

INFEZIONE DA COVID-19 NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA



Isabella Tarissi de Jacobis¹, Rosa Vona², Lucrezia Gambardella², Camilla Cittadini² ed Elisabetta Straface²
¹UOC Pediatria Generale e Malattie Infettive, Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero (DPUO),
Pediatria Generale e Malattie Infettive, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
²Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, ISS

RIASSUNTO - SARS-CoV-2 è un virus altamente contagioso, che può essere trasmesso da una persona infetta o da un trasportatore asintomatico attraverso goccioline respiratorie. L'attuale pandemia, sebbene in modo lieve e asintomatico, ha colpito anche la popolazione pediatrica. Rispetto agli adulti, i bambini hanno meno probabilità di sviluppare gravi complicazioni e contraggono l'infezione principalmente attraverso uno stretto contatto con i genitori. La maggior parte dei dati pediatrici proviene da uno studio pubblicato su *JAMA* dal Centro Cinese per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (China CDC) e da uno studio multicentrico italiano promosso dalla Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP) e dalla Società Italiana di Pediatria (SIP).

Parole chiave: Coronavirus; pandemia; popolazione pediatrica

SUMMARY (*COVID-19 infection in pediatric population*) - SARS-CoV-2 is a highly contagious virus, which can be transmitted by an infected person or by an asymptomatic carrier through respiratory droplets. This pandemic, although mild and asymptomatic, has also affected the pediatric population. Compared to adults, children are less likely to develop serious complications and they contract the infection mainly through close contact with their parents. Most of the pediatric data comes from a study published on *JAMA* by the Chinese Center for Disease Control and Prevention (China CDC), and from an Italian multicenter study promoted by the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases (SITIP) and by the Italian Society of Pediatrics (SIP).

Key words: Coronavirus; pandemic; pediatric population

elisabetta.straface@iss.it

La recente pandemia, causata da un nuovo coronavirus SARS-CoV-2, isolato a Wuhan (Provincia cinese dell'Hubei) alla fine del 2019, ha colpito l'Italia con pesanti conseguenze sia sulla salute pubblica, che sull'economia del Paese. Secondo l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in Italia il picco massimo d'infezioni è stato registrato il 20 marzo 2020 (70.976 casi).

L'emergente SARS-CoV-2 appartiene alla famiglia dei coronavirus (CoV), virus respiratori che possono causare dal comune raffreddore a sindromi respira-

torie come la SARS (Sindrome Respiratoria Acuta Grave, Severe Acute Respiratory Syndrome). Il virus è altamente contagioso e può essere trasmesso da una persona infetta o da un portatore asintomatico attraverso goccioline respiratorie, liquido lacrimale e contatti stretti. Il periodo d'incubazione è variabile. Si ritiene che generalmente sia compreso tra 1 e 14 giorni e si suppone che possa durare fino a 24 giorni. L'undici febbraio 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha nominato la malattia respiratoria causata dal nuovo coronavirus COVID-19. ▶



Il COVID-19 in pediatria

I bambini fanno parte di un gruppo molto speciale. In modo simile all'epidemia di SARS-CoV 2002-2003 (1, 2), il COVID-19 pediatrico sembra essere lieve o asintomatico (3,4). I bambini si ammalano di meno rispetto agli adulti e la maggior parte di loro contrae l'infezione principalmente attraverso uno stretto contatto con i loro genitori o con altri membri della famiglia affetti da COVID-19.

La maggior parte dei bambini infettati dal SARS-CoV-2 manifesta una malattia lieve che il più delle volte non richiede il ricovero in ospedale. Rispetto agli adulti, i bambini hanno una minore possibilità di sviluppare la polmonite interstiziale, che è tra le complicanze più gravi dell'infezione e nella forma più avanzata richiede il ricovero in terapia intensiva. Come per gli adulti, la presenza di malattie cardiache congenite, malattie polmonari e delle vie aeree, malnutrizione e tumori, sembrano rendere i bambini più suscettibili al COVID-19.

Sul perché i bambini si ammalino meno ci sono diverse ipotesi:

- una risposta immunitaria più efficiente dovuta alla stimolazione data dalle vaccinazioni tipiche dell'età;
- una minore espressione del recettore ACE2 a cui si legherebbe il virus per entrare nelle cellule;
- una "immaturità" dei recettori ACE2 che rende difficile l'ingresso del virus nell'organismo.

Studi internazionali e nazionali

La maggior parte dei dati pediatrici deriva da uno studio pubblicato su *JAMA* dal Centro Cinese per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (China CDC) (5) e da uno studio multicentrico italiano promosso dalla Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP) e dalla Società Italiana di Pediatria (SIP) (6).

Lo studio pubblicato su *JAMA* riporta la più grande serie di casi COVID-19 registrati fino a oggi: 72.314 casi aggiornati all'11 febbraio 2020. Il 75% di questi casi sono stati diagnosticati nella provincia di Hubei e l'86% ha riportato esposizioni correlate a Wuhan. Su 72.314 casi totali di COVID-19 positivi, l'1,2% erano ragazzi dai 10 ai 19 anni e lo 0,9% bambini di età inferiore ai 10 anni. Questo studio ha evidenziato che i sintomi sono gli stessi presenti negli adulti e che anche tra i bambini esistono gli asintomatici. Inoltre, è stato registrato un solo decesso fra gli adolescenti e nessuno tra i piccoli di età inferiore ai 10 anni.

Lo studio multicentrico italiano coinvolge 11 dei 13 ospedali esclusivamente pediatrici e 51 delle 390 unità pediatriche in tutta Italia, prevalentemente nelle Regioni centrali e settentrionali. Si tratta di uno studio retrospettivo effettuato su 168 bambini di età compresa tra 1 giorno e 17 anni in cui COVID-19 è stato documentato da almeno un campione di tampone nasale/faringeo positivo o da una metodica molecolare di Real-Time PCR che consente la purifi-



cazione dell'acido nucleico virale. Nessun bambino è stato sottoposto a tomografia computerizzata al torace; la polmonite è stata valutata mediante radiografia o ecografia in 75 bambini.

La maggior parte dei bambini (65,1%) è stata ricoverata in ospedale: di questi, solo 17 (15,5%) sono stati inviati in ospedale dopo aver visto un pediatra o un medico di famiglia. L'ammissione in ospedale era inversamente correlata all'età ($p < 0,01$; test esatto di Fisher).

Lo studio italiano nel 5,9% dei bambini ha documentato co-infezioni con altri virus quali virus respiratorio sinciziale, rinovirus, virus Epstein-Barr, virus influenzale A e un coronavirus non SARS. È stata anche documentata una co-infezione batterica con *Streptococcus pneumoniae*. Inoltre, in 33 bambini (19,6%) sono state riscontrate patologie croniche pre-esistenti, come malattie polmonari croniche (n. 7), malformazioni congenite o sindromi genetiche complesse (n. 14), cancro (n. 4), epilessia (n. 5), disturbi gastrointestinali (n. 2) o metabolici (n. 1), 4 erano immunosoppressi e 3 immuno-compromessi. Il tasso di ospedalizzazione era simile tra i bambini con co-morbilità e quelli senza (rispettivamente 23/33 vs 87/135; $p = 0,68$, test esatto di Fisher).

Manifestazioni cliniche

Nei bambini con COVID-19, febbre e tosse sono le manifestazioni cliniche più comuni, in alcuni accompagnate da affaticamento, mialgia, congestione nasale, starnuti, mal di gola, mal di testa, vertigini, vomito e dolore addominale. Alcuni bambini non manifestano febbre, ma manifestano solo tosse o diarrea, e ancora meno possono essere portatori asintomatici.

Alcuni bambini e neonati presentano sintomi atipici come disturbi gastrointestinali o solo asma e mancanza di respiro. Per quanto riguarda la febbre, essa risulta uno dei sintomi più comunemente riscontrato nella popolazione pediatrica italiana rispetto a quella cinese, in cui la febbre è meno comune (36-56%) rispetto alla tosse o alla faringite. Al contrario, le proporzioni dei sintomi gastrointestinali sono simili tra le due coorti: dal 6,4 all'11% per nausea e vomito e dall'8,8 al 13% per la diarrea. Manifestazioni neurologiche, che consistono in convulsioni febbrili e non, sono state osservate nel 3% dei bambini all'esordio di COVID-19, sebbene nessuno abbia sviluppato encefalite correlata alla SARS-CoV-2.



Sia negli studi pediatrici effettuati in Cina che negli studi effettuati in Italia è stato osservato che il COVID-19 si manifesta maggiormente nei maschi, indipendentemente dalla fascia di età. Questa prevalenza, sebbene non statisticamente significativa, lascia ipotizzare che i fattori genetici legati al sesso possano influenzare la suscettibilità a SARS-CoV-2.

Recentemente, è stata ipotizzata una possibile associazione di SARS-CoV-2 con una rara sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica (PIMS). I segni e i sintomi di questa nuova sindrome sono un mix di quelli riscontrati per la malattia di Kawasaki (MK) e per la sindrome da shock tossico (TSS), e sono caratterizzati, tra l'altro, da febbre, dolore addominale e coinvolgimento cardiaco.

L'eziologia della MK rimane sconosciuta. Si ipotizza che sia dovuta a infezioni da agenti patogeni che provocano una risposta immunomediata nei bambini geneticamente predisposti. A oggi non è stata stabilita un'associazione causale con SARS-CoV-2.

In tutta Europa nel mese di maggio 2020 sono stati segnalati circa 230 casi sospetti associati a infezione da SARS-CoV-2 (PIMS-TS).

In Francia, al 12 maggio 2020, sono stati segnalati 125 casi sospetti, 65 dei quali sono stati considerati PIMS-TS e altri 15 hanno collegamenti probabili a COVID-19 (7, 8). In Italia, nella provincia di Bergamo, dal 18 febbraio 2020 al ►



20 aprile 2020, sono stati registrati circa 10 casi sospetti, 8 dei quali sono stati riclassificati come PIMS-TS (9, 10).

Considerando che negli ultimi cinque anni la media dei casi con MK registrati nella provincia di Bergamo è stata di quattro all'anno, il numero, per il 2020, ha già superato il doppio dei casi che di solito venivano registrati. Nel mese di luglio negli Stati Uniti sono stati segnalati 367 casi con PIMS che presentavano manifestazioni sovrapponibili al COVID-19 e con caratteristiche della malattia di Kawasaki (11).

Molti aspetti su PIMS-TS rimangono sconosciuti perché sono state segnalati solo di recente nel contesto di COVID-19. Va sottolineato che questa condizione sembra essere molto rara e che sono in corso ricerche per scoprire di più sul potenziale collegamento di questa sindrome con il COVID-19.

Attualmente, la maggior parte dei dati pediatrici sull'infezione da COVID-19 proviene da studi realizzati in Cina.

Molti di questi studi includono anche bambini senza diagnosi di laboratorio che erroneamente sono stati classificati come COVID-19.

La rapida diffusione in tutto il mondo dell'infezione da SARS-CoV-2 e la mancanza di dati su pazienti pediatrici richiedono ulteriori studi epidemiologici e clinici per identificare possibili strategie preventive e terapeutiche. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Shek CC, Ng PC, Fung GP, et al. Infants born to mothers with severe acute respiratory syndrome. *Pediatrics* 2003;112(4):e254.
2. Li W, Shi Z, Yu M, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005;28;310(5748):676-9.
3. Cao Q, Chen YC, Chen CL, et al. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc* 2020;119(3):670-3.
4. Chan JF, 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.
5. 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):1239-42; doi: 10.1001/jama.2020.2648.
6. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill* 2020; 25(18):2000600.
7. Santé Publique France. COVID-19 chez l'enfant: état des connaissances en amont de la réouverture de sécoles. Paris: Santé publique France; 2020 May 10 (www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/covid-19-chez-l-enfant-etat-des-connaissances-en-amont-de-la-reouverture-des-ecoles).
8. Santé Publique France. COVID-19: point épidémiologique du 14 mai 2020. 2020 15 May. 2020 (www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-14-mai-2020).
9. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, 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;395(10239):P1771-8.
10. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395(10239): P1741-3.
11. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(32):1074-80.