

# COVID-19 in pediatria: il bambino non è un piccolo adulto

COVID-19 in pediatric age: child is not a little adult

---

Angelo Mazza<sup>1</sup>, Laura Petrarca<sup>2</sup>, Domenico Paolo La Regina<sup>2</sup>, Vera Quadri<sup>1</sup>, Ciretta Pelliccia<sup>1</sup>, Lucio Verdoni<sup>1</sup>, Laura Martelli<sup>1</sup>, Maurizio Ruggeri<sup>1</sup>, Lorenzo D'Antiga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Pediatria, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

<sup>2</sup>Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, "Sapienza" Università di Roma

**Corrispondenza:** Angelo Mazza **e-mail:** amazza@asst-pg23.it

**Riassunto:** L'infezione da SARS-CoV-2 comparsa a fine 2019 ha assunto un carattere epidemico dall'inizio del 2020. L'infezione risulta solitamente più moderata nel bambino rispetto all'adulto. Nonostante ciò, l'analisi delle peculiarità pediatriche permette di aprire numerose interessanti questioni per garantire il miglior livello di cura nei confronti di bambini e adolescenti. In particolare, il rischio di trasmissione dell'infezione in età pediatrica assume un ruolo determinante al momento della riapertura delle attività scolastiche. L'impatto dell'isolamento sociale e dell'ansia determinati dalle procedure di prevenzione per COVID-19 hanno determinato un drastico incremento di problematiche psicologiche in età pediatrica. La comparsa di quadri clinici pediatrici peculiari, come la MIS-C, possono fornire interessanti spunti interpretativi anche per la patologia in età adulta così come l'interpretazione immunologica della sostanziale benignità dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica. Il pediatra si trova a dover fronteggiare numerose novità di pratica clinica legate all'insorgenza della pandemia da COVID-19. Obiettivo dell'articolo è quello di fornire una fotografia della situazione attuale stante la rapida evoluzione delle dinamiche cliniche e sociali.

**Parole chiave:** COVID-19, pediatria, scuola, MIS-C, immunologia.

**Summary:** The SARS-CoV-2 infection appeared at the end of 2019 assuming the character of epidemic since the beginning of 2020. Clinical infection is usually milder in children than adults. Despite this, analysis of pediatric peculiarities opens up many interesting questions to ensure the best level of care for children and adolescents. Particularly, the risk of contagion linked to pediatric age, plays a leading role at the time of reopening of school activities. The impact of social isolation and anxiety caused by the preventive measures for COVID-19 have resulted in a drastic increase in psychological problems in children. The description of peculiar pediatric clinical pictures such as MIS-C can provide interesting interpretative insights also for pathology in adulthood as well as immunological interpretation of the milder course of SARS-CoV-2 infection in pediatric age. Every pediatrician faces a new scenario related to the onset of the COVID-19 pandemic. The aim of the article is to provide a snapshot of the current situation given the rapid evolution of clinical and social dynamics.

**Keywords:** COVID-19, pediatrics, school, MIS-C, immunology.

---

## INTRODUZIONE

I coronavirus sono una famiglia di virus RNA capsulati a singola catena di cui si riconoscono sette agenti patogeni per l'uomo. Di questi sette, quattro circolano comunemente nell'uomo senza conseguenze severe (HCoV2-229E, -HKU1, -NL63 and -OC43), mentre gli altri tre sono emersi negli ultimi vent'anni grazie a mutazioni e ricombinazioni che ne hanno permesso il passaggio dall'animale all'uomo. Il virus della SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) ha fatto la sua comparsa nel 2002 e nel 2012 il virus della MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) (1). A fine 2019 è apparso in Cina il virus SARS-CoV-2, successivamente diffusosi rapidamente in tutto il mondo assumendo le caratteristiche di una pandemia.

Nell'uomo i coronavirus causano essenzialmente sintomi respiratori o gastrointestinali. Le manifestazioni cliniche vanno dal banale raffreddore fino a quadri respiratori molto più severi con possibile *exitus* del paziente. Gli ultimi tre ceppi di coronavirus identificati hanno in comune la caratteristica di causare forme più lievi nel bambino rispetto all'adulto, nonostante il tasso di infezione appaia sovrapponibile. In tutti e tre, la maggior parte dei bambini presenta

un documentato contatto intrafamiliare, a differenza dell'adulto che presenta più frequentemente un'infezione comunitaria (2).

Come spesso capita in pediatria, il bambino presenta caratteristiche e problematiche cliniche differenti rispetto all'adulto. L'analisi di queste peculiarità può essere d'aiuto per meglio definire l'approccio globale al COVID-19 in primis in pediatria ma in seconda battuta anche nell'età adulta.

## **EPIDEMIOLOGIA E TRASMISSIBILITÀ IN ETÀ PEDIATRICA**

Tutte le età pediatriche senza differenza di genere risultano suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2. Uno studio cinese su 2135 bambini con COVID-19 confermato o sospetto ha segnalato un'età media di sette anni. Più del 90% di questi pazienti ha presentato un quadro clinico lieve, moderato o senza sintomi (3).

Anche se meno del 5% di tutti i casi di COVID-19 riportati negli stati membri della comunità europea e nel Regno Unito sono da imputare a pazienti in età pediatrica, il ruolo dei bambini nella trasmissione di SARS-CoV-2 rimane incerto, soprattutto nei contesti educativi (4). Questo aspetto risulta di drammatica attualità nel nostro paese (ma non solo) in vista della riapertura delle scuole, prevista per il 14 settembre, e merita di essere analizzato nel dettaglio proprio perché la questione è tutt'altro che semplice (figura 1).

UNICEF, UNESCO e Organizzazione Mondiale della Sanità hanno sottolineato le ricadute negative in termini di salute psico-fisica in età pediatrica determinate dalla chiusura delle scuole. La scuola rappresenta una inestimabile fonte di apprendimento e di crescita per ogni classe di età e la sua mancanza genera sentimenti di colpa, rabbia e depressione nei soggetti pediatrici. Gli effetti negativi risultano poi ancora più evidenti nelle classi più disagiate ed emarginate dove la scuola rappresenta spesso l'unica ancora di salvezza (5).

Le evidenze della letteratura sul COVID-19 suggeriscono come i bambini abbiano contratto l'infezione essenzialmente nell'ambiente familiare, soprattutto negli stati dove la chiusura delle scuole e il distanziamento sociale sono stati imposti per legge (6).

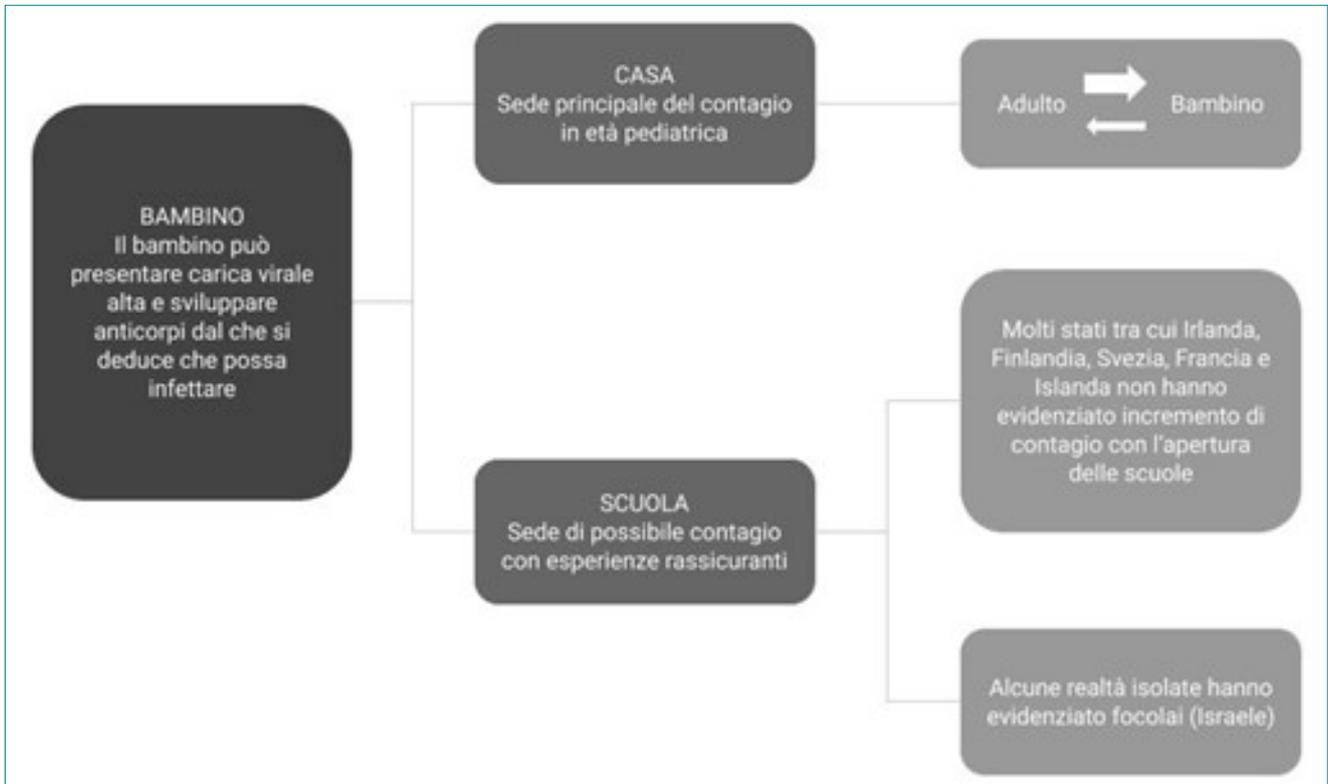
Il riscontro di RNA virale nei liquidi corporei non indica necessariamente la possibilità di contagio. Ciò nonostante, questo riscontro unito alla misura della carica virale possono essere validi strumenti per predire l'infettività di un soggetto. Nei casi pediatrici di COVID-19 la diffusione di virus per via aerea risulta identica a quella dell'adulto, di conseguenza i bambini possono infettare altre persone (7). Allo stesso modo è dimostrato come i bambini sviluppino anticorpi neutralizzanti nei confronti del SARS-CoV-2 anche se con tassi di sierconversione leggermente inferiori a quelli dell'adulto (8).

La trasmissione dell'infezione da COVID-19 da parte di soggetti pediatrici all'interno del nucleo familiare è sostenuta da diversi report. Uno studio coreano segnala come casi indice di 0-9 anni o 10-18 anni abbiano un rischio rispettivamente del 5,3% e 18,6% di trasmettere l'infezione all'interno della famiglia (9).

La trasmissione dell'infezione all'interno dell'ambiente scolastico risulta invece più dibattuta. Uno studio americano pubblicato sul JAMA segnala come la chiusura delle scuole in tempi più precoci fosse legata a 128,7 casi in meno ogni 100.000 abitanti in 26 giorni e 1,5 morti in meno ogni 100.000 abitanti in 16 giorni (10). Gli stessi autori concludono però presentando dubbi sulla veridicità del dato che potrebbe essere alterato da altri interventi di sanità pubblica concomitanti.

Le voci della letteratura derivate dalle esperienze scolastiche di vari stati sembrerebbero più rassicuranti. Irlanda e Finlandia non hanno evidenziato casi di contagio interscolastico. L'esperienza svedese e islandese (le uniche due nazioni europee che non hanno chiuso le scuole durante l'epidemia di COVID-19) confermano la stessa impressione e cioè che i bambini non siano le fonti primarie di trasmissione del virus. In Corea del Sud la riapertura delle scuole non ha causato una ripresa della epidemia da COVID-19. L'unica voce fuori dal coro proviene da un articolo israeliano che segnala la comparsa di un focolaio di COVID-19 dopo la riapertura delle scuole con un tasso di contagio del 13,2% fra gli studenti e del 16,6% fra gli insegnanti (4).

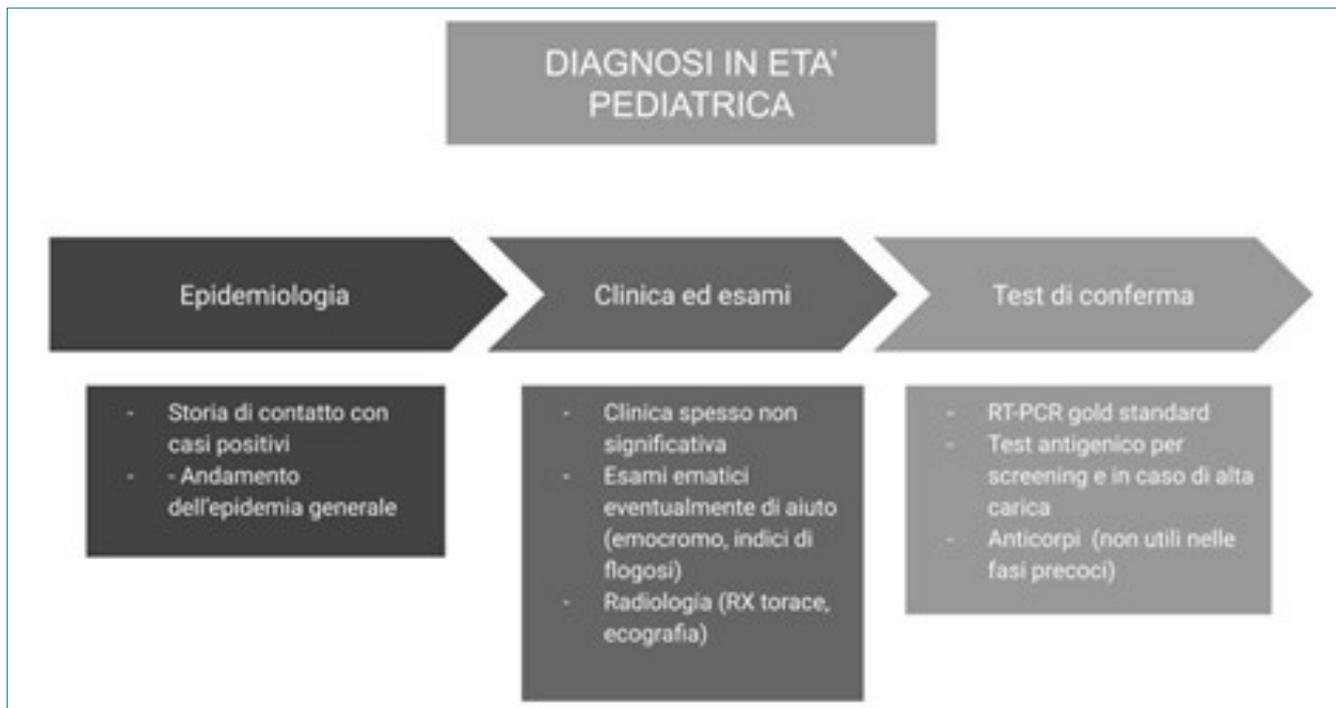
Tirando le somme ci si può affidare alle conclusioni del documento dell'ECDC sulla trasmissione di SARS-CoV-2 in ambiente scolastico. È vero che i casi sono pochi, ma comunque esistono e possono essere di difficile diagnosi stante la numerosità di casi pediatrici asintomatici. Ciò nonostante, le evidenze in letteratura sottolineano che la trasmissione all'interno della scuola è poco comune e, quindi, l'applicazione delle corrette misure di prevenzione rende la scuola un ambiente simile ad altri contesti lavorativi o di divertimento con pari densità di persone (4).



**Fig. 1:** Esempificazione del rischio di contagio da parte del bambino. La maggior parte dei contagi avviene a livello familiare e in minor parte il bambino può essere la fonte primaria. La scuola, per le evidenze attuali, rappresenta una sede poco comune di contagio.

## DIAGNOSI IN ETÀ PEDIATRICA

Dal punto di vista diagnostico il bambino presenta percorsi simili all'adulto. La diagnosi si basa sul riscontro dell'RNA virale in campioni biologici (11). La particolarità nel bambino è dettata però dalla presenza di numerosi quadri asintomatici o paucisintomatici che possono rendere più difficile l'identificazione dei soggetti possibilmente infetti. Si unisca poi a questo dato il fatto che la numerosità degli altri agenti infettivi virali o meno che entrano in diagnosi differenziale col SARS-CoV-2 sia maggiore in età pediatrica (12). Queste precisazioni sottolineano come il dato epidemiologico sia determinante nel guidare una corretta diagnosi in età pediatrica (figura 2). Nei bambini gli esami di laboratorio, nelle fasi iniziali di malattia, possono evidenziare una normale o ridotta conta dei globuli bianchi con linfocitopenia. LDH, enzimi epatici e muscolari possono essere elevati così come troponina, D-dimero e ferritina nei pazienti severi. Per quanto riguarda gli indici infiammatori si evidenzia rialzo di PCR e VES ma non di procalcitonina. Pazienti critici possono presentare valori elevati dei fattori dell'infiammazione (IL-6, IL-4, IL-10 e TNF-alfa) (12).



**Fig. 2:** Percorso diagnostico in età pediatrica. Il dato epidemiologico sostiene l'indagine a fronte di una clinica a volte spuria. La conferma diagnostica è data dal riscontro del genoma virale in liquidi biologici.

Il dato radiologico conferma come la clinica polmonare sia meno aggressiva in età pediatrica, anche se studi con esecuzione di TAC torace in soggetti pediatrici hanno evidenziato lesioni anche in pazienti con sintomatologia assente o lieve (13). La radiografia del torace può mostrare polmonite, opacità irregolari e alterazioni interstiziali solitamente nella periferia polmonare. I casi più severi possono presentare aree a vetro smerigliato o consolidamenti. Anche se nella definizione di tale quadro la TAC del torace presenta maggiore sensibilità, va ricordato come tale esame vada limitato in età pediatrica stante l'elevata esposizione a radiazioni ionizzanti. Di aiuto, in tal senso, risulta l'ecografia toracica con evidenza di artefatti verticali o piccole aree di polmone bianco solitamente bilaterali, singole o a gruppi (12). Infine, ulteriore particolarità pediatrica da segnalare è la comune presenza di coinfezioni che suggeriscono come una maggiore estrinsecazione clinica possa essere dovuta ad esse più che alla presenza di SARS-CoV-2 (14). Il riscontro di RNA di SARS-CoV-2 con RT-PCR (*Real Time Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*) rappresenta la metodica diagnostica di riferimento. Il virus si può trovare nelle secrezioni di alte e basse vie aeree, in urine, sangue e feci (12). Il CDC (*Center for Disease Control*) ha autorizzato anche l'esecuzione di test antigenici, eseguibili sulle secrezioni nasali, per la diagnosi di COVID-19 (15). I test antigenici, che identificano la presenza di antigeni virali nel substrato utilizzato, sono solitamente meno costosi e forniscono una risposta in tempi più rapidi (15 minuti), ma hanno minore sensibilità (con buona specificità). Il primo test antigenico per COVID-19 che ha ricevuto l'approvazione dell'FDA-EUAs presenta sensibilità dell'84-97,6% e specificità del 100%. Anche se il *gold standard* diagnostico resta il test in PCR, i contesti di utilizzo più adeguato per il test antigenico possono essere le fasi iniziali di malattia, quando la carica virale è più alta, e lo screening rapido di popolazioni a rischio (16). L'esecuzione della sierologia può essere d'aiuto nella diagnosi anche in età pediatrica. Studi hanno evidenziato come la risposta sierologica sia presente nel bambino quanto nell'adulto. La negatività dell'esame non esclude però la diagnosi soprattutto nelle fasi iniziali di malattia. Nel quadro clinico delle MIS-C (vedi in seguito) la sierologia può essere di aiuto a identificare un'infezione pregressa (17).

## MANIFESTAZIONI CLINICHE IN ETÀ PEDIATRICA

Il quadro clinico pediatrico di COVID-19 risulta lieve, moderato o nullo nella grande maggioranza dei casi. Ciò nonostante, vale la pena identificare tre ambiti di manifestazioni cliniche che meglio aiutano ad analizzare la situazione (figura 3).

Nell'adulto l'infezione da COVID-19 moderato-severa presenta un andamento bitemporale con una fase precoce caratterizzata da sintomi prodromici simil-influenzali seguiti da uno stato proinfiammatorio con danni a livello respiratorio e circolatorio (18). Tale andamento non è solito del bambino dove la sostanziale mancanza di quadri severi è la regola generale. Una revisione sistematica della letteratura segnala come sintomi più frequenti: tosse (48%), febbre (47%), mal di gola/faringite (28,6%), sintomi delle vie aeree superiori (13,7%), vomito/nausea (7,8%) e diarrea (10,1%) (19). Peculiare dell'età pediatrica è una possibile presentazione neonatale caratterizzata da un quadro simil-settico con febbre e lieve rialzo degli indici di flogosi, ma rapida ripresa e breve e rara necessità di supporto vitale (20).

Uno studio multicentrico che ha coinvolto 77 centri di 21 nazione europee ha riportato i dati provenienti da quasi 600 casi di bambini e adolescenti con infezione da SARS-CoV-2 per valutare quali fossero i fattori di rischio per una forma più severa di malattia. Dall'analisi dei dati è emerso che l'età inferiore ad un mese, il sesso maschile, patologie pre-esistenti (in particolare le patologie cardiache e polmonari), febbre, infezione delle basse vie aeree, segni di ARDS (*Acute respiratory distress syndrome*) e coinfezioni erano associati ad un rischio maggiore di accesso in terapia intensiva. È interessante notare come in questo studio, l'assunzione di terapia immunosoppressiva non sia stato associato ad una forma grave di malattia (21).

Inaspettatamente la fibrosi cistica (22) e l'asma allergico (23) non si sono rivelati fattori di rischio per avere una forma grave di malattia.

Durante il picco epidemico in Italia, così come in altri stati, si è evidenziato un altro quadro clinico peculiare dell'età pediatrica caratterizzato da una presentazione simile alla malattia di Kawasaki e che poi è stato descritto a livello internazionale come sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C o PIMS) (24, 25). Tale sindrome è caratterizzata da febbre e un quadro di malattia severa con coinvolgimento di due o più organi e rialzo degli indici di flogosi; il tutto associato al nesso epidemiologico o di laboratorio di infezione da SARS-CoV-2. Alcuni aspetti di questo quadro clinico ricordano la malattia di Kawasaki, la sindrome da *shock* tossico e la sindrome da attivazione macrofagica (26). La reale natura del quadro clinico è tuttora in fase di definizione e l'analisi di ulteriori casi aiuterà di certo a fare chiarezza in tal senso. Il nesso tra MIS-C e SARS-CoV-2 suggerisce che all'origine di tale presentazione vi possa essere una disregolazione immune post-infettiva. Tale origine potrebbe essere alla base anche della sintomatologia neurologica presentata da alcuni pazienti pediatrici e caratterizzata da encefalopatia, cefalea, segni cerebrali e cerebellari, debolezza muscolare e iporefflessia (27).

Un ultimo ambito di interessamento clinico pediatrico riguarda i cosiddetti danni indiretti da COVID-19 (28). Isolamento e restrizioni di contatto hanno radicalmente trasformato il contesto psicosociale esponendo potenzialmente i soggetti in età pediatrica a problemi di salute mentale caratterizzati da ansia, mancanza di contatti tra pari e occasioni di svago per scaricare lo stress. Altro fattore di rischio è l'incremento di violenza domestica e maltrattamento in un tempo in cui anche la salute mentale dei familiari è a rischio. Le classi più esposte risultano poi essere quelle già più svantaggiate: soggetti con disabilità, esperienze traumatiche o pregressi disturbi mentali e con uno status socioeconomico più disagiato (29).



**Fig. 3:** La clinica in ambito pediatrico si divide essenzialmente in tre gruppi denominati da danno diretto, indiretto e post-COVID.

### IPOTESI ALLA BASE DELLA PARTICOLARITÀ PEDIATRICA

Come già più volte dichiarato i bambini presentano quadri meno severi di COVID-19 rispetto all'adulto. Diversi quadri interpretativi sono stati proposti per cercare di spiegare questa particolarità (figura 4).

Alcuni autori hanno sottolineato come i recettori ACE-2, che il virus SARS-CoV-2 utilizza per l'ingresso nella cellula, abbiano una diversa espressione in adulti e bambini (30, 31). ACE-2 è un enzima regolatore del sistema renina-angiotensina che agisce convertendo l'angiotensina-2 nella forma angiotensina 1-7. Disturbi metabolici ed avanzamento dell'età stimolano l'asse dell'angiotensina-2 a scapito della forma angiotensina 1-7 portando a effetti pro-infiammatori a livello respiratorio e vascolare (32). Dopo l'ingresso negli pneumociti, il virus SARS-CoV-2 riduce l'espressione di ACE-2 diminuendo il metabolismo di angiotensina-2. L'effetto dell'espressione di ACE-2 nei bambini è però dibattuto. In alcuni studi gli alti livelli di ACE-2 sembrano essere protettivi e portare ad una malattia meno severa tramite il metabolismo dell'angiotensina-2 (31), in altri studi invece livelli più bassi di recettore ridurrebbero la suscettibilità a contrarre l'infezione.

I bambini hanno un *cut-off* inferiore per quanto riguarda l'inizio della risposta interferonica antivirale mentre gli adulti presentano una tendenza alla risposta immune neutrofilica, mentre fagocitosi e rilascio citochinico vengono alterati con l'avanzare dell'età (33). Le persone più anziane hanno un repertorio di cellule T più ridotto, probabilmente soggetto ad un effetto di esaurimento in caso di infezione cronica virale. D'altra parte, il diverso e più esteso *pool* di cellule T tipico dell'età pediatrica può rendere ragione della ridotta severità del COVID-19 nei bambini (34).

La risposta immune innata rappresenta la prima linea di protezione nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2, ma in caso di alterata regolazione di tale risposta, il risultato può essere una eccessiva infiammazione fino all'*exitus* (35). L'inizio della risposta è dettato dal riconoscimento dei cosiddetti PAMP (*Pathogen Associated Molecular Patterns*). I recettori di tali epi-

topi (*Pattern Recognition Receptors*, PRRs) sono i responsabili della cascata infiammatoria e nel caso dei virus a RNA, come il SARS-CoV-2, i PRR sono i TLRs (*Toll Like Receptors*) 3, 7 e 8 (36). La disregolazione di tali recettori può portare a un eccessivo rilascio di citochine pro-infiammatorie con danno tissutale (37). I bambini presentano risposte B, Th1 e Th2 immature ma un alto livello di cellule T regolatorie. Tali cellule producono (TGF)- $\beta$  o IL-10 per regolare e sopprimere risposte immunitarie eccessive ed evitare quindi il danno tissutale (38). Mentre una risposta Th2 mediata, che si verifica negli atopici, sembra essere associata ad una forma meno grave di infezione (23).

Altri autori hanno infine suggerito un eventuale effetto protettivo nei confronti del SARS-CoV-2 in età pediatrica derivato dalla più frequente esposizione a altri coronavirus e dalla più recente esposizione ai vaccini. Tali ipotesi presuppongono una sorta di reazione crociata protettiva nel primo caso e una sorta di maggiore attivazione del sistema immunitario nel secondo. Non sono però presenti evidenze che confermino queste ipotesi (31).



**Fig. 4:** Possibili meccanismi alla base della particolarità pediatrica nell'espressione del COVID-19. PRR: *pattern recognition receptor*. ACE: *angiotensine converting enzyme*.

## TERAPIA IN ETÀ PEDIATRICA

Le forme più lievi di COVID-19 in età pediatrica rappresentano la maggior parte dei casi e necessitano essenzialmente di terapia sintomatica (ad esempio paracetamolo).

Nelle forme più severe sono stati fatti tentativi derivati dall'adulto. Gli agenti antivirali come oseltamivir, ribavirina, ganciclovir, remdesivir, lopinavir e ritonavir non hanno avuto particolare efficacia (12) e l'utilizzo dell'idrossiclorochina necessita di ulteriori conferme di sicurezza e efficacia in età pediatrica (39). Interessante e intricato è il capitolo della terapia immunomodulante. Una revisione della letteratura segnala come non esistano evidenze sufficienti a suggerire l'utilizzo di immunoglobuline nel COVID-19 severo (40). Report di casi di MIS-C evidenziano invece

come tale terapia rappresenti una valida soluzione (26). Lo stesso discorso vale per la terapia steroidea, anch'essa utilizzata nei quadri di MIS-C ma per la quale i dati di utilizzo nelle forme di ARDS sono più discordanti. Alcuni studi segnalano eccessivi effetti collaterali nell'utilizzo di steroidi ad alte dosi nell'ARDS pediatrica anche se pochi giorni di steroide a dosi basse o moderate potrebbe essere di beneficio (41).

L'utilizzo di plasma iperimmune raccolto da donatori convalescenti si è rivelato essere una possibilità terapeutica sicura sia per l'adulto che per il bambino (42), così come pure l'uso dell'azitromicina, che sembra essere promettente soprattutto per la sua attività antivirale, ma che necessita di studi clinici randomizzati controllati per la conferma della sua efficacia (43).

In ultimo, più delicato è il tema dei disturbi del comportamento in età pediatrica conseguenti all'epoca COVID-19. In tale ambito risulta molto importante che siano garantite le cure di tipo psichiatrico anche nel corso dell'epidemia per non svantaggiare ulteriormente i soggetti più emarginati già a maggior rischio di conseguenze psicologico-comportamentali. Studi in grado di comprendere le implicazioni delle decisioni di sanità pubblica sulla salute mentale di bambini e adolescenti e di valutare il rischio/beneficio di misure restrittive come la didattica a distanza, sono necessari per affrontare più preparati i risvolti futuri dell'epidemia da COVID-19 (29).

## CONCLUSIONI

In conclusione, l'epidemia da COVID-19, rappresenta l'ennesimo esempio di come il bambino non possa essere considerato un piccolo adulto. Gli approcci e le terapie sono spesso derivate da quanto si apprende nell'adulto, ma conferme di sicurezza e efficacia devono essere garantite ai fini di fornire la migliore assistenza possibile al paziente pediatrico.

Come evidenziato dai dati della letteratura, il bambino è essenzialmente meno colpito e meno gravemente interessato dall'infezione da SARS-CoV-2 rispetto all'adulto. Al di là della particolarità clinica del quadro di MIS-C che apre interessanti interrogativi sul comportamento eziopatogenetico di questo nuovo agente infettivo, i punti più caldi del COVID-19 in pediatria riguardano la tutela della salute psicofisica del paziente pediatrico nel suo insieme. Il garantire un'adeguata esperienza scolastica ai bambini appare un tema prioritario al fine di prevenire altri disturbi favoriti da ansia e isolamento. Ovviamente tale impegno, ben presente a qualunque pediatra si trovi a lavorare in questo particolare periodo storico, deve conciliarsi con le adeguate misure di prevenzione disposte dai comitati tecnici in base all'andamento epidemiologico.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Liang Y, Wang ML, Chien CS, et al. *Highlight of Immune Pathogenic Response and Hematopathologic Effect in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-Cov-2 Infection*. *Front Immunol* 2020; 11: 1022.
- (2) Zimmermann P, Curtis N. *Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children*. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 355-368.
- (3) Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. *Epidemiology of COVID-19 Among Children in China*. *Pediatrics* 2020; 145: e20200702.
- (4) *COVID-19 in children and the role of school settings in COVID-19 transmission*, ECDC Technical Report, 6 Aug 2020.
- (5) Fantini MP, Reno C, Biserni GB, et al. *COVID-19 and the re-opening of schools: a policy maker's dilemma*. *Ital J Pediatr* 2020; 46: 79.
- (6) Parri N, Lenge M, Buonsenso D, Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. *Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy*. *N Engl J Med* 2020; 383: 187-190.

- (7) Jones TC, Mühlemann B, Veith T, et al. *An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age*. medRxiv 2020.
- (8) Sermet-Gaudelus I, Temmam S, Huon C, et al. *Prior infection by seasonal coronaviruses does not prevent SARS-CoV-2 infection and associated Multisystem Inflammatory Syndrome in children*. medRxiv 2020.
- (9) Park YJ, Choe YJ, Park O, et al. *Contact Tracing during Coronavirus Disease Outbreak, South Korea, 2020*. *Emerging Infectious Diseases*. 2020; 26: 2465-2468.
- (10) Auger KA, Shah SS, Richardson T, et al. *Association Between Statewide School Closure and COVID-19 Incidence and Mortality in the US*. *JAMA* 2020; e2014348.
- (11) Chen Z, Fu J, Shu Q, et al. *[Diagnosis and treatment recommendation for pediatric COVID-19 (the second edition)]*. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020;49: 139-146.
- (12) Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston C, et al. *COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients*. *Clinics (Sao Paulo)* 2020; 75: e1894.
- (13) Duan YN, Zhu YQ, Tang LL, et al. *CT features of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in children*. *Eur Radiol* 2020; 30: 4427-4433.
- (14) Xia W, Shao J, Guo Y, et al. *Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults*. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 1169-1174.
- (15) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>
- (16) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>
- (17) Cassaniti I, Novazzi F, Giardina F, et al. *Performance of VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department*. *J Med Virol*. 2020; 10.1002/jmv.25800.
- (18) Akhmerov A, Marbán E. *COVID-19 and the Heart*. *Circ Res*. 2020; 126:1443-1455.
- (19) Patel NA. *Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature*. *Am J Otolaryngol* 2020; 41: 102573.
- (20) Coronado Munoz A, Nawaratne U, McMann D, et al. *Late-Onset Neonatal Sepsis in a Patient with Covid-19*. *N Engl J Med* 2020; 382: e49.
- (21) Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. *COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study*. *Lancet Child Adolesc Health*.2020; 4: 653-661.
- (22) Mondejar-Lopez P, Quintana-Gallego E, Giron-Moreno RM, et al. *Impact of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis in Spain: Incidence and results of the national CF-COVID19-Spain survey*. *Respir Med* 2020; 170: 106062.
- (23) Scala E, Abeni D, Tedeschi A, et al. *Atopic status protects from severe complications of COVID-19*. *Allergy* 2020; in press.
- (24) *World Health Organization Scientific Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19*. Available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
- (25) *Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19*. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
- (26) 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: 1771-1778.
- (27) Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, et al. *Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children*. *JAMA Neurol* 2020; e202687.
- (28) Lee J. *Mental health effects of school closures during COVID-19*. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4: 421.
- (29) Fegert JM, Vitiello B, Plener PL, et al. *Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: a narrative review to highlight clinical and research*

- needs in the acute phase and the long return to normality.* Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2020; 14: 20.
- (30) South AM, Brady TM, Flynn JT. *ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2), COVID-19, and ACE Inhibitor and Ang II (Angiotensin II) Receptor Blocker Use During the Pandemic: The Pediatric Perspective.* Hypertension 2020; 76: 16-22.
- (31) Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, et al. *Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults?* Indian J Pediatr 2020; 87: 537-546.
- (32) Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, et al. *The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend?* Horm Metab Res 2020; 52: 257-263.
- (33) Fialkowski A, Gernez Y, Arya P, et al. *Insight into the pediatric and adult dichotomy of COVID-19: Age-related differences in the immune response to SARS-CoV-2 infection.* Pediatr Pulmonol 2020; 10.1002/ppul.24981.
- (34) Vardhana SA, Wolchok JD. *The many faces of the anti-COVID immune response.* J Exp Med. 2020; 217: e20200678.
- (35) Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. *Age-dependent dysregulation of innate immunity.* Nat Rev Immunol 2013; 13: 875-887.
- (36) Poulas K, Farsalinos K, Zanidis C. *Activation of TLR7 and Innate Immunity as an Efficient Method Against COVID-19 Pandemic: Imiquimod as a Potential Therapy.* Front Immunol 2020; 11: 1373.
- (37) Huggard D, Doherty DG, Molloy EJ. *Immune Dysregulation in Children With Down Syndrome.* Front Pediatr 2020; 8: 73.
- (38) Zhao M, Zeng HT, Yang G, et al. *Toll-like receptor signal is required in maintenance of immune suppressive capacity of regulatory T cells.* Immunol Lett 2019; 210: 47-54.
- (39) Rodríguez-Martínez CE, Fernandes RM, Hawcutt DB, et al. *Efficacy, safety and cost-effectiveness of hydroxychloroquine in children with COVID-19: A call for evidence.* Acta Paediatr 2020; 109: 1711-1712.
- (40) Zhang J, Yang Y, Yang N, et al. *Effectiveness of intravenous immunoglobulin for children with severe COVID-19: a rapid review.* Ann Transl Med 2020; 8: 625.
- (41) Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, et al. *COVID-19: Immunology and treatment options.* Clin Immunol. 2020; 215: 108448.
- (42) Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, et al. *Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review.* J Med Virol 2020; 10.1002/jmv.25961.
- (43) Oliver ME, Hinks TSC. *Azithromycin in viral infections.* Rev Med Virol 2020: e2163.