

 **Quaderniacp**

www.quaderniacp.it



Speciale COVID-19

Editoriale

1. Il mese che ha cambiato il mondo
Fabio Capello
2. È il tempo della resilienza
Antonella Liverani, Enrico Valletta

Infogenitori

3. Il Coronavirus e i bambini
Antonella Brunelli

Osservatorio internazionale

4. COVID-19 nei bambini: cronistoria di una pandemia ancora tutta da scrivere
Enrico Valletta, Martina Fornaro

Farmacipi

5. Quali farmaci per il trattamento della COVID-19?
Antonio Clavenna

Direttore

Michele Gangemi

Direttore responsabile

Franco Dessì

Presidente ACP

Federica Zanetto

Comitato editoriale

Antonella Brunelli

Sergio Conti Nibali

Daniele De Brasi

Luciano de Seta

Martina Fornaro

Stefania Manetti

Costantino Panza

Laura Reali

Paolo Siani

Maria Francesca Siracusano

Maria Luisa Tortorella

Enrico Valletta

Comitato editoriale

pagine elettroniche

Costantino Panza

Laura Brusadin

Claudia Mandato

Maddalena Marchesi

Laura Reali

Patrizia Rogari

Giacomo Toffol

Collaboratori

Collaboratori

Fabio Capello

Rosario Cavallo

Francesco Ciotti

Giuseppe Cirillo

Antonio Clavenna

Franco Giovanetti

Italo Spada

Angelo Spataro

Augusta Tognoni

Grafica ed editing

Programmazione web

Gianni Piras

Redazione

redazione@quaderniacp.it

L'IMMAGINE DI COPERTINA

Ringraziamo l'artista **Arcangelo** per il dono fatto alla nostra rivista.

Un grazie anche alla galleria **MARCOROSSIArtecontemporanea** di Verona.

Il mese che ha cambiato il mondo



Fabio Capello

U.O. Pediatria Territoriale, AUSL Bologna, Italia

Il mondo in realtà era già cambiato prima. Correva l'anno 2003 quando i telegiornali riportavano la notizia di un nuovo virus che colpiva l'uomo provocando una sindrome respiratoria che sembrava avere un elevato tasso di mortalità. Erano i tempi dei primi passi di internet. Le compagnie aeree low-cost iniziavano a comparire sulla scena mondiale. Nelle case degli italiani apparivano i primi computer portatili. Gli smartphone erano ancora prototipi di laboratorio, che non sarebbero stati messi sul mercato per altri cinque anni. Due anni prima l'attacco a New York aveva già dato una sferzata a un mondo in cui si iniziava a parlare di globalità. Era tuttavia un mondo in cui tutto sembrava sempre distante. In cui eventi che colpivano paesi esotici e apparentemente lontani riempivano al più i trafiletti dei giornali, etichettati non come cronaca, ma più come curiosità. Un focolaio di una nuova malattia, che all'epoca fu chiamata SARS, destava interesse quanto il racconto di un esploratore di inizio novecento, che affrontava i miasmi di paludi infestate di zanzare nell'Africa equatoriale. Era una notizia che ci faceva sollevare al più un sopracciglio, ma che in fondo non ci interessava. L'inizio di questo nuovo decennio, il 2020, un anno che avrebbe evocato scenari futuristici solo sino a una generazione fa, ci avrebbe spiegato quanto distaccati fossimo dalla realtà. La pandemia di coronavirus, che nel giro di poche settimane si è trasferita dai quartieri delle megalopoli cinesi, ai vicoli assonnati dei paesi della provincia italiana, ci dimostra come il mondo sia interconnesso, e come la salute non sia più un privilegio destinato solo a ristrette sacche delle società. Il termine malattia esotica, o malattia tropicale, che evoca strani disturbi riservati esclusivamente a chi transita malauguratamente in aree non tracciate sulle mappe, sta perdendo via via significato, per essere sostituito dal concetto di salute globale. Un'idea di salute cioè che ci racconta di una nuova realtà nella quale siamo tutti interconnessi, e in cui anche ciò che accade in un angolo remoto della Terra – un mercato del pesce di una città che sino a poco prima non avevamo mai sentito nominare – può stravolgere radicalmente le nostre vite, e portare conseguenze che coinvolgono tutta l'umanità. Questa tuttavia sembra essere una lezione dura da mandare giù. Già nel 2013 il focolaio epidemico di Ebola che aveva colpito tre paesi dell'Africa occidentale, ci aveva mostrato quanto fragili fossero gli equilibri che regolano le nostre società e quanto poco fossimo preparati ad affrontare un'emergenza sanitaria globale. La catastrofe umanitaria, economica e sociale che colpì quella zona del mondo – non diversa dai focolai di altre malattie infettive, quali il colera, la peste, la polio, che ciclicamente colpiscono paesi a basso introito o in via di sviluppo – aveva rischiato di riversarsi su paesi troppo certi delle proprie realtà sanitarie. Paesi totalmente inconsci della spada di Damocle che penzola costantemente sulle nostre teste, e per questo non preparati all'arrivo di quelle malattie che in genere colpiscono gli altri.

L'alba di questo nuovo decennio, tuttavia, ci ha mostrato quanto fragile sia la specie umana, e quanto impotente possa essere l'uomo, nella sua complessità, davanti anche solo alla forma di vita più elementare. Alla natura stessa, se vogliamo. Se in futuro una lezione sarà da ricordare è proprio questa. Noi non eravamo pronti. Non eravamo preparati ad affrontare un nemico, invisibile, che pure era sempre stato là. Questo, però, non è diverso da quello che accade ogni giorno in ogni angolo del pianeta. I dati diffusi dall'Organizza-

zione Mondiale della Sanità, ci raccontano come la sola fascia pediatrica sia vittima di malattie per lo più sconosciute a noi occidentali, che mietono milioni di vittime ogni anno. Se per noi malaria, malnutrizione, disidratazione grave sono spesso solo capitoli di libri che abbiamo studiato all'università, per la maggior parte dei sanitari a livello mondiale sono situazioni che fanno parte della quotidianità. La mortalità infantile da noi è un ricordo lontano, al massimo legato ai racconti dei nostri nonni: una volta tutti conoscevano qualcuno che aveva avuto un figlio, un nipote o un fratello morto in giovanissima età. Erano i tempi della guerra, i tempi in cui non c'era cibo a sufficienza per tutti, i tempi in cui i vaccini e gli antibiotici non erano ancora stati inventati.

Il progresso in campo medico e scientifico ha stravolto le nostre realtà, e ci ha consegnato delle società in cui il concetto di salute è cambiato, è stato ridefinito e stravolto. Non più l'assenza di malattia, concetto astratto perché presuppone che la malattia sia la normalità, ma l'azione proattiva che porta le persone e le collettività a stare bene e a vivere nel benessere.

La tecnologia ci ha aiutato a raffinare le diagnosi, e al di fuori del campo medico, ha accorciato le distanze. In qualche modo ci ha donato la consapevolezza, o meglio l'ha donata a tutti gli abitanti di questo pianeta, che il mondo è un'unica entità, dove tutto è interconnesso, e dove i confini politici, geografici e naturali sono solo un'invenzione umana. Così chi vive in Sud America è consapevole di ciò che accade in Europa, chi vive in Africa conosce la realtà americana, e chi è nato in un remoto villaggio del sud-est asiatico ha la stessa consapevolezza del mondo di un bambino cresciuto nelle periferie di Chicago. In questo mondo così interconnesso, scenari sanitari che per noi sono solo il ricordo di un passato lontano per altri sono invece la normalità. È ancora lecito, allora, parlare di malattie tropicali? Definire il mondo della salute in base ad aree geografiche, ignorando che quello che accade nel resto del mondo non sia di nostra pertinenza, perché tanto è un qualcosa che non ci accadrà mai?

Non ci sono risposte facili. Né possiamo credere che questa pandemia ci insegnerà necessariamente a essere pronti anche a tutto ciò che verrà, o a guardare con occhi diversi ciò che accade ogni giorno agli altri, quelli che non hanno avuto la fortuna di nascere dalla parte giusta della barricata.

Il mondo, tuttavia, è cambiato. E noi sanitari, noi che lavoriamo con le nuove generazioni, quei bambini ai quali lasceremo il mondo che a noi stessi era stato donato, dobbiamo essere pronti ad accettare il cambiamento, e a preparare la strada per chi da noi erediterà questo pianeta. È l'ironia, in qualche modo, di un virus che non attacca i bambini che non hanno colpe e che saranno il germoglio della nuova umanità.

Il mondo è cambiato, quindi, ma andrà tutto bene. Perché il futuro saranno proprio i bambini a riscriverlo, secondo le loro regole, e saranno loro a costruire il mondo che vorranno.

✉ info@fabiocapello.net

È il tempo della resilienza



Antonella Liverani^{1,2}, Enrico Valletta¹

1. U.O. Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

2. Gruppo di intervento psicologico in condizioni di emergenza COVID-19, AUSL della Romagna.

Quello che stiamo vivendo appare, per molti versi, un tempo di guerra: lo è nella terminologia (bisogna vincere contro il nemico invisibile, il SARS-CoV-2), lo è nella sensazione di pericolo diffuso (viene dalle persone, dalle cose, dall'aria) e lo è nei comportamenti (siamo chiusi in casa, quasi un coprifuoco e facciamo la coda per il pane). Poi, naturalmente, ci sono le centinaia di morti a ricordarci implacabilmente ogni giorno e ci sono gli eroi che lottano contro il nemico e, talora, anch'essi soccombono.

L'irrompere dell'Emergenza

Oggi, l'ospedale è percepito come "la linea del fuoco" e questo obbliga il personale sanitario a confrontarsi con sentimenti, pensieri, emozioni e comportamenti di inusuale complessità. Complessità che, nonostante la posizione meno esposta del nostro Reparto, avvertiamo chiaramente in noi stessi e in chi ci lavora accanto. Norme comportamentali, incognite, discrepanze emozionali e cambiamenti operativi producono uno stress cumulativo che incide sull'umore e sulla vigilanza del singolo oltre che sulla compattezza dello staff, ora quanto mai preziosa. L'emergenza pone tutti in una condizione di vulnerabilità, nell'incertezza, nella perdita di un ordine, nel dover ridefinire prassi operative organizzando una diversa pianificazione del lavoro.

Cambiano le priorità. Programmazioni annullate e riconvertite nello sforzo di trovare un nuovo adattamento che resta, comunque, in continua elaborazione ed evoluzione. Al contempo, l'impegno e la concentrazione si focalizzano sull'emergenza; l'attività elettiva e specialistica ambulatoriale si sposta in secondo piano, pur richiedendo l'individuazione di modalità alternative di gestione.

Ora, preservare la salute ha assunto una dimensione bidirezionale, da una parte "curo" e dall'altra "non mi devo ammalare". Anche sul piano logistico-organizzativo i contesti acquisiscono rapidamente forme e denominazioni diverse. Nascono nuovi percorsi dedicati e strutture che devono dare spazio all'emergenza. Anche questo sortisce un impatto emotivo pesante.

La risposta dell'individuo: cittadino e operatore sanitario al contempo

Sempre in una situazione vagamente instabile, si avverte una condizione di attesa dove l'ansia trova terreno fertile: "Siamo in fase crescente?" "Quando raggiungeremo il picco?" "Saremo in grado di far fronte con le nostre risorse?" "E se io fossi assegnato a un altro Reparto?" Ma la gente, fuori, avrà compreso l'emergenza? Si avverte una forma di discrepanza, dove si fanno spazio pensieri che vanno dal terrore che tutto venga sottostimato a un volere mantenere una sorta di "normalità".

Le stesse misure di prevenzione del contagio possono apparire inadeguate o arbitrarie o, al contrario, si tende a stigmatizzarle come condotte ansiose quando il pensiero spinge a minimizzare e ridimensionare il rischio. C'è un senso di smarrimento per informazioni contraddittorie sull'impiego dei dispositivi di protezione. La preoccupazione non si limita all'operatore in sé stesso, ma si estende a ciò che potrebbe portare a casa ai propri cari in termini di contagio. Si polarizzano sentimenti e comportamenti individuali scotomizzando il ruolo del gruppo di lavoro che, in momenti come questi, deve sentirsi saldamente coeso.

Si avverte la necessità, allora, di riordinare norme e condotte, renderle condivise e rispettate, omogeneizzando i comportamenti.

Le risorse del singolo e del gruppo

Dovere far fronte a una situazione senza percepirne il controllo è, per il personale sanitario, uno dei vissuti più angoscianti giacché è insito nella professione stessa il sentimento di onnipotenza, lo sforzo costante di trovare strade percorribili di cura, dove la malattia la si conosce e la si controlla. Quell'agire su base scientifica di cui si riconosce il limite, ma anche il grande potenziale. Ora, di fronte a un fenomeno non controllabile, i sanitari sono chiamati a un agito consapevole che deve resistere alla fatica fisica ed emotiva ma che richiede un inconsueto approccio sul campo, mentre si sperimenta una nuova clinica di cui ancora non si conosce l'evoluzione. Stanno impattando con lo "sconosciuto".

C'è una contraddizione di fondo che domina: non siamo pronti all'Emergenza, eppure stiamo affrontando l'Emergenza.

Questa condizione comporta un dispendio energetico fisico e psichico altissimo: il senso dell'attesa, l'evoluzione rapida, i ritmi intensi, il carico della paura. Uno stato di allerta che deve sempre essere presente come un faro per orientare ogni agito, dove prudenza e contenimento dei rischi sono aspetti primari. Ma se quello stato di vigilanza supera la soglia critica, può tradursi in espressioni di acting out, in un "fare" poco lucido e un po' disorganizzato con uno sproporzionato impiego di risorse ed energie non finalizzate. Quando l'ansia prende piede finisce con il percorrere la via del corpo e manifestarsi con varie forme sintomatiche di disagio somatico e di ascolto amplificato. Anche l'ansia individuale è "contagiosa" e può trovare terreno fertile in chi colloca le proprie vulnerabilità in funzionamenti quantomeno simili.

Il senso di un aiuto

Per tutto quello che si è detto, aiutare il personale sanitario a mantenere salda e razionale l'operatività quotidiana è un impegno che è stato sentito come doveroso e che ha indotto a offrire uno spazio in termini di Psicologia dell'Emergenza rivolto ai Reparti più esposti all'impatto dell'emergenza, ma non solo.

Avvertire la mobilitazione generale, il carico emotivo aumentato, i collegi sottoposti a ritmi e tensioni crescenti, verificare come il virus non risparmi coloro che lo approssiano in termini di cura, osservare lo spietato estendersi del contagio produce un effetto che attacca l'emotività di ognuno. L'ospedale è il campo d'azione, ma diventa anche il bersaglio. Esprimere sentimenti di paura, rabbia, preoccupazione, allerta, ansia e contenerne i possibili travasi in termini di sospettosità, minaccia alla propria integrità e costante senso di pericolo, permette di affrancare il pensiero di fronte alle proprie vulnerabilità. Si riduce quel senso di solitudine che, a volte, si avverte anche quando si è in gruppo. Permette di scoprire il dipanarsi quasi spontaneo dell'accumulo, dove la resilienza individuale e le caratteristiche personali tornano a essere viste in termini di risorse che possono essere rimesse al servizio dell'integrità del gruppo. Vedere la forza del proprio staff e testarne la tenacia infonde fiducia, energia e restituisce compattezza, fermezza e coraggio.

✉ antonella.liverani@auslromagna.it

Il Coronavirus e i bambini



Antonella Brunelli

Pediatria e Consultorio Familiare Cesena, AUSL Romagna

*“Che cos’è che in aria vola?
C’è qualcosa che non so?
Come mai non si va a scuola?
Ora ne parliamo un po’.
Virus porta la corona,
ma di certo non è un re,
e nemmeno una persona:
ma allora, che cos’è?”...*

ROBERTO PIUMINI

Il coronavirus è un virus piccolissimo, basta pensare che sulla punta di un ago ci possono stare 350000 Coronavirus. È così piccolo che riesce ad arrivare velocemente fino alla parte più piccola dei nostri polmoni. Si chiama così per la sua forma, il suo nome scientifico è Sars-Cov-2 o anche COVID (COroNA VIRUS Disease). È stato riconosciuto in Cina per la prima volta, e proprio da lì ha iniziato velocemente a diffondersi. Per viaggiare usa le piccole goccioline di saliva che noi buttiamo fuori con la tosse o gli starnuti.

Il coronavirus ha fatto ammalare tante persone, di tutte le età, la maggior parte guarisce, ma altre possono invece ammalarsi di più. Tanti dottori e scienziati in tutto il mondo stanno cercando il modo per sconfiggere questo virus e presto ci sarà un vaccino.

Come evitare la malattia da Coronavirus?

Proprio perché si diffonde con la tosse e gli starnuti è bene tossire o starnutire in un fazzolettino di carta che butteremo via subito, o usando il gomito, non le mani, dove le goccioline di saliva possono rimanere appiccicate. 5 passi per lavare bene le mani:

1. bagniamo le mani;
2. facciamo la schiuma con il sapone;
3. strofiniamo bene sotto, sopra e tra le dita;
4. sciacquiamo;
5. asciughiamo.

Tutto in non meno di 20 secondi, il tempo di cantare “Tanti auguri a te” per due volte. In mancanza di acqua e sapone si può usare un disinfettante a base di alcol al 60%.

Come si manifesta la malattia da Coronavirus?

Il Coronavirus si manifesta in maniera diversa in persone diverse. Spesso i sintomi sono quelli dell’influenza, un po’ di febbre, tosse e raffreddore. In alcune persone, arrivando il virus fino ai polmoni, si può manifestare con una difficoltà a respirare, in questi casi è bene chiedere aiuto al proprio medico o pediatra. Non tutte le febbri sono collegate al coronavirus, ma essendo un virus che si diffonde velocemente è bene essere attenti e comunicare sempre in caso di febbre con il proprio medico.

Stare sempre in casa è difficile

Questo piccolo virus molto aggressivo in pochi giorni ha sconvolto l’intero pianeta. Per difenderci l’arma migliore è il distanziamento sociale, ossia evitare di incontrare le persone. Se per una persona adulta può rivelarsi una nuova disciplina, per il bambino è un atto

innaturale: ogni bambino per crescere ha bisogno di incontrare tante persone. Stare chiuso in casa, senza incontrare gli amici, andare a scuola, al parco o a fare sport è una sfida molto impegnativa sia per il bambino che per il genitore. Un’altra sfida, per il bambino, è quella di dare un senso alla drammaticità di questo evento. È bene parlare al bambino spiegando in termini semplici quello che sta succedendo, non nascondendo le proprie difficoltà e preoccupazioni, ricordando sempre che la situazione si risolverà. E’ bene sempre rispondere alle domande con la verità, in maniera semplice in base all’età del bambino. Se qualcuno si ammalerà in famiglia, il bambino deve sapere che c’è la cura e la guarigione. I bambini capiscono la gravità di quello che sta succedendo dal volto e dai sentimenti dei genitori. La tranquillità, il sorriso, la fiducia che l’adulto riesce ad esprimere sono più efficaci di ogni parola di rassicurazione e sono gli ingredienti necessari a dare un senso positivo a ciò che sta accadendo: il bambino impara dal nostro comportamento. In una situazione come questa, dove alle tante preoccupazioni si aggiunge una prolungata convivenza in spazi ristretti, è facile andare su di giri e perdere la calma: in questo caso è bene prendere una pausa, mettersi seduti comodi con le mani sulle ginocchia, chiudere gli occhi, controllare il respiro e i piccoli movimenti che fa il corpo. A cosa state pensando? Come vi sentite emotivamente? Una pausa dà la possibilità di essere più calmi. Come l’adulto, anche un bambino potrebbe vivere una situazione di stress sotto forma di agitazione, rabbia, ansia (ossia una paura indefinita di qualcosa che può accadere di pericoloso). A volte i bambini possono diventare appiccicosi o, al contrario, silenziosi e distanti. Alcuni possono riprendere a fare la pipì a letto. Cosa possiamo fare? Passiamo più tempo insieme a loro, ascoltiamo i loro racconti e offriamo tante coccole, giochiamo con loro o invitiamoli a fare qualche attività insieme come un gioco di società, un disegno, una partita a carte, o guardare insieme le immagini di un libro. Facciamoli incontrare in video, ad orari prestabiliti, insieme a qualche amico; alcune attività si possono condividere tramite i social come un disegno o una costruzione da far vedere a parenti e amici. Chiediamo loro cosa vogliono fare, e se non fosse possibile esaudire la loro richiesta a causa delle norme di sicurezza, bene, questa è un’opportunità per discuterne insieme. Cerchiamo di organizzare la giornata, aiutando i più piccoli nella programmazione delle attività come il tempo da dedicare allo studio, all’incontro con gli altri sui social, e così via; non è necessario rispettare rigidamente gli orari, ma avere delle abitudini costanti può aumentare il senso di sicurezza e può migliorare il comportamento dei bambini. Le routine familiari (ad esempio il pasto della famiglia, l’accompagnarli a letto, leggere insieme) sono momenti della giornata nei quali il bambino sa esattamente quello che avverrà, e ciò procura molto piacere. La routine offre sicurezza e fiducia ed è una delle più importanti attività che può fare il genitore per aiutare il bambino a rilassarsi. Anche dedicare un momento di tempo a ognuno dei propri figli a un orario fisso può essere una speciale routine che dà gioia al bambino già nell’attesa che arrivi questo momento della giornata. Sì, stare in casa per tante settimane, limitare la vita di incontri con gli amici, i nonni e i propri cari è una importante limitazione per un bambino, ma possiamo sfruttarla come un’opportunità per essere genitori speciali.

✉ antonella.brunelli@auslromagna.it

COVID-19 nei bambini: cronistoria di una pandemia ancora tutta da scrivere



Enrico Valletta, Martina Fornaro

U.O. Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni - L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

A one-in-a-century global pandemic was predicted and expected, and is happening: yet it also seems surprising, even shocking.
(Margaret Mc Cartney. Lancet. March 31, 2020)

Scrivere, oggi, un Osservatorio sulla pandemia del nuovo coronavirus impone un aggiornamento quotidiano dei dati epidemiologici e clinici, incalzati come siamo dal succedersi di pubblicazioni scientifiche disponibili in tempo pressoché reale. Concentrarsi sull'età pediatrica ci rende il compito solo un poco più facile, se non altro per l'evidente (almeno per il momento) minore rilevanza epidemiologica e clinica del virus rispetto a quanto avviene negli adulti. Non di meno, sarà opportuno, di volta in volta, riferire alcune delle informazioni tratte dai report scientifici al limitato lasso di tempo corrispondente al loro comparire in letteratura.

Il prologo

Nel dicembre 2019, un cluster di casi di polmonite verificatosi nella Provincia Cinese di Hubei porta all'identificazione di un nuovo coronavirus denominato 2019-nCoV. L'11 febbraio il virus assume la denominazione di SARS-CoV-2 e la malattia causata dall'infezione viene identificata come COVID-19. Alla fine di gennaio 2020, i casi accertati in diverse regioni della Cina erano circa 10.000 e almeno 15.000 i casi sospetti; i decessi erano già oltre 200 [1,2]. Nei mesi successivi, la progressione epidemiologica in Cina e nel mondo è stata rapidissima e attentamente monitorata dal WHO (Figura 1) [3].

Gennaio

La diffusione dell'epidemia nelle prime settimane ci dice che soggetti di qualsiasi età possono contrarre il SARS-CoV-2 e che gli individui più anziani e con patologie croniche sono più a rischio di sviluppare forme gravi e anche fatali. Al 20 gennaio risale il primo caso pediatrico segnalato in Cina (Shenzhen), ma ad un'analisi retrospettiva emerge che altri 6 bambini avevano contratto l'infezione già tra il 2 e l'8 gennaio [4].

Nei bambini, il contagio avviene per contatto diretto con soggetti infetti – quasi sempre familiari – e la malattia sembra decorrere in maniera più lieve. Alla fine di gennaio, erano solo 28 i bambini (1 mese – 17 anni) ufficialmente contagiati con nessun decesso segnalato. L'infezione può restare asintomatica o manifestarsi con febbre, tosse secca, astenia, rinite, nausea, vomito, addominalgia e diarrea. In assenza di complicanze polmonari la prognosi è buona con guarigione entro 1-2 settimane. L'eventuale progressione verso quadri clinici più gravi è da attendersi dopo circa 1 settimana dall'esordio della malattia con dispnea, cianosi, scadimento delle condizioni generali, fino all'insufficienza respiratoria, acidosi metabolica e shock settico. La possibile compromissione respiratoria e metabolica nelle donne in gravidanza costituisce, evidentemente, un rischio rilevante per il feto in termini di asfissia intrauterina e parto prematuro. I neonati da madri con COVID-19 non hanno mai contratto l'infezione ed è

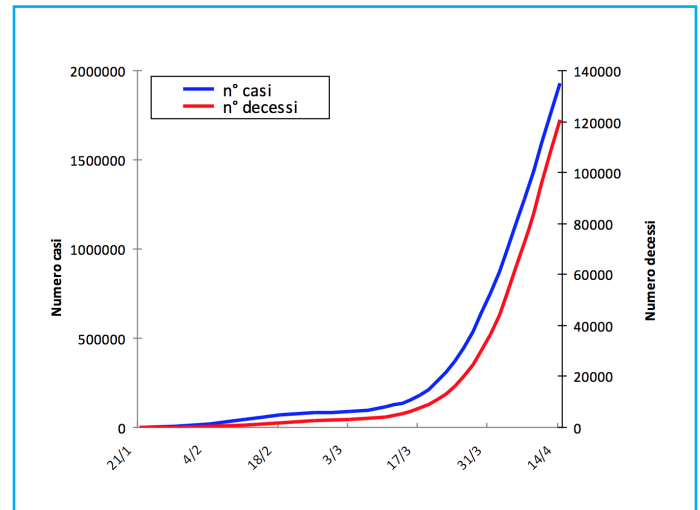


Figura 1. Andamento della pandemia di SARS-CoV-2 nel mondo (Dati WHO: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/)

ancora da verificare la presenza del virus nel latte materno.

A fronte di un andamento fino ad allora rassicurante, la scarsa numerosità della casistica pediatrica non consentiva di escludere manifestazioni cliniche potenzialmente più impegnative. Anche nelle epidemie di SARS (2002-2003) e MERS (2012) si erano pur sempre registrati casi di grave sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e qualche decesso in bambini [5-8]. Tuttavia, l'esperienza delle due precedenti epidemie aveva permesso di verificare che, per quanto potenzialmente severa, la malattia da CoV tendeva ad avere un decorso più benigno ed una prognosi migliore in età pediatrica rispetto a quella dei soggetti adulti.

Febbraio

Il 30 gennaio, il WHO dichiara lo stato di emergenza sanitaria pubblica di livello internazionale e, dopo solo un mese dalla precedente stima epidemiologica, certifica che i casi sono decuplicati e che le segnalazioni provengono da decine di Paesi in tutto il mondo. Anche il numero dei decessi cresce parallelamente, con una mortalità attorno al 3%. Compaiono in letteratura le prime segnalazioni di casi pediatrici e neonatologici provenienti dalla Cina e vengono diffuse indicazioni locali e internazionali (in continuo aggiornamento) che riguardano la diagnosi, l'evoluzione clinica, il trattamento e la prevenzione nella popolazione infantile e nelle donne in gravidanza [1,2,9,10]. In queste ultime l'attenzione, come lo è stato per la SARS-CoV e per la MERS-CoV, deve essere elevata: il rischio di complicanze per la donna e per il feto non può essere escluso. L'esperienza, in questo senso, è ancora insufficiente, ma non sono stati ancora descritti casi di trasmissione verticale da gestanti infette, né di isolamento del virus dal liquido amniotico o nel latte materno (www.cdc.gov, 19-21 febbraio 2020) [11,12]. Nessuna restrizione per quanto

riguarda l'allattamento al seno, quindi, ma attenta valutazione e accorgimenti precauzionali da mettere in atto caso per caso.

Alla fine di febbraio, autori Cinesi riportano almeno 230 casi di COVID-19 in bambini e 3 in neonati [10]. L'infezione decorre generalmente in forma lieve, anche se è più impegnativa nei bambini con patologie preesistenti. È possibile la coinfezione con altri patogeni respiratori (RSV, influenza A e B, mycoplasma) e la clearance del virus dalle secrezioni avviene dopo 9-12 giorni di malattia. I tre neonati infetti appartenevano tutti a cluster familiari e hanno superato la malattia senza rilevanti problemi respiratori. All'11 febbraio non si registravano in Cina decessi in bambini di età inferiore a 9 anni e il rischio di morte tra 10-19 anni era 0.2% (2.3% nella popolazione generale) [13].

Distinguere il COVID-19 dalle più comuni manifestazioni respiratorie dell'infanzia può non essere facile. Una prima analisi clinico-radiologica su 20 bambini con COVID-19 mostra che nelle fasi iniziali della malattia Rx e TAC polmonare possono essere negativi nel 20% o con addensamenti unilaterali nel 30% dei casi [14]. Successivamente, compaiono addensamenti bilaterali con interessamento interstiziale soprattutto nella periferia polmonare, fino ad immagini a "vetro smerigliato". Raro è il versamento pleurico.

L'attuale evidenza di una minore gravità della malattia nei bambini pone quesiti di tipo patogenetico. Storicamente, svariate infezioni virali (poliomielite paralitica, SARS, H1N1) si sono dimostrate meno impegnative nei primissimi anni di vita. Nel caso della SARS-CoV-2, oltre ad un'evidente maggiore integrità delle vie respiratorie rispetto all'adulto (minore esposizione a fumo di sigaretta e inquinanti ambientali) si ipotizza una maggiore efficacia della risposta immune innata, una minore reattività immunologica specifica e una diversa espressione dei recettori virali ACE2 con funzione protettiva nei confronti dell'infiammazione e del danno polmonare grave [15]. Il trattamento non può che riprodurre l'esperienza sui pazienti adulti con attenzione alla somministrazione di O₂, al supporto idroelettrolitico e dell'equilibrio acido-base. Nelle situazioni respiratorie più impegnative è prevedibile l'impiego del surfattante polmonare, dell'ossido nitrico inalato, della ventilazione ad alta frequenza e dell'ossigenazione extracorporea mentre si fa strada l'impiego combinato di farmaci antivirali ed immunomodulanti [1,2,10]. Là dove è antica usanza, la medicina tradizionale cinese affianca la medicina ufficiale con pari dignità [1,2].

Marzo

Mentre la diffusione dell'infezione progredisce su scala mondiale (l'OMS dichiara la pandemia l'11 marzo), nella zona più interessata della Cina, i casi pediatrici sono aumentati in misura consistente (dal 2% al 13%) confermando la natura intracluster (familiare) della trasmissione e la difficoltà di fare emergere le situazioni a- o paucisintomatiche più frequenti nei bambini [16]. Viene segnalata la presenza del virus nelle feci in soggetti asintomatici (i recettori ACE2 sono presenti anche a livello intestinale) e la persistenza della positività fecale anche dopo 2-4 settimane (max 51 giorni) dalla negativizzazione del tampone nasofaringeo: una possibile ulteriore modalità di contagio [17-20]. Per quanto ancora inesplorato, il ruolo epidemiologico della popolazione pediatrica nella diffusione dell'infezione comincia a destare attenzione. Se in una fase iniziale la trasmissione comunitaria (tra adulti) e la successiva condivisione intrafamiliare dell'infezione hanno avuto un ruolo importante, potrebbero essere stati proprio i bambini (per lo più scarsamente sintomatici) e l'ambiente scolastico ad averne rinforzato e amplificato la diffusione (Figura 2) [21]. La carica virale degli asintomatici sarebbe, infatti, analoga a quella dei pazienti sintomatici e sono riportati i primi casi nei quali la fonte di infezione per gli adulti sembra essere stata un bambino [22-24].

Su 10 neonati (6 prematuri) nati da donne con COVID-19, nessuno è risultato positivo al tampone, ma 6 hanno avuto un decorso clinico complesso (distress respiratorio, febbre, trombocitopenia, tachicardia, vomito, pneumotorace) e uno di loro è deceduto. Nascere da madre con COVID-19, pur in assenza di trasmissione verticale del virus, sembra esporre i neonati ad un rischio clinico non trascurabile e la loro migliore gestione organizzativa e terapeutica è un tema di estrema rilevanza [25,26]. Appare anche la segnalazione del primo neonato da madre con COVID-19 risultato anch'egli positivo a 36 ore di vita. In questo caso, la trasmissione verticale del virus non poteva essere ancora affermata al di là di ogni dubbio [27]. A Wuhan, 3/33 neonati da madri con COVID-19 sono risultati anch'essi positivi subito dopo la nascita nonostante le precauzioni adottate: decorso favorevole per i neonati (uno anche con sepsi da enterobatteri), ma la trasmissione materno-fetale resta ancora una possibilità da non escludere [28]. D'altra parte, una review del 10 marzo riportava complessivamente solo 32 donne in gravidanza con COVID-19: due di loro hanno avuto necessità di ricovero in terapia intensiva, il 47% ha partorito pretermine e in nessun caso si è verificata trasmissione verticale dell'infezione [29]. Sulla scorta di questa limitata esperienza il Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Britannico (18 marzo 2020) raccomanda che le modalità del parto (vaginale o cesareo) siano discusse con la donna, che mamma e bambino non siano separati dopo il parto e che le modalità dell'allattamento siano individualizzate senza preclusione per l'allattamento materno realizzato con opportune cautele [30]. Di diverso avviso sono gli esperti Cinesi che, oltre a suggerire una maggiore flessibilità nell'indicazione al taglio cesareo, consigliano anche la separazione di madre e bambino dopo la nascita evitando l'allattamento al seno e prolungando l'isolamento per almeno 14 giorni [31,32]. L'esperienza Italiana (Lombardia) parla di 42 gestanti con COVID-19 che hanno partorito per via vaginale nel 57% dei casi, il 48% aveva una polmonite interstiziale e il 35% ha richiesto trattamento intensivo, tutte con esito favorevole [33]. Alla fine di marzo, la letteratura riporta complessivamente 108 parti da donne con COVID-19, il 91% aveva partorito con taglio cesareo, tre avevano richiesto un trattamento intensivo con esito favorevole e un neonato (su 75 testati) era risultato positivo per SARS-CoV-2 [34]. Nella prima metà di gennaio in tre ospedali di Wuhan erano stati ricoverati 6 bambini (1-7 anni) con infezione da SARS-CoV-2 e sintomi respiratori: solo uno di loro aveva avuto necessità di ricovero in Terapia Intensiva e tutti avevano avuto un decorso favorevole utilizzando diverse combinazioni di antivirali, corticosteroidi, immunoglobuline endovena e supplementazione di ossigeno [4]. Successivamente, vengono descritti 36 bambini (1-16 anni) tutti contagiati in ambito familiare: il 47% aveva avuto una forma respiratoria molto lieve e, tra i rimanenti, non si sono registrati casi di particolare gravità. Il trattamento aveva previsto l'interferone-alfa inalatorio (100%) e il lopinavir-ritonavir per via orale (39%) [35]. Gran parte dell'esperienza terapeutica acquisita sull'adulto viene trasferita al bambino, ma c'è anche chi esorta a non eccedere nell'impiego di trattamenti di dubbia efficacia a fronte di una malattia generalmente benigna e a risoluzione pressoché spontanea [36].

Ma è nella seconda metà di marzo che compare su *Pediatrics* il primo importante report epidemiologico proveniente dalla Cina su 2135 casi pediatrici (728 confermati, 1.407 sospetti) segnalati tra il 16 gennaio e l'8 febbraio [37]. Ne emerge una minore frequenza dei casi gravi (5.2%) o critici (0.6%) rispetto alla popolazione adulta (18.5%), ma con una particolare concentrazione (10.6%) delle situazioni più impegnative nei bambini di età inferiore ad un anno. Quasi il 13% dei casi confermati erano asintomatici. Viene segnalato un solo decesso in un ragazzo di 14 anni. Sono i primi dati numericamente consistenti ma ancora "grezzi" (i 2/3 dei bambini avevano una

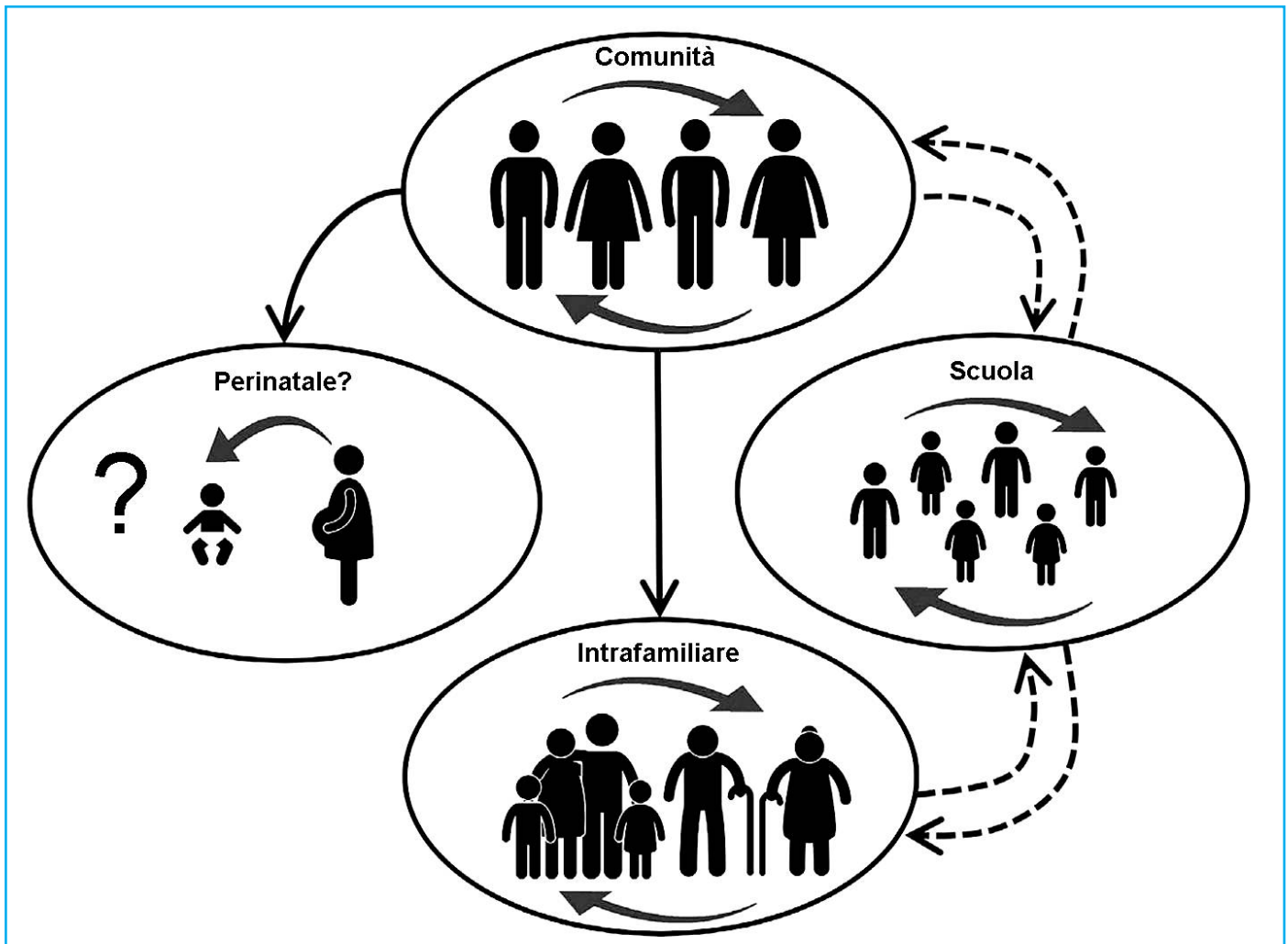


Figura 2. Modalità di trasmissione del COVID-19. Nelle fasi iniziali la trasmissione è prevalentemente tra individui adulti; successivamente il contagio si diffonde nell’ambiente familiare e, se non viene contenuto, si espande in maniera esplosiva nella comunità scolastica. A questo punto, i bambini diventano la principale fonte di contagio. Ancora da verificare la rilevanza della trasmissione perinatale. (Modificato da rif. 21)

diagnosi esclusivamente clinica e non si può escludere una concursa da altri patogeni virali) sulla diffusione della malattia infantile. Ulteriori report dalla zona di Wuhan confermano la relativa asintomaticità (15.8%) della forma pediatrica con oltre la metà (58.5%) dei casi in apiressia, il che rende ragione della bassa percentuale di bambini con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 segnalati nelle prime settimane dell’epidemia (11 febbraio: 1% <10 anni su 44.672 casi) [38,39]. Alla fine di marzo, in Cina la popolazione di età <18 anni rispondeva del 2.4% di tutti i casi segnalati (oltre 80.000) [40]. Il periodo di incubazione (6.5 giorni) è un po’ più lungo che negli adulti (5.4 giorni) e la negativizzazione del tampone naso-faringeo si ha dopo circa 12 giorni (6-21 giorni) [18]. La febbre può durare 1-2 giorni fino ad una settimana. Nei casi più gravi che iniziano ad essere descritti, i sintomi prevalenti sono polipnea, febbre e tosse con quadri radiologici multiformi che vanno dalla polmonite monolaterale (19%) alle immagini a “vetro smerigliato” (32%) tipiche dell’interstiziopatia [38]. Interessante l’incremento plasmatico delle citochine proinfiammatorie (IL-6, IL10, IFN- γ): la cosiddetta “tempesta citochinica” corresponsabile del danno polmonare [41].

Aprile

Ci si inizia anche a chiedere quale impatto possano avere le misure di restrizione sociale sulla salute fisica e mentale di bambini e ado-

lescenti. La Cina, prima di ogni altro Paese, ha decretato la chiusura delle scuole per oltre 220 milioni di ragazzi e raccomandato la rigorosa riduzione dei rapporti extradomestici. Altri Paesi hanno seguito, in tempi diversi, l’esempio cinese e sono oggi oltre 1.5 miliardi i bambini e ragazzi in tutto il mondo che hanno sospeso la frequenza scolastica [42,43]. La chiusura delle scuole è un provvedimento che, pur nei diversi contesti sociali, si presume abbia avuto un ruolo importante nel limitare l’iniziale diffusione del virus, anche se mancano evidenze forti in questo senso [44,45]. D’altra parte, il ruolo specifico di questa decisione appare difficilmente scindibile da quello della molteplicità dei provvedimenti restrittivi adottati nei diversi Paesi.

La sospensione protratta della frequenza scolastica si sta delineando come un fattore rilevante di disuguaglianza culturale ed economica. Se lo sviluppo di modalità didattiche virtuali (per chi si può permettere gli strumenti informatici necessari) sembra offrire una valida alternativa in ambito scolastico, l’incremento della sedentarietà, la riduzione dell’attività fisica e il rischio di sviluppare stili di vita poco salutari o abitudini alimentari scorrette pongono le basi per nuovi problemi socio-sanitari in prospettiva. C’è il rischio di un incremento dell’obesità, per un verso, ma anche il rischio di malnutrizione per ampie fasce di popolazioni infantili in situazioni di povertà (nei Paesi ad elevato o a basso reddito, indifferentemente) per le quali

la refezione scolastica rappresentava un supporto alimentare fondamentale [46]. Negli USA, 35 milioni di bambini usufruiscono delle mense scolastiche che forniscono circa i 2/3 dell'apporto calorico giornaliero individuale con buone garanzie di equilibrio e qualità. Alcuni Stati USA stanno organizzandosi per continuare a fornire i pasti ai bambini in età scolastica con modalità (*Grab-n-Go, school bus stops*) compatibili con l'epidemia in corso [47]. Con la chiusura delle scuole, il 5-6% dei bambini in Europa e il 14% negli USA si trova a sperimentare una situazione di importante "incertezza alimentare" [48]. L'Inghilterra si interroga sul destino degli oltre 120.000 bambini che sono senza una fissa dimora o in alloggi di fortuna: la loro esposizione al contagio e le oggettive difficoltà di sostentamento sono motivo di grave preoccupazione sanitaria e sociale [49]. Senza trascurare gli aspetti psicologici sollecitati dal prolungato confino a domicilio e dal perdurante senso di allarme generato dai media e dai provvedimenti restrittivi stessi [50,51]. È una situazione nella quale la forzata e protratta convivenza e il prevedibile impatto economico della crisi incrementano la vulnerabilità psicologica e fisica dell'infanzia fino a lambire i territori della violenza e dell'abuso domestici. Gestire l'emergenza e proporla nella giusta maniera ai bambini (con particolare attenzione a chi già soffre di una disabilità) richiede risorse culturali e strumenti che debbono essere messi rapidamente a disposizione dei genitori e dell'intera comunità [52-56]. Molta attenzione è rivolta ai pazienti che sono, per vari motivi, immunodepressi. I dati a disposizione sono ancora molto scarsi, ma destinati ad emergere progressivamente. Una prima esperienza Italiana parla di 5 bambini con cancro positivi per SARS-CoV-2, gestiti alcuni (tre) a domicilio e altri (due) in ospedale, tutti con esito favorevole [57]. Gli stessi bambini sottoposti a trapianto d'organo (immunodepressi o in chemioterapia) sembrano risparmiati dalle forme respiratorie più gravi. È un dato già osservato in occasione delle precedenti epidemie di SARS e MERS e che lascia via libera ai trapianti anche in tempi di COVID-19 [58]. Via libera alla prosecuzione della consueta terapia, inclusi i biologici, anche per i bambini con malattie infiammatorie croniche intestinali [59]. Capire meglio i rapporti tra virus, recettori ACE2, sistema immunitario e risposta infiammatoria citochinica sarà di fondamentale importanza, non solo per comprendere i meccanismi peculiari della malattia nell'infanzia ma, soprattutto, per definire la migliore strategia terapeutica nelle diverse fasi del decorso clinico [60]. Se da un lato i pazienti in trattamento per patologie reumatologiche non mostrano una particolare propensione a sviluppare il COVID-19, dall'altra diversi farmaci comunemente utilizzati per curare queste malattie (colchicina, idrossiclorochina, tocilizumab, anakinra) sembrano avere un ruolo importante nell'approccio al COVID-19 [61].

Ormai, nessuna regione del mondo è risparmiata dalla pandemia e iniziano a giungere i primi dati dagli USA che, al 2 aprile, contavano già 240.000 casi e 5.500 decessi. Solo l'1.7% dei positivi ha un'età inferiore ai 18 anni (negli USA i minori di 18 anni sono il 22% della popolazione) e il 5.7% di loro ha richiesto il ricovero in ospedale (vs. il 10% degli adulti); sono segnalati tre decessi tra i bambini per i quali la responsabilità del SARS-CoV-2 è ancora da confermare [62]. La gestione delle forme respiratorie gravi induce qualche preoccupazione aggiuntiva nei Paesi a risorse più limitate. L'India si prepara ad assistere i bambini anche nelle terapie intensive e diffonde le prime linee guida dedicate al trattamento delle situazioni più critiche [63,64].

Al momento di andare in stampa, la pandemia è in piena evoluzione così come lo sono le conoscenze scientifiche sull'argomento [40,65]. Molto di quello che oggi pensiamo di sapere sul COVID-19 nei bambini è destinato a modificarsi nelle prossime settimane, in termini di epidemiologia, evoluzione clinica e trattamento. E molto di ciò che è accaduto nella realtà non ha ancora trovato il tempo di

essere osservato e descritto in letteratura. I dati in nostro possesso invecchiano e sono sostituiti da nuove e diverse evidenze con straordinaria rapidità.

Volendo fare il punto, ad oggi possiamo dire che:

- I bambini possono infettarsi con il SARS-CoV-2 e manifestare la malattia con sintomatologia lieve e, generalmente, meno grave dal punto di vista respiratorio che negli adulti. La percentuale di casi pediatrici ne risulta certamente sottostimata. Il bambino a- o pauci-sintomatico è, comunque, contagioso e può trasmettere l'infezione. La prolungata presenza del virus nelle feci suggerisce una possibile ulteriore via di contagio.
- La trasmissione materno-fetale del virus non è stata ancora accertata ma il neonato può infettarsi nel periodo perinatale. Nella gestante positiva per SARS-CoV-2, la scelta delle modalità del parto deve essere valutata nel singolo caso, anche in relazione alle condizioni cliniche della donna.
- Il neonato da madre con COVID-19 può non essere allontanato dalla madre (i Cinesi sono però di avviso diverso), se le condizioni della puerpera lo consentono, e allattato con latte materno (al seno o dopo spremitura) adottando tutte le opportune precauzioni per impedire il contagio postnatale.
- I quadri radiologici e TAC polmonari sono più variegati che nell'adulto e possono andare dall'addensamento monolaterale al più tipico aspetto a vetro smerigliato dell'interstiziopatia.
- La necessità di ricovero in Terapia Intensiva è evento raro; la prognosi è quasi sempre favorevole tranne casi eccezionali. I lattanti possono avere un decorso più impegnativo, così come i bambini con preesistenti patologie croniche.
- La prolungata chiusura delle scuole e l'allontanamento sociale, sembrano in grado di contrastare efficacemente la trasmissione dell'infezione, ma pongono alcuni problemi di salute mentale e fisica per la popolazione infantile.

✉ enrico.valletta@auslromagna.it

1. Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5.
2. 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* doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7.
3. WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. www.who.int
4. Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020; Mar 12. doi: 10.1056/NEJMc2003717.
5. Thabet F, Chehab M, Bafaqih H, Al MS. Middle East respiratory syndrome coronavirus in children. *Saudi Med J* 2015;36:484-6.
6. Chang LY, Huang FY, Wu YC, et al. Childhood severe acute respiratory syndrome in Taiwan and how to differentiate it from childhood influenza infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1037-42.
7. Banik GR, Khandaker G, Rashid H. Middle East respiratory syndrome coronavirus "MERS-CoV": current knowledge gaps. *Paediatr Respir Rev* 2015;16:197-202.
8. Li ZZ, Shen KL, Wei XM, et al. Clinical analysis of pediatric SARS cases in Beijing. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003;41:574-7.
9. Zeng LK, Tao XW, Yuan WH, et al. First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58:E009
10. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol* 2020; doi: 10.1002/jmv.25740.
11. Li Y, Zhao R, Zheng S, et al. Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6). doi:10.3201/eid2606.200287
12. Yang P, Liu P, Li D, et al. Corona virus disease 2019, a growing threat to children? *J Infect* 2020; doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.024.
13. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: The epidemiological characteristics of an outbreak of

2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly* 2020;2:113-122.

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 Mar 5. doi: 10.1002/ppul.24718

15. Lee PI, Hu YL, Chen PY, et al. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020 Feb 25. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011

16. Liu J, Liao X, Qian S, et al. Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6). doi: 10.3201/eid2606.200239.

17. Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6). doi: 10.3201/eid2606.200301

18. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020 Feb 28. doi: 10.1093/cid/ciaa198.

19. Xu Y, Li X, Liang H, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>

20. Zhang T, Cui X, Zhao X, et al. Detectable SARS-CoV-2 viral RNA in feces of three children during recovery period of COVID-19 pneumonia. *J Med Virol* 2020 Mar 29. doi: 10.1002/jmv.25795.

21. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc* 2020;119:670-3.

22. Zhang YH, Lin DJ, Xiao MF, et al. 2019-novel coronavirus infection in a three-month-old baby. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58:E006.

23. Cai JH, Wang XS, Ge YL, et al. First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58:E002.

24. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020 Feb 19. doi: 10.1056/NEJMc2001737.

25. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;9(1):51-60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.

26. De Luca D. Managing neonates with respiratory failure due to SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health* 2020 Mar 6. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30073-0.

27. Wang S, Guo L, Chen L, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 12. doi: 10.1093/cid/ciaa225.

28. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020 Mar 26. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878

29. Mullins E, Evans D, Viner RM, et al. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Mar 17. doi: 10.1002/uog.22014.

30. RCOG. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy. 2020. www.rcog.org.uk

31. Chen D, Yang H, Cao Y, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet* 2020 Mar 20. doi: 10.1002/ijgo.13146.

32. Qi H, Luo X, Zheng Y, et al. Safe Delivery for COVID-19 Infected Pregnancies. *BJOG* 2020 Mar 26. doi: 10.1111/1471-0528.16231.

33. Ferrazzi EM, Frigerio L, Cetin I, et al. COVID-19 Obstetrics Task Force, Lombardy, Italy: executive management summary and short report of outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2020 Apr 8. doi: 10.1002/ijgo.13162.

34. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020 Apr 7. doi: 10.1111/aogs.13867

35. Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020 Mar 25. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.

36. Britton PN, Marais BJ. Questions raised by COVID-19 case descriptions. *J Paediatr Child Health* 2020 Mar 22. doi: 10.1111/jpc.14872

37. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702.

38. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073

39. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

40. Jiatong S, Lanqin L, Wenjun L. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol* 2020 Mar 31. doi: 10.1002/jmv.25807.

41. Sun D, Li H, Lu XX, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* 2020 Mar 19. doi: 10.1007/s12519-020-00354-4.

42. Choe YJ, Choi EH. Are we ready for coronavirus disease 2019 arriving at schools? *J Korean Med Sci* 2020;35:e127.

43. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 77. www.who.int

44. Bayham J, Fenichel EP. Impact of school closures for COVID-19 on the US health-care workforce and net mortality: a modelling study. *Lancet Public Health* 2020 Apr 3. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30082-7.

45. Viner RM, Russell SJ, Croker H, et al. School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review. *Lancet* 2020 April 06. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30095-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30095-X)

46. Rundle AG, Park Y, Herbstman JB. COVID-19 Related School Closings and Risk of Weight Gain Among Children. *Obesity*. 2020 Mar 30. doi: 10.1002/oby.22813

47. Dunn CG, Kenney E, Fleischhacker SE, Bleich SN. Feeding low-income children during the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med* 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMp2005638.

48. Van Lancker W, Parolin Z. COVID-19, school closures, and child poverty: a social crisis in the making. *Lancet Public Health* 2020 Apr 7. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30084-0

49. Rosenthal DM, Ucci M, Heys M, et al. Impacts of COVID-19 on vulnerable children in temporary accommodation in the UK. *Lancet Public Health* 2020 Mar 31. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30080-3

50. Wang G, Zhang Y, Zhao J, et al. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *Lancet* 2020 Mar 4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30547-X

51. Liu JJ, Bao Y, Huang X, et al. Mental health considerations for children quarantined because of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Mar 27. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30096-1

52. Cluver L, Lachman JM, Sherr L, et al. Parenting in a time of COVID-19. *Lancet* March 25, 2020 DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30736-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30736-4).

53. Provenzi L, Baroffio E, Borgatti R. Come aiutare i bambini a fronteggiare l'emergenza coronavirus covid-19. *Quaderni acp* 2020;27:95-6.

54. Schiariti V. The human rights of children with disabilities during health emergencies: the challenge of COVID-19. *Dev Med Child Neurol* 2020 Mar 30. doi: 10.1111/dmcn.14526.

55. Narzisi A. Handle the autism spectrum condition during coronavirus (COVID-19) Stay At Home period: ten tips for helping parents and caregivers of young children. *Brain Sci* 2020 Apr 1;10(4). pii: E207. doi: 10.3390/brainsci10040207.

56. Jiao WY, Wang LN, Liu J, et al. Behavioral and emotional disorders in children during the COVID-19 epidemic. *J Pediatr* 2020 Apr 2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.03.013.

57. Balduzzi A, Brivio E, Rovelli A, et al. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a paediatric transplant and haemato-oncology centre embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. *Bone Marrow Transplantation* 2020 (in press).

58. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020 Mar 20. doi: 10.1002/lt.25756.

59. Turner D, Huang Y, Martin-de-Carpi J, et al. COVID-19 and paediatric inflammatory bowel diseases: global experience and provisional guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020 Mar 31. doi: 10.1097/MPG.0000000000002729

60. Molloy EJ, Bearer CF. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr Res* 2020. doi.org/10.1038/s41390-020-0881-y

61. Haşlak F, Yıldız M, Adrovic A, et al. Childhood rheumatic diseases and COVID-19 pandemic: an intriguing linkage and a new horizon. *Balkan Med J* 2020 Apr 8. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.4.43.

62. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020 Apr 10;69(14):422-426. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4.

63. Ravikumar N, Nallasamy K, Bansal A, et al. Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV) infection: Part I - Preparedness and management in the pediatric intensive care unit in resource-limited settings. *Indian Pediatr* 2020 Mar 29. pii: S097475591600151

64. Sundaram M, Ravikumar N, Bansal A, et al. Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV) infection: Part II - Respiratory support in the pediatric intensive care unit in resource-limited settings. *Indian Pediatr* 2020 Mar 29. pii: S097475591600152.

65. Choi SH, Kim HW, Kang JM, et al. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *Clin Exp Pediatr* 2020 Apr 6. doi: 10.3345/cep.2020.00535.

ACCEPTED ARTICLE

Quali farmaci per il trattamento della COVID-19?



Antonio Clavenna

Laboratorio per la Salute Materno Infantile, Dipartimento di Salute Pubblica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

Al momento (14 aprile 2020) non ci sono farmaci specifici per il trattamento di COVID-19. La terapia prevede nei casi lievi il solo trattamento sintomatico e la terapia di supporto in caso di polmonite. Il decorso clinico della COVID-19 sembra caratterizzarsi per lo sviluppo in 3 fasi:

una fase iniziale, durante la quale il virus si replica all'interno delle cellule dell'ospite, caratterizzata clinicamente per la presenza di malessere generale, febbre e tosse secca. La malattia può evolvere in alcuni casi verso una seconda fase caratterizzata da alterazioni a livello polmonare causate sia dagli effetti diretti del virus sia dalla risposta immunitaria dell'ospite. Tale fase si caratterizza per un quadro di polmonite interstiziale molto spesso bilaterale. In un numero limitato di persone può evolvere verso un quadro clinico dominato dalla cosiddetta "tempesta citochinica" e dal conseguente stato iperinfiammatorio con conseguenze negative locali e sistemiche e con l'insorgenza, a livello polmonare, di vasculopatia arteriosa e venosa con formazione di trombi nei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e talvolta permanenti (fibrosi polmonare).

Sono attualmente in corso numerosi studi clinici per valutare l'efficacia di alcuni farmaci nel ridurre la durata della malattia o nell'evitare l'aggravamento e l'esito fatale.

Gli approcci terapeutici in corso di sperimentazione si focalizzano sull'inibizione della replicazione virale (prime due fasi), sulla riduzione della risposta infiammatoria (fase 2 e 3) e sull'inibizione della coagulazione (fase 3).

Farmaci antivirali

Sono terapie che hanno lo scopo di bloccare la replicazione del virus e quindi di ridurre la durata e la gravità della malattia.

Al momento i farmaci sperimentati e usati nei pazienti con COVID-19 sono:

- l'associazione **lopinavir/ritonavir**: si tratta di un farmaco contenente due inibitori delle proteasi da tempo impiegato nel trattamento di pazienti con HIV;

- il **remdesivir**, farmaco sperimentale non ancora in commercio studiato in precedenza come terapia di ebola, con risultati non soddisfacenti. Si tratta di un analogo nucleosidico che inibisce l'enzima RNA polimerasi e blocca la replicazione del RNA del virus;

- la **cloroquina** e l'**idrossicloroquina**, farmaci usati per il trattamento della malaria e (idrossicloroquina) per malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico. Pur non essendo farmaci prettamente antivirali, aumentano il pH degli endosomi (impedendo la fusione tra i virus e la membrana cellulare) e agirebbero da inibitori del legame tra il virus e il recettore ACE2. Potrebbero, inoltre, modulare la risposta del sistema immunitario;

- oltre a questi, l'Agenzia Italiana del Farmaco sta valutando la possibilità di avviare una sperimentazione riguardante il **favipiravir**, farmaco antinfluenzale commercializzato in Giappone ma non registrato in Europa.

Antinfiammatori

Altri farmaci sono sperimentati con lo scopo di ridurre la reazione

infiammatoria (tempesta citochinica).

Il primo di questi farmaci a essere oggetto di studio è il **tocilizumab**, un anticorpo monoclonale che inibisce l'azione dell'interleuchina-6 attraverso il legame con il suo recettore, già utilizzato nella terapia dell'artrite reumatoide e per il trattamento della sindrome da rilascio delle citochine in pazienti pediatriche e adulti sottoposti a terapia con cellule CAR-T.

Altri studi attualmente in corso in Italia (situazione aggiornata al 14 aprile 2020) prevedono la valutazione di ulteriori anticorpi monoclonali inibitori di mediatori dell'infiammazione: l'associazione **emapalumab** (anti-interferone gamma) e **anakinra** (antagonista del recettore dell'interleuchina-1) e **sarilumab** (anticorpo con meccanismo d'azione analogo a quello del tocilizumab).

L'utilizzo di **eparine a basso peso molecolare** trova invece il suo razionale nella prevenzione del tromboembolismo venoso conseguente all'allettamento e alla bassa mobilità e per ridurre la formazione di trombi dovuti all'eccessiva risposta infiammatoria nelle fasi più avanzate della malattia.

E' infine in corso una sperimentazione sulla somministrazione di plasma iperimmune prelevato da pazienti guariti dall'infezione.

Alla data del 14 aprile 2020, non ci sono evidenze solide sull'efficacia delle terapie in uso.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha avviato uno studio internazionale (Solidarity) di confronto tra remdesivir, ritonavir/lopinavir, ritonavir/lopinavir in associazione con interferone beta e cloroquina o idrossicloroquina. Allo studio parteciperanno anche centri italiani, coordinati dalla Divisione di Malattie Infettive, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica dell'Università di Verona.

L'Agenzia Italiana del Farmaco consente inoltre l'uso, rimborsabile da parte del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della legge 648, di ritonavir/lopinavir (o in alternativa di darunavir/cobicistat), cloroquina o idrossicloroquina, azitromicina ed eparine a basso peso molecolare nei pazienti con COVID-19 in trattamento domiciliare. Sono stati elaborati differenti protocolli, ma mancano criteri univoci e omogenei per stabilire chi trattare, con quali farmaci e quando intraprendere il trattamento, nonché indicazioni per il monitoraggio degli esiti.

E i bambini?

Le evidenze sul trattamento farmacologico in età pediatrica sono ancor più limitate.

I casi osservati in Cina hanno ricevuto farmaci antivirali (in particolare interferone alfa tramite nebulizzatore, oseltamivir, lopinavir/ritonavir). Non ci sono informazioni pubblicate sui trattamenti offerti ai pazienti pediatriche in Italia. C'è da considerare che alla data del 13 aprile i pazienti pediatriche ricoverati in ospedale erano meno di 80 su 2.000 casi positivi al tampone.

Degli studi clinici in corso in Italia, solo il TOCIVID-19 riguardante il tocilizumab prevede la possibilità di includere pazienti pediatriche.

✉ antonio.clavenna@marionegri.it