nonostante una significativa dispersione virale.

5.3 I bambini sono superinfusori ?

Un'altra domanda, senza risposta, è la capacità dei bambini infetti di diffondere SARS-CoV-2. Una raccolta di esperienze di gruppi familiari internazionali ha rilevato che i bambini sospettati non erano probabilmente gli “infusori familiari” essendo responsabili forse solo del 10% dei contagi nei gruppi analizzati (Zhu Y 2020).

I dati di Guangzhou hanno allontanato ulteriormente il sospetto con un numero ancora più basso (5%) di “bambini sospetti infusori familiari”. Esempio è l'analisi di un cluster nelle Alpi francesi che includeva un bambino COVID-19 che non è riuscito a trasmetterlo a nessun'altra persona, nonostante l'esposizione a più di cento bambini in diverse scuole e nell'ambiente confinato di una stazione sciistica (Danis K 2020). In uno studio condotto in un comprensorio scolastico del New South Wales, (Australia), una percentuale di 863 contatti stretti di 9 bambini e 9 insegnanti è stata monitorata attraverso una analisi serrata della sierconversione come indicatore di esposizione recente. (CDC)

5.4 I bambini possono infettare gli insegnanti ?

Non è stata trovata, ad oggi, in letteratura alcuna segnalazione e dimostrazione di bambini che hanno infettato gli insegnanti.

5.5 Significatività dei test di siero-sorveglianza.

Finché non saranno disponibili dati di sorveglianza sierologica di alta affidabilità, non sarà possibile rispondere con certezza alle domande su riportate. È possibile che errori nella selezione della popolazione per il test o falsi negativi nei tamponi dovuti a difficoltà di campionamento nei bambini contribuiscano ai risultati esistenti. La siero-sorveglianza non è ancora un indicatore reale nonostante gli studi in corso (<https://whatsthestory.web.ox.ac.uk/>) a causa della logistica del prelievo di sangue di massa nei bambini e dei problemi globali come il controllo di qualità dei test anticorpali su larga scala.

5.6 La scommessa della vigile attesa

Nel frattempo, le scuole rimangono chiuse o riaprono con modalità diverse, (originali, rigorose, permissive etc) ma tutte con modalità paradossalmente antitetiche.

I responsabili (?) politici di tutto il mondo stanno alla finestra, in vigile attesa, valutando le loro opzioni man mano che i numeri dei contagi e la mortalità inizieranno a stabilizzarsi e/o diminuire.

5.7 Un problema sommerso: le comorbidità

Finora ci sono state pochissime evidenze sugli effetti del COVID-19 in bambini che presentano comorbidità. Ciò contrasta in modo significativo con la malattia COVID-19 negli adulti. Tutti e tre i bambini che hanno richiesto l'intubazione, in un ampio studio di coorte cinese, avevano comorbidità (tra cui leucemia, idronefrosi e intussuscezione) (Lu X 2020), ma non è chiaro se COVID-19 fosse la causa della necessità di cure intensive. Dati limitati su bambini dopo trapianto di fegato (D'Antiga L 2020) o con malattia infiammatoria intestinale da immunosoppressione (Balduzzi 2020), sono considerati “rassicuranti” ai fini di un possibile contagio .

Sono disponibili dati limitati dal CDC (USA) su bambini con comorbidità; tuttavia, è stato riscontrato che il 23% dei casi confermati presentava una condizione di comorbidità (più comunemente respiratoria) e il 77% dei pazienti con stato di ospedalizzazione noto (n = 37) aveva una comorbidità (inclusi tutti e sei i casi ammessi in PICU) (Bialek S 2019) .

Nonostante questi dati siano per lo più definiti “rassicuranti” la maggior parte degli interventi di salute pubblica ha formalizzato che i bambini con comorbidità (disfunzione immunitaria primaria o secondaria o malattie respiratorie / cardiache) fossero maggiormente a rischio, e nel Regno

Unito questo ha portato a consigliare per questi bambini una rigida protezione , come per adulti noti per essere soggetti a rischio.

5.9 Conclusioni...

Al momento (15 settembre) i bambini non sembrano essere dei super diffusori. Purtroppo i dati di siero-sorveglianza che potrebbero essere dirimenti non saranno disponibili, per confermare o smentire questa affermazione, prima delle decisioni politiche urgenti che si stanno prendendo in queste ore e nelle prossime settimane: come e quando riaprire le scuole.

Le politiche per gli interventi non farmacologici che coinvolgono i bambini, attualmente vengono decise sulla base del rapporto rischio-beneficio in base alle attuali e fragili evidenze disponibili.

I governi di tutto il mondo dovrebbero consentire a tutti i bambini di tornare a scuola indipendentemente dalle comorbidità. Sarà tuttavia necessaria e indispensabile una sorveglianza serrata per confermare la sicurezza di questo approccio, nonostante recenti analisi dimostrino l'inefficacia delle chiusure scolastiche nel recente passato (Viner RM 2020) .La valutazione del "rischio personalizzato" e il relativo "processo decisionale" da parte dei medici ed in particolare dai pediatri dovrebbero essere fatta per i bambini considerati a rischio eccezionale (come immediatamente dopo un trapianto di midollo osseo) o dove ci sono altri membri della famiglia più anziani a rischio significativo.

Sono molti i pediatri che temono che la convinzione generale che *"i bambini immunosoppressi di qualsiasi tipo siano tutti a maggior rischio"* causerà a lungo termine a questi bambini un considerevole danno educativo e sociale.

-Balduzzi Et al . [Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and hemato-oncology center embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. Estote Parati \(Be Ready](#)

-Bialek S et al. . [Coronavirus disease 2019 in children—United States, February 12–April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69. doi](#)

-Eubank et al [Impact of non-pharmaceutical Interventions \(NPIs\) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Bull Math Biol 2020;82:52 doi](#)

-Danis K et al. [Cluster of coronavirus disease 2019 \(Covid-19\) in the French Alps, 2020. Clin Infect Dis 2020..](#)

-Juing et al [Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants. medRxiv 2020 \[preprint\]. doi:](#)

-Lu X et al.. [SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med 2020:NEJMc2005073. doi](#)

D'antiga [Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. Liver Transpl 2020. doi](#)

-Lavezzo E et al [Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy. medRxiv 2020 \[preprint\].](#)

-Mizunoto K et al.[Age specificity of cases and attack rate of novel 1 coronavirus disease \(COVID-19\) 2. medRxiv 2020 \[preprint\]. Doi](#)

-National Centre for Immunisation and Surveillance [COVID-19 in schools – the experience in NSW, 2020. Available](#)

-Viner Rm et al.[School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review. Lancet Child Adolesc Health 2020;4:397–404.](#)

-Zhu Y et al [Children are unlikely to have been the primary source of household SARS-CoV-2 infections. SSRN Journal 2020. doi](#)

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'infiammazione 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 alcun 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 mesi 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. (McCrindle 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 può essere 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, e 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 possibile 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 documentazione indispensabile 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 complicanza 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.

-McCord 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

7-Somiglianze e differenze nelle caratteristiche cliniche tra COVID-19 e l'influenza stagionale (A e B) nei bambini.

7.1 Premessa

Quando la sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha iniziato a circolare alla fine del 2019, è stata immediatamente confrontata con quella indotta dal virus dell'influenza stagionale date le caratteristiche comuni condivise da questi virus. Sia SARS-COV-2 che i virus influenzali hanno dimostrato la loro facilità di trasmissione da persona a persona attraverso la via respiratoria mediata da droplets. Le malattie causate da questi virus condividono anche manifestazioni cliniche simili, tra cui febbre e sintomi respiratori che vanno da forme lievi, con tosse, a gravi infezioni polmonari (Wang CJ. *Wu C,200*). Tuttavia, la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) possiede alcune caratteristiche cliniche originali, come *l'anosmia e l'ipogeusia* (Eliezer M, Whitcroft KL 2020). Sebbene la ricerca di un vaccino per COVID-19 è al momento lontana, l'influenza è al contrario curabile e prevenibile attraverso una consolidata pratica vaccinale.

Mentre l'influenza nei bambini è stata ben descritta e associata a gravi complicazioni incluso il decesso. (Committee on Infectious Diseases 2019), al contrario, vi è una scarsità di studi controllati per quanto attiene al COVID-19 pediatrico. Dati precoci e limitati (vedi sezione uno) suggeriscono che i bambini potrebbero avere meno probabilità di contrarre COVID-19, con un minor numero di ricoveri in ospedale e una condizione respiratoria meno grave, rispetto ai pazienti adulti.

Anche se il decesso correlato a COVID-19 rimane un evento raro (Panahi L 2020), tuttavia, continuano ad essere segnalate nei bambini manifestazioni cliniche insolite associate a COVID-19, inclusa una condizione rara ma grave, chiamata *sindrome infiammatoria multisistemica*. (Cheung EW,2020).

Ad oggi, non esistono studi che confrontino coorti pediatriche di pazienti con COVID-19 con quelli relativi all' influenza stagionale. Questo complica le attività di diagnosi e prevenzione durante la stagione autunnale-invernale, quando l'influenza e altri virus respiratori, cominciano a circolare e diffondersi nelle comunità. Utili indicazioni sono ottenibili dall' unico studio di coorte retrospettivo che confronta i bambini a cui è stato diagnosticato COVID-19, con quelli che hanno contratto influenza stagionale A e influenza B condotto in un ospedale pediatrico statunitense: il Children's National Hospital.

-Wang CJ et al. Response to COVID-19 in Taiwan: big data analytics, new technology, and proactive testing. JAMA. 2020.

doi:10.1001/jama.2020.3151

-Wu C Et al. . Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020;180(7):1-11. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

-Eliezer M et al: Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. Published online April 8, 2020. doi:10.1001/jamaoto.2020.0832

-Whitcroft KL et al. Olfactory dysfunction in COVID-19: diagnosis and management. JAMA. 2020;323(24):2512-2514.

doi:10.1001/jama.2020.8391

-Committee on Infectious Diseases Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2019-2020. Pediatrics. 2019;144(4):e20192478.

-Children may be less affected than adults by novel coronavirus (COVID-19). J Paediatr Child Health. 2020;56(4):657. doi:10.1111/jpc.14876

-Panahi L, Amiri M, Pouy S. Clinical characteristics of COVID-19 infection in newborns and pediatrics: a systematic review. Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1):e50

-Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, et al. . Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. JAMA. 2020;324(3):294-296. doi:10.1001/jama.2020.10374

7.2 Lo studio del Children's National Hospital

In questo studio di coorte su **315 bambini COVID-19** e **1402 bambini con influenza stagionale**, finalizzato a verificare se esistessero differenze statisticamente significative nei tassi di ospedalizzazione, nell' ammissione all'unità di terapia intensiva e nell' uso del ventilatore meccanico tra i 2 gruppi confrontati, insieme ad una analisi comparata dettagliata tra condizioni mediche, sintomi clinici.

Questo studio, di coorte retrospettivo, ha incluso bambini a cui è stato diagnosticato COVID-19 e confermato in laboratorio tra il **25 marzo e il 15 maggio 2020** e bambini con diagnosi di influenza

stagionale tra il **1 ° ottobre 2019 e il 6 giugno 2020**, presso il Children's National Hospital nel distretto della Columbia.

I **pazienti COVID-19** hanno riferito febbre, diarrea o vomito, mal di testa, dolori muscolari o dolore toracico al momento della diagnosi in maniera **nettamente superiore** a quelli in osservazione con **influenza stagionale**. Tuttavia rispetto all'influenza stagionale, le caratteristiche cliniche e le caratteristiche epidemiologiche della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) nei bambini statunitensi rimangono in gran parte sconosciute.

7.3 Risultati complessivi

Dal 25 marzo 2020 i pazienti COVID-19 sono stati trattati in strutture ospedaliere e ambulatoriali, come riportato nelle procedure di de Biasi. (*DeBiasi RL 2020*)

-DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. . Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington, DC metropolitan region. J Pediatr. 2020;223:199–203.e1

Tra il 25 marzo e il 15 maggio 2020

315 pazienti (164 [52%] maschi; età media, **8,4 anni** [intervallo, 0,03-35,6]) sono risultati positivi per **COVID-19** al Children's National Hospital. Di questi pazienti, **54** (17%) hanno richiesto il ricovero in ospedale, di cui **18** (6%) hanno richiesto il ricovero in unità di terapia intensiva (ICU) e **10** (3%) dove sono stati sottoposti a trattamento con ventilatore meccanico .

Tra il 1 ° ottobre 2019 e il 6 giugno 2020

1402 pazienti (743 [53%] maschi; età media, **3,9 anni** [intervallo, 0,03-40,4 anni]) sono risultati **positivi all'influenza A o B**. Di questi pazienti, **291** (21%) sono stati ricoverati in ospedale, di cui **143** (49%) per influenza A e **148** (51%) per influenza B. **98** pazienti (7%) sono stati ricoverati in terapia intensiva e **27** (2%) hanno richiesto il supporto di un ventilatore meccanico.

Rispetto ai pazienti con influenza stagionale, i pazienti con COVID-19 avevano un tasso simile di ospedalizzazione (54 [17%] vs 291 [21%]; OR, 0,8; IC 95%, 0,6-1,1; $P = 0,15$) e ricovero in terapia intensiva (18 [6%] vs 98 [7%]; OR, 0,8; IC 95%, 0,5-1,3; $P = 0,42$); Anche i tassi di supporto del ventilatore meccanico erano simili (10 [3%] vs 27 [2%]; OR, 1,5; 95% CI, 0,9-2,6; $P = 0,17$). Le differenze nella durata del supporto ventilatorio tra i pazienti con COVID-19 rispetto a quelli con influenza stagionale non erano statisticamente significative (media [SD], 10,1 [12,4] giorni vs 7,0 [7,9] giorni; $P = 0,06$).

Nessun paziente in questa coorte è stato ricoverato per coinfezione sia di COVID-19 che di influenza stagionale. Durante questo periodo di studio, i test per l'influenza sono rimasti disponibili per i pazienti quando clinicamente indicato, ma è stata rilevata una forte diminuzione dell'influenza in relazione alla chiusura delle scuole locali il 15 marzo 2020, a cui ha fatto seguito il soggiorno residenziale obbligatorio dal primo aprile 2020. Il tasso di rilevamento positivo per l'influenza è diminuito dal **22%** nella settimana terminata il 21 marzo 2020, allo **0,3%** tra il 22 marzo e il 6 giugno 2020, con un solo caso di influenza rilevato . Due pazienti con influenza A sono morti. **Non sono stati osservati decessi tra i pazienti con COVID-19 o influenza B.**

-Maryland.gov As COVID-19 crisis escalates in capital region, Governor Hogan issues stay at home order effective tonight. Published March 30, 2020. Accessed June 5, 2020.

7.4 Confronto dei pazienti ospedalizzati con COVID-19 con quelli con influenza A e B combinati

I pazienti ospedalizzati con COVID-19 (età media, 9,7 anni [intervallo, 0,06-23,2]) erano più anziani di quelli ricoverati con influenza stagionale (età mediana, 4,2 anni [intervallo, 0,04-23,1]). I pazienti di età superiore ai 15 anni rappresentavano il 37% di quelli con COVID-19, in contrasto con il 6% di quelli con influenza (OR, 25,8; IC 95%, 14,2-48,5; $P < 0,001$) .

Dei pazienti ospedalizzati con COVID-19, 35 [65%] presentavano almeno una condizione medica di base, significativamente superiore al 121 [42%] osservata in quelli ospedalizzati con influenza (OR, 2,6; 95% CI, 1,4-4,7; $P = .002$). Problemi neurologici riferibili al ritardo dello sviluppo globale o convulsioni erano la

condizione più spesso segnalata in 11 pazienti (20%) ospedalizzati con COVID-19 rispetto a 24 pazienti (8%) ospedalizzati con influenza (OR 2,8; IC 95% , 1,3-6,2; $P = 0,002$). Non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa nei pazienti che avevano riportato una storia di asma, condizioni cardiache, ematologiche e oncologiche in quelli con COVID-19 rispetto a quelli con influenza.

In entrambi i gruppi, la febbre era il sintomo più spesso riferito al momento della diagnosi, seguita da tosse. Una percentuale maggiore di pazienti ospedalizzati con COVID-19 rispetto a quelli ospedalizzati con influenza stagionale ha riportato *febbre* (41 [76%] vs 159 [55%]; OR, 2,6; IC 95%, 1,4-5,1; $P = 0,01$), *diarrea o vomito* (14 [26%] vs 36 [12%]; OR, 2,5; 95% CI, 1,2-5,0; $P = 0,01$), *mal di testa* (6 [11%] vs 9 [3%]; OR, 3,9 ; 95% CI, 1,3-11,5; $P = 0,01$), *dolori muscolari o mialgia* (12 [22%] vs [7%]; OR, 3,9; 95% CI, 1,8-8,5; $P = 0,001$) e *dolore toracico* (6 [11%] vs 9 [3%]; OR, 3,9; 95% CI, 1,3-11,5; $P = 0,01$). Tuttavia le differenze in coloro che hanno segnalato la tosse non sono risultate statisticamente significative (24 [48%] vs 90 [31%]; OR, 1,8; IC 95%, 1,0-3,3; $P = 0,05$).

Ancora, nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata nel numero di pazienti ospedalizzati con COVID-19 rispetto a quelli con influenza stagionale che hanno riportato congestione (9 [17%] vs 52 [18%]; OR, 0,9; 95% CI, 0,4-2,0; $P = 0,93$), mal di gola (3 [6%] vs 6 [2%]; OR 2,8; IC 95% 0,7-11,5; $P = 0,16$) e respiro corto (16 [30%] vs 59 [20%]; OR, 1,7; IC 95%, 0,9-3,2; $P = 0,13$).

7.5 Confronto dei pazienti ospedalizzati con COVID-19 con quelli con influenza A e influenza B.

Rispetto ai pazienti ospedalizzati con influenza A, più pazienti ospedalizzati con COVID-19 hanno riportato febbre (41 [76%] vs 69 [48%]; OR 3,4; 95% CI 1,7-6,8; $P = 0,001$), tosse (24 [48%] vs 40 [28%]; OR, 2,1; 95% CI, 1,1-3,9; $P = .03$), diarrea e vomito (14 [26%] vs 15 [10%]; OR, 3,0; 95% CI, 1,3-6,7; $P = 0,01$) e dolori muscolari o mialgia (12 [22%] vs 6 [4%]; OR, 6,5; 95% CI, 2,3-18,4; $P < 0,001$).

Al contrario, quando i pazienti ospedalizzati con COVID-19 sono stati confrontati con quelli con influenza B, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in coloro che hanno riportato febbre (41 [76%] vs 90 [61%]; OR, 2,0; IC 95%, 1,4 -4,1; $P = 0,05$), tosse (24 [48%] vs 50 [34%]; OR 1,6; IC 95% 0,8-3,0; $P = 0,17$), diarrea o vomito (14 [26%] vs 21 [14%]; OR, 2,1; 95% CI, 0,99-4,54; $P = 0,05$), e mal di testa e dolore toracico (6 [11%] vs 7 [5%]; OR ,. 3,9; 95% CI, 1,3-11,5; $P = .11$).

7.6 Conclusioni

Nel complesso, questa coorte di pazienti pediatriche (COVID-19 vs influenza stagionale), non presenta differenze statisticamente significative nel tasso di ospedalizzazione, nel tasso di ricovero in terapia intensiva e nell'uso del supporto del ventilatore meccanico tra i 2 gruppi. Tra quelli ricoverati con COVID-19, i pazienti hanno mostrato sintomi clinici simili a quelli riportati in studi precedenti, tra cui il **76%** riferiva di febbre e il **48%** di tosse (Wu Z 2020, Garazzino S2020)

Circa un quarto dei pazienti ricoverati con COVID-19 ha riferito mancanza di respiro, diarrea o vomito e dolori muscolari o mialgia. Nel complesso, più pazienti ospedalizzati con COVID-19 rispetto a quelli con influenza stagionale hanno riportato sintomi clinici, tra cui febbre, diarrea o vomito, mal di testa, dolori muscolari o mialgia e dolore toracico, al momento della diagnosi. Rispetto ai pazienti ricoverati in ospedale per influenza stagionale, sono stati ospedalizzati più pazienti con COVID-19 che avevano più di 15 anni o avevano condizioni mediche di base.

La stagione influenzale che sta per iniziare molto probabilmente si svilupperà in presenza di COVID-19 che continuerà ad essere inesorabilmente diffuso da tutti quelli che non rispettano le banali ma essenziali norme di prevenzione, quelli che ancora non hanno capito che l'omo sapiens inspira con il naso ed espira con la bocca e che pertanto ci infettiamo attraverso il naso ed infettiamo chi ci sta vicino attraverso la bocca e che basterebbe l'uso corretto della mascherina per limitare la propagazione del virus. Con la mascherina forse si respira male, ma col Covid si respira peggio. (1)

Ritengo indispensabile assicurare che almeno i bambini e le persone con comorbidità ricevano il vaccino antinfluenzale per prevenire decorsi di malattia che possono portare al ricovero.

Durante il periodo dello studio, è stata evidenziata una brusca diminuzione dei casi di influenza rilevati in concomitanza con la chiusura delle scuole e il successivo lockdown. La diminuzione dei casi di influenza potrebbe aver sicuramente contribuito al dato che nessuno dei pazienti nella coorte di studio è stato ricoverato in ospedale per coinfezione da COVID-19 e influenza stagionale. In precedenza sono state segnalate coinfezioni di COVID-19 con influenza e altri virus respiratori. (Nowak MD 2020).

E' evidente che sono indispensabili ulteriori e più approfonditi studi per una valutazione di interventi drastici come la chiusura delle scuole, e su come mantenere un funzionamento ottimale delle strutture sanitarie.

In sintesi questo studio ha rilevato che i pazienti con COVID-19 e quelli con influenza stagionale avevano tassi di ospedalizzazione, tassi di ricovero in terapia intensiva e uso di ventilatori meccanici simili. Rispetto ai pazienti ricoverati in ospedale per influenza stagionale, una percentuale maggiore di pazienti ospedalizzati con COVID-19 presentava condizioni cliniche modeste anche se alcuni riferivano febbre, diarrea o vomito, mal di testa, dolori muscolari o mialgia o dolore toracico. Mentre la pandemia COVID-19 non accenna diminuire la stagione influenzale 2020-2021 minacciosa si avvicina. Una lettura attenta delle osservazioni di questo studio (sezioni 3,4,5) potrebbero contribuire ad una pronta diagnosi e ad un il trattamento efficace.

-Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
-Garazzino S, Montagnani C, Donà D, et al. ; Italian SITIP-SIP Pediatric Infection Study Group; Italian SITIP-SIP SARS-CoV-2 Paediatric Infection - Study Group . Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(18). doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600
-Nowak MD, Sordillo EM, Gitman MR, Paniz Mondolfi AE. Co-infection in SARS-CoV-2 infected patients: where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? *J Med Virol*. Published online April 30, 2020. doi:10.1002/jmv.25953 [

Limitazioni e pregi di questo studio

Questo studio ha diversi limiti in quanto si tratta di uno studio retrospettivo, i risultati sono pertanto soggetti a pregiudizi a causa di errori di richiamo o di informazioni mancanti introdotti durante la selezione dei pazienti. Nei pazienti in terapia intensiva non sono state condotte analisi di sottocoorte a causa della dimensione del campione insufficiente e non sono stati valutati altri fattori di rischio, come ad esempio l'obesità. Tutti test positività al covid-19 sono stati rilevati su piattaforme diverse. Il pregio di questo lavoro ? è l'unico di confronto attualmente disponibile.

(1) A proposito della mascherina. E' stato calcolato che è sufficiente nell'ambito di un'ora abbassare la mascherina 5 volte per dimezzare la sua efficacia, dopo 10 va sostituita in quanto inefficace. La mascherina può diventare un ottimo sistema per concentrare sulla superficie una significativa carica infettante virale. Basta portarla collo per 6 ore, per 2 appesa a un orecchio tipo zaino Invicta anni 90, per 1 ora al gomito: covid-19 ringrazia! La mascherina, come il condom durante un rapporto sessuale, va indossata perfettamente. Non funziona se viene gelosamente conservato nel portafoglio (GFT)

8. I bambini possono attivare una risposta immunitaria a SARS-CoV-2 senza conferma virologica dell'infezione:

l'immunità pediatrica può prevenire l'instaurarsi dell'infezione ?

1-Premessa

I bambini sono prevalentemente contagiati da familiari sintomatici, hanno una malattia COVID-19 relativamente più lieve e fino a un terzo sono asintomatici (Posfay-Barbe KM 2020). Le basi immunologiche della malattia pediatrica in forma più lieve non sono chiare, ma utili indicazioni possono essere desunti dalle precedenti pandemie virali in cui sono state evidenziate notevoli differenze epidemiologiche legate all'età .

(Vedi sinossi #42 Ritorno al futuro: le lezioni apprese dalla pandemia influenzale del 1918

Nonostante nell'infezione da SARS-CoV-2, sono state dimostrate una ridotta espressione epiteliale respiratoria del recettore ACE2 e un'immunità innata addestrata nei bambini (Bunyavanich S, 2020, Zimmermann P, 2020), i dati sulle risposte immunitarie nei bambini esposti a SARS-CoV-2 sono limitati.

Tuttavia, dal mese di novembre, sono disponibili dati preziosi sull'immunità dei bambini grazie al lavoro minuzioso di *14 Dipartimenti di Pediatria australiani* che hanno svolto uno studio su tre bambini esposti ripetutamente a SARS-CoV-2 nella loro famiglia *che presentavano risposte immunitarie cellulari e mediate da anticorpi simili ai loro genitori infetti e specifiche per SARS-CoV-2, senza tuttavia una conferma virologica dell'infezione.*(Tosif S 2020)

2-Il contesto

Due genitori (madre di 38 anni e padre di 47 anni) residenti a Melbourne, hanno partecipato a un matrimonio durato 3 ore senza i loro figli, all'inizio di marzo 2020. Tornati a casa 3 giorni dopo hanno sviluppato tosse, corizza e febbri soggettive, seguite da letargia e cefalea per un totale di 14 (madre, A1) e 11 giorni (padre, A2) .Sette giorni dopo la comparsa dei sintomi dei genitori, il bambino 1 (maschio di 9 anni, C1) ha sviluppato una tosse lieve, corizza, mal di gola, dolore addominale e feci molli, e il bambino 2 (maschio 7 anni, C2) ha sviluppato una tosse lieve e corizza. Il terzo figlio (femmina 5 anni, C3) era asintomatico. Otto giorni dopo la comparsa dei sintomi dei genitori, sono stati informati di un focolaio emergente di SARS-CoV-2 riconducibile al matrimonio. I genitori risultarono positivi per SARS-CoV-2 PCR su tamponi nasofaringei (NP) prelevati lo stesso giorno, mentre i tamponi NP dei bambini sono risultati negativi per SARS-CoV-2. Le precauzioni di allontanamento fisico non erano praticabili in casa. Il bambino 3 aveva avuto contatti particolarmente stretti, dormendo nel letto dei genitori per tutto il periodo in cui entrambi i genitori non stavano bene.

Lo studio è stato approvato dall'Human Research Ethics Committee dell'Università di Melbourne per le indagini sui genitori e dal Tasmanian Health and Medical per quelle relative ai bambini. L'intero progetto ha ricevuto l'approvazione dal Comitato etico del Royal Children's Hospital Melbourne..

3-test Sara-CoV-2

-Campioni seriali, inclusi sangue, saliva, tamponi NP, feci e urina, sono stati raccolti da tutti i membri della famiglia circa ogni 2-3 giorni.

-I sintomi giornalieri venivano registrati in un diario standardizzato.

-I tamponi nasofaringei dei genitori nei giorni 8 e 12 risultarono positivi alla PCR SARS-CoV-2.

Tutti i campioni di NP, saliva e feci dei bambini erano *negativi* alla PCR per SARS-CoV-2.

I tamponi nasofaringei dei bambini sono risultati tutti *positivi* per il *rinovirus* da un pannello virale respiratorio multiplex in decima giornata.

4- Valutazione risposta immunitaria

-E' stata analizzata la *risposta immunitaria* nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) di tutti i membri della famiglia nei giorni 12, 37 e 88 mediante *citometria a flusso*.

-Sia i genitori che i bambini presentavano alte proporzioni di cellule *T CD8* al giorno 12 che successivamente sono diminuite una diminuzione associata a un corrispondente aumento della proporzione di cellule T CD4 in tutti i campioni.

-Proporzioni sorprendentemente basse di *monociti* sono state osservate il giorno 12 in tutti i membri della famiglia, in particolare in C3 (0,12%) rispetto ai suoi fratelli (media 0,5%) e ai genitori (media 0,88%) .

I *monociti* sono tornati alle proporzioni circolanti in tutti i membri della famiglia entro il giorno 37 (media 4,1%) e il giorno 88 (media 2,5%).

Sono state osservate basse proporzioni di *monociti* in tutti i sottogruppi circolanti con riduzioni più evidenti nei sottogruppi CD16 +

-Entrambi i genitori hanno mostrato aumenti delle cellule *T CD8* della memoria centrale (T CM) ed effetttrice (T EM) entro il giorno 88 e l'espressione delle cellule *T CD8* del marcatore di esaurimento *PD1* è aumentata nel tempo in tutti i membri della famiglia .

5-Valutazioni immunoematologiche

Sono state evidenziate ulteriori alterazioni nel *compartimento mieloide* nella nostra analisi del sangue intero. Basse proporzioni di *neutrofili* erano evidenti in tutti i membri della famiglia al giorno 12, in particolare in C3 (5,1%) rispetto ai suoi fratelli (media 10,4%) e ai genitori (media 15,5%)

-I *neutrofili circolanti* sono tornati a una media del 30,5% nei bambini e del 45,4% nei genitori entro l'88 ° giorno, un punto temporale associato alla comparsa di *neutrofili immaturi* a bassa densità (SSC hi CD16 + CD14 +/-) nelle PBMC di tutti i membri della famiglia .

-Il *genitore A1* e tutti i bambini avevano proporzioni elevate di eosinofili in tutti i punti temporali in linea con livelli elevati di eosinofili nei pazienti infetti da SARS-CoV-2 durante la fase di recupero.

Il loro ruolo rimane poco chiaro

-Le analisi hanno evidenziato che *le risposte immunitarie cellulari attive* nei membri della famiglia non erano accompagnate da un corrispondente aumento dei livelli di *citochine plasmatiche*, coerente con una lieve o assenza di sintomi.

-Sono state evidenziate *18 citochine plasmatiche* utilizzando un array di perline multiplex personalizzato e sono stati rilevabili solo IL-8, MCP-1 e CCL5 (RANTES) con i livelli che rimangono costanti nel tempo, escludendo C1 e C2 che hanno avuto un aumento di ~ 2 volte dei livelli di RANTES al giorno 37

6- Ricerca anticorpi SARS-CoV-2 nella saliva

Per esplorare le risposte immunitarie umorali specifiche di SARS-CoV-2, sono stati quantificati gli anticorpi salivari e plasmatici contro la *proteina S1* mediante ELISA. La saliva di tutti i membri della famiglia è risultata positiva agli *anticorpi IgA* contro la proteina S1 in tutte le fasi dello studio.

I bambini presentavano *anticorpi sierici* da bassi a non rilevabili mentre entrambi i genitori avevano forti risposte IgG sieriche fino al giorno 88.

7-Prove sierologiche dell'immunità SARS-CoV-2

Per caratterizzare ulteriormente se i bambini avevano presentassero una evidenza sierologia logica di immunità SARS-CoV-2 nonostante fossero negativi alla PCR, è stata condotta *un'analisi*

sierologica dei sistemi utilizzando un pannello multiplex specifico per CoV con l'inclusione di ulteriori individui sani pre-pandemici di pari età. Tutti i membri della famiglia, compresi i bambini, hanno mostrato caratteristiche anticorpali specifiche per SARS-CoV-2 che differivano dai controlli pre-pandemici. Inoltre, entrambi i genitori, ma non i bambini, hanno avuto risposte sierologiche ad altri coronavirus non SARS-CoV-2

8-Discussione

I risultati salivari e sierologici combinati mostrano che, nonostante non ci siano prove virologiche di infezione, tutti e tre i bambini *hanno sviluppato risposte anticorpali contro vari epitopi SARS-CoV-2*. Dei tre bambini, C3, che è rimasto asintomatico per tutto il tempo, ha dimostrato la risposta anticorpale più robusta. La risoluzione dei sintomi in A2, C1 e C2 coincideva con un picco di IgA anti-S1 salivari, ma non di IgG.

Presumibilmente SARS-CoV-2 infetta le ghiandole salivari ed è rilevabile nella saliva.

Questi risultati, quindi, forniscono la prova che il controllo di SARS-CoV-2 nel sito di infezione può essere mediato da una *risposta anticorpale IgA della mucosa*.

Questo potenziale ruolo chiave per gli anticorpi della mucosa nella protezione merita conferma in studi più ampi.

La tempistica del test PCR SARS-CoV-2 si è verificata mentre 2 bambini su 3 erano sintomatici e su più campioni, riducendo la possibilità che avessero eliminato l'infezione prima del test. Sebbene il rinovirus sia stato identificato nel pannello respiratorio dei bambini, questa è un reperto comune riscontrabile in più contesti ospedalieri che suggerisce una esposizione recente.

9- Conclusioni

Questo studio sebbene limitato ad un contesto familiare apporta numerose informazioni sulle risposte immunologiche nei bambini esposti a SARS-CoV-2.

Nonostante lo stretto contatto con i genitori infetti, il test PCR per SARS-CoV-2 è stato ripetutamente negativo in tutti i bambini, che hanno sviluppato sintomi minimi o assenti. Tuttavia, i bambini avevano *risposte immunitarie cellulari e anticorpo-mediate specifiche per SARS-CoV-2 simili ai loro genitori*, suggerendo che i bambini erano infetti da SARS-CoV-2 ma, a differenza degli adulti, hanno sviluppato una risposta immunitaria altamente efficace capace di limitare la replicazione dei virus.

Non è chiaro se in futuro questa famiglia sarà protetta dalla reinfezione con SARS-CoV-2, poiché solo un genitore ha dimostrato una robusta risposta anticorpale neutralizzante. Esiste tuttavia la possibilità che i bambini possano anche avere acquisito anche un certo grado di protezione. La discordanza tra i risultati della PCR virologica e le prove sierologiche cliniche, nonostante un'evidente risposta immunitaria, evidenzia le perplessità sulla sensibilità della PCR nasofaringea all'attuale sierologia diagnostica nei bambini.

Tutti i membri della famiglia sono guariti completamente senza bisogno di cure mediche

Riferimenti

-Posfay-Barbe KM et al. **COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families.**

Pediatrics. 2020 Aug;146(2):e20201576.

-Bunyavanich S et al. **Espressione genica nasale dell'enzima 2 di conversione dell'angiotensina nei bambini e negli adulti.** *JAMA.* Doi 2020: 10.1001 / jama.2020.87079.

-Zimmermann P et al. **COVID-19 in bambini, gravidanza e neonati: una revisione delle caratteristiche epidemiologiche e cliniche.** *Pediatr. Infettare. Dis. J.* 2020; 39 : 469–477.

-Tosif S et al **Immune responses to SARS-CoV-2 in three children of parents with symptomatic COVID-19.** *Nat Commun.* 2020 Nov 11;11(1):5703.