

Gestione del Covid-19 in età pediatrica: documento di consenso

SUSANNA ESPOSITO¹, FEDERICO MARCHETTI², MARCELLO LANARI³, FABIO CARAMELLI⁴, ALESSANDRO DE FANTI⁵, GIANLUCA VERGINE⁶, LORENZO IUGHETTI⁷, MARTINA FORNARO⁸, AGNESE SUPPIEJ⁹, STEFANO ZONA¹⁰, ANDREA PESSION¹¹, GIACOMO BIASUCCI¹² PER IL GRUPPO DI LAVORO SU COVID-19 IN PEDIATRIA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA (RE-CO-PED)*

¹Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Università di Parma; ²UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna; ³UO Pediatria d'Urgenza, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico di S. Orsola, Bologna; ⁴UOC di Anestesia e Rianimazione Generale e Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico di S. Orsola, Bologna; ⁵UOC di Pediatria, Ospedale Santa Maria Nuova, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia; ⁶Unità di Pediatria, Ospedale di Rimini, AUSL della Romagna; ⁷UOC di Pediatria, D.A.I. Materno-infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Università di Modena e Reggio Emilia; ⁸UOC di Pediatria, Ospedale di Forlì, AUSL della Romagna; ⁹Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Università di Ferrara; ¹⁰Dipartimento di Cure Primarie, AUSL Modena; ¹¹Clinica Pediatrica, IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Sant'Orsola, Università di Bologna; ¹²UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Piacenza

L'obiettivo di questo dettagliato documento di indirizzo è quello di sintetizzare in modo pratico i dati accumulati e l'esperienza clinica di questi mesi, evidenziando le priorità scientifiche e assistenziali su Covid-19 nel bambino e nell'adolescente. Non esistono certezze assolute, ma bisogna ragionare su quello che in questo momento è noto, al meglio delle evidenze disponibili.

Da dicembre 2019 la malattia da Coronavirus 2019 (Covid-19) causata dal virus SARS-CoV-2 si è rapidamente diffusa, diventando la prima pandemia del 21° secolo per numero di morti (oltre 2.000.000 in tutto il mondo al 2.02.21)^{1,2}.

I bambini sembrano essere meno colpiti rispetto agli adulti, con un quadro clinico meno grave e un tasso di mortalità significativamente più basso e inferiore a 1%^{3,6}. Tuttavia, in età pediatrica possono verificarsi gravi, seppur rare, complicanze, come la sindrome infiammatoria multisistemica temporaneamente correlata a Covid-19 (MIS-C)⁶. Molti aspetti dell'infezione da SARS-CoV-2 anche nei bambini e negli adolescenti rimangono poco chiari e il trattamento ottimale per i casi più gravi non è stato definito. L'obiettivo del Gruppo di Lavoro su Covid-19 in Pediatria della Regione Emilia-Romagna (RE-CO-PED) è stato quello di sintetizzare i risultati degli studi disponibili e condividere l'esperienza clinica maturata per evidenziare priorità assistenziali e di ricerca su Covid-19 in età pediatrica e adolescenziale.

MANAGEMENT OF COVID-19 IN THE PAEDIATRIC AGE: CONSENSUS DOCUMENT (Medico e Bambino 2021;40:85-)

Key words

Covid-19, Children, Prevention, Diagnosis, Treatment, Consensus document

Summary

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) caused by SARS-CoV-2 has rapidly spread, becoming the first pandemic of the 21st century by death toll. Children appear to be less affected than adults, with a milder clinical presentation and a significantly lower mortality rate. However, serious complications can occur in childhood, such as Covid-19 temporally related multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). Some aspects of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents remain unclear and the optimal treatment has not been defined. The Working Group on Covid-19 in Paediatrics of the Emilia-Romagna Region (RE-CO-PED) has produced a consensus document with practical recommendations based on a systematic review of the literature and on the clinical experience of the expert group. Evidence is reported regarding prevention measures, diagnostic tools as well as home and hospital therapeutic management of complicated cases (MIS-C). The educational and psychological effects of the pandemic in the paediatric and adolescent age are reported, with the need to define coordinated interventions (between paediatricians, neuropsychiatrists, psychologists and educational services) for the prevention and treatment of documented emotional, relational and educational consequences caused by the lockdown, school closures and social distances.

METODI

È stata eseguita una ricerca narrativa della letteratura utilizzando le seguenti parole chiave: Covid-19, SARS-CoV-2, children, paediatric, prevention, diagnosis, MIS-C, treatment nei

motori di ricerca biomedica (MEDLINE), nei siti di società scientifiche produttrici di linee guida e nella letteratura grigia. È stato creato un Comitato di scrittura composto dai Direttori delle Unità di Pediatria delle province della Regione Emilia-Romagna, in

tegrato da altri esperti delle stesse Unità che hanno prodotto una prima bozza di documento. Il lavoro è stato successivamente rivisto e modificato con esperti della Regione Emilia-Romagna, pediatri di famiglia, di comunità e ulteriormente condiviso con il gruppo esteso. Per la necessità di fornire indicazioni tempestive non è stata utilizzata la metodologia GRADE e non vengono fornite raccomandazioni, ma solo una sintesi di indicazioni di buone prassi.

QUALI SONO LE MISURE PREVENTIVE DA UTILIZZARE?

Le evidenze suggeriscono che il SARS-CoV-2 si diffonde da persona a persona in modo diretto e/o indiretto (attraverso oggetti o superfici contaminate) per contatto stretto con persone infette sintomatiche o asintomatiche attraverso le secrezioni della bocca e del naso (saliva, secrezioni respiratorie o goccioline *droplet*); la trasmissione per via oro-fecale è invece incerta^{7,8}. Valutazioni europee riportano che solo 1-5% dei casi di Covid-19 riguardano l'età pediatrica⁹ anche se stime mondiali arrivano fino al 13%^{10,11}. Nei bambini e negli adolescenti la malattia si ma-

nifesta in maniera meno grave rispetto agli adulti con 96% dei casi asintomatici o con sintomi lievi-moderati e una letalità nella fascia di età 0-15 anni pari allo 0,08%¹¹. I dati raccolti nel database del Sistema di Sorveglianza Integrata Covid-19¹² indicano che la popolazione scolastica italiana (età 3-18 anni) rappresenta il 15% della popolazione nazionale e l'11% del totale degli infetti da SARS-CoV-2 (dati aggiornati al 27.12.20). La maggior parte dei casi in età scolare (40%) si è verificata negli adolescenti (14-18 anni), seguiti dai bambini delle scuole primarie di 6-10 anni (27%), dai ragazzi delle scuole medie di 11-13 anni (23%) e dai bambini delle scuole per l'infanzia di 3-5 anni (10%). La scuola, sulla base dei dati raccolti dall'ISS, non rientra fra i primi contesti di trasmissione in Italia, che sono nell'ordine quello familiare/ domiciliare, sanitario assistenziale e lavorativo¹². Rimane, tuttavia, ancora da chiarire con precisione il ruolo di bambini e adolescenti nella diffusione dell'infezione¹³⁻¹⁵. I bambini più piccoli (in età prescolare e della scuola primaria) sembrano trasmettere il SARS-CoV-2 meno spesso rispetto agli adolescenti. La trasmissione da parte degli adolescenti può verificarsi con la stessa frequenza degli adulti in contesti familiari

e comunitari¹³. Poco si sa in relazione alla diffusione del contagio delle nuove varianti di SARS-CoV-2¹³.

In corso di precedenti pandemia la mancanza di contatti sociali e la perdita delle *routine* scolastiche sono risultate associate a sequele psicologiche anche sul lungo termine¹⁶. In relazione alla attuale pandemia gli studi hanno rilevato elevati livelli di ansia, depressione e disturbo post-traumatico da stress nei bambini sottoposti a quarantena^{17,18}. Per tali motivi tra i diversi interventi di isolamento sociale attuati come misure preventive per contenere l'epidemia¹⁹ la chiusura dei Servizi educativi e delle scuole è quella più discussa e ritenuta meno appropriata²⁰, in considerazione della ricaduta sociale, comportamentale e psicologica²¹. Gli studi disponibili non depongono per un impatto rilevante dell'apertura delle scuole sulla diffusione dell'epidemia, laddove vengano osservate le misure di prevenzione (uso delle mascherine, distanza fisica, frequente ricambio di aria, igiene delle mani)^{11,22}.

Le misure preventive raccomandate e da adottare anche in età pediatrica sono riassunte in *Tabella I*²³⁻²⁷. È compito del genitore e di ogni servizio educativo quello di sensibilizzare il bambi-

MISURE PREVENTIVE ATTUALMENTE RACCOMANDATE IN ETÀ PEDIATRICA IN RELAZIONE ALLE MODALITÀ DI TRASMISSIONE VIRALE

MODALITÀ DI TRASMISSIONE VIRALE	PREVENZIONE	LIVELLO DI INTERVENTO
Interumana (per contatti stretti)	- Distanziamento sociale di vario grado sino alla chiusura generalizzata	Blocco delle vie di trasmissione del virus
Diretta (secrezioni respiratorie)	- Distanziamento fisico (distanza interpersonale di almeno un metro anche durante l'attività ludico-sportiva) - Mascherina facciale (copertura naso, bocca e mento) in ambienti affollati o poco ventilati e ogni volta che non sia possibile mantenere il distanziamento, anche di tessuto ma di adeguate dimensioni. L'OMS ne raccomanda l'utilizzo a partire dai 5 anni di età, il CDC già dai 2 anni in assenza di disabilità ritenendolo efficace e sicuro	
Indiretta (contaminazione di oggetti superfici, aerosolizzazione)	- Lavaggio corretto e regolare delle mani con acqua e sapone o con un prodotto a base alcolica - Pulizia frequente delle superfici - Aerazione frequente dei locali	
Infetti (sintomatici e asintomatici)	- Isolamento - Tracciamento dei contatti stretti (da 48 ore antecedenti la comparsa dei sintomi)	Controllo della fonte di infezione
Contatti stretti di infetti	- Quarantena. Sorveglianza attiva	Protezione della popolazione sensibile
Tutti i soggetti suscettibili	- Vaccinazione	

Tabella I

no e l'adolescente al rispetto consapevole delle misure di prevenzione in un'ottica di protezione propria e altrui e contemporaneamente stimolare uno stile di vita sano volto a mitigare i disturbi d'ansia, del sonno e i disordini alimentari secondari all'isolamento.

In breve. *I bambini si contagiano e trasmettono il SARS-CoV-2 probabilmente con minore frequenza di adolescenti e adulti. In età pediatrica la Covid-19 è comunque meno grave. Valgono per i bambini le stesse misure preventive indicate per la popolazione generale. La prolungata chiusura delle scuole non ha, sulla base dei dati disponibili, un effetto rilevante sulla propagazione della pandemia, mentre si associa a maggiore stress e disagio per bambini e adolescenti.*

QUANDO VA ESEGUITO IL TAMPONE PER LA RICERCA DI SARS-COV-2?

L'indicazione a eseguire un test diagnostico per SARS-CoV-2 dipende da vari fattori che possono modificarsi nel tempo (es. diffusione del virus, tipologia delle misure restrittive, disponibilità di test diagnostici). La presentazione clinica dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica è eterogenea e sostanzialmente sovrapponibile alla maggior parte delle comuni infezioni virali dell'età pediatrica. I sintomi principali sono rappresentati da febbre (nel 59% dei casi), tosse (56%), diarrea (21%), congestione nasale e rinorrea (20%), faringite (18%), astenia e mialgia (19%), dispnea (12%), nausea e vomito (5%), cefalea (4%)^{11,28,29}. L'occorrenza di anosmia, iposmia, ageusia e disgeusia in età pediatrica è inferiore rispetto all'età adulta (1% nei bambini <10 anni, 10% dai 10 ai 18 anni)¹¹. Più frequentemente, invece, sono state rilevate lesioni cutanee altamente polimorfiche come livedo reticularis, lesioni purpuriche, lesioni morbilliformi, lesioni eritema multiforme-like, cianosi delle estremità e lesioni vescicolari³⁰, la cui associazione causale con SARS-CoV-2 rimane comunque incerta¹¹. I sintomi gastrointestinali possono non essere associati a sintomi respiratori. Rara la

presentazione con quadro grave caratterizzato da MIS-C³¹.

La letteratura è concorde nell'eseguire l'indagine molecolare nel caso di bambino sintomatico o di contatto stretto²⁹. Secondo le indicazioni nazionali si definisce contatto stretto un convivente o persona che sia venuto in contatto con le secrezioni o che abbia avuto un contatto fisico o sia stato faccia a faccia con un soggetto positivo probabile o comprovato, in assenza di dispositivi di protezione, per un tempo superiore a 15 minuti, a una distanza inferiore a 2 metri³². Viene, inoltre, raccomandato di eseguire l'esame in tutti i pazienti che necessitano di ricovero in ambiente ospedaliero (screening allargato), anche per motivi non legati all'infezione da SARS-CoV-2 (es. iter diagnostici, procedure, interventi chirurgici) data l'elevata prevalenza e la possibile contagiosità di bambini positivi asintomatici^{33,34}. Nel caso di minori che necessitano di accompagnamento lo screening riguarda anche l'accompagnatore adulto. Tale precauzione è raccomandata per evitare focolai intraospedalieri, sebbene dai dati di letteratura si riscontri una positività molto bassa ai test di screening (< 1%)³⁵ ed è ragionevole pensare che tale strategia possa cambiare al mutare del contesto epidemiologico. È inoltre richiesta l'esecuzione di un tampone nelle 48 ore precedenti il rientro in Italia dopo soggiorno in Paesi considerati a rischio³⁶.

Non è indicato eseguire il tampone nasofaringeo in caso di bambino con sintomatologia diversa da quella descritta oppure in presenza di altro focus infettivo noto, che non necessiti di ricovero ospedaliero.

In pratica, in un contesto di assistenza territoriale o di Pronto Soccorso il sospetto di infezione da SARS-CoV-2 viene posto dal pediatra sulla base di un insieme di valutazioni che devono tenere conto: a) del tipo di sintomatologia clinica; b) della ascrivibilità o meno dei sintomi ad altre potenziali cause (es. febbre senza altra localizzazione, concomitante otite, faringotonsillite, altro). In questi casi è utile iniziare una terapia specifica (quando indicata) raccomandando l'isolamento ed osservando l'evoluzione

clinica fino alla guarigione; c) del contesto epidemiologico familiare e sociale (anamnesi positiva per familiare sintomatico; profilo di rischio dei familiari conviventi per età, patologie e professione; frequenza comunitaria).

In breve. *L'esecuzione del tampone per la ricerca di SARS-CoV-2 nella popolazione pediatrica è raccomandata nei soggetti che presentano manifestazioni cliniche sospette per infezione da SARS-CoV-2, tenendo conto anche del contesto epidemiologico familiare e sociale. È indicata nei bambini asintomatici contatti stretti di pazienti positivi probabili o confermati; è indicata nei pazienti che richiedono il ricovero ospedaliero e in caso di rientro in Italia da uno dei Paesi definiti a rischio. Non è indicata l'esecuzione del tampone in caso di bambino con sintomatologia che presenti un focus infettivo noto e che non necessiti di ricovero ospedaliero.*

QUALI SONO LE MODALITÀ DI RACCOLTA DEI CAMPIONI CON SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ OTTIMALE PER LA DIAGNOSI?

Dalla segnalazione del primo caso pediatrico di Covid-19, il test in biologia molecolare (RT-PCR) su campioni nasofaringei (NP) e orofaringei (OP) è stato considerato il *gold standard* per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica come per la popolazione generale²⁴. Il test processato in RT-PCR permette di identificare e amplificare sequenze di RNA virale: SARS-CoV-2 può essere ritrovato nel campione biologico a partire da un-tre giorni prima dell'insorgenza dei sintomi fino alla seconda settimana dopo l'inizio della sintomatologia²². Il rilevamento del virus dipende da numerosi fattori quali: quantità virale nel campione, procedure e tempistica di raccolta, conservazione e processazione del campione³⁶. Alcuni studi condotti sulla popolazione adulta hanno dimostrato che SARS-CoV-2 viene rilevato più frequentemente nei campioni prelevati nelle basse vie respiratorie, mentre tra quelli delle alte vie respiratorie il prelievo OP è il meno sensibile³⁷. Come affermato dagli esperti dei Centers

for Disease Control and Prevention (CDC) degli Stati Uniti, le strategie di test e il tipo di campione consigliato sono gli stessi per bambini e adulti³⁸. Campioni alternativi a quelli raccolti dal tratto respiratorio (ad esempio da tampone rettale) non vengono raccomandati per le scarse evidenze in età pediatrica e in età adulta³⁹. Uno studio prospettico che ha confrontato i tamponi nasali e OP in bambini con Covid-19 ha mostrato un tasso di positività significativamente più alto e una carica virale media significativamente più alta sui campioni nasali, supportando la raccolta di campioni nasali invece che OP⁴⁰. Inoltre, l'aspirato nasofaringeo è stato proposto come alternativa al tampone NP⁴¹.

Ad oggi, la maggior parte degli studi si concentra su gruppi di pazienti specifici e la dimensione del loro campione è troppo limitata per raccomandare campioni alternativi, come la saliva, per rilevare l'infezione da SARS-CoV-2. In attesa di studi ulteriori e più ampi per determinare se un metodo di raccolta è più affidabile degli altri per diagnosticare Covid-19 nei bambini, le linee guida e gli esperti concordano nel ritenere che i tamponi NP e quelli OP sono campioni ottimali per diagnosticare l'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica.

In breve. I tamponi nasofaringei e orofaringei sono di norma utilizzati per diagnosticare l'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica: il nasofaringeo, fra quelli del tratto respiratorio superiore, appare essere quello con maggiore sensibilità. Il test molecolare (RT-PCR) è considerato anche per i bambini e adolescenti il gold-standard.

QUALE GESTIONE DEI CASI SOSPETTI O POSITIVI A SARS-COV-2?

Come riportato nel documento ministeriale⁴², due sono le possibili misure di restrizione:

- **isolamento dei casi di documentata infezione da SARS-CoV-2:** si riferisce alla separazione delle persone infette dal resto della comunità per la durata del periodo di contagiosità, in ambiente e condizioni tali da prevenire la trasmissione dell'infezione;

- **quarantena:** si riferisce alla restrizione dei movimenti di persone sane, ma che potrebbero essere state esposte a un agente infettivo o a una malattia contagiosa, per la durata del periodo di incubazione con l'obiettivo di monitorare l'eventuale comparsa di sintomi e identificare tempestivamente nuovi casi.

La gestione si differenzia come di seguito riportato.

Casi positivi asintomatici

Le persone asintomatiche risultate positive alla ricerca di SARS-CoV-2 possono rientrare in comunità dopo un periodo di isolamento di almeno 10 giorni dalla comparsa della positività, al termine del quale risulti eseguito un test molecolare con risultato negativo (10 giorni + test).

Casi positivi sintomatici

Le persone sintomatiche risultate positive alla ricerca di SARS-CoV-2 possono rientrare in comunità dopo un periodo di isolamento di almeno 10 giorni dalla comparsa dei sintomi accompagnato da un test molecolare con riscontro negativo eseguito dopo almeno 3 giorni senza sintomi (10 giorni, di cui almeno 3 giorni senza sintomi non considerando anosmia e ageusia/disgeusia che possono avere prolungata persistenza nel tempo + test).

Casi positivi a lungo termine

Le persone che continuano a risultare positive al test molecolare per SARS-CoV-2, in assenza di sintomi (fatta eccezione per ageusia/disgeusia e anosmia che possono perdurare per diverso tempo dopo la guarigione) da almeno una settimana, potranno interrompere l'isolamento dopo 21 giorni dalla comparsa dei sintomi. Questo criterio potrà essere modulato dalle Autorità sanitarie d'intesa con esperti clinici e microbiologi/virologi, tenendo conto dello stato immunitario delle persone interessate (nei pazienti immunodepressi il periodo di contagiosità può essere prolungato). Per l'Emilia-Romagna è stato indicato di valutare caso per caso quali test per SARS-CoV-2 effettuare nei soggetti con immuno-

depressione grave (come ad esempio pazienti trapiantati in terapia immunosoppressiva, pazienti oncologici in terapia chemioterapica, pazienti HIV < 200 CD4+, pazienti in trattamento corticosteroidico ad alte dosi assunto nelle settimane precedenti il Covid o in corso ma per motivi diversi dal trattamento di Covid-19) o con malattia Covid-19 grave/critica con prolungata persistenza di attività infiammatoria polmonare.

Contatti stretti asintomatici

I contatti stretti di casi con infezione da SARS-CoV-2 confermati e identificati dalle Autorità sanitarie, devono osservare:

- un periodo di quarantena di 14 giorni dall'ultima esposizione al caso; oppure
- un periodo di quarantena di 10 giorni dall'ultima esposizione con un test antigenico o molecolare negativo effettuato il decimo giorno.

Si raccomanda di:

- eseguire il test molecolare a fine quarantena a tutte le persone che vivono o entrano in contatto regolarmente con soggetti fragili e/o a rischio di complicanze;
- prevedere accessi al test differenziati per i bambini;
- non prevedere quarantena né l'esecuzione di test diagnostici nei contatti stretti di contatti stretti di caso (ovvero non vi sia stato nessun contatto diretto con il caso confermato), a meno che il contatto stretto del caso non risulti successivamente positivo ad eventuali test diagnostici o nel caso in cui, in base al giudizio delle Autorità sanitarie, si renda opportuno uno screening di comunità.

Si ricorda che è di competenza dei Dipartimenti di Sanità Pubblica l'esecuzione di indagini epidemiologiche, la disposizione dei provvedimenti di isolamento e quarantena, l'organizzazione dei tamponi, la comunicazione delle misure di prevenzione alle famiglie e la segnalazione ai comuni e alla prefettura competente. È però importante che le informazioni siano chiaramente condivise fra tutti i professionisti che assistono il bambino, perché non ci sia

contraddizione fra quanto raccomandato dai Servizi territoriali e da quelli ospedalieri.

In breve. Le raccomandazioni sui tempi di isolamento in età pediatrica sono assimilabili a quelle dell'adulto. In particolare:

- Il bambino/adolescente positivo asintomatico può terminare l'isolamento dopo almeno 10 giorni dalla comparsa della positività, al termine dei quali venga eseguito un test molecolare con risultato negativo;
- Il bambino/adolescente positivo sintomatico può terminare l'isolamento dopo almeno 10 giorni dalla comparsa dei sintomi e se effettua un test molecolare con riscontro negativo dopo almeno 3 giorni senza sintomi;
- In caso di positività persistente e in assenza di sintomatologia da almeno una settimana, il paziente può terminare l'isolamento dopo 21 giorni dalla comparsa dei sintomi;
- I contatti stretti di casi con infezione da SARS-CoV-2 devono osservare o un periodo di quarantena di 14 giorni dall'ultima esposizione al caso o un periodo di quarantena di 10 giorni dall'ultima esposizione con un test antigenico o molecolare negativo effettuato il decimo giorno;
- Il bambino/adolescente di ritorno da un Paese a rischio oltre a un test negativo effettuato nelle 48 ore precedenti l'ingresso in Italia deve osservare un periodo di quarantena di 14 giorni.

sistono in una RT-PCR che individua parti del virus SARS-CoV-2 (frammenti di RNA)^{43,44}. Questa metodica rappresenta il *gold standard* per la diagnosi: il risultato può essere ottenuto in 3-5 ore, la sensibilità è del 100% in condizioni ideali (anche se la *performance* clinica può essere più variabile), ma sono richiesti personale addestrato, reagenti specifici e macchine costose. I test antigenici rapidi sono, invece, saggi di tipo diretto, qualitativo, che valutano direttamente la presenza del virus nel campione biologico contenendo come substrato un anticorpo specifico in grado di legarsi con antigeni virali di SARS-CoV-2. Sono disponibili come test *Point-of-Care* (POC), con i risultati visibili ad occhio nudo (la lettura deve essere effettuata in un intervallo di tempo molto definito e preciso) oppure possono essere dotati di uno strumento di lettura automatizzato che fornisce un risultato scritto^{45,47}; sono disponibili anche come test da eseguire in laboratorio. Sono più veloci ed economici dei test *gold standard*, ma meno sensibili, in particolare quando si tratta di test di prima e seconda generazione. In particolare, la sensibilità è del 70-86% e la specificità del 95-97%. I test antigenici rapidi richiedono un campione contenente migliaia di particelle virali per microlitro per dare

un risultato positivo. Il test può risultare negativo se la concentrazione degli antigeni è inferiore al limite di rilevamento (es. test eseguito troppo precocemente rispetto all'esposizione o troppo tardivamente rispetto all'insorgenza dei sintomi). Quindi, questi test risultano utili soprattutto per le indagini di screening, quali ad esempio quelle all'interno delle scuole^{45,46,48}, dove la bassa probabilità pre-test (bassa prevalenza) determina un valore predittivo negativo elevato. Di converso, il valore predittivo positivo in condizioni di bassa probabilità pre-test è basso e si associa a un elevato tasso di falsi positivi. Ne consegue che un test positivo antigenico effettuato in ambito di screening dovrebbe essere confermato con un secondo tampone molecolare, rischiando di aumentare il disagio soprattutto nei bambini più piccoli⁴⁷.

I test sierologici forniscono, invece, informazioni di tipo indiretto, cioè rilevano la presenza di anticorpi specifici contro le proteine più immunogeniche di SARS-CoV-2, ossia la proteina *spike* (S) e/o la nucleoproteina (N), e indicano un'infezione pregressa o in atto⁴⁹. La specificità di questi test varia tra il 96,5% e il 100% per i test automatizzati e tra il 94,7% e il 96,5% per i test immunoenzimatici rapidi, mentre la sensibilità complessiva varia tra il

QUAL È L'UTILITÀ DEI TEST MOLECOLARI, ANTIGENICI E SIEROLOGICI?

Alla luce delle evidenze disponibili, è fondamentale una scelta appropriata dei test diagnostici da utilizzare per SARS-CoV-2. Tra i criteri da considerare nella scelta dei test bisogna valutare non solo la sensibilità e specificità delle singole metodiche, ma anche i tempi di esecuzione, la necessità di un laboratorio disponibile, i costi⁴³⁻⁴⁷. Attualmente sono disponibili test molecolari su tampone NP o OP, test antigenici su tampone nasale, NP, OP o campione salivare e test sierologici. Non vi sono indicazioni differenti per la popolazione pediatrica e quella di età adulta. I test molecolari mediante tampone con-

UTILITÀ E LIMITI DEI TEST ANTIGENICI E SIEROLOGICI IN ETÀ PEDIATRICA

Utilità dei test sierologici	Utilità dei test antigenici
<ol style="list-style-type: none"> 1. Valutazione di pazienti con un elevato sospetto clinico per Covid-19 quando il test molecolare risulta negativo e sono trascorse almeno due settimane dall'insorgenza dei sintomi 2. Monitoraggio della sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini 3. Conduzione di studi di siosorveglianza 4. Potenziale utilità per tracciare il corso della pandemia di SARS-CoV-2 nella comunità 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Utilizzo come test di screening in ambienti ad alto rischio 2. Utilizzo in contesti in cui è necessario un tempo di risposta rapido come le scuole primarie e secondarie di primo grado 3. Utilizzo in ambienti con ridotta possibilità di eseguire test RT-PCR per motivi logistici o economici, essendo meno costosi e più facilmente utilizzabili
Limiti dei test sierologici	Limiti dei test antigenici
<ol style="list-style-type: none"> 1. Scarsa utilità diagnostica in fase acuta di infezione 2. Impossibilità di utilizzo nella determinazione dello stato immunologico a causa di mancanza di dati su efficacia e durata della risposta anticorpale anti-SARS-CoV-2 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sensibilità complessiva inferiore a test basati su RT-PCR 2. Scarsa utilità diagnostica dopo 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi

Tabella II

63,2% e il 73,1%, con prestazioni ottimali dopo quattro settimane dall'insorgenza dei sintomi⁵⁰. Sono utili soprattutto per rilevare l'esposizione al virus, e dunque utilizzati anche in ambito epidemiologico negli studi di sieroprevalenza, non sono invece utili per la diagnosi dell'infezione acuta, proprio perché la positivizzazione avviene settimane dopo l'esposizione/insorgenza dei sintomi.

In caso di positività è necessaria la rivalutazione con test molecolare per escludere la potenziale contagiosità residua. L'utilità e i limiti dei test antigenici e sierologici in età pediatrica sono riassunti in *Tabella II*.

In breve. *La RT-PCR su tampone rappresenta il gold standard per la diagnosi di SARS-CoV-2. I test antigenici rapidi sono più veloci ed economici dei molecolari, ma meno sensibili e risultano utili soprattutto per le indagini di screening in ambito scolastico. I test sierologici forniscono, invece, informazioni di tipo indiretto, sono utili in ambito epidemiologico negli studi di sieroprevalenza.*

QUANDO VA RICOVERATO IL PAZIENTE PEDIATRICO SARS-COV-2 POSITIVO?

La classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ripresa dalla *Canadian Paediatric Society*⁵¹, distingue i quadri clinici in base alla gravità:

1. *asintomatico-lieve*, in caso di presenza di febbre e/o astenia e/o sintomi compatibili con infezione delle alte vie aeree senza necessità di ossigeno e in assenza di evidenza strumentale di polmonite;
2. *moderato*, in presenza di dispnea e tachipnea senza necessità di ossigeno, sintomi generali (respiratori, gastrointestinali, ageusia, anosmia) ed evidenza strumentale di polmonite;
3. *grave*, se distress respiratorio grave con desaturazione ($SpO_2 < 92\%$ in aria ambiente) o tachipnea e/o sintomi sistemici di tipo cardiologico, neurologico, gastrointestinale e coagulativo;
4. *critico*, se sindrome da distress re-

spiratorio acuto (ARDS), insufficienza multiorgano (MOF), shock settico o coma.

La maggior parte dei pazienti pediatrici SARS-CoV-2 positivi presenta quadri clinici asintomatici/lievi. Nonostante la scarsa concordanza delle evidenze^{5,52,53}, si possono individuare tre fattori che influenzano la decisione di ricoverare un bambino positivo: gravità della malattia, comorbidità e *compliance* familiare. Uno studio recente svolto in Emilia-Romagna pone l'attenzione sull'importanza di una adeguata gestione territoriale per la riduzione del tasso di ricovero di questi bambini⁵⁴.

Vi è consenso unanime sulla indicazione al ricovero nelle forme da moderate a critiche e nel lattante febbrile al di sotto dei 3 mesi. Nelle forme gravi va sospettata ed esclusa una immunodeficienza primitiva, sulla base di recenti dati che dimostrano mutazioni del *toll-like receptor 3* e dell'interferone di tipo 1 in pazienti con grave polmonite da SARS-CoV-2⁵⁵.

I bambini con sintomi lievi possono essere gestiti a domicilio con sorveglianza telefonica, eventuale visita da parte del pediatra curante e/o delle Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA) pediatriche e istruendo i caregivers sui segni clinici di deterioramento (quali distress respiratorio, dolore toracico, cianosi, alterazione stato coscienza, oliguria). Qualora la *compliance* familiare risulti non adeguata, è indicato il ricovero.

I bambini con patologie croniche, in particolare malattie polmonari croniche, cardiache, neuromuscolari, oncologiche e deficit immunitari sono a maggior rischio di sviluppare una malattia grave, anche se le casistiche riportate sono limitate e il rischio rimane comunque basso^{5,53,54}. In questi casi viene consigliato il ricovero. Nelle forme asintomatiche-lievi è ragionevole una gestione domiciliare con sorveglianza del curante.

In breve. *Il ricovero è raccomandato in caso di malattia da moderata a grave, nel lattante febbrile di età inferiore ai 3 mesi e in caso di scarsa compliance familiare. In caso di malattia cronica gra-*

ve sottostante (malattie polmonari, cardiache, neuromuscolari, oncologiche, deficit immunitari) viene consigliato il ricovero. Nelle forme asintomatiche-lievi è ragionevole una gestione domiciliare con sorveglianza del curante.

CI SONO RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE PER I PAZIENTI CON MALATTIA CRONICA?

I bambini con malattie croniche sono una popolazione ad alto rischio da un punto di vista infettivo: i casi osservati fino ad ora, però, non hanno dimostrato una maggiore probabilità di sviluppare una malattia grave da SARS-CoV-2 rispetto agli altri bambini⁵⁶. Come suggerimento di buon senso si raccomanda di rafforzare in questi casi l'adozione di comportamenti preventivi specifici per SARS-CoV-2 come rispetto della distanza fisica interpersonale, uso di mascherine di dimensioni adatte e igiene delle mani oltre a misure di tipo generale quali una corretta alimentazione, un adeguato esercizio fisico e un sonno regolare. In base all'andamento della pandemia può essere necessario ridurre i controlli clinici a quelli strettamente necessari utilizzando risorse di telemedicina, ma garantendo un contatto diretto e tempestivo qualora compaiano sintomi di sospetta Covid-19, soprattutto respiratori o gastrointestinali⁵⁷. Il programma di vaccinazione, compresa la vaccinazione contro l'influenza stagionale per le categorie previste, deve proseguire invariato⁵⁸. Non ci sono indicazioni per modificare, ridurre o sospendere le terapie usuali senza una specifica indicazione clinica.

Di seguito vengono riportate indicazioni specifiche per alcune categorie di pazienti.

Pazienti immunocompromessi (*es. malattia infiammatoria intestinale, malattia epatica cronica, malattia renale cronica, trapianto di organo, malattia reumatologica*). Il rischio di contrarre una infezione da SARS-CoV-2 o di sviluppare una forma grave di Covid-19 sembra essere basso, probabilmente a causa del-

l'effetto protettivo dei farmaci immunosoppressori che riducono la risposta infiammatoria^{59,63}. Le terapie usuali, compresi i biologici, dovrebbero essere proseguite secondo le linee guida.

In presenza di sintomi respiratori moderati-gravi da Covid-19 è indicato il ricovero in ospedale e l'identificazione precoce di qualsiasi segno di polmonite. Le terapie somministrate in corso di Covid-19 dovrebbero tenere conto delle malattie sottostanti (es. filtrato glomerulare in caso di insufficienza renale cronica) e in particolare il dosaggio delle terapie immunosoppressive va rimodulato in base alla gravità dell'infezione e al tipo di farmaci utilizzati⁶³. Sulla base dell'esperienza clinica si suggerisce di riprendere la terapia immunosoppressiva, se interrotta, dopo due settimane nei pazienti asintomatici o dopo la completa risoluzione clinica nei pazienti sintomatici.

Pazienti con malattie respiratorie croniche. L'asma bronchiale moderato-grave è un fattore di rischio di morbosità e mortalità da Covid-19⁶⁴. Gli inalatori predosati o a polvere secca dovrebbero essere preferiti ai farmaci nebulizzati che aumentano il rischio di diffusione del virus. Le esacerbazioni acute dell'asma devono essere trattate tempestivamente e, se necessario, anche con l'uso di corticosteroidi. Nell'asma grave, i farmaci biologici non devono essere sospesi, tranne che durante l'eventuale fase acuta di Covid-19. I pazienti con fibrosi cistica, sebbene a rischio di infezioni respiratorie, non mostrano una maggiore prevalenza di infezione da SARS-CoV-2 rispetto alla popolazione generale⁶⁵. Alcuni fattori potrebbero agire come protettivi: l'abitudine alle misure igieniche e di prevenzione, l'uso di farmaci e l'alterata risposta infiammatoria polmonare.

Pazienti con malattie emato-oncologiche. Non è descritta una maggiore incidenza di infezioni rispetto alla popolazione generale⁶⁶. Pertanto, nel rispetto delle regole di igiene e distanziamento previste dalla normativa, va garantito l'accesso alle strutture sanitarie dei pazienti durante la terapia o per le visite urgenti. È

ancora controverso se la chemioterapia debba essere ritardata nei pazienti asintomatici SARS-CoV-2 positivi.

Pazienti con disturbi neuromuscolari. Analogamente a quanto accade per altre infezioni respiratorie, in particolare l'influenza, in questi pazienti deve essere ricordato il rischio di insufficienza respiratoria durante Covid-19⁶⁷. Si raccomandano regole di prevenzione, la prosecuzione delle terapie farmacologiche e della fisioterapia respiratoria e attenzione alla comparsa dei sintomi respiratori.

Pazienti con malattie endocrinologiche. I pazienti con diabete di tipo 1 (T1D) sono scarsamente rappresentati tra i soggetti ospedalizzati per Covid-19^{68,69} e il T1D non sembra predisporre a maggior rischio di infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica e adolescenziale⁷⁰. Si raccomanda, comunque, di mantenere un buon controllo glicemico per evitare complicazioni in caso di infezione. A questo scopo la telemedicina ha un ruolo importante, come è stato chiaramente dimostrato⁷¹, permettendo di mantenere un contatto regolare con i pazienti e di migliorare il controllo metabolico anche durante la quarantena. Il timore del contagio nell'accesso alle strutture sanitarie potrebbe interferire con una diagnosi tempestiva di T1D e provocare un aumento dei casi di grave chetoacidosi diabetica⁷⁰. Quindi, è estremamente importante che i pediatri di famiglia non esitino a indirizzare un bambino con sospetta insorgenza di diabete in un Centro specializzato così da effettuare tempestivamente gli opportuni accertamenti diagnostici e predisporre l'inizio della terapia⁷². Per quel che riguarda l'insufficienza surrenalica (AI), nonostante questi pazienti abbiano un maggiore rischio di infezione e il fabbisogno cronico di glucocorticoidi li possa esporre a un rischio maggiore di malattie virali⁷³, non è stato segnalato un maggior rischio di Covid-19. Considerando che l'infezione è una condizione di stress acuto che richiede una dose maggiore di glucocorticoidi e che le crisi surrenaliche durante le infezioni sono le principali cause di morte nei pazienti con AI⁷⁴, in caso di sintomi da Covid-19

deve essere iniziato un rapido aumento del regime glucocorticoide raddoppiando la dose⁷⁵. Inoltre, è importante consigliare ai pazienti di assumere abbondanti quantità di liquidi contenenti elettroliti. Infine, i pediatri devono tenere presente che se questi pazienti presentano vomito o diarrea, devono essere immediatamente ricoverati in ospedale.

In breve. *Nei bambini con cronicità non si evidenzia una maggiore incidenza o gravità di Covid-19. È opportuno comunque rafforzare i messaggi preventivi rivolti a questi bambini e alle loro famiglie. Nelle fasi epidemiche acute si consiglia di ridurre i controlli clinici a quelli strettamente necessari utilizzando risorse di telemedicina, ma garantendo un contatto diretto e tempestivo qualora compaiano sintomi di sospetta Covid-19, soprattutto di tipo respiratorio o gastrointestinale. In questi pazienti è raccomandata la vaccinazione contro l'influenza stagionale. Non ci sono indicazioni per modificare, ridurre o sospendere le terapie usuali senza una specifica indicazione clinica.*

QUALI SONO I SINTOMI E SEGNI PER FARE LA DIAGNOSI DI MIS-C?

La MIS-C è una sindrome iperinfiammatoria che segue di 2-6 settimane l'esposizione al SARS-CoV-2. Interessa il bambino e l'adolescente^{76,78}, con una incidenza stimata di 2/100.000⁸¹ casi. Tale sindrome può avere caratteristiche clinico-laboratoristiche simili ad altre entità quali la malattia di Kawasaki (rispetto alla quale colpisce però una popolazione di età maggiore), la sindrome da shock tossico e la sindrome da attivazione macrofagica^{76,78,80}. Esistono varie definizioni di MIS-C proposte dall'OMS, dal *Royal College of Paediatrics and Child Health* (RCPCH) e dal CDC (*Tabella III*)^{76,77,81}; fra i criteri comuni c'è la presenza di febbre persistente (> 38 °C), stato infiammatorio sistemico con elevazione degli indici di flogosi, leucocitosi neutrofila, linfopenia e disfunzione d'organo, unitamente all'evidenza laboratoristica o epidemiologica di infezione da SARS-CoV-2 e l'esclusione di altre cause microbiologiche (*Tabella IV e V*)^{76,77,81}.

CLASSIFICAZIONI DELLA MIS-C

OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità)	RCPCH (Royal College of Paediatrics and Child Health)	CDC (Center for Disease Control and prevention)
<p>Bambino o adolescente di età 0-19 anni con febbre > 3 giorni e 2 delle seguenti caratteristiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. rash o congiuntivite non purulenta o segni di infiammazione mucocutanea (cavo orale, mani o piedi) 2. ipotensione o shock 3. segni di disfunzione miocardica, pericardite, valvulite o anomalie coronariche (incluse alterazioni ecografiche o elevazione della troponina/NT-proBNP) 4. evidenza di coagulopatia (PT, APTT, elevazione del D-dimero) 5. Problemi gastrointestinali acuti <p>E</p> <p>Elevazione degli indici di infiammazione come la PCR, PCT o la VES</p> <p>E</p> <p>Esclusione di altre cause microbiologiche di infiammazione inclusa sepsi batterica, sindrome da shock tossico stafilococcica o streptococcica</p> <p>E</p> <p>Evidenza di infezione da SARS-CoV-2 (test antigenico o sierologia positiva) o contatto con paziente con Covid-19. Considerare la MIS-C in pazienti con caratteristiche di malattia di Kawasaki tipica/atipica o di sindrome da shock tossico</p>	<p>Paziente con febbre persistente (> 38,5 °C), infiammazione sistemica (neutrofilia, elevazione della PCR e linfopenia) ed evidenza di disfunzione d'organo singola o multipla (shock, disturbi cardiaci, renali, gastrointestinali o neurologici) con caratteristiche aggiuntive*.</p> <p>Potrebbero essere inclusi pazienti con sintomatologia parzialmente o totalmente rispondente ai criteri della malattia di Kawasaki.</p> <p>Esclusione di ogni altra causa microbiologica inclusa sepsi batterica, sindrome da shock tossico stafilococcica o streptococcica, altre cause infettive di miocardite.</p> <p>La ricerca di SARS-CoV-2 mediante PCR può risultare positiva o negativa.</p> <p><i>* Caratteristiche aggiuntive:</i></p> <p>Clinica</p> <p><i>Molti:</i> richiesta di O₂, ipotensione</p> <p><i>Alcuni:</i> dolore addominale, confusione, congiuntivite, tosse, diarrea, cefalea, linfadenopatia, cambiamenti delle mucose, rigidità nucale, rash, sintomi respiratori, faringite, edema dei piedi e delle mani, sincope, vomito</p> <p>Laboratorio</p> <p><i>Tutti:</i> alterazione del fibrinogeno, D-dimero elevato, ferritina elevata, ipoalbuminemia.</p> <p><i>Molti:</i> danno renale acuto, anemia, trombocitopenia, coagulopatia, elevazione IL-10, IL-6, proteinuria, elevazione CK ed LDH, elevazione trigliceridi, troponina e transaminasi.</p> <p>Imaging</p> <p><i>Ecocardiografia ed ECG:</i> miocardite, valvulite, effusione pericardica, dilatazione delle arterie coronarie.</p> <p><i>Rx:</i> infiltrati polmonari simmetrici, effusione pleurica</p> <p><i>Eco addome:</i> colite, ileite, linfadenopatia, ascite, epatosplenomegalia</p> <p><i>TC polmonare</i> con contrasto può evidenziare aneurismi coronarici</p>	<p>Pazienti di età < 21 anni che presentano febbre, evidenza laboratoristica di infiammazione ed evidenza clinica di severa prostrazione che richiede l'ospedalizzazione e la presenza di due o più organi/apparati colpiti (cuore, rene, apparato respiratorio, ematopoietico, gastrointestinale, dermatologico o neurologico)</p> <p>Febbre > 38 °C per ≥ 24 ore o soggettiva riferita da oltre 24 ore.</p> <p>Positività laboratoristica di più di 1 dei seguenti indici: PCR, VES, PCT, fibrinogeno, D-dimero, ferritina, LDH o IL-6; neutrofilia, linfopenia e ipoalbuminemia.</p> <p>E</p> <p>Non altre diagnosi plausibili</p> <p>E</p> <p>Positività laboratoristica per infezione recente o in atto per SARS-CoV-2 (positività dei test molecolari, antigenici o delle indagini sierologiche o contatto con un caso certo di Covid-19 nelle 4 settimane precedenti).</p> <p>Commento</p> <p>I pazienti che soddisfano parzialmente o totalmente i criteri della malattia di Kawasaki dovrebbero essere segnalati se incontrano i criteri della MIS-C. Considera la MIS-C nei casi di morte pediatrica con evidenza di infezione da SARS-CoV-2</p>

Tabella III

Contrariamente all'adulto, nel paziente pediatrico l'apparato respiratorio risulta poco colpito (4,5%) con sintomi aspecifici quali tosse o faringite, mentre predominanti per frequenza (oltre il 70% dei casi) e gravità sono l'interessamento dell'apparato gastroenterico, con sintomi enteritici fino a quadri di addome acuto, e cardiovascolare con quadri di miopericardite e ipotensione fino allo shock, con necessità di supporto cardiovascolare in ambiente intensivo nel 77% dei casi⁸². Il coinvolgimento cardiaco può presentarsi con incremento degli enzimi (troponina e pro-BNP rispettivamente nell'80,9% e nell'84,9% dei casi) e/o come disfunzione ventricolare sinistra (45%), insufficienza valvolare (mitrale e aortica), pericardite e aritmie^{79,80,83-89}. Dilatazioni o aneurismi coronarici nella fase acuta di

malattia sono documentati nel 6-24% dei casi^{79,80,84-87,90-98}; sono in genere di grado non severo e regrediscono nella gran parte dei casi⁹⁹. Data la natura sistemica della sindrome, frequente è, inoltre, l'interessamento mucocutaneo con rash, congiuntivite ed edema delle estremità^{79,100-102}.

In breve. La MIS-C è una sindrome iperinfiammatoria che segue di 2-6 settimane l'esposizione al SARS-CoV-2. I sintomi e i segni per fare diagnosi sono rappresentati da febbre persistente (> 38 °C), stato infiammatorio sistemico con elevazione degli indici di flogosi, leucocitosi neutrofila, linfopenia e disfunzione d'organo, unitamente all'evidenza laboratoristica o epidemiologica di infezione da SARS-CoV-2 ed esclusione di altre cause microbiologiche.

QUANDO È INDICATA LA TERAPIA SOLO SINTOMATICA E CON QUALI FARMACI?

Come precedentemente riportato, l'infezione da SARS-CoV-2 nei bambini decorre nella maggioranza dei casi in maniera asintomatica o con sintomi lievi controllabili, quando necessario, con la sola terapia sintomatica eseguibile a domicilio¹⁰³. Nei pazienti di età inferiore a 18 anni i sintomi di presentazione che possono meritare un trattamento sono più comunemente la tosse, la faringodinia, la febbre (la cui frequenza si riduce all'aumentare dell'età), la rinorrea, il vomito, la diarrea, la cefalea. Più raramente può esserci una difficoltà respiratoria che va valutata in merito alla necessità o meno di ricovero ospedaliero.

SEGN E SINTOMI DELLA MIS-C	
CUORE *in caso di dilatazione delle coronarie si raccomanda di utilizzare i criteri dell' <i>American Heart Association</i> per la loro definizione	Ipotensione Shock (possono essere presenti i segni della <i>capillary leak</i> o dello shock cardiogeno) Miocardite (anche solo elevazione degli enzimi cardiaci in assenza di chiari segni ecocardiografici) Insufficienza valvolare Insufficienza cardiaca, alterazione delle coronarie (iper-riflettenza, aumento delle dimensioni)
RESPIRATORIO	Congestione nasale, faringodinia e/o iperemia faringea Tosse, dolore toracico Segni di distress respiratorio, insufficienza respiratoria acuta
CUTE E MUCOSE	Rash polimorfo/ eritema perineale Eritema palmo-plantare/edema del dorso della mano e del piede Cheilite/lingua a fragola Congiuntivite bulbare non secretiva Linfoadenopatia
RENE	Insufficienza renale, oliguria/anuria, edemi declivi
GASTRO-INTESTINALE	Dolore addominale severo, diarrea, nausea e/o vomito Ittero, epatite, idrope della colecisti
MUSCOLO-SCHELETRICO	Artralgie, mialgie, artrite
SNC	Cefalea, irritabilità, meningismo, confusione mentale, crisi convulsive

Tabella IV

Il trattamento sintomatico è lo stesso che viene utilizzato per le comuni infezioni respiratorie e per la gastroenterite. In particolare, per la febbre e la sintomatologia dolorosa è indicato l'uso del paracetamolo¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. In merito all'uso dei FANS (ibuprofene), che è stato oggetto inizialmente di controversie¹⁰⁷, l'EMA, l'OMS e l'AIFA, sulla base dei risultati di studi osservazionali, non ne controindicano il possibile utilizzo¹⁰³⁻¹⁰⁸. I pazienti che già assumono regolarmente i FANS per altre patologie non dovrebbero interromperli. Come con qualsiasi farmaco la prescrizione deve tenere conto dei benefici e dei rischi di eventi avversi noti valutati su base individuale. In particolare, l'uso dei FANS è controindicato in presenza di un presunto o documentato stato di disidratazione per il rischio aumentato di insufficienza renale¹⁰⁷.

I sintomi respiratori possono beneficiare di terapia inalatoria con cortisonici e/o broncodilatatori: in questi casi, come già affermato, è da preferire il distanziatore al nebulizzatore per ridurre la diffusione di particelle virali nell'aria^{52,109}. In caso di diarrea o vomito è necessario assicurare una corretta idratazione con soluzioni reidratanti orali.

Non è indicata la terapia antibiotica

se non nei casi che possono avere una complicanza batterica. Recenti studi sui pazienti adulti hanno documentato il largo e improprio utilizzo della terapia antibiotica che potrebbe essere una causa rilevante dell'aumento delle resistenze batteriche¹¹⁰. Non è noto in età pediatrica il numero di casi con una coinfezione o una complicanza batterica. Nel paziente adulto risulta essere estremamente basso. Una meta-analisi che ha incluso 24 studi per un totale di 3338 pazienti con Covid-19 quasi esclusivamente adulti¹¹¹ ha stimato il rischio di una concomitante infezione batterica e ha documentato che tale coinfezione - all'inizio della sintomatologia - era presente nel 3,5% dei casi e che una infezione batterica secondaria si è verificata nel 14,3%. La percentuale complessiva di pazienti Covid-19 con infezione batterica è stata del 6,9%; l'infezione batterica è risultata più comune nei pazienti critici (8,1%). È importante sottolineare che in realtà la maggior parte dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 ha ricevuto antibiotici (72%).

Sulla base di quelle che sono le esperienze nei pazienti adulti non è indicato l'uso dell'azitromicina nell'infezione da SARS-CoV-2, sia nelle fasi precoci dell'infezione che in quelle più gravi^{112,113}.

In breve. Nella maggioranza dei casi sintomatici di infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica e adolescenziale, è raccomandata la sola terapia sintomatica con paracetamolo o eventualmente con ibuprofene dopo aver escluso uno stato di disidratazione. In caso di sintomi respiratori che possono beneficiare di terapia inalatoria con broncodilatatori e/o cortisonici, è da preferire il distanziatore al nebulizzatore per ridurre la diffusione di particelle virali nell'aria. In caso di diarrea o vomito, va assicurata una corretta idratazione con soluzioni reidratanti orali. Non è indicata la terapia antibiotica se non in presenza di una verosimile complicanza batterica. Non è indicato l'uso dell'azitromicina.

QUANDO SONO INDICATI I FARMACI IMMUNOMODULANTI E COME IMPIEGARLI?

Nei bambini con condizioni cliniche moderate-gravi, con polmonite e progressione nel deterioramento della funzionalità respiratoria, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) o condizioni cliniche che rientrano nella diagnosi della MIS-C, alla terapia di supporto va considerata l'aggiunta di una terapia immunomodulante¹¹⁴⁻¹¹⁷.

In particolare, l'uso dei corticosteroidi è raccomandato per gli adulti con infezione da SARS-CoV-2 e con condizioni cliniche gravi che necessitano di supplementazione di ossigeno¹¹⁸. La terapia steroidea in questi pazienti riduce la mortalità e migliora il decorso clinico¹¹⁴⁻¹¹⁷. Sui bambini con infezione polmonare che richiede supplementazione di ossigeno gli studi sono ancora in corso e i benefici/rischi sono ancora incerti.

In caso di condizioni cliniche gravi o in caso di rapido peggioramento clinico in merito alla sintomatologia respiratoria (SpO₂ < 92%), rifacendosi al modello dell'adulto, si possono somministrare glucocorticoidi per una durata di 10 giorni o fino alla dimissione, a seconda di quale sia la durata più breve¹¹⁷. Non c'è comunque al momento un accordo unanime su quale deve essere la durata ottimale della terapia, che andrà pertanto valutata caso per caso¹¹⁸. Le molecole di steroide che possono essere uti-

ESAMI DI LABORATORIO/STRUMENTALI IN CORSO DI MIS-C

ESAMI EMATICI	<p><i>Emocromo con formula:</i> leucocitosi con linfopenia In caso di leucopenia, piastrinopenia o anemia considerare l'ipotesi di sHLH/MAS <i>PCR, VES e PCT:</i> elevate <i>Ferritina:</i> elevata In caso di VES bassa con PCR elevata o iperferritinemia considerare l'ipotesi di sHLH/MAS <i>Coagulazione:</i> fibrinogeno elevato, D-Dimero elevato Valutare PT e PTT per eventuali alterazioni in senso pro-trombotico In caso di ipofibrinogenemia considerare l'ipotesi di sHLH/MAS <i>Elettroliti:</i> possibile iponatremia <i>Funzionalità epatica:</i> in caso di ipertransaminasemia considerare l'ipotesi di ssHLH/MAS. Sono descritti casi di MIS-C con idrope della colecisti, che può manifestarsi con iperbilirubinemia <i>Funzionalità renale:</i> sono descritti casi di MIS-C con insufficienza renale <i>Troponine e Pro-BNP:</i> elevati in caso di interessamento cardiaco <i>Proteine totali, albumina sierica:</i> può essere presente ipoalbuminemia <i>Trigliceridi:</i> in caso di ipertrigliceridemia considerare sHLH/MAS <i>CPK, LDH:</i> possono essere aumentate, evidenziano l'eventuale citolisi <i>IL 6:</i> elevata <i>C3, C4:</i> può essere presente ipocomplementemia da consumo <i>γGT:</i> in associazione agli altri esami di funzionalità epatica (primo livello) può testimoniare l'eventuale epatopatia <i>Funzionalità pancreatica:</i> sono descritti casi con aumento lipasi e amilasi <i>Esame urine:</i> può essere presente leucocituria in assenza di elementi tipici per infezione delle vie urinarie, segni di danno tubulare. <i>Emogas:</i> acidosi metabolica. Aumento dei lattati <i>Striscio periferico:</i> è descritta la presenza di schistociti o cellule di Burr, che testimoniano la microangiopatia</p>
<p>ESAMI MICROBIOLOGICI Nella maggior parte dei casi la diagnosi differenziale principale si pone con la sepsi</p>	<p><i>Emocoltura, urinocoltura, coprocultura</i> Sierologie In caso di sierologia positiva, laddove disponibile, utile conferma con PCR ANF per Influenza A e B, VRS e adenovirus</p>
ESAMI STRUMENTALI	<p><i>ECG + ecocardiogramma:</i> ipocinesie in caso di miocarditi, insufficienza valvolare da miocardite, pericardite, alterazioni delle coronarie. In caso di paziente con shock può essere utile anche per valutare lo stato di idratazione <i>Rx torace:</i> polmonite interstiziale. Può essere presente pleurite e aumento dell'ombra cardiaca da versamento pericardico. <i>Ecografia addome:</i> presenza di organomegalia, versamento peritoneale, idrope della colecisti <i>TC torace:</i> in caso sia necessario uno studio approfondito della localizzazione polmonare <i>RMN cardiaca:</i> può essere utile, dove disponibile, in caso di comprovata miocardite <i>Colonscopia:</i> in casi selezionati con severo coinvolgimento intestinale</p>

Tabella V

lizzate sono il desametasone (0,15-0,4 mg/kg/die per os/iv, dose massima 6 mg), il prednisone (1-2 mg/kg/die per os, dose massima 60 mg) o il metilprednisolone (1-2 mg/kg/die iv, dose massima 60 mg)^{52,114,117}. Nei casi di MIS-C grave (vedasi paragrafo specifico) può essere previsto l'utilizzo dei boli di metilprednisolone (10-30 mg/kg/die, dose massima 1 g).

Sulla base di quelli che sono i risultati degli studi clinici controllati sempre nella popolazione adulta, il tocilizumab, anticorpo monoclonale diretto contro i recettori dell'interleuchina (IL)-6, non è indicato nelle forme moderate-gravi di insufficienza respiratoria^{119,120} e utilizzabile esclusivamente nell'ambito di studi clinici¹⁰⁸.

Anche l'utilizzo dell'anakinra, inibitore dell'IL-1, per il quale non esistono prove di efficacia da studi randomizzati

controllati, ma solo *case report* e studi osservazionali, può essere considerato come trattamento di seconda linea nei casi di MIS-C (*vedi* paragrafo specifico) e nei casi con un quadro di ARDS¹²¹. Anche in questo caso AIFA raccomanda di utilizzare il farmaco nell'ambito di studi clinici¹⁰⁸.

L'anticorpo monoclonale bamlanivimab, diretto contro la proteina *spike* di SARS-CoV-2, agirebbe bloccando l'attacco del virus e pertanto il suo utilizzo è limitato alle forme lievi-moderate e alle fasi iniziali dell'infezione¹²². Uno studio di fase II randomizzato verso placebo ha dimostrato l'efficacia del farmaco nel ridurre la carica virale, e nel migliorare la sintomatologia clinica riducendo il ricorso alla ospedalizzazione solo quando usato in associazione a etesevimab¹²³. A seguito del parere favorevole espresso dalla CTS di AI-

FA¹²⁴, il Ministero della Salute con proprio decreto ha autorizzato l'importazione e l'utilizzo sia negli adulti che nei pazienti pediatrici a partire dai 12 anni di età nelle fasi precoci della Covid-19 in presenza di sintomi lievi moderati, ma con fattori di rischio per evoluzione verso una maggior gravità della malattia, sia di bamlanivimab che della associazione di anticorpi nota come *REGEN-COV*.

In particolare per quanto riguarda la fascia di età tra 12 e 17 anni l'uso può essere considerato in pazienti non ospedalizzati per Covid-19, con sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza (e comunque da non oltre 10 giorni) e con la presenza di almeno uno dei seguenti fattori di rischio: BMI $\geq 85^{\circ}$ percentile per età e genere; anemia falciforme; malattie cardiache congenite o acquisite; malattia del neuro-

sviluppo; dipendenza da dispositivo tecnologico (es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia ecc.); asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo¹²⁴. Dovranno essere definite le modalità organizzative per l'approvvigionamento e la somministrazione degli anticorpi monoclonali.

In merito ad altre terapie immunomodulanti che sono state proposte, nei pazienti adulti le evidenze disponibili non supportano: l'idrossiclorochina, sia per un uso preventivo^{125,126} che terapeutico, da sola o in associazione con l'azitromicina^{126,127}, l'interferone¹²⁸ e l'utilizzo del plasma da donatori¹²⁹. Per questi ultimi non è raccomandato l'utilizzo in età pediatrica se non in corso di studi clinici (attualmente in corso)¹²⁴.

In breve. *Nei bambini con condizioni cliniche gravi, con polmonite e progressione nel deterioramento della funzionalità respiratoria, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) o condizioni cliniche che rientrano nella diagnosi della MIS-C, alla terapia di supporto va considerata l'aggiunta di una terapia immunomodulante. In caso di condizioni cliniche gravi o in caso di rapido peggioramento clinico in merito alla sintomatologia respiratoria (SpO₂ < 92%), si possono somministrare glucocorticoidi a basso dosaggio per una durata di 10 giorni o fino alla dimissione, a seconda di quale sia la durata più breve. L'utilizzo dell'anakinra può essere tenuto in considerazione nel trattamento di seconda linea nei casi di MIS-C e nei casi di ARDS pur in assenza di prove di efficacia e preferibilmente nell'ambito di studi clinici. L'utilizzo di anticorpi monoclonali nelle fasi iniziali della malattia può essere considerato nel contesto di studi clinici e nei pazienti con età tra 12-17 anni non ospedalizzati, non in ossigenoterapia, con sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza, in presenza di determinati fattori di rischio. Non è raccomandato l'uso del tocilizumab e non vi sono evidenze a supporto della terapia con idrossiclorochina sia per un uso preventivo che terapeutico da sola o in associazione con l'azitromicina, non è dimostrata l'efficacia dell'interferone né quella del plasma da donatori.*

QUANDO È INDICATA LA TERAPIA ANTICOAGULANTE E CON QUALI FARMACI?

L'infezione da SARS-CoV-2 può essere associata ad uno stato di ipercoagulabilità e coagulazione intravasale disseminata (CID) come conseguenza della tempesta citochinica che si scatena in caso di evoluzione della malattia verso la forma grave¹³⁰⁻¹³². Ci sono sempre più evidenze che suggeriscono come l'insieme di disregolazione immunitaria, endotelite e stato ipercoagulativo possa determinare una trombosi microvascolare nel parenchima polmonare e la conseguente insufficienza respiratoria grave. Alcune linee guida raccomandano, pertanto, l'utilizzo profilattico di eparina a basso peso molecolare nei pazienti adulti ricoverati. Non è stata ancora definita la dose da utilizzare a scopo profilattico, in particolare non è noto se sia più efficace la dose standard o una dose più elevata, per cui la posologia va definita caso per caso. In pazienti con sospetta trombosi/embolia dovranno essere utilizzate dosi terapeutiche, come da indicazione registrata^{133,134}.

L'incidenza di eventi tromboembolici in corso di Covid-19 nei bambini non è nota. Da un Registro americano si evince una incidenza del 7% (3/45) tra i pazienti di età compresa tra 13 e 21 anni e dell'1,3% (1/75) tra i 5 e i 13 anni¹³⁵. Tutti i bambini che hanno presentato eventi tromboembolici in corso di Covid-19 avevano più di un fattore di rischio per trombosi¹³³.

Una recente *Consensus* americana suggerisce di iniziare la profilassi antitrombotica nei bambini ricoverati con malattia grave, che abbiano almeno un fattore di rischio per trombosi o un dosaggio ematico di D-dimero elevato (≥ 5 volte al valore normale), in assenza di controindicazioni (*vedi* paragrafo sulla MIS-C). La profilassi è consigliata con l'eparina a basso peso molecolare a bassa dose 2 volte al giorno (target del livello di attività anti-Xa a 4 ore dopo la somministrazione da 0,2 a 0,5 U/ml) oppure di eparina non frazionata in infusione continua (target del livello di attività anti-Xa da 0,1 a 0,35 U/ml).

La profilassi antitrombotica è sconsigliata in presenza di trombocito-

penia (piastrine < 20.000-50.000/ μ l), ipofibrinogenemia < 100 mg/dl, recente sanguinamento maggiore e terapia con aspirina ad una dose > 5 mg/kg/die. La profilassi anti-trombotica è indicata dopo la dimissione per un ulteriore periodo che deve essere indicato (es. altri 30 giorni) in caso di D-dimero elevato alla dimissione o persistenza di fattori di rischio per trombosi. La profilassi antitrombotica non è al contrario indicata di *routine* in tutti i bambini ricoverati per Covid-19.

In breve. *La profilassi antitrombotica con eparina è raccomandata nei bambini ricoverati con malattia grave, che abbiano almeno un fattore di rischio per trombosi o un dosaggio ematico di D-dimero elevato (≥ 5 volte al valore normale), in assenza di controindicazioni.*

QUANDO È INDICATA LA TERAPIA ANTIVIRALE E CON QUALI FARMACI?

La terapia antivirale per Covid-19 non è necessaria per la grande maggioranza dei pazienti pediatrici ed è raccomandata per i casi gravi e critici, come definiti in precedenza^{52,136-138}. Tra gli antivirali, remdesivir è l'unico farmaco registrato per l'uso nei pazienti a partire dai 12 anni di età e peso di almeno 40 kg con Covid-19 e polmonite che richiedono ossigenoterapia supplementare (ossigeno a basso o alto flusso o altro tipo di ventilazione non invasiva all'inizio del trattamento). AIFA stabilisce che remdesivir potrà essere considerato esclusivamente in casi selezionati dopo un'accurata valutazione del rapporto benefici/rischi in quanto i dati attualmente disponibili non sono concordanti e complessivamente non dimostrano un chiaro beneficio clinico in termini di mortalità o ricorso alla ventilazione meccanica. L'OMS, infatti, dopo aver condotto uno studio randomizzato ed aver eseguito una analisi delle prove di efficacia su oltre 7000 pazienti, ha formulato una raccomandazione negativa debole sull'uso del farmaco nell'intera popolazione di pazienti Covid-19 indipendentemente dalla gravità.

Nel nostro Paese¹³⁹ l'utilizzo di remdesivir nei pazienti con meno di 12 anni è attualmente possibile esclusivamente:

- attraverso un uso compassionevole: le richieste per il singolo paziente vanno effettuate attraverso l'apposita sezione del sito di Gilead (<https://rdvcu.gilead.com/>) e vengono valutate ed autorizzate direttamente dalla Ditta caso per caso;
- nell'ambito di *trial* clinici approvati (<https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>).

Remdesivir si lega alla RNA polimerasi RNA-dipendente virale, inibendo la replicazione virale attraverso l'interruzione prematura della trascrizione dell'RNA e dimostrando attività *in vitro* contro il SARS-CoV-2¹⁴⁰. Secondo quanto previsto da FDA il dosaggio raccomandato è: in bambini di peso > 40 kg, il 1° giorno 200 mg ev in 30 min, seguiti da 100 mg ev/die per altri 9 giorni; in bambini di peso < 40 kg, il 1° giorno 5 mg/kg ev in 30 min, seguito da 2,5 mg/kg ev (in 30 min)/die per altri 9 giorni. Al momento, il dosaggio non è stato stabilito per le prime 2 settimane di vita e se il peso è < 2,5 kg¹⁴⁰. La terapia può essere proseguita per 10 giorni, anche se una durata di 5 giorni è appropriata per la maggior parte dei pazienti¹⁴⁰.

La sicurezza e l'efficacia della terapia di associazione di remdesivir con corticosteroidi non è stata a oggi studiata in modo adeguatamente approfondito; tuttavia, ci sono ragioni teoriche per cui la terapia di combinazione può essere utile in alcuni pazienti con Covid-19 grave¹⁴¹.

Remdesivir, se pur ben tollerato, può causare sintomi gastrointestinali (es. nausea), reazioni di ipersensibilità, livelli elevati di transaminasi e un aumento del tempo di protrombina. Sono in corso studi tesi a valutare l'efficacia di remdesivir associato a tocilizumab o baricitinib nell'adulto.

L'associazione lopinavir/ritonavir, inibitore della proteasi potenziato utilizzato nella terapia dell'infezione da HIV, a partire dall'età di 14 giorni di vita¹⁴², è da prevedersi solo nel contesto di studi clinici, vista la mancanza di efficacia riportata in letteratura.

Il ruolo antivirale dell'idrossiclorochina, che sembra agire aumentando il pH endosomiale richiesto per la fusione virus/cellula ospite e interferendo con la glicosilazione del recettore cellulare di SARS-CoV-2¹⁴³, non è stato documentato né negli adulti né nei bambini con Covid-19. AIFA non raccomanda l'utilizzo di idrossiclorochina nei pazienti adulti ricoverati, inoltre non ritiene utile né opportuno autorizzare nuovi studi clinici in tale *setting*¹⁴³. Per quanto riguarda l'uso sul territorio nelle fasi iniziali della malattia AIFA non raccomanda l'uso dell'idrossiclorochina¹⁰³; un suo eventuale impiego è da considerare *off-label*.

In breve. *La terapia antivirale per Covid-19 con remdesivir non è necessaria per la grande maggioranza dei pazienti pediatrici; per i casi gravi e critici è possibile considerarla pur in assenza di chiari dati di efficacia. Il farmaco è disponibile attraverso un Registro web-based AIFA a partire dai 12 anni di età e 40 kg di peso, al di sotto di tali età e peso nell'ambito di un programma di uso compassionevole o all'interno di trial clinici approvati. Non è raccomandata la terapia con lopinavir/ritonavir o con idrossiclorochina.*

QUALE TERAPIA È RACCOMANDATA NELLA MIS-C?

Mancando delle linee guida condivise sull'argomento, le raccomandazioni sulla gestione terapeutica si basano sull'esperienza clinica di gestione di pazienti con MIS-C e su informazioni disponibili per altre condizioni pediatriche con caratteristiche simili (modello malattia di Kawasaki, MK). Al momento sono disponibili due *Consensus* sulla gestione della MIS-C: una elaborata da un gruppo di 98 esperti inglesi¹⁴⁴ e l'altra dall'*American College of Rheumatology (ACR)*¹⁴⁵. È disponibile anche il documento a cura del gruppo di studio Reumatologia della SIP (www.sip.it).

In merito alla profilassi tromboembolica è stata pubblicata la *Consensus della Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee of the ISTH SSC*¹³⁵.

L'obiettivo del trattamento della MIS-C è ridurre l'infiammazione sistemica e ripristinare la funzione d'organo. Vengono distinti due modelli fenotipici: uno *MK-like*, clinicamente simile alla MK, e un quadro senza uno specifico fenotipo ma che rientra nei criteri classificativi della MIS-C.

La strategia terapeutica si basa su tre aspetti: 1) trattamento immunomodulante dell'infiammazione; 2) misure di supporto (trattamento dello shock, terapia antibiotica, gastroprotezione); 3) gestione dello stato pro-coagulativo.

Trattamento immunomodulante

Consiste nell'utilizzo di immunoglobuline, corticosteroidi o farmaci biologici (*Tabella VI*). Alla luce della sovrapposizione fenotipica con la MK, la terapia anti-infiammatoria di prima linea prevede la somministrazione di Immunoglobuline iv (IVIG) alla dose di 2 g/kg. Una seconda dose di IVIG è prevista nei casi non responsivi o parzialmente responsivi alla prima infusione^{144,146-148}.

La *Consensus* britannica¹⁴⁴ prevede l'uso di corticosteroidi ad alte dosi in aggiunta alle IVIG solo nei pazienti con quadro *MK-like* ad alto rischio secondo il protocollo per la MK¹⁴⁹. La *Consensus* dell'ACR¹⁴⁵ prevede:

- un approccio graduale nella terapia immunomodulatoria;
- IVIG da considerare come terapia di primo livello;
- utilizzare IVIG ad alto dosaggio (tipicamente 2 g/kg, dosato in base al peso corporeo ideale).
- funzionalità cardiaca e stato dei fluidi devono essere valutati nei pazienti con MIS-C prima di iniziare il trattamento con IVIG. I pazienti con funzione cardiaca depressa richiedono un monitoraggio attento e l'uso dei diuretici concomitante alla somministrazione di IVIG;
- in alcuni pazienti con disfunzione cardiaca, le IVIG possono essere somministrato in dosi frazionate (1 g/kg al giorno per 2 giorni);
- i glucocorticoidi a basso-moderato dosaggio devono essere somministrati con IVIG come terapia aggiuntiva per il trattamento di MIS-C in pazienti con interessamento di organi ed apparati (ad esempio con coinvol-

gimento cardiaco, gastrointestinale, neurologico);

- nei pazienti che non rispondono a IVIG e glucocorticoidi a dose bassa-moderata, vanno presi in considerazione i glucocorticoidi ad alte dosi; i glucocorticoidi ad alte dosi dovrebbero essere considerati in pazienti con shock e che richiedono multiple dosi di inotropi e/o vasopressori;
- nei pazienti con MIS-C refrattario una seconda dose di IVIG non è sempre raccomandata dato il rischio di sovraccarico di volume e anemia emolitica associata a dosi elevate di IVIG;
- gli steroidi a basso-moderato dosaggio possono essere presi in considerazione anche nei pazienti con forme più lievi di MIS-C che sono persistentemente febbrili e sintomatici nonostante una singola dose di IVIG.

A parere del gruppo di lavoro, essendo emersa una maggiore resistenza dei pazienti con MIS-C al trattamento con le sole IVIG⁷⁹, andrebbe prevista in tutti i casi di MIS-C non critici la combinazione di IVIG e steroide a basse dosi (2 mg/kg di metilprednisolone ev per 5 giorni con successivo *décalage*) come prima linea di trattamento¹⁴⁹ alla luce anche dei risultati di un recente studio clinico randomizzato¹⁵⁰.

I farmaci biologici (anakinra, tocilizumab, infliximab) andrebbero presi in considerazione come seconda linea di terapia nei casi non responsivi alle IVIG e ai boli di steroide^{144,145}, sulla base di quelle che sono le raccomandazioni previste nella malattia di Kawasaki e di esperienze su alcuni casi con MIS-C^{149,157}. La *Consensus* britannica¹⁴⁴ non riporta una preferenza nella scelta tra i tre farmaci; quella dell'ACR¹⁴⁵ fa riferimento all'anakinra per motivi di sicurezza nell'uso del farmaco nei pazienti pediatrici con sindromi iperinflamatorie e infezione attiva e sull'esperienza in un limitato numero di pazienti con MIS-C riportati in letteratura^{87,146,152,154}. L'anakinra (iv o sc) può essere presa in considerazione per il trattamento di MIS-C refrattario a IVIG e glucocorticoidi, in pazienti con MIS-C e caratteristiche della sindrome da attivazione macrofagica (MAS), miocardite con grave deficit di pompa o in pazienti con controindica-

zioni all'uso a lungo termine di glucocorticoidi (*Tabella VI*).

Misure di supporto

Le misure di supporto sono riportate nella *Tabella VII*. I pazienti in stato di shock richiedono il supporto cardiocircolatorio con fluidi e farmaci inotropi; in caso di disfunzione ventricolare si ricorre alla circolazione extracorporea¹⁴⁶. È raccomandato l'utilizzo di inibitori di pompa protonica in caso di concomitante terapia steroidea e l'avvio di terapia

antibiotica ev, nei casi che esordiscono con quadri simil-settici, fino all'esito delle colture¹⁴⁴.

Gestione dello stato pro-coagulativo

La MIS-C determina uno stato pro-coagulativo, con aumento significativo del D-dimero e del fibrinogeno^{130,131,135}. L'acido acetilsalicilico è raccomandato a dosaggio antiaggregante (3-5 mg/kg/die) nei casi MK-like e/o con interessamento cardiaco e/o trombocitosi^{145,158}. La *Consensus* americana¹³⁵ sugge-

PROPOSTA DI TRATTAMENTO IMMUNOMODULANTE DELLA MIS-C	
<p>Immunoglobuline Prima linea di terapia</p>	<p>IVIG ev: 2 g/kg (calcolo basato sul peso ideale) in unica somministrazione in almeno 12 ore. In caso di paziente con deficit di pompa/alterazione del bilancio idrico le IVIG devono essere somministrare in almeno 16-24 ore, o alternativamente deve essere considerata l'ipotesi di frazionare la dose totale in due somministrazioni. In caso di inefficacia/scarsa risposta deve essere considerata l'opportunità di somministrare una seconda dose.</p>
<p>Glucocorticoidi Raccomandati in associazione alla prima linea di terapia in pazienti ad alto rischio secondo il protocollo della malattia di Kawasaki (età < 12 mesi, interessamento cardiaco, alterazioni coronariche ...)</p> <p>Seconda linea di terapia in caso di fallimento della prima linea di terapia insieme a 2° bolo di IVIG ev</p> <p>L'associazione tra IVIG e corticosteroidi (2 mg/kg di metilprednisolone) può essere un'opzione da considerare per tutti i casi di MIS-C, tenendo in considerazione che in modelli simili (MK) la combinazione dei due trattamenti sembra ridurre il rischio di complicanze</p>	<p>a. Metilprednisolone: 2 mg/kg/die in 2-3 somministrazioni per 5 giorni con <i>décalage</i> in 2-3 settimane</p> <p>b. Metilprednisolone: 10-30 mg/kg fino a un massimo di 1 g in bolo una volta al giorno per 1-3 giorni, seguito da metilprednisolone/prednisone 2 mg/kg/die con <i>décalage</i> in 2-3 settimane</p> <p>La scelta di a o b va valutata in base alla gravità del quadro clinico e/o del quadro di laboratorio. In particolare, in caso di elementi clinico/laboratoristici di sHLH o in caso di shock appare ragionevole il ricorso ai boli di steroide. In caso di segni di coinvolgimento SNC utile considerare l'utilizzo di desametasone (10 mg/m²/die)</p>
<p>Farmaci biologici (anakinra, tocilizumab, infliximab)</p> <p>Terza linea di terapia: in caso di scarsa risposta alla terapia con IVIG e steroide</p> <p>Prima/seconda linea di terapia: in caso di quadro clinico particolarmente severo anche all'esordio (es. segni di MAS, shock o miocardite con grave deficit di pompa) a giudizio clinico</p>	<p>Anakinra: 2 mg/kg x 4/die max 100 mg ev diluito in soluzione fisiologica e somministrato in max 1 h dalla preparazione) oppure in infusione continua alla dose di 2 mg/kg dose d'attacco (in bolo) seguita da una dose complessiva fino a 12 mg/kg/die (la fiala di anakinra ha una stabilità di circa 6 ore) per una dose massima giornaliera di 400 mg.</p> <p>Anakinra sottocute: 2-6 mg/kg/die</p> <p>Tocilizumab: < 30 kg 12 mg/kg ev; > 30 kg: 8 mg/kg ev</p> <p>Infliximab: 5 mg/kg/die in 200-500 ml di soluzione fisiologica in 2 h ev</p>

Tratto e adattato dal documento del gruppo di studio di Reumatologia pediatrica della SIP (www.sip.it)

Tabella VI

TERAPIE COMPLEMENTARI NELLA MIS-C

- ✓ Copertura antibiotica ad ampio spettro in attesa del risultato delle colture (preferire associazione con clindamicina)
- ✓ Inibitore di pompa protonica
- ✓ Supporto cardiovascolare
- ✓ Acido acetilsalicilico (ASA) dosaggio antiaggregante: 3-5 mg/kg/die in unica somministrazione per os per almeno 6-8 settimane
- ✓ Profilassi/terapia antitrombotica:
 - In pazienti con fattori di rischio tromboembolico o elevazione del D-dimero: Profilassi anti-Trombotica: eparina a basso peso molecolare 2 volte/die (*target* anti-X attivato a 4 h dalla somministrazione di eparina: 0,2 - 0,5 U/ml) Per una stratificazione del rischio
 - In caso di trombosi venosa o aneurismi delle coronarie*, disfunzione ventricolare sistolica: terapia anti trombotica a giudizio medico/centro emostasi di riferimento *Per gli aneurismi delle coronarie valgono le indicazioni al trattamento secondo *American Heart Association*
 - In caso di IRA e schistociti, deve essere presa in considerazione l'ipotesi di sindrome Uremico-emolitica acuta/microangiopatia trombotica e l'eventuale utilizzo di eculizumab ev

Tabella VII

FATTORI DI RISCHIO PER TROMBOSI NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON INFEZIONE DA SARS-COV-2

- Catetere venoso centrale; ventilazione meccanica; immobilizzazione prolungata
- Obesità (BMI > 95° percentile)
- Tumori attivi, sindrome nefrosica, esacerbazione di fibrosi cistica, crisi vaso-occlusiva falcemica, malattia autoimmune o infiammatoria sottostante
- Cardiopatia congenita o acquisita con stasi venosa o alterato ritorno venoso
- Storia personale o familiare di eventi tromboembolici
- Trombofilia nota (proteina S, proteina C, deficit di antitrombina, fattore V di Leiden; fattore II G20210A; anticorpi anti-fosfolipidi)
- Età puberale o post-puberale (>12 anni)
- Terapia estrogenica o estro-progestinica
- Pazienti splenectomizzati per emoglobinopatia

Tabella VIII

risce di iniziare la profilassi antitrombotica nei bambini ricoverati con malattia grave che abbiano almeno un fattore di rischio per trombosi o un dosaggio ematico di D-dimero elevato (≥ 5 volte al valore normale), in assenza di specifiche controindicazioni (Tabella VIII). La stratificazione dei pazienti con MIS-C per il rischio tromboembolico in rapporto al D-dimero è riportata in Tabella IX. Nei pazienti instabili o con danno renale è consigliata la terapia eparinica in profilassi in infusione continua¹³⁵. La profilassi antitrombotica è sconsigliata in presenza di trombocitopenia (piastrine < 20.000-50.000/μl), ipofibrinogenemia (< 100 mg/dl), recente sanguinamento maggiore¹³⁵, è indicata dopo la dimissione per un ulteriore periodo che deve essere valutato (ad esempio altri 30 giorni) in caso di persistenza di D-dimero elevato o persistenza di fattori di rischio per trombosi¹³⁵.

In breve. *L'obiettivo del trattamento della MIS-C è ridurre l'infiammazione sistemica e ripristinare la funzione d'organo e si basa sul trattamento immunomodulante dell'infiammazione (immunoglobuline, corticosteroidi, farmaci biologici), misure di supporto (trattamento dello shock, terapia antibiotica, gastroprotezione) e gestione dello stato pro-coagulativo.*

QUANDO IL PAZIENTE PEDIATRICO SARS-COV-2 POSITIVO VA RICOVERATO IN TERAPIA INTENSIVA?

La Tabella X riassume la gestione del bambino con sospetto Covid in emergenza.

I criteri di ammissione in Terapia Intensiva Pediatrica (TIP) non differiscono tra pazienti pediatrici positivi o negativi per infezione da SARS-CoV-2^{159,160}. Nel caso di un paziente SARS-

CoV-2 positivo sarà necessario garantire tutti gli idonei presidi di sicurezza e di isolamento, secondo gli standards e la normativa prevista¹⁶¹. Un bambino SARS-CoV-2 positivo potrà richiedere un ricovero in TIP per: 1) le dirette conseguenze della infezione virale, generalmente una grave insufficienza respiratoria; 2) le complicità dell'infezione (es. MIS-C); 3) per l'insorgenza, in concomitanza dell'infezione da SARS-CoV-2, di altre condizioni che indicano il ricovero.

Il ricovero in TIP è indicato nei casi di insufficienza respiratoria grave come in caso di grave o ingravescente distress respiratorio secondo la definizione dell'OMS (tachipnea con associato almeno uno dei seguenti segni o sintomi: cianosi, ipossia, incapacità di alimentarsi e di idratarsi, letargia, stato di incoscienza o convulsioni)¹⁶² e di pARDS secondo i criteri della *Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference* (PALICC): P/F ≤ 300 o S/F ≤ 264 in bi-level o CPAP ≥ 5 cm/H₂O)¹⁶³, per la necessità di monitoraggio continuo dell'efficacia e dell'evoluzione dell'assistenza respiratoria non invasiva, nonché delle eventuali complicanze. Qualora si renda necessaria l'intubazione (indicativamente: P/F ≤ 200, S/F ≤ 221, progressivo deterioramento del quadro clinico, ipossia persistente, acidosi respiratoria grave, eccessivo ingombro secretivo) è inevitabile il trasferimento in TIP.

Altre comuni indicazioni al ricovero in TIP sono l'instabilità o l'insufficienza cardiocircolatoria di qualsiasi eziologia non rispondenti al riempimento volumico e/o necessitante di supporto aminico. Si ricorda che, particolarmente nel paziente pediatrico, l'ipotensione è un segno tardivo di insufficienza e che, secondo le linee guida dell'ACCCM sullo shock settico pediatrico, dopo l'iniziale *resuscitation bundle* (*golden hour*) il successivo *stabilization bundle* in TIP richiede un monitoraggio multimodale avanzato^{164,165}.

L'aspetto emodinamico risulta di particolare rilevanza nella valutazione del paziente con accertata o presunta MIS-C. Nelle forme moderate o gravi la spiccata predisposizione al rapido deterioramento della funzione cardiocircolatoria e il quadro clinico com-

plesso, variamente caratterizzato da instabilità emodinamica, compromissione respiratoria, alterazione dello stato neurologico, segni di disidratazione, segni di insufficienza renale acuta e dolore addominale grave, possono necessitare di ricovero in ambiente intensivo. A tale proposito, possono facilitare la scelta del *setting* assistenziale più

appropriato la presenza all'ecocardiografia di disfunzione ventricolare sinistra, di anomalie coronariche o di versamento pericardico, oltre all'entità dell'alterazione degli esami di laboratorio (PCR, procalcitonina, IL-6, ferritina, D-dimero, troponina, indici epatici, LDH) e alla rapidità delle loro modificazioni nel tempo^{81,160,166}.

In breve. I criteri di ammissione in TIP non differiscono tra pazienti pediatrici positivi o negativi per l'infezione da SARS-CoV-2 e sono rappresentati dalle dirette conseguenze dell'infezione virale (generalmente una grave insufficienza respiratoria), dalle complicanze dell'infezione (es. MIS-C) e dall'insorgenza, in concomitanza dell'infezione da SARS-CoV-2, di altre condizioni per le quali è indicato il ricovero.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO NEI PAZIENTI CON MIS-C IN RAPPORTO AI VALORI DI D-DIMERO

Paziente con MIS-C	D-dimero ≥ 5 volte vn	Fattori di rischio aggiuntivi	Anticoagulazione suggerita
	Si	No/nd	Si
	No	Uno o più	Si
	No	No	No

COME VA GESTITO IL PAZIENTE PEDIATRICO CRITICO SARS-COV-2 POSITIVO?

I pazienti pediatrici ricoverati in TIP vengono assistiti da personale specializzato con un rapporto numerico infermiere/paziente in grado di

Tabella IX

GESTIONE DEL BAMBINO CON SOSPETTO COVID IN EMERGENZA

✓ Come va trattato il bambino che arriva in Pronto Soccorso con sospetto Covid e insufficienza respiratoria acuta ipossiemica?

- In caso di SpO₂ < 92% in aria ambiente, prevedere ossigenoterapia con nasocannule 2 l/min.
- Se nonostante l'ossigenoterapia con nasocannule il quadro clinico e la saturazione non migliorano rapidamente, iniziare ossigenoterapia ad alto flusso a FiO₂ incrementali.

Nota bene: si può stimare la FiO₂ in maniera approssimativa anche con le cannule nasali → 2-4 LPM nel bambino e nell'adolescente e ½-2 LPM nel lattante e nel bimbo fino ai 2 anni equivalgono a una FiO₂ dello 0,3-0,35. Se la SatO₂ in paziente con Hb normale non supera il 90% si può stimare un P/F < 300. In tale caso siamo praticamente già in condizioni di *Acute Lung Injury*.

- In caso di mancato miglioramento del quadro clinico nonostante ossigenoterapia ad alto flusso, prevedere CPAP.
Nota bene: nel paziente adulto ci sono dati a sostegno di un peggioramento dell'outcome nei pazienti che prolungano una NIV inefficace o con blanda risposta clinica. Nel paziente pediatrico i dati della letteratura non sono così chiari ma è comunque consigliato non prolungare l'assistenza respiratoria con HFNC se non c'è risposta clinica e strumentale/emogasanalitica. Un'assistenza con alti flussi e FiO₂ > 0,6 senza risposta clinica è da considerare come fallita e bisogna passare ad altra modalità di assistenza respiratoria (non invasiva o invasiva).
- Raccomandata intubazione in caso di P/F ≤ 200, S/F ≤ 221, progressivo deterioramento del quadro clinico, ipossia persistente, acidosi respiratoria severa, eccessivo ingombro secretivo

✓ Quanto tempo aspetto e come decido se poi inviare o meno al Centro di riferimento dotato di Terapia Intensiva Pediatrica?

In caso di necessità di CPAP nel paziente Covid-positivo in insufficienza respiratoria acuta, è raccomandato il ricovero in Centro di riferimento dotato di TIP.

Il ricovero in TIP è raccomandato in caso di:

- Tachipnea con associato almeno uno dei seguenti segni o sintomi: dispnea, elevato WOB, cianosi, ipossia e/o desaturazione, incapacità di alimentarsi e bere, letargia, stato di incoscienza o convulsioni
- Sindrome da distress respiratorio acuto (P/F ≤ 300 o S/F ≤ 264 in bi-level o CPAP ≥ 5 cm/H₂O)
- Necessità di supporto inotropo e/o monitoraggio emodinamico
- Instabilità, insufficienza cardiocircolatoria o qualsiasi condizione di shock
- Insufficienza multiorgano (MOF)
- Sepsi grave
- Coma

✓ Quali eventuali fattori di rischio mi devono indirizzare a un possibile ricovero in Terapia Intensiva Pediatrica?

Nel paziente adulto si stanno affermando score, derivati da studi epidemiologici basati su ampie casistiche internazionali, relativi al rischio di necessità di intubazione e di mortalità del paziente Covid positivo sintomatico.

Nel paziente pediatrico non sono ancora disponibili strumenti simili.

Se pur non vi siano fattori di rischio definiti relativamente al paziente pediatrico Covid sintomatico, sulla base della clinica e delle varie esperienze cliniche si possono considerare come fattori di rischio negativi:

- Presenza all'ecocardiografia di disfunzione ventricolare sinistra di nuova insorgenza, anomalie coronariche o versamento pericardico
- Deterioramento degli esami di laboratorio (PCR, procalcitonina, IL-6, ferritina, D-dimero, troponina, indici epatici, LDH)
- Insufficienza respiratoria progressiva: la mancata riduzione della HR, del RR e del WOB e il mancato miglioramento della SatO₂, a 30' e a 2 h dall'inizio della terapia con alti flussi sono altamente predittivi di fallimento della NIV, così come valori elevati di PRISM basale, CO₂ e FiO₂.

Tabella X

fornire un ottimale trattamento e monitoraggio. La terapia di supporto dell'insufficienza d'organo e di trattamento delle concomitanti patologie si integra con il trattamento atto a soddisfare i bisogni idrico-nutrizionali, a minimizzare la sofferenza, a prevenire infezioni e altre complicanze. Dal punto di vista strutturale andrebbero gestiti preferenzialmente in camere a pressione negativa, se disponibili, o in cui siano presenti almeno 12 ricambi aria/ora. Nel paziente in terapia per patologie concomitanti la terapia non andrebbe sospesa ma eventualmente modificata sulla base dell'evoluzione del quadro clinico complessivo e del rapporto rischio/beneficio legato alla nuova condizione infettiva.

Il numero di pazienti pediatriche ricoverati in TIP in Emilia-Romagna con infezione da SARS-CoV-2 dall'inizio della pandemia è pari a 13.

Data la limitata numerosità dei pazienti pediatriche con insufficienza respiratoria SARS-CoV-2 correlata, non sono stati definiti indicazioni specifiche al trattamento intensivo che, quindi, seguono i criteri di gradualità progressiva indicati da una *Consensus* di 27 esperti riferita al *Pediatric Lung Injury* indipendentemente dall'eziologia¹⁶⁷. In caso di fallimento delle tecniche di ossigenazione ad alto flusso (HFNC), della CPAP e della ventilazione non invasiva (NIV), si dovrà procedere alla ventilazione invasiva tramite intubazione orotracheale endotracheale (IT). Le raccomandazioni della ESPNIC¹⁶⁸ per la gestione ventilatoria, anche queste raggiunte tramite consenso di 15 esperti, prediligono le tecniche NIV rispetto alla HFNC, ma tale impostazione non è ripresa dalle ultime linee guida della PICS-UK che mettono in discussione questa impostazione volta a un maggior reclutamento alveolare¹⁶⁹.

Similmente a quanto raccomandato per la gestione del paziente adulto, grande attenzione deve essere rivolta alla protezione del personale durante le manovre a rischio di aerosolizzazione che richiedono presidi di protezione (DPI) di secondo livello. L'utilizzo del videolarinoscopio è consigliato, associato quando possibile a un telo traspa-

rente (evita la dispersione dell'aerosol), per consentire di aumentare la distanza tra il paziente e l'operatore (da 16 a 36 cm)¹⁶⁹, nell'adulto l'uso del videolarinoscopio si associa a riduzione del numero di tentativi infruttuosi. L'uso di tubi cuffiati e del sistema di aspirazione a circuito chiuso riduce il rischio di contaminazione da aerosolizzazione durante le manovre di broncoaspirazione¹⁷⁰.

Il paziente dovrà essere preossigenato con O₂ al 100% ed è fortemente raccomandato l'utilizzo della rapida sequenza di intubazione (RSD). Le linee guida generali per la ventilazione dei pazienti pediatriche con ARDS possono essere applicate ai pazienti SARS-CoV-2¹⁷¹. Si consiglia di mantenere un *tidal volume* di 4-6 ml/kg di peso ideale e la scelta della PEEP dovrà essere titolata in base alla clinica e ai parametri ventilatori del paziente. Questi pazienti si giovano della pronazione¹⁷². Nei casi non responsivi è possibile considerare l'utilizzo dell'ossido nitrico (iNO) e della ventilazione oscillatoria ad alta frequenza (HFOV). In caso di shock o ARDS refrattari alla terapia dovrebbe essere preso in considerazione, seguendo rigorosi criteri di selezione, l'*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation* (ECMO).

Nel paziente con instabilità emodinamica, ipoteso con segni di mal perfusione e disidratazione si procederà al riempimento volemico con soluzioni cristalloidi bilanciate (10-20 ml/kg in boli ripetuti fino a un max 40-60 ml/kg nella prima ora). Soprattutto in caso di insufficienza respiratoria è consigliabile utilizzare indici di *fluid responsiveness* e monitoraggio emodinamico avanzato per guidare al meglio il supporto emodinamico senza eccedere nel sovraccarico idrico. In caso di necessità di supporto aminico, adrenalina e noradrenalina sono di prima scelta¹⁷³, a seconda della presenza o meno di disfunzione sistolica cardiaca. Come farmaci di seconda linea bisogna considerare milrinone, levosimendan e dobutamina. Nei casi di shock non responsivo va valutato l'utilizzo della vasopressina e dei glucocorticoidi.

Nel paziente critico o con sospetta MIS-C bisognerebbe procedere a un'at-

tenta valutazione cardiologica (ECG, ecocardiografia, troponina, LDH, CPK e CPKMB, pBNP) ed eventualmente procedere a un monitoraggio emodinamico avanzato. In caso di segni di miocardite va considerato l'utilizzo delle IVIG. È suggerito prendere in considerazione l'utilizzo di profilassi con enoxaparina soprattutto nei pazienti ad alto rischio di trombotosi. Nei quadri di *Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure* (TAMOF) in cui la riduzione della conta piastrinica riflette un processo trombotico microvascolare che può portare a ischemia e disfunzione d'organo (specie insufficienza renale acuta) può essere utile il trattamento di plasma *exchange*.

In breve. La terapia di supporto dell'insufficienza d'organo e di trattamento delle concomitanti patologie va integrato con il trattamento atto a soddisfare i bisogni idrico-nutrizionali, a minimizzare la sofferenza, a prevenire infezioni e altre complicanze. Nel paziente in terapia per patologie concomitanti la terapia non andrebbe sospesa ma eventualmente modificata sulla base dell'evoluzione del quadro clinico complessivo e del rapporto rischio/beneficio legato alla nuova condizione infettiva.

SONO NECESSARIE MISURE DI SUPPORTO IN MERITO ALLA SALUTE MENTALE DEL BAMBINO E DELL'ADOLESCENTE COVID-19 POSITIVO?

Il bambino e l'adolescente positivi per SARS-CoV-2 pur essendo, nella stragrande maggioranza dei casi, asintomatici o paucisintomatici, possono vivere con difficoltà il necessario isolamento a domicilio o in ospedale. Aumentano le segnalazioni di un complessivo disagio, anche nei bambini e adolescenti non infetti da SARS-CoV-2, conseguenti al periodo di *lockdown*, alla chiusura delle scuole, alla sospensione dell'attività motoria e alla scarsa socializzazione. La natura e l'entità di questo impatto, difficili da prevedere, dipendono verosimilmente da diversi fattori di vulnerabilità come l'età, le condizioni di salute fisica e mentale preesistenti, le condizioni socioecono-

niche della famiglia, il più ampio contesto di comunità^{21,174-179}.

A questo riguardo non sono comprensibili le recenti indicazioni nazionali per il ritorno allo sport dopo infezione da SARS-CoV-2 sospetta o accertata¹⁸⁰: la lista di esami richiesti, indipendentemente dalla valutazione clinica, sembra avere una connotazione di protezione medico-legale più che di ragionevole prudenza, rischia di diventare un ostacolo alla normale ripresa dell'attività fisica, oltre a discostarsi in maniera incomprensibile dalle raccomandazioni di altre agenzie di salute¹⁸¹.

Il pediatra di famiglia ha, quindi, un ruolo centrale: sia nel farsi portavoce dei diritti dei suoi assistiti, sia lavorando in rete con la neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza e con la pediatria ospedaliera, sia nel monitorare il fenomeno del disagio conseguente alla pandemia da SARS-CoV-2 in età pediatrica dal punto di vista epidemiologico¹⁸².

In breve. È compito dei professionisti di salute deputati all'assistenza dei bambini e delle famiglie positivi a Covid-19 garantire un adeguato follow-up e un complessivo sostegno, con rassicurazione e rapida reintegrazione all'interno della comunità scolastica (anche nel caso di didattica a distanza) e sociale. È necessario rilevare precocemente i segnali di un possibile disagio emotivo, anche familiare, assicurando, se necessario un supporto che veda coinvolte diverse le figure professionali (della Pe-

diatria, Neuropsichiatria, del sociale e del mondo educativo-scolastico).

CONCLUSIONI

Questo documento sintetizza le conoscenze attuali - per lo più basate su consenso di esperti e su studi primari osservazionali retrospettivi - e le esperienze maturate a livello regionale sulla gestione dell'infezione da SARS-CoV-2 nel bambino e nell'adolescente con l'obiettivo di condividere principi di buone prassi. Vista la rapida evoluzione della pandemia sarà utile aggiornarne i contenuti in base alla produzione di nuove evidenze.

Di seguito vengono sottolineati gli aspetti salienti del documento.

- La condivisione fra le professioniste e i professionisti dei criteri di ricovero e di gestione terapeutica dei casi gravi è fondamentale per garantire un approccio equo e basato sulle migliori conoscenze disponibili.
- L'uso profilattico di antibiotici nella gestione dei pazienti pediatrici con Covid-19 non si associa a vantaggi in termini di morbosità e mortalità e concorre allo sviluppo di resistenze antimicrobiche.
- L'attività dei professionisti socio-sanitari deve includere anche la descrizione, gestione e limitazione dei danni psico-fisico-relazionali conseguenti alla pandemia da

SARS-CoV-2 sulla salute di bambini e adolescenti, affetti o meno da Covid-19, e deve poter informare e alertare il livello politico.

- Per le caratteristiche della patologia da Covid-19 in età pediatrica si sottolinea l'importanza di un rafforzamento della rete fra la Pediatria ospedaliera, quella territoriale (sia a livello di Pediatria di famiglia che a livello di Pediatria di comunità e di Neuropsichiatria infantile e adolescenziale), il personale scolastico, educativo, del sociale e la famiglia sia per la gestione strettamente clinica che per la riduzione del disagio, con priorità nei bambini di famiglie a maggiore fragilità.
- Per quel che riguarda i casi pediatrici ricoverati, vista la scarsità di dati disponibili in letteratura, sarebbe opportuno che le Pediatriche identificino un *set* di variabili da monitorare nel tempo utilizzando una metodologia e definizioni condivise.

Conflitto di interesse: nessuno

Indirizzo per corrispondenza:

Susanna Esposito
susannamariaroberta.esposito@unipr.it

*GRUPPO DI LAVORO SU COVID-19 IN PEDIATRIA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA (RE-CO-PED)

Giuseppe Cannalire, Maria Sole Magistrali, Raymond Akamin, *Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza*; Icilio Dodi, Alberto Argentiero, Luciana Abate, Claudia De Guido, Umberto Fanelli, Marco Pappalardo, Francesco Pecora, Francesco Sogni, *Azienda Ospedaliero-Universitaria, Università di Parma*; Giancarlo Gargano, Alessandro Volta, Costantino Panza, Sara Fornaciari, Giovanna Russo, *AUSL-IRCCS di Reggio Emilia*; Barbara Predieri, *Azienda Ospedaliero-Universitaria, Università di Modena e Reggio Emilia*; Jennifer Chiarolanza, *AUSL Modena*; Laura Andreozzi, Marianna Fabi, *UO di Pediatria d'Urgenza, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico di S. Orsola, Bologna*; Fabrizio Sandri, Chiara Ghizzi, Rita Ricci, Luciana Nicoli, Alessandro Ballestrazzi, Tiziano Dall'Osso, *AUSL Bologna*; Laura Serra, *AUSL Imola*; Claudia Guiducci, Alessandra Iacono, Anna Maria Magistà, *AUSL della Romagna, Ravenna*; Cristina Malaventura, Adriana Fumarola, *Azienda Ospedaliero-Universitaria, Università di Ferrara*; Marcello Bergamini, *AUSL Ferrara*; Enrico Valletta, Marcello Stella, Franco Mazzini, *AUSL della Romagna, Forlì-Cesena*; Gina Ancora, Giovanni Pancaldi, Beatrice Scarpellini, Cristina Ferrè, *AUSL della Romagna, Rimini*; Rossana De Palma, Simona Di Mario, Fabia Franchi, Roberta Giroldini, Anna Maria Marata, Giovanna Mattei, Valentina Solfrini, *DG Cura della Persona, Salute e Welfare - Regione Emilia-Romagna*; Maria Luisa Moro, *Agenzia Sanitaria e Sociale della Regione Emilia-Romagna*.

Bibliografia

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
2. Bialek S, Gerke R, Hughes M, McNamara LA, Plishvili T, Skoff T. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12 - April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:422-6.
3. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review. *JAMA Pediatr* 2020;174:882-9.
4. Dong Y, Dong Y, Mo X, et al. Epidemiology of Covid-19 among children in China. *Pediatrics* 145(6):e20200702.
5. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, et al. Covid-19 Study Group. Covid-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal* 2020;4:653-61.
6. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20:669-77.
7. Patel KP, Vunnam SR, Patel PA, et al. Transmission of SARS-CoV-2: an update of current literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:2005-11.
8. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with Covid-2019. *Nature.* 2020;581: 465-9.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Covid-19 testing strategies and objectives. 15 September 2020. ECDC: Stockholm; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-testing-strategies-and-objectives>. Ultimo accesso: 2 febbraio 2021.
10. Ludvigsson JF. Systematic review of Covid-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020;109:1088-95.
11. Deville JG. Coronavirus disease 2019 (Covid-19): Clinical manifestations and diagnosis in children. *UpToDate* aggiornato 19.01.2021 https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children?topicRef=127454&source=see_link. Ultimo accesso: 2 febbraio 2021.
12. Rapporto ISS Covid-19 n. 63/2020 - Apertura delle scuole e andamento dei casi confermati di SARS-CoV-2: la situazione in Italia. Versione del 30 dicembre 2020.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Covid-19 in children and the role of school settings in transmission - first update (23 december). Stockholm, 2020.
14. Li X, Xu W, Dozier M, et al.; UNCOVER. The role of children in transmission of SARS-CoV-2: A rapid review. *J Glob Health* 2020;10: 011101.
15. Munro APS, Faust SN. Children are not Covid-19 super spreaders: time to go back to school. *Arch Dis Child* 2020;105:618-9.
16. Hsieh KY, Kao WT, Li DJ, et al. Mental health in biological disasters: From SARS to Covid-19. *Int J Soc Psychiatry* 2020, Jul 29 [Epub ahead of print].
17. Esposito S, Giannitto N, Squarci A, et al. Development of psychological problems among adolescents during school closures because of the Covid-19 lockdown phase in Italy: a cross-sectional survey. *Front Pediatr* 2021, Jan 22 [Epub ahead of print].
18. de Miranda DM, da Silva Athanasio B, Oliveira ACS, Simoes-e-Silva AC. How is Covid-19 pandemic impacting mental health of children and adolescents? *Int J Disaster Risk Reduct* 2020;51:101845.
19. Imai N, Gaythorpe KAM, Abbott S, et al. Adoption and impact of non-pharmaceutical interventions for Covid-19. *Wellcome Open Res* 2020;5:59.
20. Viner RM, Russell SJ, Croker H, et al. School closure and management practices during coronavirus outbreaks including Covid-19: a rapid systematic review. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:397-404.
21. Singh S, Roy D, Sinha K, Parveen S, Sharma G, Joshi G. Impact of Covid-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations. *Psychiatry Res* 2020;293:113429.
22. ECDC. Covid-19 in children and the role of school settings in transmission - first update. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/children-and-school-settings-covid-19-transmission>. Ultimo accesso: 2 febbraio 2021.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>. Ultimo accesso: 12 dicembre 2020.
24. World Health Organization. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/advice-for-public>. Ultimo accesso: 12 dicembre 2020.
25. Ministero della Salute. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/homeNuovoCoronavirus.jsp>. Ultimo accesso: 12 dicembre 2020.
26. Cheng KK, Lam TH, Leung CC. Wearing face masks in the community during the Covid-19 pandemic: altruism and solidarity. *Lancet* 2020, Apr 16 [Epub ahead of print].
27. Esposito S, Principi N, Leung CC, Migliori GB. Universal use of face masks for success against Covid-19: evidence and implications for prevention policies. *Eur Respir J* 2020;55: 2001260.
28. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. Covid-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *E Clinical Medicine* 2020;24:100433.
29. Centers for Disease Control and Prevention "information for pediatric health care providers" www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html. Ultimo accesso: 12 dicembre, 2020.
30. Kuttiatt VS, Abraham PR, Menon RP, Vaidya PC, Rahi M. Coronavirus disease 2019 in children: Clinical & epidemiological implications. *Indian J Med Res* 2020;152:21-40.
31. Son MBF. Coronavirus disease 2019 (Covid-19): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. *UpToDate* aggiornato 25.09.2020 <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>. Ultimo accesso: 2 febbraio 2021.
32. Circolare Ministero Salute 29 maggio 2020 - Ricerca e gestione dei contatti di casi Covid-19 (Contact tracing) e App Immuni. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74178&parte=1%20&serie=null>. Ultimo accesso: 2 febbraio 2021.
33. Huff HV, Singh A. Asymptomatic transmission during the Covid-19 pandemic and implications for public health strategies. *Clin Infect Dis* 2020, May 28 [Epub ahead of print].
34. Circolare Ministero Salute 8 gennaio 2021 - Aggiornamento della definizione di caso Covid-19 e strategie di testing. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=78155&parte=1%20&serie=null>. Ultimo accesso: 2 febbraio 2021.
35. Lin EE, Blumberg TJ, Adler AC, et al. Incidence of Covid-19 in Pediatric Surgical Patients Among 3 US Children's Hospitals. *JAMA Surg* 2020; 155:775-777.
36. DECRETO-LEGGE 14 gennaio 2021, n. 2 Ulteriori disposizioni urgenti in materia di contenimento e prevenzione dell'emergenza epidemiologica da Covid-19 e di svolgimento delle elezioni per l'anno 2021. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/01/14/21G00002/sg>. Ultimo accesso: 1 febbraio 2021.
37. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020;323:1843.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens for Covid-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>. Ultimo accesso: 12 dicembre 2020.
39. Donà D, Minotti C, Costenaro P, Da Dalt L, Giaquinto C. Fecal-oral transmission of SARSCov-2 in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:e133-e134.
40. Palmas G, Moriondo M, Trapani S, et al. Nasal Swab as Preferred Clinical Specimen for Covid-19 Testing in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:e267-e270.
41. Capecci E, Di Pietro GM, Luconi E; Testing Pediatric Covid-19 (TPC-19). Is Nasopharyngeal Swab Comparable With Nasopharyngeal Aspirate to Detect SARS-CoV-2 in Children? *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:e288-e289.
42. Circolare Ministero Salute 12 ottobre 2020 - Trasmissione documento "Prevenzione e risposta a Covid-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale". <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=76597&parte=1%20&serie=null>. Ultimo accesso: 1 febbraio 2021.

43. Russo A, Minichini C, Starace M, Astorri R, Calò F, Coppola N; Vanvitelli Covid-19 group. Current Status of Laboratory Diagnosis for Covid-19: A Narrative Review. *Infect Drug Resist* 2020;13:2657-65.
44. CDC. Overview of Testing for SARS-CoV2 (Covid-19). Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testingoverview.html>. Ultimo accesso: 12 dicembre 2020.
45. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, et al. Cochrane Covid-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD013705.
46. Paltiel AD, Zheng A, Walensky RP. Assessment of SARS-CoV-2 Screening Strategies to Permit the Safe Reopening of College Campuses in the United States. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2016818.
47. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a Covid-19 test result. *BMJ* 2020;369:m1808.
48. Smith-Norowitz TA, Hammerschlag MR, Kohlhoff S. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) infection rates in a private school in Brooklyn, New York. *Acta Paediatr* 2021, Feb 1 [Epub ahead of print].
49. Pecora ND, Zand MS. Measuring the Serologic Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Methods and Meaning. *Clin Lab Med* 2020;40:603-14.
50. Van Elslande J, Decru B, Jonckheere S, et al. Antibody response against SARS-CoV-2 spike protein and nucleoprotein evaluated by four automated immunoassays and three ELISAs. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1557.e1-1557.e7.
51. Chan K, Beck C, Chauvin-Kimoff L, et al.; Acute Care Committee POSITION STATEMENT of The Canadian Paediatric Society. The acute management of paediatric coronavirus disease 2019 (Covid-19). Available from: <https://www.cps.ca/en/documents/position/the-acute-management-of-paediatric-coronavirus-disease-2019-covid-19> Ultimo accesso: 12 dicembre 2020.
52. Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, et al. Italian SITIP-SIP SARS-Cov-2 pediatric infection study group. Treatment of children with Covid-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Ital J Pediatr* 2020;46:139.
53. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, et al. Italian SITIP-SIP Pediatric Infection Study Group; Italian SITIP-SIP SARS-CoV-2 paediatric infection study group. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000600.
54. Vergine G, Fantini M, Marchetti F, et al. Regione Emilia-Romagna Covid-19 Pediatric Working Group (RERCOPed). Home Management of Children With Covid-19 in the Emilia-Romagna Region, Italy. *Front Pediatr* 2020;8:575290.
55. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening Covid-19. *Science* 2020;370:eabd4570.
56. Marlais M, Wlodkowski T, Vivarelli M, et al. The severity of Covid-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:e17-e18.
57. Esposito S; Parma Covid-19 Pediatric Working Group (PaCoPed), Voccia E, et al. Telemedicine for management of paediatric infectious diseases during Covid-19 outbreak. *J Clin Virol* 2020;129:104522.
58. Paget J, Caini S, Cowling B, et al. The impact of influenza vaccination on the Covid-19 pandemic? Evidence and lessons for public health policies. *Vaccine* 2020;38:6485-6.
59. Nicastrò E, Di Giorgio A, Zambelli M, et al. Impact of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak on Pediatric Liver Transplant Recipients in Lombardy, Northern Italy. *Liver Transpl* 2020;26:1359-62.
60. Arrigo S, Alvisi P, Banzato C, et al. Management of paediatric IBD after the peak of Covid-19 pandemic in Italy: A position paper on behalf of the SIGENP IBD working group. *Dig Liver Dis* 2021;53(2):183-9.
61. Filocamo G, Minoia F, Carbone S, Costi S, Romano M, Cimaz R; Pediatric Rheumatology Group of the Milan Area. Absence of severe complications from SARS-CoV-2 infection in children with rheumatic diseases treated with biologic drugs. *J Rheumatol* 2020, Apr 25 [Epub ahead of print].
62. Koker O, Demirkan FG, Kayaalp G, et al. Does immunosuppressive treatment entail an additional risk for children with rheumatic diseases? A survey-based study in the era of Covid-19. *Rheumatol Int* 2020;40:1613-23.
63. Vasudevan A, Mantan M, Krishnamurthy S, et al. and the Indian Society of Pediatric Nephrology. Managing children with renal diseases during the Covid-19 pandemic. *Indian Pediatr* 2020;57:641-651.
64. Abrams EM, Szefer SJ. Managing asthma during coronavirus disease-2019: An example for other chronic conditions in children and adolescents. *J Pediatr* 2020;222:221-6.
65. Bezzetti V, Lucca F, Volpi S, Cipolli M. Does cystic fibrosis constitute an advantage in Covid-19 infection? *It J Pediatr* 2020;46: 143.
66. Balduzzi A, Brivio E, Rovelli A, et al. Lessons after the early management of the Covid-19 outbreak in a pediatric transplant and hemato-oncology center embedded within a Covid-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. *Estote parati. Bone Marrow Transplant* 2020;55:1900-1905.
67. Laventhal NT, Graham RJ, Rasmussen SA, Urion DK, Kang PB. Ethical decision-making for children with neuromuscular disorders in the Covid-19 crisis. *Neurology* 2020;95:260-265.
68. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes and Covid-19-related mortality in England: a whole population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;11:965.
69. Selvin E, Juraschek SP. Diabetes Epidemiology in the Covid-19 Pandemic. *Diabetes Care* 2020;43:1690-4.
70. Kamrath CM, Mönkemöller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the Covid-19 Pandemic in Germany. *JAMA* 2020;324:801-3.
71. Predieri B, Leo F, Candia F, et al. Glycemic Control improvement in Italian Children and Adolescents with Type 1 Diabetes followed through Telemedicine during Lockdown due to the Covid-19 Pandemic. *Fronts Endocrinol* 2020;11:965.
72. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Personal View Practical recommendations for the management of diabetes in patients with Covid-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:546-50.
73. Tresoldi AS, Sumilo D, Perrins M, et al. Increased infection risk in Addison's disease and congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:418-29.
74. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:407-16.
75. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:364-89.
76. Royal College of Pediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with Covid-19. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidancepaediatric-multisystem-inflammatory-syndrometemporallyassociated-covid-19>. Ultimo accesso: 12 dicembre 2020.
77. Center for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). <https://www.cdc.gov/mis-c>. Ultimo accesso: 12 dicembre 2020.
78. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children - 15 May 2020. ECDC: Stockholm. Ultimo accesso: 12 dicembre 2020.
79. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;6736:1-8.
80. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during Covid-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607-8.
81. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with Covid-19. Published May 15, 2020. <https://www.who.int/newsroom/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> Ultimo accesso: 12 dicembre 2020.
82. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* 2020;S1526-0542(20)30117-2.
83. Greene AG, Saleh M, Roseman E, Sinert R. Toxic shock-like syndrome and Covid-19: a

- case report of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Am J Emerg Med* 2020;1207:5-6.
84. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the Covid-19 pandemic: a case series. *J Pediatr Infect Dis* 2020;9:393-8.
 85. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the Covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *Br Med J* 2020;369:369:m2094.
 86. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to Covid-19 in previously healthy children and adolescents in New York city. *JAMA* 2020;324:294-6.
 87. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. for the PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324:259-69.
 88. Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care* 2020;10:69.
 89. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020;26:100527.
 90. Waltuch T, Gill P, Zinns LE, et al. Features of Covid-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. *Am J Emerg Med* 2020;38:2246.e3-2246.e6.
 91. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARSCoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK tertiary paediatric hospital. *Pediatr Cardiol* 2020;41:1391-401.
 92. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARSCoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-Covid-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 2020;79:999-1006.
 93. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARSCoV-2 infection: a multi-institutional study from New York City. *J Pediatr* 2020;224:24-9.
 94. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. for the New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. *N Engl J Med* 2020;383:347-58.
 95. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. for the Overcoming Covid-19 Investigators, and the CDC Covid-19 Response Team. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334-46.
 96. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020;142:429-36.
 97. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. Covid-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1074-80.
 98. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMSTS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:669-77.
 99. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020;130:5942-50.
 100. Deza Leon MP, Redzepi A, McGrath E, et al. Covid-19-Associated Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9:407-8.
 101. Rauf A, Vijayan A, John ST, Krishnan R, Latheef A. Multisystem Inflammatory Syndrome with Features of Atypical Kawasaki Disease during Covid-19 Pandemic. *Indian J Pediatr* 2020;87:745-7.
 102. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:481-9.
 103. AIFA. Principi di gestione dei casi di COVID-19 nel setting domiciliare. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/SOC_territoriale_09.12.2020.pdf/0f4896f4-1eac-32e2-bc26-5f5d279492b4. Ultimo accesso: 1 febbraio 2021.
 104. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal antiinflammatories for Covid-19. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-givesadvice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>. Ultimo accesso: 21 aprile 2020.
 105. WHO. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with Covid-19. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/publications/i/item/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19). Ultimo accesso: 21 aprile 2020.
 106. Martins-Filho PR, do Nascimento-Júnior EM, Santos VS. No current evidence supporting risk of using Ibuprofen in patients with Covid-19. *Int J Clin Pract* 2020;74:e13576.
 107. Sodhi M, Etminan M. Safety of Ibuprofen in Patients With Covid-19: Causal or Confounded? *Chest* 2020;158:55-6.
 108. AIFA. Trattamenti utilizzabili nei pazienti COVID-19 nel setting ospedaliero. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/SOC_ospedaliera_09.12.2020.pdf/021a4ffe-7a80-32ed-ee9c-65a383ff1b47. Ultimo accesso: 1 febbraio 2021.
 109. WHO. Modes of transmission of virus causing Covid-19: implication for IPC precaution recommendation. World Health Organization 2020. Available from: <https://www.who.int/newsroom/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>. Ultimo accesso: 21 aprile 2020.
 110. Leis JA, Born KB, Theriault G, Ostrow O, Grill A, Johnston KB. Using antibiotics wisely for respiratory tract infection in the era of Covid-19. *BMJ* 2020;371:m4125.
 111. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with Covid-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1622-9.
 112. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al; COALITION Covid-19 Brazil II Investigators. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe Covid-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet* 2020;396:959-67.
 113. Oldenburg CE, Doan T. Azithromycin for severe Covid-19. *Lancet* 2020;396:936-7.
 114. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, et al. A living WHO guideline on drugs for Covid-19. *BMJ* 2020;370:m3379.
 115. WHO Rapid Evidence Appraisal for Covid-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With Covid-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1330-41.
 116. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020, Jul 17 [Epub ahead of print].
 117. WHO. Corticosteroids for Covid-19. Living guidance. World Health Organization 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125>. Ultimo accesso 21 aprile 2020.
 118. AIFA. Corticosteroidi nella terapia dei pazienti adulti con Covid-19. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc. Ultimo accesso: 1 febbraio 2021.
 119. Parr JB. Time to Reassess Tocilizumab's Role in Covid-19 Pneumonia. *JAMA Intern Med* 2021;181(1):12-5.
 120. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With Covid-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021;181(1):32-40.
 121. Pain CE, Felsenstein S, Cleary G, et al. Novel paediatric presentation of Covid-19 with

- ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e376-e379.
122. Chen P, Nirula A, Hellen R et al, BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(3):229-237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849.
123. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; Epub Jan 21. e210202. doi: 10.1001/jama.2021.0202.
124. AIFA- Parere CTS su anticorpi monoclonali: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289678/parere_cts_monoclonali_04.02.2021.pdf/68737075-6f07-2a43-7f94-0bc55f2e38f1.
125. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:517-25.
126. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al; BCN-PEP-CoV2 Research Group. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(5):417-27.
127. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (Covid-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(1):19-27.
128. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2020, Dec 2 [Epub ahead of print].
129. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2020, Nov 24 [Epub ahead of print].
130. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the Covid-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:72-81.
131. Al-Ghafry M, Aygun B, Appiah-Kubi A, et al. Are children with SARS-CoV-2 infection at high risk for thrombosis? Viscoelastic testing and coagulation profiles in a case series of pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67:e28737.
132. Loi M, Branchford B, Kim J, Self C, Nuss R. Covid-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67:e28485.
133. Bhattacharyya R, Iyer P, Phua GC, Lee JH. The Interplay Between Coagulation and Inflammation Pathways in Covid-19-Associated Respiratory Failure: A Narrative Review. *Pulm Ther* 2020;6:215-31.
134. AIFA. Covid-19 - scheda informativa AIFA su eparine a basso peso molecolare. <https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-scheda-informativa-aifa-su-eparine-a-basso-peso-molecolare>. Ultimo accesso: 1 febbraio 2021.
135. Goldenberg NA, Sochet A, Alibisetti M, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for Covid-19-related illness. *J Thromb Haemost* 2020;18:3099-105.
136. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with Covid-19/SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020, Sept 12 [Epub ahead of print].
137. National Institute of Health. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Treatment Guidelines. <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>. Ultimo accesso: 18 novembre 2020.
138. Eghbali. Covid-19 in pediatric patients: a case series. *J Cell Mol Anesth*. 2020;5:3.
139. AIFA. Scheda su Remdesivir. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/remdesivir_update01_24.11.2020.pdf/f600b68a-7aea-6781-3dbf-934db269087c. Ultimo accesso: 1 febbraio 2021.
140. Remdesivir. Food and Drug Administration. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf. Ultimo accesso il 18 novembre 2020.
141. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Drug Discov Ther* 2020;14:58-60.
142. AIFA. Scheda su Lopinavir/ritonavir https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/lopinavir_ritonavir_17.07.2020.pdf/ab9e07d8-585b-6eda-0007-a8f3d1e175c4. Ultimo accesso: 1 febbraio 2021.
143. AIFA. Scheda su Idrossiclorochina https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/idrossiclorochina+update05_22.12.2020.pdf/0d004070-a3e1-9aaa-7a0c-d30504fe19b8. Ultimo accesso: 1 febbraio 2021.
144. Harwood R, Allin B, Jones CE, et al.; PIMS-TS National Consensus Management Study Group. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with Covid-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5(2):133-41.
145. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Covid-19. Version 2. *Arthritis Rheumatol* 2020, Dec 5 [Epub ahead of print].
146. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation* 2020;142:429-36.
147. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ et al; New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med* 2020;383:347-58.
148. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. CDC Covid-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334-46.
149. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, et al. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2016;170:1156-63.
150. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*. Published online February 01, 2021. doi:10.1001/jama.2021.0694.
151. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr* 2020;224:141-5.
152. Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J, et al. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: A retrospective cases series. *Autoimmun Rev* 2018;17:768-74.
153. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, et al. Kawasaki disease: guidelines of Italian Society of Pediatrics, part II - treatment of resistant forms and cardiovascular complications, follow-up, lifestyle and prevention of cardiovascular risks. *Ital J Pediatr* 2018;44:103.
154. Ferrara G, Gianì T, Caparello MC, Farella C, Gamalero L, Cimaz R. Anakinra for Treatment-Resistant Kawasaki Disease: Evidence from a Literature Review. *Paediatr Drugs* 2020;22:645-52.
155. de Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:672-82.
156. Mahajan R, Lipton M, Broglie L, Jain NG, Uy NS. Eculizumab treatment for renal failure in a pediatric patient with Covid-19. *J Nephrol* 2020;33:1373-6.
157. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerera A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)* 2020;7:69.
158. Chiang MH, Liu HE, Wang JL. Low-dose or no aspirin administration in acute-phase Kawasaki disease: a meta-analysis and systematic review. *Arch Dis Child* 2020, Nov 10 [Epub ahead of print].
159. The European Parliament. European Charter for children in Hospital A.1. *Off J Eur Commun*. 1986; 37-38 Doc A2-25/86 (No. C 148).
160. Kache S, Chisti MJ, Gumbo F, et al. Covid-19 PICU guidelines: for high- and limited resource settings. *Pediatr Res* 2020;88:705-16.
161. Walker DM, Tolentino VR. Covid-19: The impact on pediatric emergency care. *Pediatr Emerg Med Pract* 2020;17:1-27.

162. World Health Organization. Pocket Book for Hospital Care of Children: Guidelines for the Management of Common Illness with Limited Resources (World Health Organization, Geneva, 2013).
163. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16: S23-40.
164. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. The American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock: Executive Summary. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18:884-90.
165. Workman JK, Ames SG, Reeder RW, et al. Treatment of Pediatric Septic Shock With the Surviving Sepsis Campaign Guidelines and PICU Patient Outcomes. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17:e451-e458.
166. Health Advisory CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). Atlanta, GA: CDC:2020. https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp?deliveryName=USCDC_511-DM28431 Ultimo accesso: 18 novembre 2020.
167. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:428-39.
168. Kneyber MCJ, Medina A, Alapont VM, et al. Practice recommendations for the management of children with suspected or proven Covid-19 infections from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC) and the Section Respiratory Failure from the European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). <https://espniconline.org/Media/Files/2020-ESPNIC-PEMVECC-Covid-19-practice-recommendations>. Ultimo accesso: 18 novembre 2020.
169. Hall D, Steel A, Heij R, Eley A, Young P. Videolaryngoscopy increases 'mouth-to-mouth' distance compared with direct laryngoscopy. *Anaesthesia* 2020;75:822-3.
170. Matava CT, Kovatsis PG, Lee JK, et al. PeDI-Collaborative. Pediatric Airway Management in Covid-19 Patients: Consensus Guidelines From the Society for Pediatric Anesthesia's Pediatric Difficult Intubation Collaborative and the Canadian Pediatric Anesthesia Society. *Anesth Analg* 2020;131:61-73.
171. Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:S51-60.
172. Guérin C, Reigner J, Richard JC, et al. PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2159-68.
173. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21:e52-e106.
174. Tamburlini M, Marchetti F, Bertino E, et al. Bambini e coronavirus: la doverosa ricerca di un equilibrio tra i presunti rischi e di documentati effetti collaterali. *Medico e Bambino* 2020;39:355-6.
175. Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, et al. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of Covid-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;59:1218-39.e3.
176. Marchetti F. Gli effetti avversi del Covid-19 in età pediatrica: la pandemia secondaria. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2020; 23:115-7.
177. Bignardi G, Dalmaijer ES, Anwyll-Irvine AL, et al. Longitudinal increases in childhood depression symptoms during the Covid-19 lockdown. *Arch Dis Child*. 2020, Dec 9 [Epub ahead of print].
178. Wade M, Prime H, Browne DT. Why we need longitudinal mental health research with children and youth during (and after) the Covid-19 pandemic. *Psychiatry Res* 2020;290: 113143.
179. Tamburlini G. L'impatto della pandemia Covid-19 sulla salute globale dei bambini. *Medico e Bambino* 2020;39:629-32.
180. Circolare Ministero Salute 13 gennaio 2021- Idoneità sportiva agonistica in atleti non professionisti CoVID-19 positivi guariti e in atleti con sintomi suggestivi per CoVID-19 in assenza di diagnosi da SARS-CoV-2 <http://www.sport.governo.it/media/2422/circolare-iconeita-sportiva-np-covid-13-1-20.pdf>.
181. Dean PN, Burns Jackson L, Paridon SN. Returning To Play After Coronavirus Infection: Pediatric Cardiologists' Perspective <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/07/13/13/37/returning-to-play-after-coronavirus-infection>. Ultimo accesso: 3 febbraio 2021.
182. Wade M, Prime H, Browne DT. Why we need longitudinal mental health research with children and youth during (and after) the Covid-19 pandemic. *Psychiatry Res* 2020;290: 113143.