

Polmonite da SARS-CoV-2 in età pediatrica: eziologia e gestione clinica

SARS-CoV-2 pneumonia in children: from etiology to management

Giuseppe Fabio Parisi¹ e Michele Miraglia del Giudice²

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

²Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Corrispondenza: Michele Miraglia del Giudice **e-mail:** michele.miragliadelgiudice@unicampania.it

Riassunto: La patologia secondaria ad infezione da SARS-CoV-2, definita COVID-19, sembrerebbe meno grave tra i bambini rispetto agli adulti. Tuttavia, anche nella fascia pediatrica, la gestione della componente respiratoria può dominare il quadro clinico di COVID-19 e in alcuni casi determinare un peggioramento con insorgenza di dispnea, cianosi e sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) dopo circa 8-10 giorni dall'inizio dell'infezione da SARS-CoV-2. Questa revisione della letteratura ha l'obiettivo di valutare le caratteristiche della polmonite da SARS-CoV-2 nella popolazione pediatrica, a partire dalla sua eziologia fino alla gestione clinica.

Parole chiave: SARS-CoV2, COVID-19, bambini, polmonite, terapia.

Summary: COVID-19 is generally less dangerous in children than in adults. However, respiratory management dominates the clinical picture of hospitalized COVID-19 patients even in children. In some severe cases, worsening of the clinical picture is manifested by dyspnea, cyanosis and acute respiratory distress syndrome (ARDS) 8-10 days after the onset of SARS-CoV-2 infection. Sometimes it can lead to multiple organ failure and death. This review aimed to evaluate the characteristics of SARS-CoV-2 pneumonia in children, from the pathophysiological mechanisms to the clinical management.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, children, pneumonia, treatment.

INTRODUZIONE

L'infezione da SARS-CoV-2 ha colpito nel mondo oltre cento milioni di individui, causando circa 2.5 milioni di decessi. In Italia, l'infezione è stata contratta da quasi 3 milioni di persone con circa 100.000 decessi. Dai dati attuali, quasi il 20% degli infetti appartiene al range di età 0-16 [1].

La patologia dovuta all'infezione da SARS-CoV-2 è definita COVID-19 [2].

Vi sono ampie evidenze in letteratura che il COVID-19 sia meno grave nei bambini rispetto agli adulti [3, 4]. Tuttavia, una recente metanalisi che ha incluso 71 articoli e quindi ben 11.671 bambini ha dimostrato che essi sono asintomatici nel 21.1% di casi, con un'incidenza di febbre, sintomi respiratori, sintomi gastrointestinali, sintomi del sistema nervoso e senso di costrizione toracica pari rispettivamente al 55.8%, 56.8%, 14.4%, 6.7% e 6.1%. Dei pazienti inclusi, il 3.33% (2.03% - 4.94%) erano casi gravi. Il tasso di mortalità è stato dello 0.28% (0.19% - 0.39%) [5].

Una revisione della letteratura ha esaminato 1124 casi pediatrici e ha stratificato i sintomi di COVID-19 in base alla loro frequenza e gravità. Secondo lo studio, una volta infettato da SARS-CoV-2, un bambino potrebbe seguire uno dei seguenti pattern clinici [6]:

- Infezione asintomatica. Bambini che non hanno sintomi clinici e l'infezione è confermata solo dalla positività del tampone molecolare.
- Malattia lieve (36.3% dei casi). Un bambino sviluppa i sintomi di una malattia del tratto respiratorio superiore e il più comune è la febbre. Altri sintomi includono tosse, mialgie, faringodinia, rinite. Un minor numero di bambini potrebbe presentare sintomi gastrointestinali, come dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.
- Malattia moderata (46% dei casi). Questo gruppo di bambini si presenta con la polmonite.

- Malattia grave (2.1% dei casi). Le manifestazioni iniziali potrebbero essere una combinazione di sintomi del tratto respiratorio e digerente, seguita da dispnea e cianosi entro una settimana.
- Casi critici (1.2% dei casi). Una minoranza di bambini infetti progredisce verso la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) con o senza disfunzione multiorgano.

In una casistica pediatrica di bambini ospedalizzati per COVID-19, il 30.8% ha presentato insufficienza respiratoria tale da necessitare supplementazione di ossigeno e il 23.1% è stato trasferito in unità di terapia intensiva (TIP) per disfunzione multiorgano [7]. Tutto ciò consente di affermare che anche i pazienti pediatrici possono presentare gravi manifestazioni della patologia.

Questa revisione mira a valutare le caratteristiche della polmonite da SARS-CoV-2 nelle popolazioni pediatriche, a partire dalla sua eziologia e dai meccanismi patologici fino alla sua gestione clinica.

PATOGENESI DEL DANNO POLMONARE NEI BAMBINI

Negli esseri umani, il naso è il primo sito di invasione virale da parte del SARS-CoV-2. Dopo essere penetrato, il virus si attacca tramite la proteina di superficie *spike* (proteina S) ai recettori ACE2, dando il via a una cascata di eventi che portano al COVID-19. I bambini possono avere meno probabilità di evolvere verso la patologia conclamata per due possibili ragioni: in primo luogo, i bambini hanno una minore espressione dei recettori ACE2 nell'epitelio nasale e nelle vie aeree inferiori rispetto agli adulti poiché l'espressione nel tratto respiratorio aumenta con l'età [8]. In secondo luogo, è probabile che i bambini abbiano acquisito l'immunità ai coronavirus comuni poiché sono più esposti ad un'ampia varietà di agenti patogeni. Questi includono i comuni coronavirus che causano malattie lievi del tratto respiratorio superiore, come il comune raffreddore, o malattie più gravi come la bronchiolite. Queste condizioni potrebbero essere potenzialmente associate alla *down-regulation* dell'espressione di ACE2 nelle cellule epiteliali respiratorie e alla produzione di anticorpi che reagiscono in modo crociato a SARS-CoV-2 [4].

Pertanto, nei bambini portatori di coronavirus ACE2 *down-regolatori* (ad esempio, il coronavirus umano NLg3), questa ridotta espressione potrebbe interferire con la replicazione di SARS-CoV-2. Questo fenomeno, in cui un virus interferisce con la replicazione di un secondo virus, è chiamato interferenza virale. Inoltre, i bambini presentano una maggiore colonizzazione della mucosa da parte di virus e batteri, con conseguente interazione e competizione, che limita la colonizzazione e la crescita di SARS-CoV-2 [9].

Nonostante questi deterrenti, quando SARS-CoV-2 attacca l'epitelio respiratorio tramite ACE2, può entrare all'interno delle cellule. Tale ingresso è facilitato dalla scissione proteolitica che coinvolge due proteasi: la serin-proteasi transmembrana 2 (TMPRSS2) e la catepsina L (CTSL) [10, 11]. Il risultato finale è il rilascio dell'RNA virale all'interno della cellula con conseguente sua replicazione [12] (**figura 1**). Il recettore ACE2 viene successivamente scisso da un enzima di conversione del fattore di necrosi tumorale alfa (TACE o ADAM17), una metalloproteasi che consente il rilascio dell'ectodominio ACE2 (definito come ACE2 solubile) nello spazio extracellulare. L'ACE2 solubile è enzimaticamente attivo e sembra essere in grado di legarsi con SARS-CoV-2. Ciò ha portato a ipotizzare che la somministrazione di ACE2 umano ricombinante possa ridurre l'infiammazione secondaria all'azione di SARS-CoV-2 [13].

Inoltre, ci sono evidenze secondo cui i bambini esprimono meno TMPRSS2 nelle loro cellule alveolari rispetto agli adulti [14]. Ancora più importante, le cellule che esprimono sia ACE2 che TMPRSS2 sono piuttosto rare nei bambini ma aumentano con l'età. Queste cosiddette "cellule doppie positive" sovraesprimono le interleuchine IL-6 e IL-6R, determinando l'iperattivazione del sistema immunitario e il possibile inizio della tempesta di citochine che si verifica negli adulti [15].

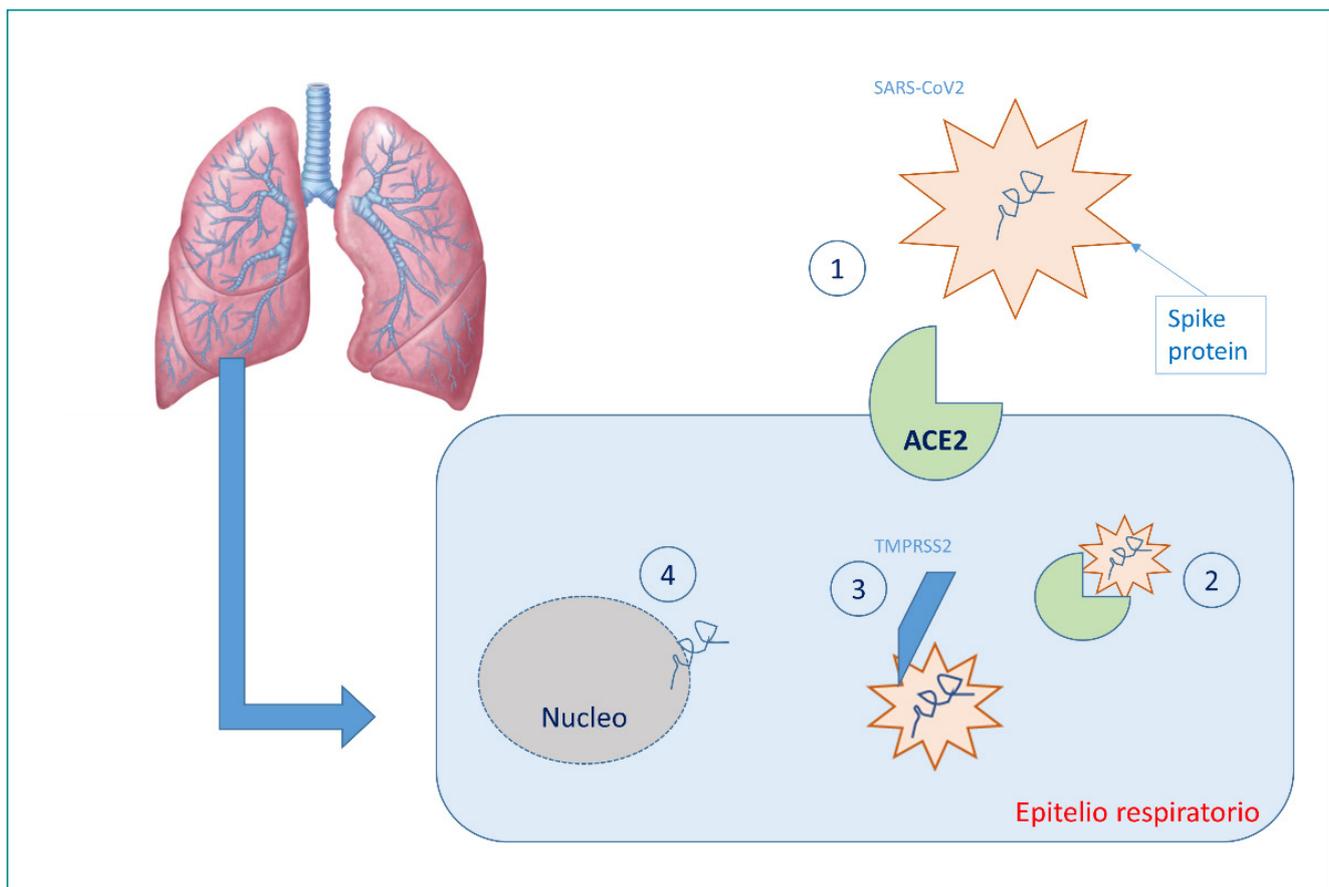


Fig. 1: Rappresentazione grafica dell'interazione virus-ospite. 1) Legame tra la proteina spike SARS-CoV-2 e i recettori ACE2; 2) trasporto del complesso recettore ACE2/SARS-CoV-2 all'interno della cellula; 3) scissione della proteina spike da parte della proteasi TMPRSS2; 4) rilascio di RNA virale all'interno della cellula [31].

L'ingresso del SARS-CoV-2 attiva in sintesi il sistema immunitario. Se la risposta immunologica è robusta e ben compensata si riesce a bloccare la diffusione del virus; tuttavia, se vi è un eccessivo danno cellulare, il rilascio di citochine e chemochine contribuisce ad incrementare il danno polmonare che porta all'ARDS. Una delle possibili complicazioni di questa infiammazione "esagerata" è la sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica (PIMS) o, com'è stata più recentemente definita, sindrome infiammatoria multisistemica dei bambini (MIS-C) che si verifica quando l'infiammazione diventa generalizzata. Questa sembrerebbe essere una reazione post-immunologica causata da anticorpi IgG non neutralizzanti e aggravata da una tempesta di citochine che causa un'infiammazione generalizzata che assomiglia a una malattia di Kawasaki atipica o una sindrome da shock tossico [16].

Tuttavia, i dati sopra elencati mettono in luce il motivo per cui i bambini non solo sono meno colpiti da COVID-19, ma hanno anche meno probabilità di progredire verso l'ARDS.

IMAGING DEL TORACE

Il ruolo degli esami radiologici nella diagnosi iniziale, nella valutazione della progressione della malattia e nella prognosi è oggetto di dibattito nella comunità medica e scientifica. A tal proposito, l'*American College of Radiology* ha definito tre punti chiave:

- la diagnostica per immagini non è indicata per i pazienti pediatrici che si presentano con sintomi clinici lievi a meno che il paziente non abbia fattori di rischio per la progressione della malattia o sviluppi sintomi clinici indicativi di peggioramento;
- gli esami radiografici sequenziali del torace, ordinati in base alle necessità cliniche, sono indicati per i pazienti pediatrici con COVID-19 per valutare la risposta alla terapia, valutare il deterioramento clinico o valutare il posizionamento dei dispositivi di supporto vitale;

- *l'imaging di follow-up* post guarigione non è raccomandato per pazienti pediatriche asintomatiche con un decorso lieve della malattia da COVID-19; tuttavia, può essere preso in considerazione in individui asintomatici con un decorso iniziale della malattia da moderato a grave o in individui sintomatici indipendentemente dalla gravità iniziale della malattia a seconda del livello di preoccupazione clinica per il danno polmonare a lungo termine [17].

Radiografia del torace

La radiografia del torace è l'esame di prima scelta; tuttavia, i risultati di tale esame possono essere normali nella fase iniziale della malattia o in pazienti con malattia lieve. Anomalie polmonari alla radiografia del torace sono state trovate in percentuali variabili tra il 46-90% dei casi [18]. Nello specifico, le alterazioni più comuni erano: ispessimento peribronchiale, opacità a vetro smerigliato, aree di consolidamento, versamento pleurico [18]. I reperti polmonari erano unilaterali nel 55% e bilaterali nel 45% dei bambini affetti, senza alcuna differenza significativa tra il polmone sinistro e quello destro, ma con un maggiore coinvolgimento dei lobi inferiori [19]. Sebbene queste anomalie radiologiche si risolvano tipicamente dopo la guarigione dalla malattia, è stato riportato che persistono in circa il 16% dei casi [18].

TC del torace

A differenza degli adulti, la tomografia computerizzata (TC) è indicata nei bambini in caso di sospetto di embolia polmonare o peggioramento clinico [17]. Una recente *review* sistematica della letteratura con metanalisi ha analizzato 23 studi con 517 bambini sottoposti a TC del torace. L'incidenza riepilogativa delle anomalie radiografiche alla TC è stata del 70%, inferiore a quella osservata negli adulti. L'incidenza di *halo signs* nei casi pediatriche di COVID-19 è stata del 26%, cosa che si osserva raramente nei casi di COVID-19 adulti. L'incidenza di *ground-glass opacities* (GGOs), GGO e consolidamenti, consolidamenti, *reverse halo sign* (area focale di *ground-glass* delimitata da anello periferico ± completo di consolidazione), *crazy paving*, versamento pleurico, segni simili a broncopolmonite, broncogrammi aerei e ispessimento della trama bronchiale erano rispettivamente 40%, 25%, 10%, 2%, 4%, 1%, 15%, 12% e 31%. Versamenti pericardici sono stati trovati nelle immagini TC di casi adulti di COVID-19, ma sono stati scarsamente osservati nelle immagini di casi pediatriche di COVID-19. L'incidenza di lesioni bilaterali, lesioni unilaterali e lesioni periferiche era rispettivamente del 35%, 22% e 26% [19].

Ecografia polmonare

L'ecografia polmonare può essere di grande utilità nel bambino COVID-19 nella fase di diagnosi, monitoraggio e *follow-up*. La polmonite da SARS-CoV-2 è caratterizzata da aree di consolidamento, in particolare nelle regioni postero-basali. Le anomalie ecografiche più frequenti includono multiple linee B (che possono essere focali o diffuse e rappresentano setti interlobulari subpleurici ispessiti), linea pleurica irregolare e ispessita con discontinuità sparse, consolidamenti subpleurici e consolidamento alveolare, con recupero dell'aerazione dopo la guarigione (ricomparsa delle linee A bilaterali) [20].

GESTIONE E TRATTAMENTO DELLA POLMONITE DA SARS-COV-2

La maggior parte dei bambini COVID-19 richiede solamente una terapia di supporto dato il decorso spesso paucisintomatico. Nel contesto domestico, è indicato garantire un adeguato apporto di calorie e liquidi. La febbre può essere trattata con paracetamolo o ibuprofene [21]. Per i pazienti già in trattamento con steroidi topici (ad esempio perché affetti da rinite allergica o asma bronchiale), è indicata la prosecuzione della terapia di base [22].

Il ricovero è indicato quando c'è la necessità di assicurare una terapia di supporto (supporto farmacologico o respiratorio) che non può essere garantita a domicilio o in forme gravi di patologia [23]. All'ingresso in reparto, può essere utile eseguire esami ematici, anche se spesso non specifici. Nella maggior parte dei bambini è infatti possibile riscontrare: i) un numero normale o ridotto di globuli bianchi, accompagnato da linfocitopenia; ii) valori di proteina C reattiva

e procalcitonina normali o leggermente aumentati (in caso di valori eccessivamente elevati, dovrebbe essere presa in considerazione una sovrainfezione batterica); iii) transaminasi e lattico-deidrogenasi leggermente aumentate [23].

I pazienti con malattie croniche dovrebbero essere sottoposti a maggiore attenzione perché la presenza di comorbidità sembra essere associata a un maggior rischio di evoluzione fatale [24]. In questo senso, questi pazienti dovrebbero essere monitorati più frequentemente e sottoposti a trattamenti precoci.

Supporto generale

Ai bambini ospedalizzati vanno monitorati i loro parametri vitali e va garantito un adeguato apporto di liquidi e calorie finalizzato al mantenimento dell'omeostasi idroelettrolitica. Inoltre, si raccomanda il riposo a letto e il mantenimento delle vie aeree superiori libere [25].

Ossigenoterapia

In caso di ipossia ($SpO_2 < 95\%$) senza segni di distress respiratorio, è sufficiente la somministrazione di ossigeno tramite cannule nasali o maschera di Venturi. Variazioni dei parametri vitali e dell'equilibrio acido-base possono essere indicativi di peggioramento clinico [25].

Supporto ventilatorio

In caso di distress respiratorio associato a ipossiemia, la semplice somministrazione di ossigeno è insufficiente. In questi casi, è necessario utilizzare ossigeno nasale ad alto flusso (HFNO) o ventilazione non invasiva, come la pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) [25]. L'utilità di HFNO nel trattamento della polmonite da SARS-CoV-2 è oggetto di dibattito dato che i benefici incontrovertibili offerti da questo trattamento sono contrastati dal rischio di aerosolizzazione delle particelle virali all'interno dell'ambiente del paziente, mettendo così a rischio la sicurezza degli operatori sanitari [26]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che l'HFNO venga utilizzato in stanze a pressione negativa "quando possibile". Ciò significa che la camera a pressione negativa, sebbene vantaggiosa, non è essenziale [27].

Una valida alternativa all'HFNO è la CPAP, preferibilmente *helmet*-CPAP, con pressione positiva di fine espirazione (PEEP) compresa tra 5 e 10 cm H₂O [28]. In ogni caso, il bambino in condizioni critiche deve essere trasferito in un'unità di terapia intensiva pediatrica e, in caso di mancata risposta alla ventilazione non invasiva o di insorgenza di ARDS, deve essere avviata la ventilazione meccanica invasiva e, in ultima analisi, l'ossigenazione extracorporea (ECMO) [25].

Trattamento farmacologico

Le evidenze sull'utilità dei farmaci nel trattamento della polmonite da SARS-CoV-2 nelle popolazioni pediatriche sono scarse e spesso si basano su osservazioni in popolazioni adulte. Per questo motivo, la terapia farmacologica è sconsigliata nelle forme lievi di COVID-19, mentre può essere valutata nelle forme più gravi; tali decisioni dovrebbero essere prese valutando caso per caso [23, 25].

Nessun farmaco specifico anti-SARS-CoV-2 si è dimostrato efficace, tuttavia esistono evidenze su alcuni approcci farmacologici. Uno dei farmaci che all'inizio della pandemia veniva impiegato era l'interferone alfa per nebulizzazione, in quanto ha dimostrato efficacia nel ridurre la replicazione virale con conseguente miglioramento dei sintomi e riduzione della durata della malattia [29]. Altri possibili interventi farmacologici includono:

- Lopinavir/Ritonavir: un farmaco usato nel trattamento dell'HIV che sembra essere efficace nel ridurre la replicazione virale fintanto che viene somministrato nelle primissime fasi della malattia. Gli effetti collaterali comuni includono diarrea e nausea ed è controindicato nei casi di insufficienza epatica [30];
- Ribavirina: un farmaco usato in combinazione con interferone alfa o Lopinavir/Ritonavir. L'anemia emolitica è un possibile effetto collaterale [30];
- Remdesivir: un antivirale di nuova generazione che ha una potente azione antireplicativa contro SARS-CoV-2 [30];

- Idrossiclorochina: un farmaco che, nonostante l'entusiasmo iniziale per il suo utilizzo per il trattamento del COVID-19, non ha mostrato una reale efficacia secondo le più recenti prove scientifiche [10].

La **tabella 1** riassume i principali antivirali, le loro formulazioni e i rispettivi dosaggi nei pazienti pediatrici.

Altri farmaci degni di nota includono:

- Antibiotici: il loro uso è sconsigliato a meno che non vi siano segni di co-infezione batterica. Anche l'utilità dei macrolidi, in particolare dell'azitromicina, per le loro proprietà antinfiammatorie è discutibile [10, 11];
- Corticosteroidi: il loro uso abituale è sconsigliato; tuttavia, dovrebbero essere presi in considerazione in caso di ARDS, shock settico o asma concomitante. In questi casi, si raccomanda la somministrazione di metilpredisolone alla dose di 1-2 mg/kg/die per un massimo di 4-5 giorni [31];
- Immunoglobuline: la loro efficacia non è chiara. Possono essere somministrate in forme particolarmente gravi di COVID-19 e in quelle complicate da MIS-C alla dose di 2 g/kg/die in un'unica somministrazione oppure 1 g/kg/die per due giorni o 400 mg/kg/die per cinque giorni [31, 32];
- Tocilizumab: questo anticorpo monoclonale umano anti-IL-6 sembrava essere efficace nel trattamento di adulti con coinvolgimento polmonare esteso e bilaterale. Tuttavia, recentemente la sua utilità è stata notevolmente ridimensionata al punto che non sembra efficace per prevenire l'intubazione o la morte in pazienti ospedalizzati moderatamente malati con COVID-19 [33]. Per questo motivo, dovrebbe essere usato con cautela nei bambini: 12 mg/kg nei bambini di peso <30 kg, 8 mg/kg (max: 800 mg) nei bambini >30 kg, da ripetere una volta dopo 12 ore se nessun miglioramento [31-34].

Tab. 1: Riepilogo dei principali antivirali impiegati nel trattamento di polmoniti associate a COVID-19 in età pediatrica.

ANTIVIRALE	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DOSE PEDIATRICA	DURATA DEL TRATTAMENTO
Interferon- α	Inalatoria	200,000-400,000 IU/kg diluita in 2 mL, due volte al giorno	5-7 giorni
Lopinavir/Ritonavir	Orale	12 mg/3 mg/kg se peso 7-15 kg, 10 mg/2.5 mg/kg se peso 15-40 kg, 400 mg/100 mg (dose adulto) se peso >40 due volte al giorno	1-2 settimane
Ribavirina	Endovenosa	10 mg/kg/dose, 2 o 3 volte al giorno	5 giorni
Remdesevir	Endovenosa	5 mg/kg dose di carico, poi 2.5 mg/kg una volta al giorno	10 giorni
Idrossiclorochina	Endovenosa	3-5 mg/kg/day (max dose 400 mg), due volte al giorno	5 giorni

CONCLUSIONI

Questo articolo riassume le caratteristiche dell'infezione da SARS-CoV2 nella popolazione pediatrica, con particolare attenzione al coinvolgimento polmonare. Sebbene il quadro clinico associato a COVID-19 nei bambini sia molto meno grave che negli adulti, la progressione della malattia rimane possibile e deve, pertanto, essere attentamente monitorata.

BIBLIOGRAFIA

- (1) WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard - <https://covid19.who.int/>. Febbraio 2021
- (2) World Health Organization, Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus That Causes It, 2020. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- (3) Ludvigsson JF. *Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults*. Acta Paediatr. 2020 Mar 23.
- (4) 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 May;39(5):355-368.
- (5) Wang JG, Zhong ZJ, Mo YF, et al. *Epidemiological features of coronavirus disease 2019 in children: a meta-analysis*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021 Jan;25(2):1146-1157.
- (6) de Souza TH, et al. *Clinical manifestations of children with COVID-19: a systematic review*. Pediatr Pulmonol. 2020;55(8):1892-1899.
- (7) Cai X, Jiang H, Zhang S, et al. *Clinical manifestations and pathogen characteristics in children admitted for suspected COVID-19*. Front Med. 2020 Oct 27:1-10. Epub ahead of print.
- (8) Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. *Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults*. JAMA. 2020;323:2427-2429.
- (9) Kumar N, Sharma S, Barua S, et al. *Virological and immunological outcomes of coinfections*. Clin Microbiol Rev. 2018;31:e00111-e117.
- (10) Lu H. *Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV)*. Biosci Trends. 2020;14(1):69-71.
- (11) Poddighe D, Aljofan M. *Clinical evidences on the antiviral properties of macrolide antibiotics in the COVID-19 era and beyond*. Antivir Chem Chemother. 2020;28:2040206620961712.
- (12) Walls AC, et al. *Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein*. Cell. 2020;181:281-292.e6.
- (13) Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. *Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2*. Circ Res. 2020 May 8;126(10):1456-1474. Epub 2020 Apr 8.
- (14) Wang A, et al. *Single nucleus multiomic profiling reveals age-dynamic regulation of host genes associated with SARS-CoV-2 infection*. Biorxiv 2020.
- (15) Muus C, et al. *Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells*. Biorxiv 2020.
- (16) Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. *Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome*. Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):420-422. Epub 2020 Feb 18. Erratum in: Lancet Respir Med. 2020 Feb 25;
- (17) Foust AM, Phillips GS, Chu WC, et al. *International Expert Consensus Statement on Chest Imaging in Pediatric COVID-19 Patient Management: Imaging Findings, Imaging Study, Reporting and Imaging Study Recommendations*. Radiology: cardiothoracic imaging 2020; 2.
- (18) Foust AM, McAdam AJ, Chu WC, et al. *Practical guide for pediatric pulmonologists on imaging management of pediatric patients with COVID-19*. Pediatr. Pulmonol. (2020) 1-12, 28 May 2020.
- (19) Zang ST, Han X, Cui Q, et al. *Imaging characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pediatric cases: a systematic review and meta-analysis*. Transl Pediatr. 2021 Jan;10(1):1-16.
- (20) Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. *Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19: A Simple, Quantitative, Reproducible Method*. J Ultrasound Med. 2020;39(7):1413-9.

- (21) Sodhi M, Etminan M. *Safety of Ibuprofen in Patients With COVID-19: Causal or Confounded?* Chest. 2020 Jul;158(1):55-56. Epub 2020 Mar 31.
- (22) Cardinale F, Ciprandi G, Barberi S, et al. *Consensus statement of the Italian society of pediatric allergy and immunology for the pragmatic management of children and adolescents with allergic or immunological diseases during the COVID-19 pandemic.* Ital J Pediatr. 2020 Jun 16;46(1):84.
- (23) Yamamoto L, Santos EHD, Pinto LS, et al. *SARS-CoV-2 infections with emphasis on pediatric patients: a narrative review.* Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2020 Sep 4;62:e65. Erratum in: Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2020 Sep 30;62:e65err.
- (24) Oualha M, Bendavid M, Berteloot L, et al. *Severe and fatal forms of COVID-19 in children.* Arch Pediatr. 2020 Jul;27(5):235-238. Epub 2020 Jun 4.
- (25) Carlotti APCP, de Carvalho WB, Johnston C, et al. *Update on the diagnosis and management of COVID-19 in pediatric patients.* Clinics (Sao Paulo). 2020 Nov 30;75:e2353.
- (26) Lyons C, Callaghan M. *The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19.* Anaesthesia. 2020;75(7):843-847.
- (27) World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance - 13 March 2020.* www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected (accessed 01 October 2020).
- (28) Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, et al. *Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicenter, cohort study.* Eur Respir J. 2020 Aug 3;2001935. Epub ahead of print.
- (29) 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) 16:223–31.
- (30) Naja M, Wedderburn L, Ciurtin C. *COVID-19 infection in children and adolescents.* Br J Hosp Med (Lond). 2020;81(8):1-10.
- (31) Parisi GF, Indolfi C, Decimo F, et al. *COVID-19 Pneumonia in Children: From Etiology to Management.* Front Pediatr. 2020 Dec 14;8:616622.
- (32) Akca UK, Kesici S, Ozsurekci Y, et al. *Kawasaki-like disease in children with COVID-19.* Rheumatol Int. 2020 Dec;40(12):2105-2115. Epub 2020 Sep 16.
- (33) Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. *Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19.* N Engl J Med. 2020 Oct 21. Epub ahead of print.
- (34) Banday AZ, Pandiarajan V. *Use of tocilizumab in multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* [published online ahead of print, 2020 Sep 23]. J Pediatr. 2020;S0022-3476(20)31246-4.