

Le strategie terapeutiche della malattia polmonare da COVID-19 in età pediatrica

Covid-19 in children: therapeutic strategies of pulmonary manifestations

Elisabetta Gatti¹, Marta Piotto¹, Mara Lelii¹, Samantha Bosis¹, Barbara Madini¹, Mariacarola Pensabene¹, Lucia Cerrato¹, Vittoria Hassan¹, Marta Bellasio², Alessia Rocchi², Maria Francesca Patria¹

¹Pediatria Alta intensità di Cura, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano

²Pronto Soccorso Pediatrico, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Corrispondenza: Elisabetta Gatti **e-mail:** elisabetta.gatti@unimi.it

Riassunto: La pandemia da COVID-19, causata da *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), ha finora mostrato un minor coinvolgimento della popolazione pediatrica. Nell'adulto il polmone rappresenta il principale bersaglio dell'infezione, con lo sviluppo di *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) nel 20-30% dei casi. Di contro, meno dell'1% dei bambini sviluppa forme gravi con necessità di cure intensive. La malattia da SARS-CoV-2 prevede una prima fase infettiva acuta ed una seconda immuno-mediata, in parte sovrapposte. La seconda fase è veicolata da una "tempesta citochinica" che nell'adulto si manifesta prevalentemente con ARDS, mentre nel bambino con *Multisystem Inflammatory Syndrome* (MIS-C). Il minor coinvolgimento polmonare in età pediatrica sembra essere in parte spiegato da differenze qualitative e quantitative della risposta immunitaria età-correlata. Le evidenze sul trattamento della malattia polmonare in pazienti pediatrici sono scarse. Tuttavia, partendo dalla patogenesi della malattia, si comprende che le due principali "colonne terapeutiche" sono rappresentate dalla terapia antivirale e dalla terapia immunomodulante. Un valido supporto respiratorio configura metaforicamente le "fondamenta" della terapia, mentre la strategia vaccinale in futuro potrebbe rappresentare il "tetto" a prova di tempesta.

Parole chiave: SARS-CoV-2, ARDS, supporto respiratorio, terapia antivirale, terapia immunomodulante

Summary: Fewer children than adults have been affected by the COVID-19 pandemic. In adults, the lungs are the target of the infection, with development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in 20-30% of cases. Less than 1% of children develop severe forms of the illness that require intensive care. The immunopathogenic course of COVID-19 can be divided in two distinct but overlapping phases, the first triggered by the virus itself and the second one by host immune response. Excessive or uncontrolled release of proinflammatory cytokines occurs mainly with ARDS in adults, and with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) in children. Less severe lung injury in children can be explained by qualitative and quantitative differences in the age-related immune response.

Evidence for respiratory treatment in pediatric patients is scarce. However, starting from pathogenesis, antiviral therapy and immunomodulant therapy can be considered the "therapeutic pillars"; respiratory support constitutes the "foundations" of therapy, while a future vaccination strategy would represent a "storm-proof roof".

Keywords: SARS-CoV-2, ARDS, respiratory support, antiviral therapy, immunomodulatory therapy.

L'INFEZIONE DA SARS-COV-2 IN ETÀ PEDIATRICA

L'ormai noto *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), responsabile della pandemia da COVID-19, appartiene alla famiglia *Coronaviridae*. I Coronavirus (CoVs) sono virus a RNA a singola elica di origine zoonotica, con spiccata tendenza a mutare e ricombinarsi, talvolta acquisendo la capacità di infettare l'uomo. Tra i CoVs infettanti l'uomo (Human Coronavirus o HCoVs), sono da tempo noti HCoV2-229E, -HKU1, -NL63 e -OC43, responsabili di un ampio spettro di patologie respiratorie e gastrointestinali frequenti in età pediatrica (1). Nel 2002 in Cina e nel 2012 in Arabia Saudita due nuovi CoVs, rispettivamente SARS-CoV-1 e *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), hanno compiuto il cosiddetto "salto di specie" provocando focolai di infezione respiratoria severa nell'uomo. SARS-CoV, MERS-CoV e l'attuale SARS-CoV-2 si distinguono dai precedenti HCoVs per l'elevata morbilità e mortalità negli adulti ed il relativo risparmio della popolazione pediatrica

(1). Infatti, a differenza degli adulti che nel 20-30% dei casi presentano un coinvolgimento respiratorio severo fino ad un quadro di *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (2), in età pediatrica l'infezione da SARS-CoV-2 si manifesta generalmente con sintomi lievi ed il quadro noto come ARDS pediatrica (PARDS) è stato descritto in un numero esiguo di casi (3). La minore predisposizione del bambino a sviluppare un coinvolgimento polmonare severo può essere attribuita a diversi fattori, primo tra tutti la minor espressione a livello della mucosa nasale di *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2), recettore fondamentale per la penetrazione del virus nelle cellule (4). ACE2 è una glicoproteina transmembrana espressa a livello delle alte e basse vie aeree; a livello polmonare esplica la funzione di clivaggio dell'angiotensina 2 in angiotensina 1-7. Tale funzione riveste un ruolo cruciale nella protezione del polmone dal danno tissutale, in quanto un eccesso di angiotensina 2 causa un'iperproduzione di citochine pro-infiammatorie, broncocostrizione, vasocostrizione ed apoptosi cellulare (5). L'infezione da SARS-CoV-2 determina un deficit di ACE2, essendo quest'ultimo internalizzato durante il processo di endocitosi virale. Tale deficit a livello dell'epitelio polmonare contribuisce allo sviluppo di edema ed infiammazione, alla base del danno acuto e dell'ARDS (5). La minor severità del quadro polmonare in età pediatrica non sembra essere correlata ad una diversa espressione di ACE2 a livello polmonare rispetto agli adulti, ma potrebbe essere spiegata considerando altri fattori, come una possibile immunità crociata con altri HCoV o una più spiccata attività della componente innata ed adattativa del sistema immunitario (6). Nel bambino, la maggior presenza di cellule B "naive" garantisce una più pronta risposta anticorpale ed una maggior produzione di citochine anti-infiammatorie (6). Con l'età, la continua stimolazione antigenica e l'involutione timica determinano una deplezione del *pool* di cellule T, con uno *shift* dal fenotipo "naive" al fenotipo memoria (7). Infine, la minor incidenza di comorbidità come ipertensione arteriosa e diabete mellito contribuisce al miglior *outcome* in età pediatrica. Sebbene sia noto per altre infezioni virali che bambini affetti da patologie polmonari croniche sono più suscettibili allo sviluppo di complicanze e riacutizzazioni, alcuni studi non confermano tale rischio in corso di infezione da SARS-CoV-2 (8,9). Ad esempio, l'incidenza di asma in bambini ospedalizzati per COVID-19 è del 7%, inferiore rispetto alla prevalenza generale in età pediatrica (10), tanto che alcuni studi ipotizzano un ruolo protettivo dell'asma allergico nei confronti di tale infezione. Questo potrebbe essere correlato ad una ridotta espressione di ACE2 a livello delle alte vie aeree, ad una alterata regolazione del sistema immunitario ed al trattamento cronico con corticosteroidi inalatori, in grado di sopprimere la replicazione virale e la produzione di citochine in modelli *in vitro* (8, 11).

Un'altra categoria potenzialmente a rischio è rappresentata dai pazienti affetti da fibrosi cistica (FC). Nel periodo febbraio-dicembre 2020, il report del Registro Italiano dei centri di riferimento e supporto per FC (RIFC) ha registrato 123 casi di infezione da SARS-CoV-2, di cui la maggior parte asintomatici o con minima sintomatologia respiratoria. Tale *trend* è confermato anche a livello internazionale, con incidenza di infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti FC pari allo 0.07%, inferiore rispetto alla popolazione generale (0.15%) (12). Questo dato è in contrasto rispetto a quanto osservato durante la pandemia da virus A (H1N1) occorsa nel 2009, in cui si è registrato un incremento della morbilità e mortalità nei pazienti FC (12). La minor suscettibilità all'infezione potrebbe essere spiegata da una alterata espressione di ACE2 correlata a mutazioni del gene CFTR, da alterazioni dei processi intracellulari che rendono più difficoltosa la penetrazione/replicazione virale e dalla copertura antibiotica a lungo-termini con azitromicina intrapresa frequentemente (12). Tra le comorbidità respiratorie in età infantile, la broncodisplasia (BDP) sembrerebbe invece essere correlata ad un incrementato rischio di infezione severa (9). Sebbene nello studio di Moeller *et al.* siano stati riportati solo 9 casi di bambini broncodisplasici positivi per COVID-19, la totalità di questi ha necessitato di trattamento, a differenza dei pazienti affetti da asma o da FC in cui il ricorso a terapie mirate è stato marginale (9).

FENOTIPI CLINICI

In età pediatrica l'infezione da SARS-CoV-2 sembrerebbe presentare un fenotipo più lieve rispetto al resto della popolazione. I dati in letteratura riportano infatti che solo il 6% dei bambini manifesta un'infezione severa con necessità di cure intensive (13), mentre negli adulti questa percentuale è pari a circa un terzo degli infetti (2). Un *trend* simile è stato osservato nel corso delle pandemie da SARS-CoV-1 e MERS, suggerendo la presenza di caratteristiche comuni tra i CoVs. Allo stesso modo, anche varicella e morbillo si presentano con un fenotipo più mite nei bambini, a differenza della maggior parte dei comuni virus respiratori (virus respiratorio sinciziale, influenza) (13). In età pediatrica sono riconoscibili 5 *pattern* clinici: circa un terzo dei pazienti è asintomatico; la metà presenta sintomi lievi (febbre, astenia, mialgie e tosse) o moderati (lieve *distress* respiratorio); il 5% sviluppa sintomi polmonari più gravi (dispnea, ipossia) e meno dell'1% necessita di cure intensive a causa di insufficienza respiratoria acuta, *shock* e disfunzione multiorgano, spesso nell'ambito della sindrome multisistemica infiammatoria (MIS-C) (6, 14). L'*imaging* polmonare eseguito nei bambini con fenotipo *mild* non sembrerebbe mostrare alterazioni patognomoniche. Tuttavia, in caso di fenotipo moderato/severo, le più comuni alterazioni riscontrate alla RX torace sono aree di opacizzazione, ispessimento della trama interstiziale e lesioni a vetro smerigliato in sede subpleurica. Aree di consolidamento con "*halo sign*" circostante sono segnalate in più del 50% dei reperti TC in questa categoria di pazienti (15).

PATOGENESI DEL COINVOLGIMENTO POLMONARE NEL COVID-19

La patogenesi della malattia da SARS-CoV-2 è contraddistinta da due diverse fasi, in parte sovrapposte tra loro (**Figura 1 e 2**). La prima, corrispondente all'infezione primaria, è mediata dal virus stesso, dipende dalla carica virale e dalla capacità di clearance del patogeno ed è responsabile dei sintomi respiratori iniziali. Nella maggior parte dei casi questa fase si conclude con l'eliminazione del virus. Talvolta, può subentrare una seconda fase immunomediata, caratterizzata da una "tempesta citochinica" che nell'adulto si manifesta prevalentemente con ARDS, mentre nel bambino con MIS-C e relativo risparmio del polmone (6). Oltre al fenotipo classico di MIS-C, caratterizzato da un preponderante coinvolgimento muco-cutaneo, cardiaco ed addominale, con un elevato tasso di positività sierologica per SARS-CoV-2, ne è stato individuato un sottotipo con preponderante coinvolgimento respiratorio (tosse, dispnea fino a PARDS). La frequente positività di PCR per SARS-CoV-2 in associazione a sierologia negativa colloca quest'ultimo gruppo a cavallo tra fase acuta e post-infettiva. Per comprendere il meccanismo del coinvolgimento polmonare nel bambino sono state studiate le differenze qualitative e quantitative nella risposta immunitaria all'infezione da SARS-CoV-2. Ad esempio, nella MIS-C la risposta anticorpale è meno estesa (IgG anti *Spike*, assenza di anticorpi anti Nucleocapside) e presenta minor potere neutralizzante, ad indicare un'infezione meno produttiva e/o una migliore *clearance* virale; invece, nell'adulto si riscontra una produzione anticorpale massiva (IgA, IgG ed IgM anti-S, IgG anti-N) e a maggior potere neutralizzante, indicativa di infezione polmonare primaria più severa (6).

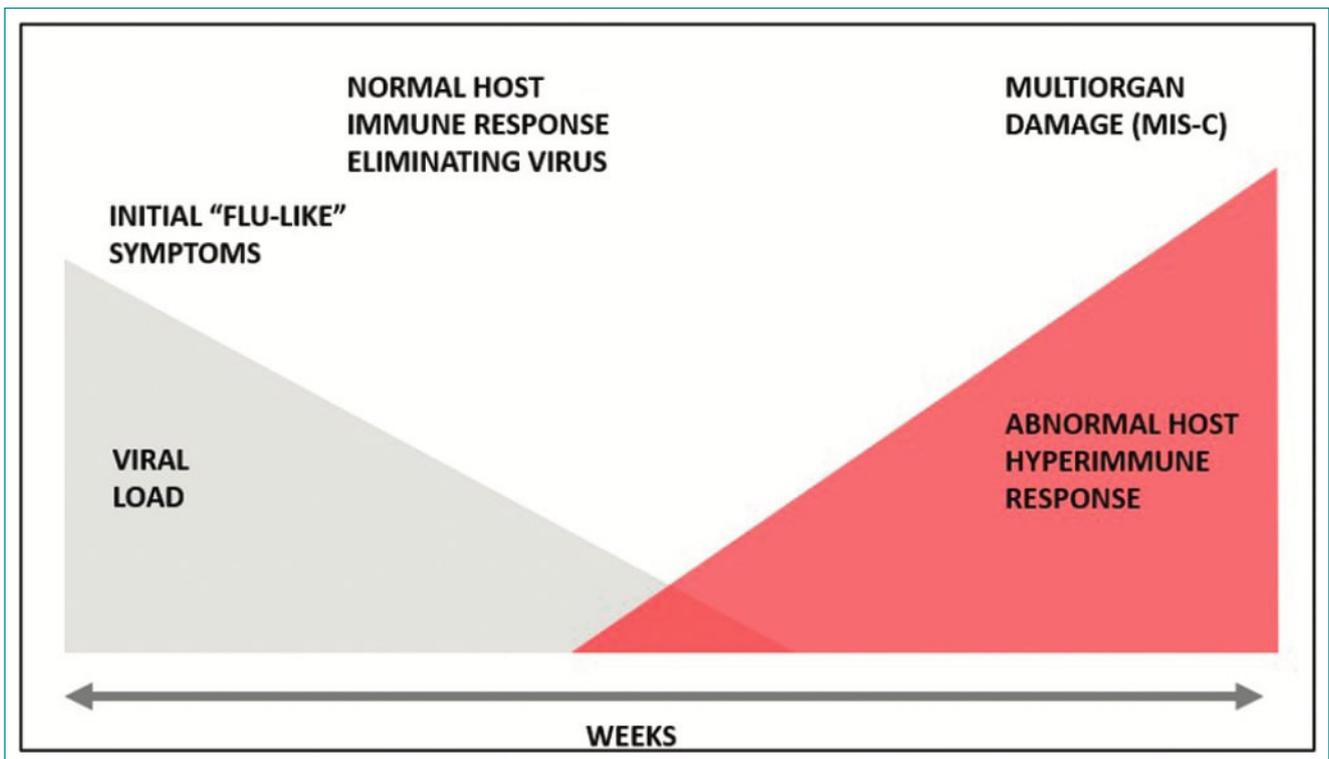


Fig. 1: Rappresentazione schematica delle due fasi della malattia da SARS-CoV-2 da Frenkel LD et al. (6), modificata.

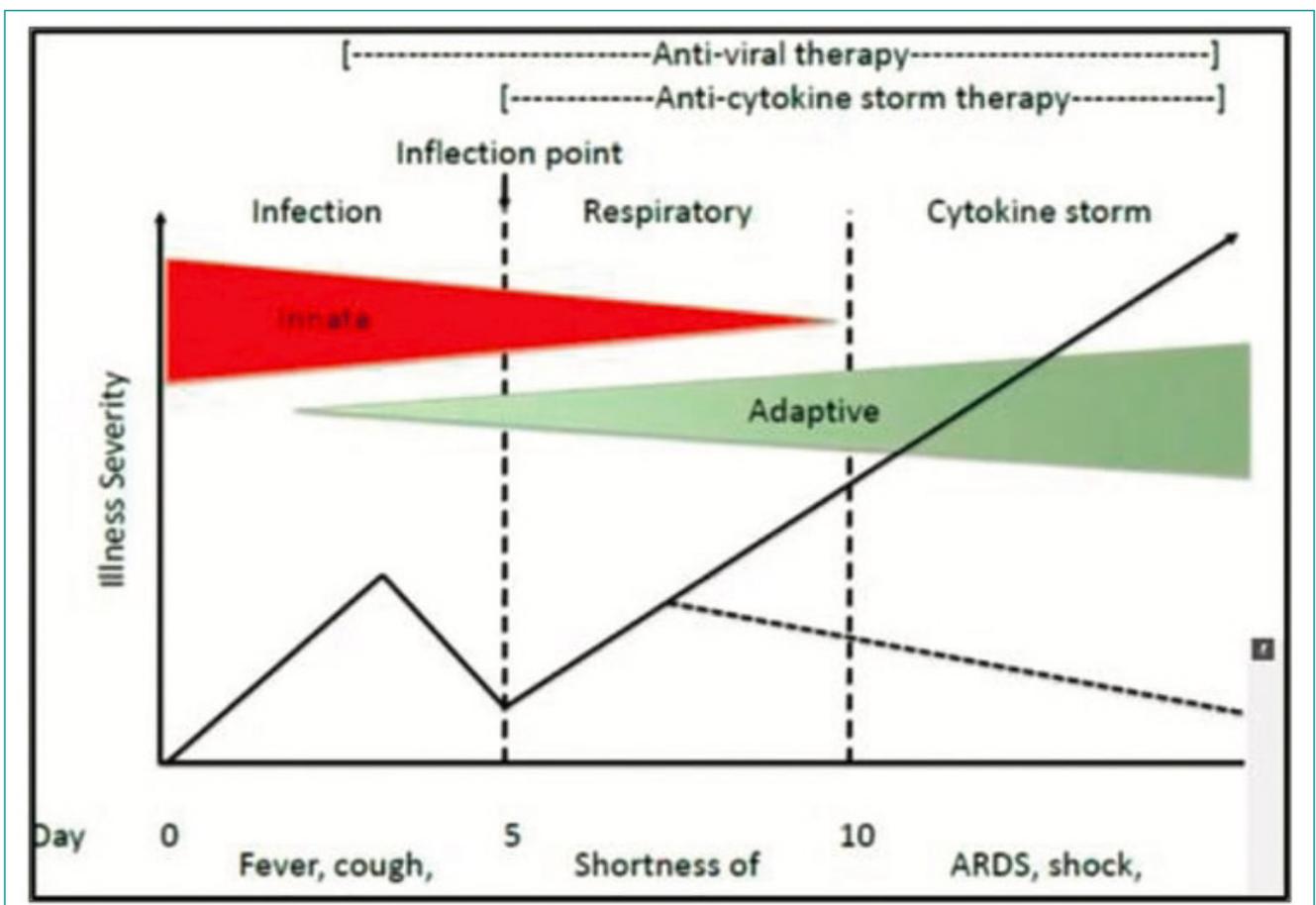


Fig. 2: Rappresentazione grafica della correlazione tra caratteristiche cliniche, fasi di malattia da SARS-CoV-2 ed opzioni terapeutiche da Frenkel LD et al. (6), modificata

TERAPIA DELLA MALATTIA POLMONARE

Per comprendere le strategie terapeutiche in uso è imprescindibile la conoscenza dei meccanismi fisiopatologici della malattia da SARS-CoV-2: nella fase infettiva acuta l'obiettivo è l'eliminazione del virus mediante farmaci antivirali, mentre nella fase post-infettiva l'utilizzo di farmaci immunomodulanti mitiga la "deriva" della risposta immunitaria. L'approccio terapeutico differisce a seconda della gravità del quadro respiratorio (**Tabella 1**).

Tab. 1: *Trattamento della malattia polmonare da SARS-CoV-2 in età pediatrica da Venturini E et al. (16), modificata*

FENOTIPO CLINICO	TERAPIA ANTIVIRALE	TERAPIA IMMUNO-MODULANTE	TERAPIA DI SUPPORTO
Infezione asintomatica	-	-	-
Lieve Febbre, segni infezione alte vie aeree <i>No distress respiratorio</i>	-	-	Antipiretici
Moderato Febbre, astenia, segni infezione basse vie aeree <i>Lieve distress respiratorio</i>	Remdesivir §	-	Se SpO ₂ < 95%: ossigenoterapia a basso flusso (nasocannule, maschera facciale o maschera Venturi)
Severo Tachipnea Ipossiemia (SpO ₂ < 92%) Difficoltà di alimentazione, letargia <i>Severo distress respiratorio</i>	Remdesivir	Metilprednisolone ev/Desametasone os	HFNO → NIPPV (CPAP o NIV <i>bi-level</i>) Profilassi tromboembolismo # Antibiotico #
Critico PARDS (insufficienza respiratoria acuta + opacità polmonari bilaterali * + PaO ₂ /FiO ₂ < 300)	Remdesivir Casirivimab/ Imdevimab (> 12 aa)	Metilprednisolone ev Anakinra	NIPPV (CPAP o NIV <i>bi-level</i>) → Ventilazione invasiva Profilassi tromboembolismo # Antibiotico #

Note (*) in diagnosi differenziale escludere insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi; (§) in casi selezionati: gravi comorbidità con alto rischio di evoluzione negativa; (#) a discrezione clinica.

Legenda HFNO: *High-Flow Nasal Oxygen*; NIPPV: *Nasal Intermittent Positive Ventilatory Pressure*; NIV: *Non-Invasive Ventilation*; PaO₂: Pressione parziale arteriosa di Ossigeno; FiO₂: Frazione inspirata di Ossigeno.

Nel bambino con fenotipo clinico lieve, in assenza di *distress* respiratorio, non è necessaria alcuna terapia specifica, eccetto l'uso di antipiretici al bisogno. In presenza di lieve *distress* respiratorio, polipnea o difficoltà di alimentazione, si configura un fenotipo clinico moderato, analogo a quello riscontrato in altre virosi (es. bronchiolite da virus respiratorio sinciziale) che non necessita di terapia specifica, ma solo di un approccio sintomatico, quale reidratazione EV ed eventuale ossigenoterapia erogata mediante nasocannule o maschera facciale, in caso di saturazione di O₂ (SpO₂) < 92%. In presenza di broncospasmo è indicato l'utilizzo di broncodilatatori e/o steroidi inalatori (16). Il fenotipo clinico severo/critico richiede un approccio terapeutico personalizzato, caratterizzato non solo da terapia di supporto, ma anche dall'eventuale ricorso a farmaci di seconda linea come antibiotici, antivirali ed immunomodulanti.

Terapia antivirale

Ad oggi non sono disponibili farmaci antivirali con comprovata efficacia e sicurezza in età pediatrica. I dati disponibili derivano da *trial* clinici condotti sulla popolazione adulta o su singoli casi pediatrici. Da maggio 2020 FDA ha approvato l'utilizzo di remdesivir in pazienti ospedalizzati adulti e pediatrici affetti da malattia severa/critica da COVID-19, sospetta o confermata (16). Successivamente, l'indicazione è stata estesa ai pazienti pediatrici ospedalizzati.

zati con malattia lieve/moderata, sulla base del giudizio clinico (17). Pertanto, in bambini con elevata complessità assistenziale e comorbidità (es. Broncodisplasia polmonare), se ne può valutare l'uso anche in fase precoce. Remdesivir è un analogo nucleosidico in grado di legare l'RNA polimerasi virale, determinando una prematura terminazione della sintesi di RNA. È stato sviluppato nel 2017 per la terapia di Ebola e studi *in vitro* ne hanno dimostrato l'efficacia verso diversi CoVs (16). Il dosaggio indicato in età pediatrica (3.5-40 kg) è 5 mg/kg EV il primo giorno, a seguire 2.5 mg/kg/*die* EV; in casi critici la durata minima della terapia di 5 giorni può essere estesa fino a 10 giorni. Il farmaco è disponibile in due formulazioni, soluzione iniettabile e polvere liofilizzata, quest'ultima da preferire nel bambino per la minor concentrazione dell'eccepiante SBECD (solfobutilettere beta-ciclodestrina) a *clearance* renale. Remdesivir è controindicato in presenza di insufficienza renale con eFGR < 30 mL/min (se eFGR > 30 mL/min non necessario aggiustamento della dose) ed ipertransaminasemia (ALT ≥ 5 x). In corso di terapia è indicato il monitoraggio quotidiano dei parametri di funzionalità epatica (16,17). Al contrario delle prime fasi della pandemia, l'uso di lopinavir/ritonavir e di idrossiclorochina non è più raccomandato (17). Una *consensus* di esperti cinesi ha suggerito l'uso di interferon *alpha* per via inalatoria, ma l'efficacia di questa terapia non è ancora stata dimostrata (18). Infine, a novembre 2020 FDA ha autorizzato l'utilizzo di due anticorpi monoclonali (casirivimab e imdevimab) in grado di legarsi alla proteina S di Sars-CoV-2, impedendone la penetrazione cellulare. Questi farmaci attualmente sono riservati a pazienti adulti e adolescenti di età > 12 anni e peso ≥ 40 kg a rischio di malattia severa (19).

Terapia antibiotica

Le due principali indicazioni all'avvio di una terapia antibiotica empirica sono la presenza di comorbidità (broncodisplasia polmonare, fibrosi cistica, immunodeficit e patologie neuromuscolari) e/o di sovrainfezione batterica, da sospettare in presenza di rialzo degli indici di flogosi (PCR, PCT), leucocitosi neutrofila e febbre persistente. In assenza di fattori di rischio, sono raccomandati amoxicillina per *os* (80-100 mg/kg/*die* in 3 dosi) oppure cefalosporine per via sistemica. Sebbene non vi siano dati certi, alcuni autori suggeriscono l'uso di azitromicina (15 mg/kg/*die* per *os* il primo giorno, a seguire 7.5 mg/kg/*die* per 4 giorni) per la sua attività antinfiammatoria ed antivirale, dimostrata *in vitro* contro Zika ed Ebola (16). Ad oggi, si segnala come la prescrizione di antibiotici in corso di COVID-19 sia significativamente superiore rispetto alla prevalenza di co-infezione batterica stimata (38.5% *vs* 6.1-8%) (20).

Terapia immunomodulante

La terapia immunomodulante riveste un ruolo fondamentale nel mitigare la "tempesta citochinica" in corso di ARDS e MIS-C. La terapia corticosteroidica con desametasone per *os* (0.2-0.4 mg/kg/*die*, max 6 mg/*die*) o metilprednisolone EV (1-2 mg/kg/*die* max 80 mg/*die* o 30 mg/kg/*die* in bolo) può essere considerata in pazienti pediatrici COVID-19 che necessitano di importante supporto respiratorio o che presentano un peggioramento della funzionalità polmonare a 7 giorni dall'esordio. Non è invece indicata nei casi che traggono beneficio dalla sola ossigenoterapia a basso flusso (15,16).

Un altro approccio si basa sull'utilizzo di farmaci diretti contro le principali citochine pro-infiammatorie come anakinra, antagonista umano del recettore di IL-1. È stata dimostrata una riduzione della mortalità e del ricorso a ventilazione invasiva in pazienti adulti con ARDS moderata/severa trattati precocemente. L'estrapolazione di questi dati, in associazione ad alcuni *case report* pediatrici, può giustificare l'utilizzo nel bambino in presenza di severo coinvolgimento polmonare (16, 21).

In corso di MIS-C, la terapia di prima linea prevede l'uso di immunoglobuline EV (IgEV, 2 g/kg), eventualmente ripetibili, con possibile aggiunta di metilprednisolone se refrattarietà ad IgEV. In caso di fallimento della terapia di prima linea, può essere considerata la somministrazione di anakinra alla dose di 8-10 mg/kg in 2-4 somministrazioni/*die* EV o sottocute (16, 21).

Supporto respiratorio

Come per l'insufficienza respiratoria sostenuta da altri agenti eziologici (22), nei bambini affetti da COVID-19 che presentano un inadeguato scambio gassoso con ipossiemia ($\text{SpO}_2 < 92\%$) e normo-ipocapnia, l'ossigenoterapia a basso flusso somministrata mediante nasocannule, maschera facciale con o senza *reservoir* o maschera Venturi (quest'ultima in grado di erogare una precisa FiO_2), rappresenta la prima opzione terapeutica. In caso di persistenza di ipossiemia e *distress* respiratorio, l'ossigenoterapia può essere erogata ad alto flusso mediante *High-Flow Nasal Cannula* (HFNC), sistema che permette di migliorare lo scambio di gas a livello alveolare, a parità di FiO_2 erogata, e di ridurre il lavoro respiratorio. Nei casi più gravi, con compromissione degli scambi gassosi, è mandatorio ricorrere ad un supporto respiratorio attraverso l'introduzione di una ventilazione non invasiva (NIV), che favorisca il reclutamento alveolare. La CPAP è il presidio di scelta nei casi di grave insufficienza respiratoria ipossiémica normocapnica e può essere erogata preferenzialmente attraverso maschera nasale o casco. A differenza di HFNO che sembrerebbe erogare una pressione di fine espirazione (PEEP) inferiore ($< 3 \text{ cmH}_2\text{O}$), incostante e non misurabile, la modalità CPAP fornisce una PEEP costante, continua e regolabile. Tuttavia, in caso di esaurimento respiratorio con aumento della CO_2 , diventa necessario associare alla PEEP un supporto pressorio inspiratorio (NIV *bi-level*), in grado di scaricare la fatica dei muscoli respiratori, favorendo l'eliminazione della CO_2 ed evitando il ricorso a metodiche invasive. In caso di ricorso alla modalità *bi-level*, è prudente iniziare con bassi valori di pressione inspiratoria (IPAP 8-12 cmH_2O) ed espiratoria (EPAP 4-6 cmH_2O) per minimizzare il rischio di barotrauma, specie nel bambino più piccolo, ed incrementare gradualmente i parametri sulla base della clinica, dei dati di saturazione ($\text{SpO}_2 \text{ target} \geq 92\%$) e di pCO_2 . In presenza di insufficienza respiratoria grave associata a PARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$) non responsiva alla NIV, la ventilazione invasiva si rende mandatoria (15, 3). All'inizio della pandemia da COVID-19 l'ossigenoterapia ad alto flusso (HFNO) e la ventilazione non invasiva (CPAP, NIV-*bi-level*) non sono state raccomandate per le scarse evidenze ed il rischio connesso alla dispersione ambientale del virus. Successivamente, il supporto ventilatorio è stato riconsiderato per i casi di grave *distress* respiratorio, con l'adozione di alcune precauzioni, quali l'utilizzo di un doppio circuito (inspiratorio ed espiratorio) e di appositi filtri antibatterici/virali nel circuito espiratorio (15). Nel paziente critico con ipossiemia refrattaria ($\text{SpO}_2 < 90\%$, $\text{FiO}_2 > 60\%$) ed ipercapnia non responsiva alla ventilazione, sono stati descritti nell'ambito di *case report* (3) i seguenti interventi: pronazione, ossido nitrico inalatorio e manovre di reclutamento con cicli di PEEP per ridurre il *mismatch* ventilazione/perfusione. Infine, nel paziente in acidosi respiratoria con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ per 3 ore oppure pari a 50-80 per 6 ore, l'ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxigenation*) veno-venosa è un'estrema *chance* terapeutica (15).

Immunizzazione passiva: plasma iperimmune

Questo approccio, già utilizzato per SARS-CoV-1 ed Ebola, sembra dare buoni risultati nei casi più severi. È stato sperimentato in 4 *case report* di PARDS e sono in corso *trial* clinici internazionali per provarne l'efficacia (16, 19).

Profilassi del tromboembolismo venoso

La profilassi anticoagulante (enoxaparina 100-200 U/kg/die SC) deve essere considerata in caso di severe condizioni cliniche, soprattutto in epoca neonatale ed adolescenziale, a causa dell'aumentata incidenza di complicanze trombotiche (16).

PREVENZIONE

La vaccinazione rappresenta una valida opportunità per contrastare COVID-19, conferendo una protezione diretta ed indiretta tramite l'immunità di gregge. Sebbene nel bambino la malattia si manifesti prevalentemente con sintomi lievi, il beneficio della vaccinazione risiede nella protezione dei soggetti con comorbidità e nella riduzione dei casi severi. Inoltre, il vaccino

potrebbe ridurre la trasmissione virale e prevenire così lo sviluppo di malattia nell'adulto. In tutto il mondo, sono in corso diversi studi per lo sviluppo di un vaccino capace di creare immunità efficace e duratura contro SARS-CoV-2. Diversi approcci sono stati ad oggi utilizzati per sperimentare *in vitro* ed *in vivo* alcuni vaccini: vaccini a virus inattivati ed a subunità, vaccini basati su vettori virali e vaccini a RNA e DNA. I vaccini al momento disponibili sono stati autorizzati solo per la popolazione adulta, tuttavia, sono in corso diversi *trial* clinici riguardanti la popolazione pediatrica (23).

BIBLIOGRAFIA

- (1) 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.
- (2) Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020 Apr 16;24(1):154.
- (3) Kache S, Chisti MJ, Gumbo F, et al. COVID-19 PICU guidelines: for high- and limited-resource settings. *Pediatr Res*. 2020 Nov;88(5):705-716.
- (4) Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*. 2020 Jun 16;323(23):2427-2429.
- (5) Yao Y, Wang H, Liu Z. Expression of ACE2 in airways: Implication for COVID-19 risk and disease management in patients with chronic inflammatory respiratory diseases. *Clin Exp Allergy*. 2020 Dec;50(12):1313-1324.
- (6) Frenkel LD, Gomez F, Bellanti JA. COVID-19 in children: Pathogenesis and current status. *Allergy Asthma Proc*. 2021 Jan 3;42(1):8-15.
- (7) Costagliola G, Spada E, Consolini R. Age-related differences in the immune response could contribute to determine the spectrum of severity of COVID-19. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Feb 10. Epub ahead of print.
- (8) Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):203-206.e3.
- (9) Moeller A, Thanikkel L, Duijts L, et al. COVID-19 in children with underlying chronic respiratory diseases: survey results from 174 centres. *ERJ Open Res*. 2020 Oct 26;6(4):00409-2020.
- (10) Swann OV, Holden KA, Turtle L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*. 2020 Aug 27;370:m3249.
- (11) Castro-Rodriguez JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Sep;55(9):2412-2418.
- (12) Fainardi V, Longo F, Chetta A, et al. Sars-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis. An overview. *Acta Biomed*. 2020 Sep 7;91(3):e2020035.
- (13) Singh T, Heston SM, Langel SN, et al. Lessons From COVID-19 in Children: Key Hypotheses to Guide Preventative and Therapeutic Strategies. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 5;71(8):2006-2013.
- (14) Parri N, Lenge M, Cantoni B, et al. COVID-19 in 17 Italian Pediatric Emergency Departments. *Pediatrics*. 2020 Dec;146(6):e20201235.
- (15) 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.
- (16) Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, et al. Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Ital J Pediatr*. 2020 Sep 24;46(1):139.
- (17) Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021 Feb 13;10(1):34-48.

- (18) Shen KL, Yang YH, Jiang RM, et al. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr.* 2020 Jun;16(3):232-239.
- (19) Adeyinka A, Bailey K, Pierre L, et al. COVID 19 infection: Pediatric perspectives. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2021 Jan 29;2(1):e12375.
- (20) Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan 5:S1198-743X(20)30778-3. Epub ahead of print.
- (21) Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndromes in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Dec 5. Epub ahead of print.
- (22) Franklin D, Fraser JF, Schibler A. Respiratory support for infants with bronchiolitis, a narrative review of the literature. *Paediatr Respir Rev.* 2019 Apr;30:16-24.
- (23) Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020 Dec 24;170:1-25. Epub ahead of print.