

COVID-19 E BAMBINI: IL PUNTO DALLA LETTERATURA AL 18 MARZO 2020

A fine dicembre 2019 uno sconosciuto virus che causava polmonite è stato per la prima volta riscontrato nella città di Wuhan, in Cina e fu inizialmente chiamato "novel coronavirus". L'11 febbraio 2020 è stato rinominato SARS-CoV-2 e la World Health Organization nominò la malattia derivata da questo virus Covid-19¹. Riepiloghiamo un aggiornamento della letteratura al 18 marzo su quanto è noto, sulla base dell'esperienza cinese, in merito all'epidemiologia clinica dell'infezione in bambini e adolescenti. La scelta è stata fatta selezionando i lavori ritenuti di maggiore rilevanza clinica. Non si fa riferimento alle problematiche relative all'infezione nei neonati nati da madri Covid-19-positive.

I bambini sono meno colpiti dal Covid-19?

A oggi i report sembrano suggerire che i bambini siano meno colpiti dal virus SARS-CoV2^{1,2}.

I dati epidemiologici cinesi fino all'11/2/2020 hanno mostrato un'incidenza di Covid-19 diversa in base alle fasce di età anche in età pediatrica. In particolare, dei 44.672 casi confermati di Covid-19, lo 0,9% (416) erano bambini tra 0 e 10 anni e l'1,2% (549) tra 10 e 19 anni².

Un'analisi retrospettiva condotta su bambini con età < 16 anni ricoverati per infezioni respiratorie a Wuhan (dal 7/1 al 13/1/2020) ha mostrato che, su un totale di 366 bambini ospedalizzati, 23 (6,3%) avevano l'influenza A; 20 (5,5%) l'influenza B e 6 (1,6%) avevano il virus SARS-CoV2³. Questi 6 bambini con Covid-19 avevano una mediana di età di 3 anni (range 1-7 anni) e tutti i bambini erano completamente sani³.

Una recente analisi condotta per indagare le caratteristiche epidemiologiche, cliniche e radiologiche dei bambini ricoverati dal 28/01/2020 al 26/02/2020, sempre a Wuhan, mostra come dei 1391 bambini ricoverati e testati per Covid-19 solo 171 (12,3%) avevano un'infezione confermata da SARS-CoV-2⁴. I bambini avevano un'età mediana di 6,7 anni (range 1-15 anni), il 60,8% erano maschi⁴.

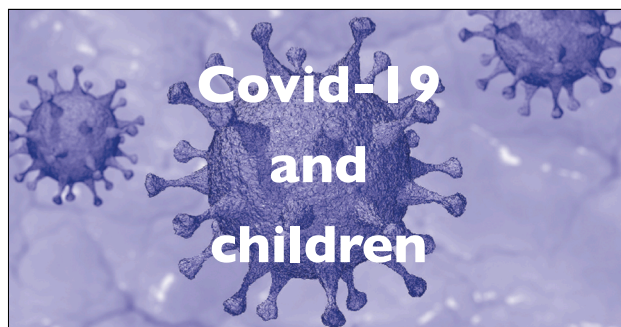
L'analisi retrospettiva più importante sulle caratteristiche epidemiologiche del Covid-19 in età pediatrica in Cina è stata pubblicata il 16 marzo su *Pediatrics*⁵. 2143 bambini (età < 18 anni) con Covid-19 confermato o sospetto sono stati arruolati (dal 16/1/2020 all'8/2/2020)⁵. I casi confermati sono stati 731 (34,1%) e i casi sospetti 1412 (65,9%)⁵. I casi confermati avevano il tampone positivo. I bambini in questo studio avevano un'età mediana di 7 anni (range interquartile 2-13 anni)⁵.

Quali manifestazioni cliniche in età pediatrica?

I dati sulla popolazione pediatrica sul Covid-19 riguardano a oggi studi con una bassa numerosità, sia per la bassa incidenza della malattia in età pediatrica sia per la rarità di casi severi che hanno necessitano di ospedalizzazione.

Un'analisi retrospettiva su 6 bambini ricoverati per infezioni respiratorie (dal 7/1 al 13/1/2020) con Covid-19 mostra come l'età mediana sia di 3 anni (range 1-7 anni). Tutti i bambini erano sani³. Le caratteristiche cliniche comuni erano: febbre alta (> 39 °C) e tosse in tutti i casi, vomito in 4 pazienti³.

Gli esami mostravano un basso livello di linfociti in tutti e 6 i pazienti, leucopenia in 4 e neutropenia in 3³. Quattro avevano un quadro di polmonite documentato radiologicamente, con



un pattern di polmonite interstiziale alla TC³. Un bambino è stato ricoverato in Terapia Intensiva pediatrica e ha ricevuto un'infusione di immunoglobuline da donatori sani³. Tutti sono stati trattati empiricamente con antivirali, antibiotici e terapie di supporto³. Sono stati dimessi dopo una mediana di 7,5 giorni di ricovero (5-13 giorni)³.

Un altro studio mostra le caratteristiche cliniche, laboratoristiche e radiologiche su una casistica di 20 pazienti pediatrici con Covid-19 sempre all'ospedale pediatrico di Wuhan⁶. Su 20 bambini, 13 erano maschi, con un'età compresa tra un giorno e 14 anni (mediana 2 anni)⁶. 13/20 (65%) avevano avuto uno stretto contatto con familiari con Covid-19⁶. Le manifestazioni cliniche sono state febbre > 37,3 °C (in 12/20 pazienti, 60%), tosse (13/20, 65%), diarrea (3/20, 15%), rinite (3/20, 15%), faringite (1/20, 5%), vomito (2/20, 10%), tachipnea (2/20, 10%) e astenia (1/20, 5%)⁶. Dal punto di vista obiettivo, 3/20 (15%) bambini avevano rantoli umidi, solo uno presentava segni di distress respiratorio e uno cianosi. Gli esami di laboratorio erano molto aspecifici e poco significativi. La PCR è risultata normale in 6 casi/10. Un caso/4 presentava un lieve aumento delle transaminasi e delle CPK. Coinfezioni sono state documentate in ben 8 casi (40%), in particolare da Influenza A e B, *Mycoplasma*, virus respiratorio sinciziale e citomegalovirus⁶.

Tutti i bambini dello studio sono stati sottoposti a TC polmonare. I reperti riscontrati sono riassunti nella Tabella I⁶. In una fase successiva di malattia la TC mostrava principalmente un'espansione della lesione con incremento della densità e coinvolgimento multiplo dei lobi polmonari o di entrambi i polmoni⁶. La TC di controllo è stata eseguita in dimissione, dopo una mediana di 12 giorni, in 6 pazienti, in cui si è documentata la completa risoluzione delle lesioni in 2 casi, una riduzione del consolidamento in 3 casi e in 3 casi era rimasto un esito⁶. In conclusione questo studio mostra come gli aspetti alla TC dei bambini ricoverati per Covid-19 siano simili a quelli osservati negli adulti, con quadri di polmonite interstiziale mono o bilaterali, ma presentano un decorso clinico più favorevole⁶.

Dei 171 bambini con Covid-19 ricoverati, il 90% avevano contratto l'infezione in famiglia. Solo il 41,5% presentava febbre (con una durata media di tre giorni), il 48,5% tosse e il 46,2% iperemia faringea. Poco presenti i sintomi gastrointestinali di diarrea (9%) e vomito (6%). Il 15,8% erano asintomatici e non avevano segni radiologici di interessamento polmonare⁴. Solo il

2,4% dei bambini presentava un valore di $\text{SatO}_2 < 92\%$ al momento del ricovero. Alla TC il reperto maggiormente riscontrato era l'opacità a vetro smerigliato bilaterale nel 32,7%. I tre casi che avevano una condizione di comorbidità (idronefrosi, leucemia e invaginazione intestinale) sono stati ricoverati in terapia intensiva e hanno richiesto la ventilazione meccanica. Uno è deceduto (il bambino con invaginazione intestinale). Dalla recente review cinese sui 2143 casi pediatrici di Covid-19 sospetto o confermato emerge che il 94% dei bambini erano asintomatici o avevano un'infezione lieve o moderata e non hanno necessitato di ossigeno o supporto ventilatorio⁵. La definizione del grado di severità di malattia adottata nello studio è riportata nel Box⁵. La distribuzione dei pazienti per gradi di severità di malattia è riportata nella Tabella II.

I casi più impegnativi di malattia si sono verificati nei bambini più piccoli; in particolare i casi severi e critici sono stati il 10,6% nei bambini < 1 anno, il 7,3 % tra 1-5 anni, il 4,2% tra 6-10 anni, il 4,1% tra 11-15 anni e il 3% di pazienti > 15 anni. Un paziente di 14 anni è deceduto⁵.

I casi severi e critici erano maggiormente i casi sospetti di Covid-19 e rimane da determinare se questi casi fossero dovuti al SARS-CoV-2 e/o ad altri patogeni. In particolare tra i casi severi 18 (2,5%) erano confermati e 94 (6,7%) erano sospetti e questa differenza è statisticamente significativa; tra i casi critici 3 (0,4%) erano confermati e 10 (0,7%) erano sospetti. Lo studio non prende in esame le caratteristiche cliniche dei singoli pazienti né le eventuali patologie associate⁵.

Quali sono le ragioni della presunta bassa incidenza e minor gravità nei bambini?

Esplorare le ragioni sottostanti a questa bassa incidenza e minor severità di malattia nei bambini potrebbe aiutare a capire la patogenesi del Covid-19². Va considerato che anche se a oggi i dati disponibili sembrerebbero confermare la bassa incidenza nei bambini, il numero dei casi potrebbe aumentare in futuro². Alcuni richiami storici possono essere di aiuto per caratterizzare alcune pandemie. Durante "l'influenza spagnola" del 1918 gli ultra 65enni e i bambini < 15 anni non hanno avuto una mortalità diversa se comparati con l'influenza stagionale. Nella fascia di età tra 15-24 anni e 25-44 anni si sono registrati tassi di mortalità più elevati². Allo stesso modo nel 2009 la pandemia H1N1 ha mostrato un'elevata morbilità e mortalità (rispetto all'influenza stagionale) nella fascia di età 5-59 anni².

La SARS ha presentato un tasso mortalità tra il 7 al 17% dei casi totali². Le persone con patologie sottostanti e > 65 anni hanno presentato un tasso di mortalità fino al 50%. Non si sono verificati casi di mortalità tra i bambini e adulti < 24 anni².

D'altro canto, è ben noto come diverse malattie infettive siano meno frequenti o diano quadri meno severi nei bambini. La poliomielite colpiva i bambini in circa 1/1000 infezioni e gli adolescenti in 1/100 infezioni e il morbillo (e la stessa varicella) colpiscono adolescenti e adulti in modo più grave rispetto ai bambini più piccoli².

Le ragioni della relativa resistenza dei bambini ad alcune malattie infettive respiratorie rimangono sconosciute. Tra le ipotesi proposte ci sono una più attiva risposta immunitaria innata rispetto agli adulti, la presenza di una minore stato di comorbidità, la non esposizione a fumo di sigaretta o inquinanti ambientali^{2,7}. I bambini soffrono più frequentemente di

CARATTERISTICHE RADIOLOGICHE ALLA TC ESEGUITA IN FASE INIZIALE IN 20 PAZIENTI

Reperto alla TC	Numero di pazienti (%)
<i>Lesioni polmonari</i>	
Nessuna	4 (20%)
Unilaterale	6 (30%)
Bilaterale 10 (50%)	10 (50%)
<i>Lesioni subpleuriche</i>	
Presenti	20 (100%)
Non presenti	0 (0%)
Consolidamento con segno dell'alone	10 (50%)
Opacità a vetro smerigliato	12 (60%)
Opacità a trama fine	4 (20%)
Noduli fini	3 (15%)

Tabella I. Da voce bibliografica 4, modificata.

Box - DEFINIZIONE DEL TIPO DI INFEZIONE NEI BAMBINI CON INFEZIONE SOSPETTA O CONFERMATA DA COVID-19⁵

- **Asintomatica.** Pazienti senza segni o sintomi di malattia e radiografia del torace normale (nel periodo in cui l'acido nucleico del virus era positivo).
- **Lieve.** Sintomi di infezione delle alte vie respiratorie, febbre, astenia, mialgie, tosse, rinorrea. L'esame obiettivo rileva congestione faringea con auscultazione toracica normale. In alcuni casi poteva non esserci febbre o avere solo sintomi gastrointestinali.
- **Moderata.** Polmonite, frequentemente febbre e tosse, a volte wheezing, in assenza di ipossiemia e affanno respiratorio. In alcuni casi l'esame obiettivo o la clinica potevano essere negativi, ma la TC del torace mostrava lesioni polmonari subcliniche.
- **Severa.** Febbre e tosse possono essere accompagnate a sintomi gastrointestinali. Questi casi spesso progrediscono entro una settimana con dispnea e cianosi centrale. Questi pazienti hanno una saturazione di ossigeno $< 92\%$.
- **Casi critici.** Bambini che rapidamente progrediscono verso una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) o insufficienza respiratoria. Questi pazienti possono presentare shock, encefalopatia, danno miocardico o insufficienza cardiaca, disfunzione della coagulazione e insufficienza renale acuta fino a un quadro di disfunzione multiorgano.

DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI IN BASE AL GRADO DI SEVERITÀ DI COVID-19

Grado di severità dell'infezione	Numero di pazienti (%)
Asintomatici	94 (4,4%)
Infezione lieve	1091 (50,9%)
Infezione moderata	831 (38,8%)
Infezione severa	112 (5,2%)
Infezione critica	13 (0,6%)
(2 pazienti sono stati esclusi dall'analisi)	

Tabella II. Da voce bibliografica 5, modificata.

infezioni respiratorie e potrebbero avere un più alto livello di anticorpi contro i virus rispetto agli adulti⁵. Una risposta immune più vigorosa negli adulti potrebbe anche spiegare una risposta immunitaria dannosa che è associata a quadri di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)^{2,7}. Infine la differenza nella distribuzione, maturazione e funzionamento dei recettori virali è frequentemente chiamata in causa come una ragione possibile della differenza di incidenza relativa all'età^{2,7}. In particolare, il virus SARS, SARS-CoV-2 e *human coronavirus-NL63* usano l'ACE2 come recettore per attaccare le cellule dell'apparato respiratorio umano². Precedenti studi hanno dimostrato come *human coronavirus-NL63* fosse più frequente negli adulti rispetto ai bambini e in modo simile si può immaginare una relativa resistenza dei bambini al SARS-CoV-2². È dimostrato su modelli murini che l'espressione dell'ACE2 nei polmoni del topo decresce fortemente con l'aumentare dell'età e questo dato sembrerebbe non essere coerente con la bassa suscettibilità dei bambini al Covid-19. Tuttavia, altri studi riportano che l'ACE2 nei bambini possa essere meno funzionante rispetto agli adulti^{5,8}.

Ci sono indicazioni di trattamento nei casi severi?

In una Consensus di Autori cinesi basata sull'opinione di esperti⁹ si riportano alcune indicazioni molto generali sul trattamento di bambini e adolescenti con Covid-19. In sintesi la gestione deve essere di supporto respiratorio (al pari di altre tipologie di infezione delle basse vie, quali la bronchiolite). Nella Consensus si riporta che non ci sono dati in merito all'efficacia dell'interferone alfa (nebulizzato), dei farmaci antivirali (lopinavir/litonavir). Si discute sull'uso del cortisone e delle immunoglobuline in casi selezionati⁹. Nella Consensus non si nominano altri trattamenti che sono in fase di sperimentazione nell'adulto quali la cloroquina e il suo derivato idrossicloroquina e il tocilizumab (inibitore dell'interleuchina 6)⁹. I farmaci in fase di studio per la popolazione generale (mancano riferimenti pediatrici) in caso di infezione con interessamento polmonare o sistemico sono le associazioni lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, la cloroquina e suoi analoghi: l'associazione lopinavir/ritonavir e cloroquina e analoghi sono ritenuti sicuri in gravidanza e allattamento.

Commento

I dati ad oggi che caratterizzano l'infezione da Covid-19 nel bambino, in base a quella che è stata l'esperienza cinese pubblicata in letteratura, sono complessivamente rassicuranti. Ci sarebbe una bassa incidenza almeno dei casi sintomatici (che richiedono l'esecuzione del tampone e quindi una conferma di diagnosi), con un relativo basso tasso di ospedalizzazione, anche se al momento non stimato con precisione. In Italia i dati aggiornati periodicamente dell'ISS ci dicono che al 16 marzo dei 25.058 casi totali diagnosticati, 121 (0,5% del totale) riguardano la fascia di età tra 0-9 anni e 186 (0,7%) quella tra 10-19 anni¹⁰. Sono dati molto simili a quelli cinesi². Nella fascia di età 0-9 anni ci sarebbe una maggiore prevalenza di bambini maschi (62,5%). Non sappiamo quanti di questi sono stati ricoverati (nessun deceduto) e quanti (probabilmente la maggioranza) sono in sorveglianza domiciliare e con quale modalità di monitoraggio. Non sono riportati casi al di sotto dei 18 anni ricoverati in Terapia Intensiva. Di fatto, sulla base dei dati cinesi, il Covid-19 darebbe manifesta-

zioni tipiche delle infezioni febbrili respiratorie delle alte e delle basse vie (quelle che siamo abituati a chiamare, per caratterizzarle da un punto di vista clinico, come "virosi respiratoria"), spesso (ma non sempre) con febbre, e con una laboratorio che è tipico delle infezioni virali non complicate (assente o poca PCR, a volte transaminasi o CPK mosse, emocromo non significativo, a volte con linfo-neutropenia). Nei casi che hanno richiesto il ricovero, l'interessamento polmonare che viene dalle immagini (eseguendo la TAC, cosa di fatto inutile, se non c'è una effettiva ragione clinica) e a volte con scarsa obiettività all'ascoltazione del torace, ci dice che c'è spesso un coinvolgimento prevalentemente (anche se non esclusivamente) interstiziale, ma che tuttavia quasi mai c'è un quadro clinico respiratorio impegnativo. Un aspetto su cui porre attenzione, che viene dalla larga casistica cinese di 2143 casi⁵, è che i casi più impegnativi riguarderebbero di più il bambino piccolo (< 1 anno di vita). Infatti in questa fascia di età i casi severi/critici descritti sono risultati essere il 10%, con il beneficio del dubbio relativo al fatto che la maggior parte erano casi sospetti di Covid-19 e alla possibilità di una concomitante co-infezione virale. In Italia, nel momento in cui scriviamo, si stanno attivando sorveglianze sui casi pediatrici con Covid-19 e avremo a breve pertanto ulteriori informazioni contestualizzate alla nostra realtà. Sarebbe importante avere un monitoraggio anche dei casi che sono seguiti a domicilio, rispetto alla complessiva gestione assistenziale e di presa in carico di bambini che hanno genitori che sono malati e che in alcuni casi richiedono l'ospedalizzazione. Ma la storia narrativa è ancora lunga, con tuttavia una piccola certezza di fronte a un problema che ci sembra più grande di noi: i bambini sembrano essere preservati da questo enorme castigo, che non ha quasi precedenti nella Storia.

Claudia Guiducci^{1,2}, Federico Marchetti¹

¹UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara

Bibliografia

1. Giacomet V, Stracuzzi M, Rubinacci V, Zuccotti GV. SARS-CoV-2: quali implicazioni nella popolazione pediatrica. *Medico e Bambino* 2020; 39(2):93-96
2. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to Covid-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020 Feb 25 [Epub ahead of print].
3. Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020 Mar 12 [Epub ahead of print].
4. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020 Mar 18 [Epub ahead of print].
5. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020 Mar 16 [Epub ahead of print].
6. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with Covid-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol* 2020 Mar 5 [Epub ahead of print].
7. Marchetti F. Le lezioni del coronavirus. *Medico e Bambino* 2020;39(2):75-7.
8. Fang F, Lu X. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58(2): 81-5.
9. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* 2020 Feb 7 [Epub ahead of print].
10. Istituto Superiore di Sanità. *Epidemia Covid-19*. Aggiornamento nazionale, 16 marzo 2020 - ore 16:00 (ultimo accesso 18 marzo 2020).