

# SARS-CoV-2: quali implicazioni nella popolazione pediatrica

VANIA GIACOMET<sup>1</sup>, MARTA STRACUZZI<sup>1</sup>, VALERIA RUBINACCI<sup>1</sup>, GIAN VINCENZO ZUCCOTTI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>US di Infettivologia Pediatrica, Ospedale "Luigi Sacco"

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", ASST "Fatebenefratelli Sacco", Università di Milano

*Stiamo assistendo a una nuova epidemia causata da un nuovo virus, che dopo aver colpito la Cina e la Corea sta interessando il nostro Paese. Collateralmente stiamo vivendo un momento di confusione mediatica con testate giornalistiche che urlano al panico, altre che dissentono o polemizzano nei confronti delle misure intraprese dai governanti. In tutto questo scienziati e addetti ai lavori sono chiamati a fronteggiare l'epidemia con i pochi dati in loro possesso. Mai come adesso la scienza e una sua analisi a freddo può essere utile nel fare chiarezza e nel definire l'entità del fenomeno a cui stiamo assistendo. I dati presentati sono stati aggiornati lo stesso giorno in cui si è appreso del primo caso in Italia. L'articolo è comunque valido e aggiornato nei contenuti e a maggior ragione può essere un aiuto nel leggere con spirito critico gli eventi legati al virus SARS-CoV-2.*

Alla fine di dicembre 2019 un *cluster* di polmoniti di origine sconosciuta è stato descritto nella provincia di Hubei in Cina, in particolare nella città metropolitana di Wuhan, probabilmente con epicentro il mercato di Huanan; ciò ha sollevato dapprima l'attenzione delle autorità cinesi e poi della comunità internazionale<sup>1,2</sup>. Il 7 gennaio 2020 un nuovo coronavirus, isolato e sequenziato da un paziente di Wuhan con polmonite di origine sconosciuta, è stato identificato come agente eziologico di questa nuova epidemia e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha condiviso le procedure diagnostiche e laboratoristiche per la definizione di casi confermati e le procedure operative per la gestione dei casi sospetti. Pochi giorni dopo uno studio descrive cinque membri di una famiglia cinese recatisi da Shenzhen a Wuhan senza riportare contatti con il mercato né con animali vivi; di questa famiglia un bambino di 10 anni, che non si è mai recato a Wuhan, è stato contagiato dai familiari presentando, in asintomaticità, una polmonite a vetro smerigliato e indi-

## SARS-COV-2: ITS IMPLICATIONS IN THE PAEDIATRIC POPULATION

(Medico e Bambino 2020;39:93-96)

### Key words

New coronavirus, Polmonitis, Clinical manifestations, Epidemiology

### Summary

By the end of December 2019 there was an outbreak of polmonitis of a new coronavirus named SARS-CoV-2. Until now there have been 76,727 cases, 2,247 deaths and 18,562 healed patients in China and less than 1,200 cases in the rest of the world. Few data are available regarding the epidemiology and the clinical manifestations in the paediatric population, nonetheless the virus seems to be affecting this population way less severely than the adults. This data may be due to an understatement of children's involvement, since they seem to have very scarce symptoms. The question that arises is: can those mildly symptomatic or asymptomatic paediatric cases infect others therefore enhancing the virus transmission?

cando in tal modo la possibilità della trasmissione interumana del virus<sup>3</sup>. Al momento della stesura del lavoro si contano 76.727 casi di infezione dal nuovo coronavirus, 2247 decessi e 18.562 guarigioni; in particolare si segnala che i casi che stanno interessando la sola Cina sono 75.467, tra i quali si sono registrati 2236 decessi e 18.362 guarigioni, stimando intorno ai 1200 i casi confermati nel resto del mondo<sup>4,5</sup>.

## COSA SONO I CORONAVIRUS?

I coronavirus (CoV) sono un'ampia famiglia di virus respiratori, a RNA; la morfologia a corona dovuta alla presenza di proteine sulla superficie del virus ne ha determinato la nomenclatura.

I CoV sono divisi in 4 sottogeneri: alfa, beta, delta e gamma, di cui è noto che i CoV alfa e beta possono infettare l'uomo. Sono comuni agenti infettanti in molte specie animali, infatti il serba-

toio naturale dei coronavirus è il pipistrello; possono evolversi e infettare l'uomo per poi diffondersi nella popolazione attraverso il contatto interumano. Sembra che ciò che permette l'affinità del virus per uno specifico ospite sia la glicoproteina di superficie (S) spike. Quattro coronavirus umani (HCoV) (HCoV-229E, NL63, OC43 e HKU1) sono diffusi a livello globale e rappresentano il 10-30% delle infezioni del tratto respiratorio superiore. A questi si aggiungono SARS-CoV, MERS-CoV e quest'ultimo, rinominato SARS-Cov-2, che causano invece infezioni respiratorie delle basse vie aeree, anche severe<sup>6</sup>.

Questo nuovo virus SARS-Cov-2 condivide il 79,5% della sequenza genetica di SARS-CoV, a tutti noto come l'agente eziologico dell'epidemia iniziata nel 2002 e terminata nel 2004. Dalla filogenesi del virus si ricava che dal serbatoio naturale, il pipistrello, attraverso dei salti di specie (detti *spillover*), rispettivamente nello zibetto per la sindrome respiratoria acuta grave (SARS) e nel dromedario per la sindrome respiratoria mediorientale (MERS), abbia infettato l'uomo. Per questo ultimo virus ancora non si conosce l'ospite intermedio (forse il pangolino, un mammifero) e non è tuttora chiaro il punto di partenza dell'infezione, da molti indicato come il mercato ittico di Huanan, nel quale tradizionalmente si verifica una situazione di promiscuità tra uomo e animali, anche selvatici e vivi<sup>7</sup>. Prima di questa epidemia, in anni recenti, altri due epidemie da coronavirus sono state di interesse internazionale: la SARS che, su un totale di 8098 casi, ha causato 774 decessi in 17 Paesi (per la maggior parte nella Cina continentale e a Hong Kong), con un tasso di letalità finale del 9,6%, e la MERS, epidemia attualmente ancora in atto che con un tasso di mortalità di circa il 35%, ha causato 861 morti su 2499 casi confermati in 27 Paesi<sup>8</sup>.

### COME SI TRASMETTONO I CORONAVIRUS E QUALI SONO LE LORO MANIFESTAZIONI?

I principali coronavirus umani si trasmettono attraverso *droplet*, forse

areosol nei contatti ravvicinati (con una distanza interpersona di circa 1,8 m) e probabilmente attraverso il contatto con oggetti contaminati (fomiti). Sulla base delle precedenti ricerche sui coronavirus si suppone che anche SARS-CoV-2 sia sensibile al calore e che venga inattivato a 56 °C per 30 minuti; altro metodo probabile di eliminazione è l'uso di solventi lipidici come l'etanolo al 75%, l'uso di disinfettanti contenenti cloro, acido perossiacetico e cloroformio ma non la clorexidina<sup>9</sup>. Uno dei primi studi descrittivi<sup>10</sup>, riguardante un totale di 425 pazienti infetti a Wuhan, ha fornito i primi dati epidemiologici: l'età media dei pazienti è di 59 anni, l'incubazione è di 5,2 giorni con un IC 95% di 12,5, un R0 (tasso netto di riproduzione di un'infezione, ovvero il numero medio di persone che verranno contagiate da un singolo infetto) di circa il 2,2 (IC 95%, da 1,4 a 3,9). Il quadro sintomatologico tipico è caratterizzato da febbre, tosse, dispnea, dolori muscolari diffusi, fino ad arrivare a quadri di grave distress respiratorio. Sintomi tipicamente virali come la rinite e la congiuntivite e sintomi gastroenterici possono essere riscontrati anche all'esordio. All'*imaging* il quadro polmonare è caratterizzato da quadri di adensamenti e opacità anche bilaterali, fino a *pattern* di opacità a vetro smerigliato. La capacità di questo virus, così come del virus della SARS, di raggiungere gli alveoli dove avvengono gli scambi gassosi è spiegata dal legame con ACE2 (*Angiotensin-Converting Enzyme*) presente nelle cellule epiteliali delle vie respiratorie ma anche in altri tessuti come il tratto gastroenterico; questo aspetto patogenetico lo differenzia dal virus dell'influenza stagionale, il quale non giunge così in profondità nell'albero respiratorio<sup>11</sup>).

Da un punto di vista laboratoristico si riscontra linfocitopenia con indici infiammatori pressoché normali; una prima ipotesi patogenetica riconosce in alcune particelle virali la capacità di attivazione citochinica, che a sua volta genera una risposta immune danneggiando le cellule ematologiche della

serie bianca e in particolare i linfociti, causando oltre al danno infettivo il conseguente consumo dei linfociti periferici<sup>10</sup>. Da un punto di vista terapeutico non ci sono ancora terapie specifiche; da una prima analisi della letteratura e dalle ipotesi avanzate dai colleghi cinesi si ipotizza una azione immunomodulante di cloroquina associata a remdesivir<sup>12</sup>, un analogo nucleosidico sperimentato in vitro contro il virus Ebola; inoltre sono stati provati farmaci antiretrovirali per l'HIV, come lopinavir/ritonavir<sup>13</sup> e darunavir, ed è stato inoltre preso in considerazione l'utilizzo dell'interferone-alfa già sperimentato durante l'epidemia di SARS e MERS. Gli ultimi articoli, sempre di colleghi cinesi, si soffermano sul possibile ruolo delle vitamine e della Medicina tradizionale cinese<sup>14</sup>, ma nessuna di queste linee terapeutiche è stata confermata dall'OMS.

### QUALI SONO AL MOMENTO ATTUALE LE RIPERCUSSIONI DI QUESTA NUOVA EPIDEMIA SULLA POPOLAZIONE PEDIATRICA?

Da un recentissimo studio descrittivo pubblicato sul *China CDC weekly* il 17 febbraio da parte del "The novel coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team"<sup>15</sup> si evince che su un totale di 72.314 pazienti, di cui 44.672 casi confermati ovvero infetti da SARS-CoV-2, 965 sono pazienti di età inferiore ai 19 anni e tra questi si è registrato un caso di decesso nel *cluster* di età tra i 10 e i 19 anni. Da ciò si stima che solo il 2% di questa coorte appartiene alla popolazione pediatrica e che il tasso di mortalità in tale popolazione è del 1%, di gran lunga inferiore rispetto a quello calcolato su tutta la popolazione coinvolta in questa analisi, che risulta essere del 2,3%. Possiamo ipotizzare che i dati sopra illustrati siano influenzati da una sottostima dell'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sui bambini. Una possibile spiegazione di ciò potrebbe risiedere nella scarsa clinica manifestata dalla popolazione pediatrica, talvolta anche assente e quindi non portata all'attenzione del personale sanitario.

Al momento purtroppo non abbiamo molti dati clinici ed epidemiologici riferiti alla sola popolazione pediatrica; in una piccola coorte formata da 34 bambini<sup>16</sup> con età media 8 anni, sono stati registrati 22 casi con sintomatologia tipica, 9 casi lievi e 3 asintomatici. Non sono stati segnalati casi severi o critici. I sintomi più comuni sono stati: febbre in 17 casi, tosse in 13 casi; in 28 pazienti la formula leucocitaria era normale; tutti i 34 bambini sono stati dimessi al domicilio.

Si pongono quindi una serie di quesiti: i bambini pauci-sintomatici o asintomatici potrebbero essere in grado di trasmettere l'infezione? E in quale proporzione in considerazione della loro intensa vita di comunità, di socializzazione, della loro scarsa adeguatezza alle usuali norme igieniche (lavarsi le mani, starnutire nel fazzoletto, non passare gli oggetti o portarsi alla bocca)? Solo l'evolversi di questa epidemia potrà farci rispondere a queste domande. Il primo caso pediatrico confermato è stato segnalato a Shenzhen il 20 gennaio<sup>17</sup>. Un articolo di *Lancet*<sup>3</sup> riporta il caso di un bambino di 10 anni, infettato per contatto con i familiari affetti dal SARS-Cov-2: il bambino pur presentando una opacità polmonare a vetro smerigliato radiologicamente evidente, era asintomatico, senza febbre né altre alterazioni agli esami ematici. In seguito sono stati segnalati altri casi confermati nella popolazione pediatrica, come una bambina di 9 mesi a Pechino e un neonato di Wuhan, nato da madre affetta da SARS-Cov-2, risultato positivo 30 ore dopo la nascita<sup>18</sup>. Questo ultimo caso ha indotto a ipotizzare una possibile trasmissione verticale, a tutt'oggi non confermata, oppure una trasmissione orizzontale *peripartum* dovuta allo stretto contatto del neonato con la madre appena dopo la nascita<sup>19</sup>. L'analisi di 9 madri infette che hanno partorito con taglio cesareo 9 neonati sani e non infetti<sup>20</sup> ha portato a considerare elettivo il ricorso al taglio cesareo. Il possibile contagio verticale o orizzontale della popolazione neonatale ha reso necessario formulare una consensus sulla gestione dei neonati nati da madre con infezione da nuovo corona-

virus<sup>21</sup>. Nell'affrontare una possibile epidemia nel nostro Paese, l'ATS-Città Metropolitana di Milano ha definito i criteri di sorveglianza per individuare pazienti potenzialmente infetti (alla data di pubblicazione della Circolare l'agente eziologico era ancora nominato nCoV o 2019-nCov). Viene definito caso sospetto:

**A.** Una persona con infezione respiratoria acuta grave - SARI - (febbre, tosse e che ha richiesto il ricovero in ospedale) e senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica e almeno una delle seguenti condizioni:

- storia di viaggi o residenza in aree a rischio della Cina, nei 14 giorni precedenti l'insorgenza della sintomatologia; oppure
- il paziente è un operatore sanitario che ha lavorato in un ambiente dove si stanno curando pazienti con infezioni respiratorie acute gravi a eziologia sconosciuta.

**B.** Una persona con malattia respiratoria acuta e almeno una delle seguenti condizioni:

- contatto stretto con un caso probabile o confermato di infezione da nCoV nei 14 giorni precedenti l'insorgenza della sintomatologia, definito come:
  - esposizione dovuta ad assistenza sanitaria, compresa assistenza diretta a pazienti affetti da nCoV, lavorare con operatori sanitari infettati da nCoV, visitare pazienti o permanere nello stesso ambiente di un paziente con nCoV;
  - lavorare a stretto contatto o condividere lo stesso ambiente con un paziente con nCoV;
  - viaggiare con un paziente con nCoV, con qualsiasi mezzo di trasporto;
  - vivere nella stessa casa di un paziente con nCoV;
- ha visitato o ha lavorato in un mercato di animali vivi a Wuhan, provincia di Hubei, Cina, nei 14 giorni precedenti l'insorgenza della sintomatologia; oppure
- ha lavorato o frequentato una struttura sanitaria nei 14 giorni prece-

deni l'insorgenza della sintomatologia dove sono stati ricoverati pazienti con infezioni nosocomiali da 2019-nCov;

È definito *caso probabile* un caso sospetto il cui risultato del test per 2019-nCoV è dubbio utilizzando protocolli specifici di *real-time* PCR per 2019-nCoV o è positivo utilizzando un test pan-coronavirus; viene infine definito *caso confermato* una persona con conferma di laboratorio effettuata presso il laboratorio di riferimento dell'Istituto Superiore di Sanità per infezione da 2019-nCoV, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici.

#### QUALI MISURE DI CONTENIMENTO DELL'INFEZIONE SONO STATE ADOTTATE?

In risposta alla epidemia, il 23 gennaio 2020, le Autorità cinesi hanno sospeso i viaggi da Wuhan. Divieti di viaggio simili sono seguiti in altre città della provincia di Hubei e in totale sono stati messi in quarantena quasi 50 milioni di persone, uno sforzo senza precedenti per limitare il propagarsi di questa infezione. Allo stesso modo, altri Paesi hanno risposto sospendendo i viaggi da e verso la Cina e stabilendo controlli clinici negli aeroporti che hanno voli provenienti dalle aeree interessate dall'epidemia. L'OMS il 30 gennaio ha dichiarato un'emergenza di salute pubblica di interesse internazionale<sup>14</sup> e il Dipartimento di Stato USA ha aumentato il livello di allarme a 4, raccomandando ai cittadini di non recarsi in Cina. Il 31 gennaio l'amministrazione Trump ha intrapreso l'azione senza precedenti di sospendere l'ingresso negli Stati Uniti di tutti gli immigrati e non che sono stati fisicamente in Cina, Hong Kong o Macao nei 14 giorni precedenti. È stata prevista una quarantena anche per tutti i cittadini statunitensi e i residenti permanenti che sono stati nella provincia di Hubei negli ultimi 14 giorni. L'efficacia di queste quarantene nel ridurre l'epidemia è dubbia perché queste misure non hanno funzionato in precedenti focolai, come

l'influenza A del 2009 (H1N1) o le pandemie dell'Ebola del 2014.

Al momento con i dati in nostro possesso possiamo dire che le pregresse epidemie rispettivamente nel 2002 di SARS e nel 2012 di MERS hanno avuto un tasso di mortalità maggiore rispetto all'epidemia attuale di SARS-Cov-2. Da un punto di vista di morbilità quest'ultimo risulta essere molto meno contagioso rispetto al più insidioso morbillo. Mentre si sta scrivendo la Regione Lombardia sta affrontando il primo focolaio di SARS-CoV-2.

Quanto sta accadendo oggi deve porre l'attenzione sulle nuove infezioni emergenti che si manifestano in più parti del mondo: l'epidemia di Ebola tuttora in atto in Congo con i suoi 2240 decessi, nel completo silenzio mediatico, le continue epidemie di MERS nei Paesi arabi e nel Medio Oriente, le epidemie di Zika virus, Chikungunya, Dengue, la perenne epidemia di HIV con i suoi 30 milioni di morti complessivi e con più di 100mila decessi nella sola popolazione pediatrica sono solo alcuni esempi. Solo con il tempo potremo sapere se la dichiarazione di PHEIC (*Public Health Emergency of International Concern*) e le misure di contenimento che il mondo intero sta applicando porteranno al termine di questa epidemia, come avvenuto per l'epidemia di SARS del 2002.

Al momento quindi non ci sono particolari misure di sicurezza che dobbiamo intraprendere se non quelle di rispettare le limitazioni che i Governi nazionali stanno attuando al fine di garantire la salute pubblica nei propri Paesi, e di seguire sempre le norme di igiene; tra queste fondamentali lavarsi le mani, evitare i luoghi affollati, eseguire le vaccinazioni come misure preventive anche nei confronti dell'influenza stagionale, stare a casa in caso di malattia, coprirsi la bocca e il naso durante gli starnuti e la tosse. Ricordiamo infatti come tali misure sono risultate efficaci nel controllo della SARS<sup>22</sup>. A tutto ciò vanno aggiunti l'utilizzo non indiscriminato degli antibiotici,

il contenimento della deforestazione, l'abolizione degli allevamenti intensivi, il rispetto degli animali e della Natura con lo scopo di garantire la sopravvivenza su questo pianeta.

*Dati aggiornati al 21 febbraio 2020.*

### Indirizzo per corrispondenza:

Vania Giacomet

e-mail: [vania.giacomet@unimi.it](mailto:vania.giacomet@unimi.it)

### Bibliografia

1. Centre for Health Protection of the Hong Kong Special Administrative Region Government. CHP provides further information on cluster of pneumonia cases in Wuhan. 12 gennaio 2020. <https://www.info.gov.hk/gia/general/202001/12/P2020011200710.htm>.
2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;395(10223):470-3.
3. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395(10223):514-23.
4. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Ultimo accesso: 17 febbraio 2020.
5. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infectious Diseases*. Disponibile online, 19 febbraio 2020.
6. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17(3):181-92.
7. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. 2020;395(10224):565-74.
8. WHO. Managing epidemics. Key facts about major deadly diseases. 2018. <https://www.who.int/emergencies/diseases/managing-epidemics-interactive.pdf>.
9. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020 Feb 6 [Epub ahead of print].

10. Sun K, Chen J, Viboud C. Early epidemiological analysis of the coronavirus disease 2019 outbreak based on crowd sourced data: a population level observational study. *Lancet*, pubblicato online 20 febbraio 2020.

11. Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 2013;503(7477):535-8.

12. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020 Feb 4 [Epub ahead of print].

13. Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of coronavirus disease 2019 in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 pneumonia monitored by quantitative rt-PCR. *J Korean Med Sci* 2020;35(6):e79.

14. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systemic review. *J Med Virol* 2020 Feb 13 [Epub ahead of print].

15. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19). *China CDC Weekly* 2020;2(8):113-22.

16. Wang XF, Yuan J, Zheng YJ, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58(0):E008.

17. Jiehao C, Xiangshi W, Yanling G, et al. La prima infezione da coronavirus infantile di Shanghai. *Mei Chinese Journal of Pediatrics* 2020;58(02):86-7.

18. Niu Y, Yue H. Wuhan Tongji Hospital diagnoses first case of neonatal infection with new coronavirus. 5 febbraio 2020. Ultimo accesso: 7 febbraio 2020; articolo in cinese. <http://society.people.com.cn/n1/2020/0205/c1008-31572959.html>.

19. Zhang Z, Wang C, Gao CC. Neonatal coronavirus expert confirmed at 30 hours of birth: vertical transmission from mother to infant. 5 febbraio 2020. Ultimo accesso: 10 febbraio 2020; articolo in cinese. [http://www.cnr.cn/hubei/yuanchuang/20200205/t20200205\\_524961963.shtml](http://www.cnr.cn/hubei/yuanchuang/20200205/t20200205_524961963.shtml).

20. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, pubblicato online 12 febbraio 2020.

21. Laishuan Wang, Yuan Shi, Tiantian Xiao, et al.; Working Committee on Perinatal and Neonatal Management for the Prevention and Control of the 2019 Novel Coronavirus Infection. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (first edition). *Ann Transl Med* 2020;8(3):47.

22. WHO. WHO statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China. 9 gennaio 2020. Ultimo accesso: 11 febbraio 2020. <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>.