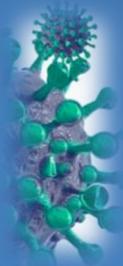


**Evento ECM: Medicina di prossimità,
cooperazione Territorio e Ospedale per la risoluzione
delle cronicità e delle criticità in sanità.**

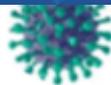


COVID in età Pediatrica

Andrea Campana

U.O. Pediatria Multispecialistica

Dipartimento Emergenza, Accettazione e Pediatria Generale




Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO



REGIOPIED
LAZIO

Bambino Gesù
ospedale pediatrico

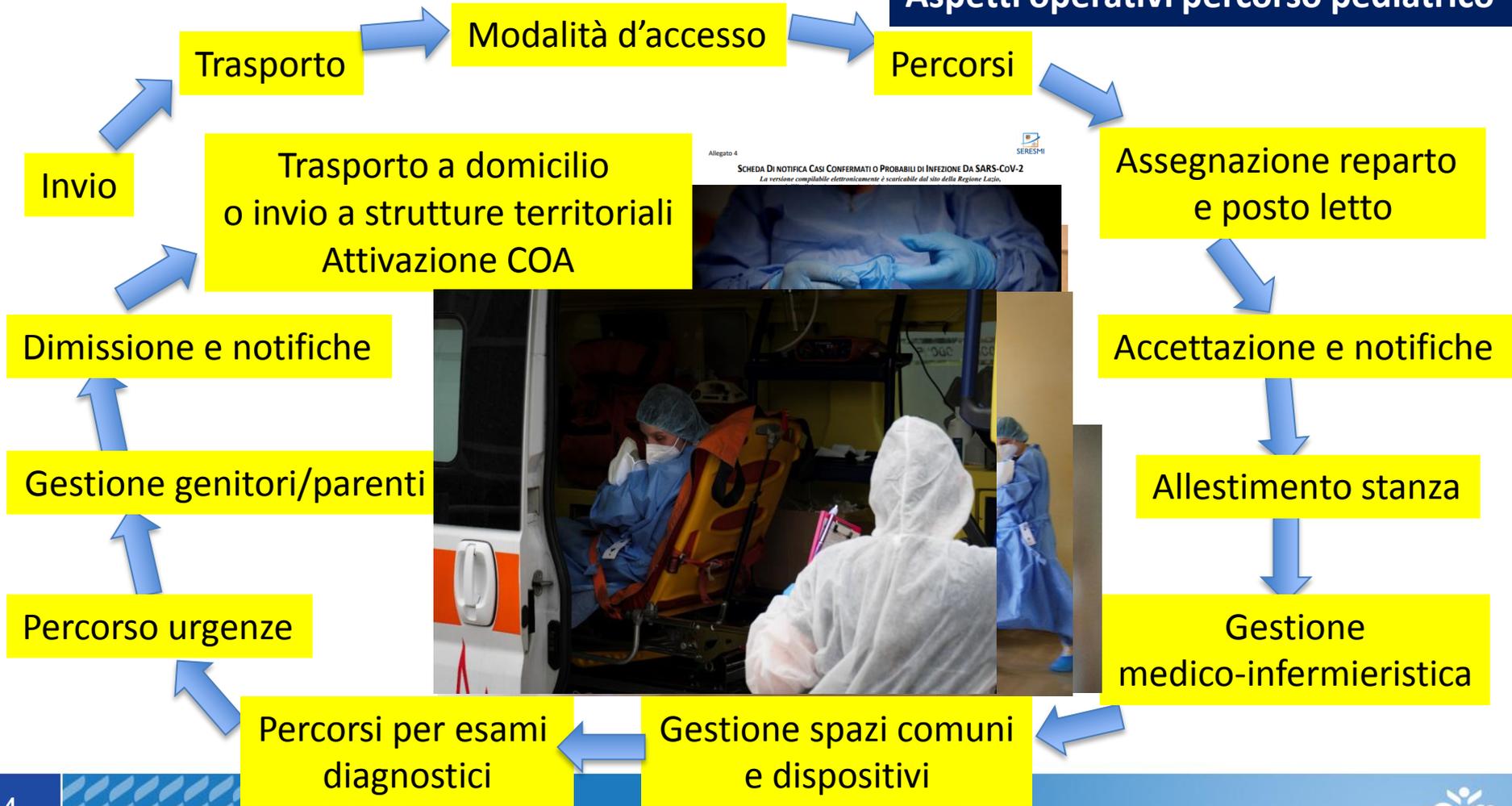
Centro COVID Ospedale Pediatrico Bambino Gesù



16/03 Apertura del reparto COVID



Aspetti operativi percorso pediatrico





Ministero della Salute



REGIONE LAZIO



REGIONE LAZIO

FASE VIII dell'EMERGENZA COVID-19

RIDEFINIZIONE DELLA RETE OSPEDALIERA REGIONALE

? pl ordinari; ? pl TI

Da allora..... ad oggi (18/09)

1° admission 16/03/2020

Total diagnosis **678** (M 367/ F 311 = 1.18/1)

1.23 COVID/die

tot 771 admission

Mean age 6,26 aa, median age 3,7



Età: 466/678 (69%) < 10 anni

Deaths in family or contacts: 14 (13 cases)

Il numero di pazienti ricoverati dal 1 settembre 2020 a fine ottobre è stato superiore al numero di pazienti ricoverati da inizio lockdown a fine estate

I pazienti vengono dimessi molto prima e pertanto spesso guariti clinicamente ma ancora positivi

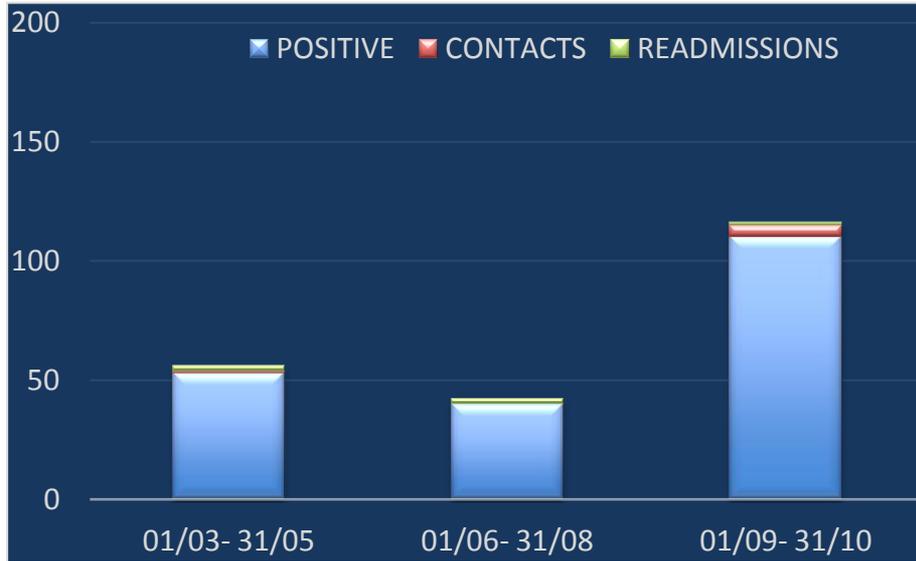
AGE	TOTAL
NEWBORNS	48
< 3 MO	87
3M - 1YR	81
1-3 YRS	108
3-6 YRS	67
6-10 YRS	75
10-14 YRS	88
>14 YRS	124
TOT	678

PERIODO	TOT PZ/RIC	Età MEDIA	Età MEDIANA	DEG MEDIA GG	DEG MEDIANA GG	DIM NEG (N, %)
01/03-05	53/56	7.56	7.02	10.2	7	31 (55.4%)
01/06-08	40/42	4.91	2.22	6.7	4	11 (26.2%)
01/09-10	110/116	4.78	1.38	5.6	4	23 (19.8%)
01/11-11	38/61	5.47	1.53	5.02	4	9 (44.7%)
01/12-12	48/56	6	5	6.2	4	25 (44.6%)
01/01-01	57/63	7.95	8.36	6.1	4	19 (34.5%)
01/02-02	35/49	6.33	4.55	5.74	4	11 (31.4%)
01/03-03	64/72	8,09	8,07	5,55	3,5	15 (23,4%)
01/04-04	61/71	6,04	3,53	3,5	3	19 (32,2%)
01/05-05	33/37	5,59	3,59	3,94	3	16 (48,5%)
01/06-30/06	19/26	6,6	3,25	6,05	6	7 (36,8%)
01/07-07	33/40	6,66	3,91	5	3	14 (42,4%)
01/08-08	48/58	5,6	2,58	4,04	3	11 (22,9%)
01/09-18/09	19/24	6,75	4,41	3,47	3	4 (23,5%)

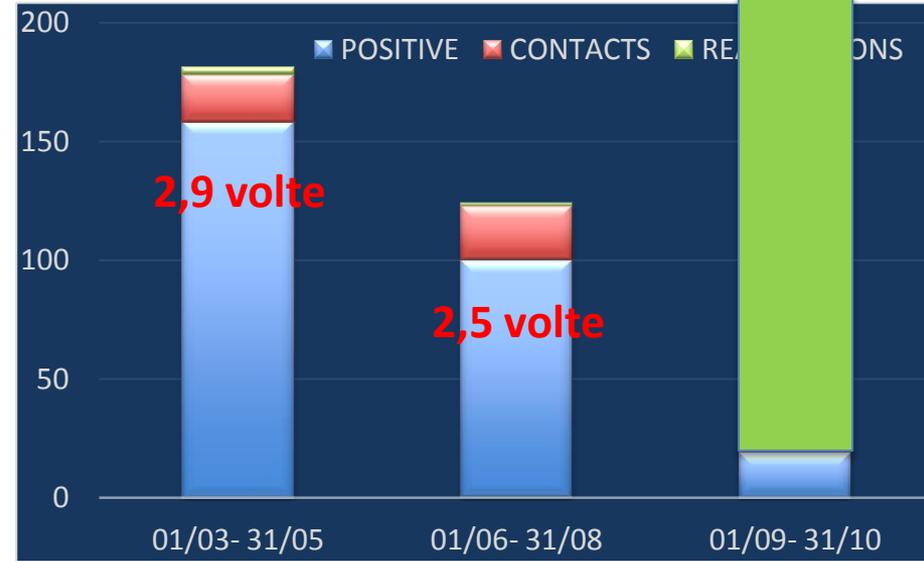
Dal novembre ad oggi il numero medio di bambini ricoverati è stato di circa 40 al mese con una degenza media che è andata ulteriormente riducendosi



2020

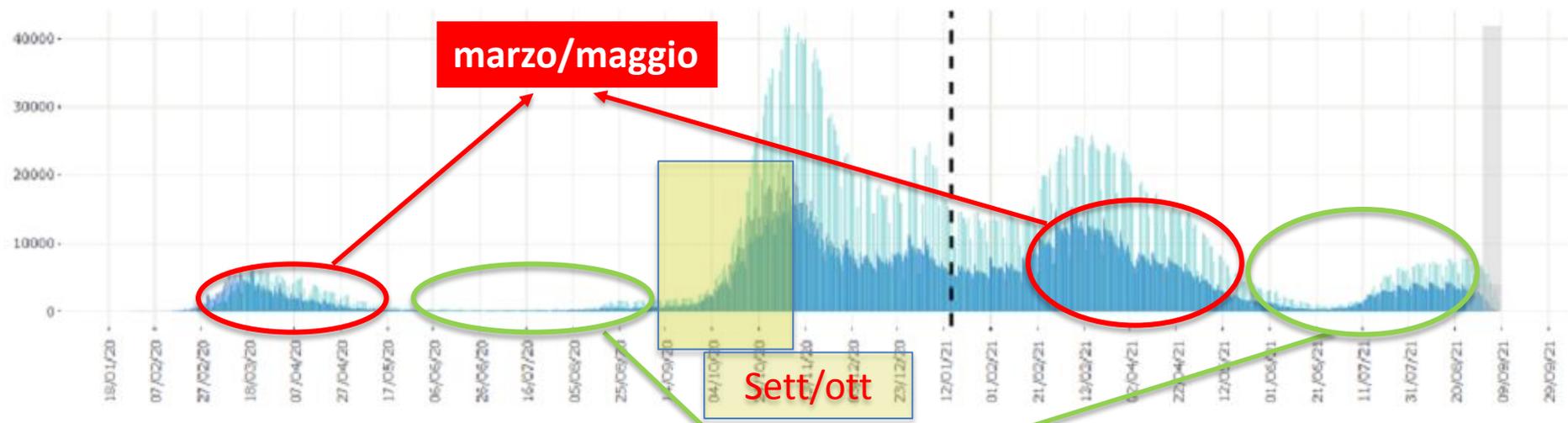


2021



Curva epidemica dei casi di COVID-19 segnalati in Italia per data di prelievo o diagnosi (verde) e per data di inizio dei sintomi (blu)
Nota: il numero dei casi riportato negli ultimi giorni (riquadri grigi) deve essere considerato provvisorio sia per possibili ritardi di segnalazione che di diagnosi.

■ Data inizio sintomi (2.536.814) ■ Data inizio sintomi (casi sintomatici**) (2.264.800) ■ Date prelievo/diagnosi (4.579.154)



marzo/maggio

Sett/ott

giugno/agosto



Sorveglianza Integrata COVID-19 in Italia

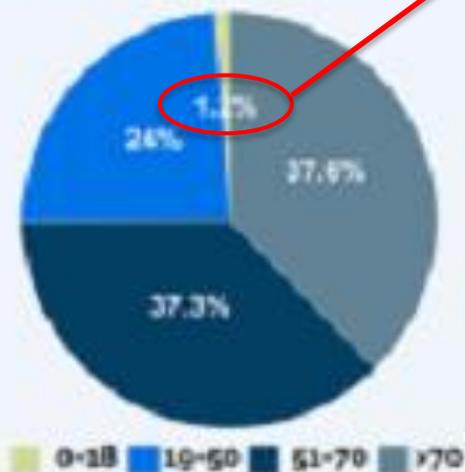
Ordinanza 540 del 17/02/2020

AGGIORNAMENTO 15 marzo 2020

22.512 casi di COVID-19*

2.026 operatori sanitari

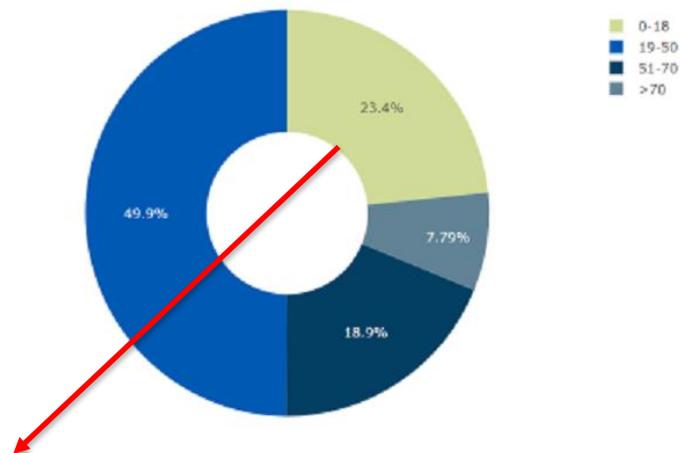
1.625 decessi



Età mediana 64 anni

Marzo 2020: 1,1 % < 18 anni

Proportione (%) di casi di COVID-19 segnalati in Italia negli ultimi 30 giorni per classe di età (dato disponibile per 167.204 casi)



Ultimi 30 giorni (settembre 2021): 23,4 % < 18 anni

01/09-31/10



■ <6AA ■ >6AA

01/06-31/08



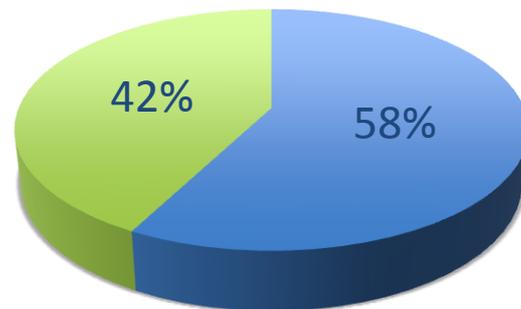
■ <6AA ■ >6AA

16/03-31/05



■ <6AA ■ >6AA

TOTALE



■ <6AA ■ >6AA

01/11-30/11



■ <6AA ■ >6AA

sept-21



■ <6AA ■ >6AA

ago-21



■ <6AA ■ >6AA

01/12-31/12



■ <6AA ■ >6AA

gen-21



■ <6AA ■ >6AA

feb-21



■ <6AA ■ >6AA

mar-21



■ <6AA ■ >6AA

apr-21



■ <6AA ■ >6AA

mag-21



■ <6AA ■ >6AA

giu-21



■ <6AA ■ >6AA

lug-21

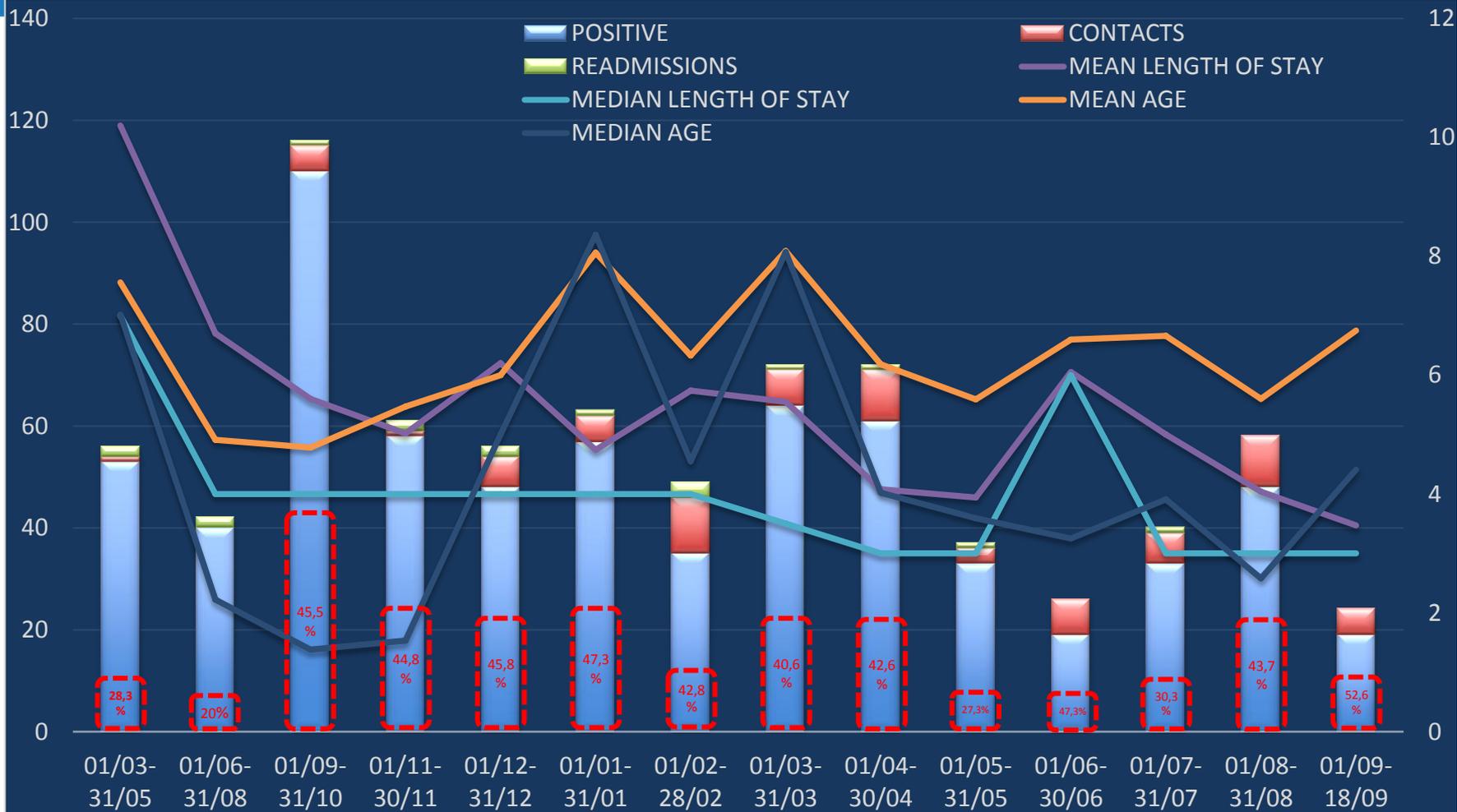


■ <6AA ■ >6AA



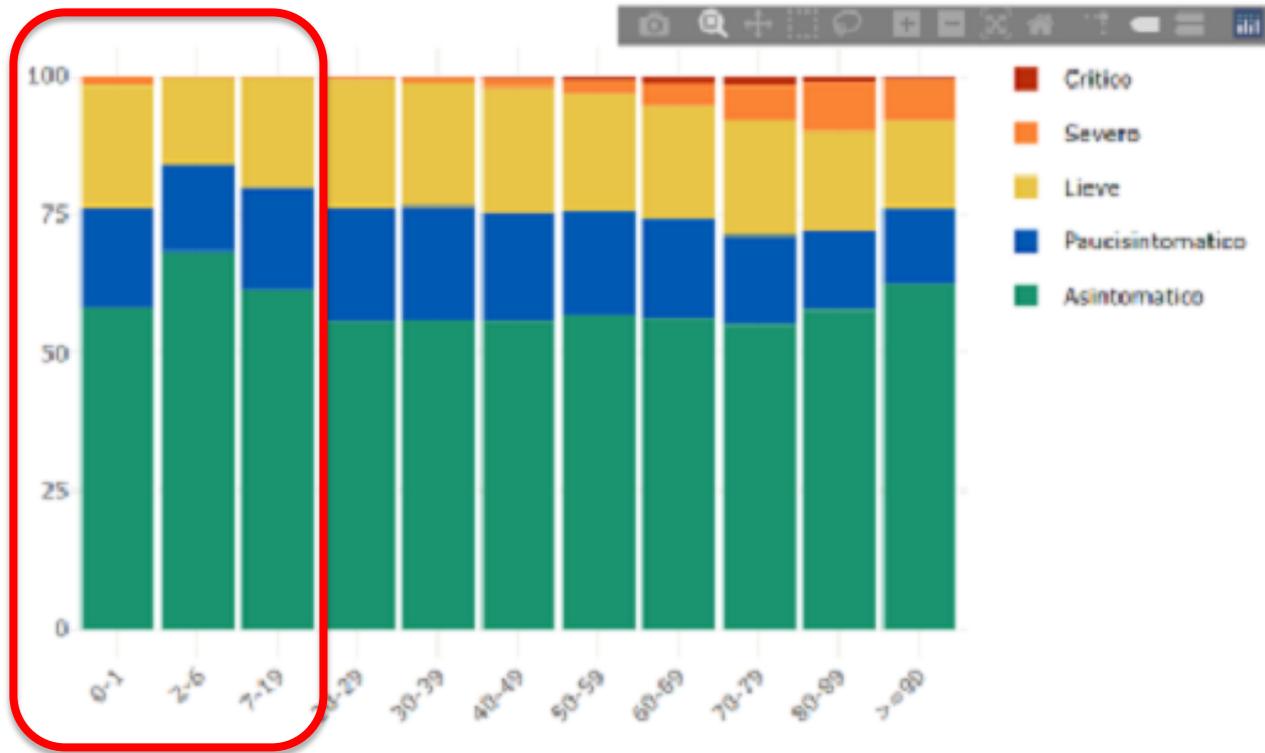
AGE	01/03-31/05	01/06-31/08	01/09-31/10	01/11-30/11	01/12-31/12	01/01-31/01	01/02-28/02	01/03-31/03	01/04-30/04	01/05-31/05	01/06-30/06	01/07-31/07	01/08-31/08	01/09-18/09	TOTAL
NEWBORNS	5	1	8	8	3	3	2	5	3	2	2	2	4	0	48
< 3 MO	1	2	24	13	6	4	5	8	9	1	0	5	6	3	87
3M –1YR	5	10	17	6	6	5	4	2	6	6	4	3	6	1	81
1-3 YRS	7	10	21	7	6	8	5	6	10	6	3	6	9	4	108
3-6 YRS	4	3	5	2	8	6	4	8	5	7	2	2	7	4	67
6-10 YRS	12	7	7	5	4	7	4	6	9	2	2	5	4	1	75
10-14 YRS	9	3	14	7	6	12	4	12	11	3	2	2	2	1	88
>14 YRS	10	4	14	10	9	12	7	17	8	6	4	8	10	5	124
TOT	53	40	110	58	48	57	35	64	61	33	19	33	48	19	678

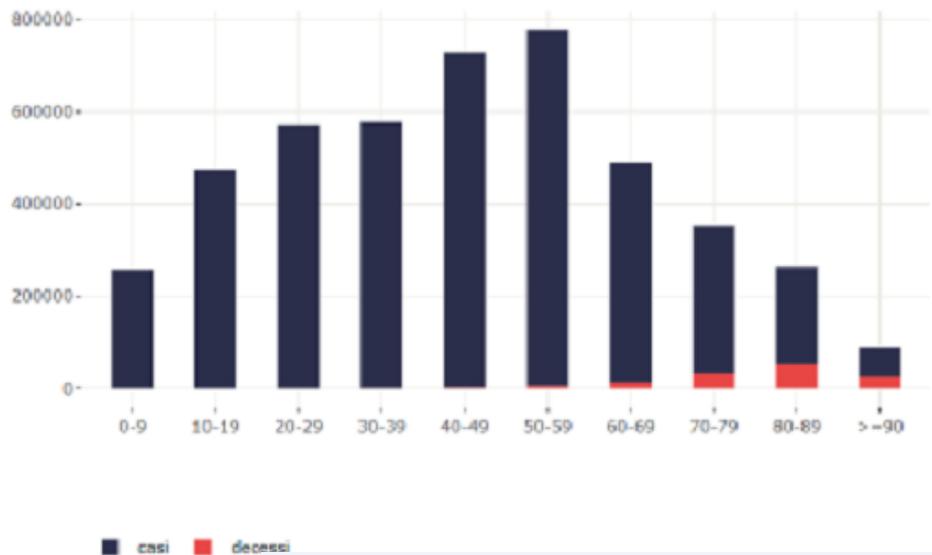




SITUAZIONE IN ITALIA (FONTE: EPICENTRO.ISS.IT)

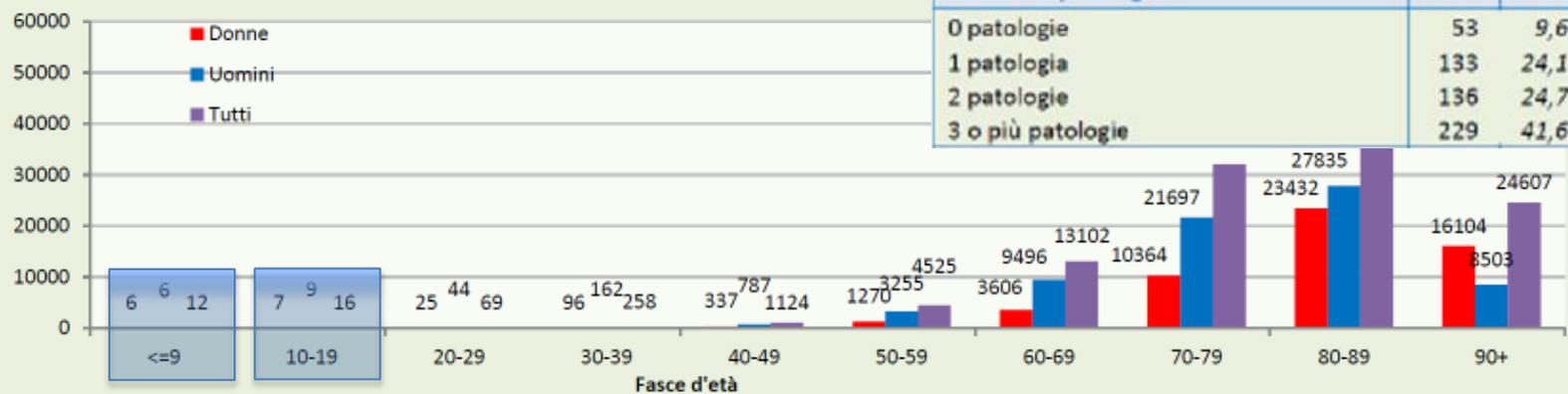
Proporzione (%) di casi di COVID-19 segnalati in Italia per stato clinico attuale e classe di età (dato disponibile per 241.049 casi)

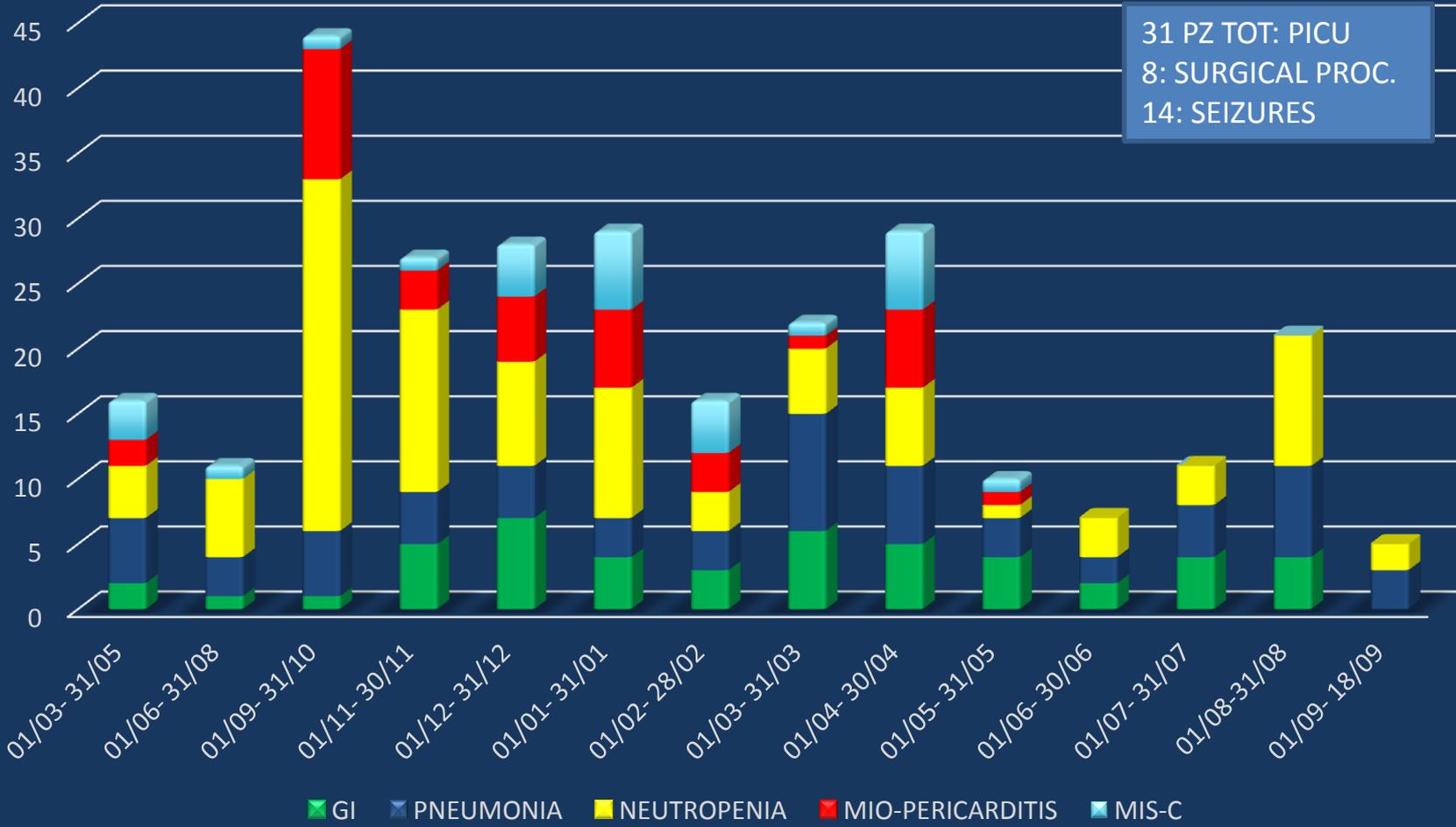




Fasce di età	16-59 (n=551)	
	N.	%
Patologie preesistenti		
Cardiopatia ischemica	36	6,5
Fibrillazione atriale	13	2,4
Scenpenso cardiaco	26	4,7
Ictus	17	3,1
Ipertensione arteriosa	207	37,6
Diabete mellito-Tipo 2	135	24,5
Demenza	15	2,7
BPCO	41	7,4
Cancro attivo ultimi 5 anni	94	17,1
Epatopatia cronica	46	8,3
Dialisi	22	4,0
HIV	11	2,0
Malattie autoimmuni	40	7,3
Obesità	169	30,7
Numero di patologie	N.	%
0 patologie	53	9,6
1 patologia	133	24,1
2 patologie	136	24,7
3 o più patologie	229	41,6

Figura 2. Numero di decessi per fascia di età





REGIONE LAZIO



Direzione Regionale: SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIO SANITARIA

Ordinanza del Presidente (con Firma Digitale)

Z00065 05/11/2020
N. del Proposta n. 17114 del 05/11/2020

Oggetto:

Ordinanza ai sensi dell'articolo 32, comma 3 della legge 23 dicembre 1978, n. 833 in materia di igiene e sanità pubblica. Ulteriori misure per la prevenzione e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19.

Estensore

MADDALONI PAMELA
firma elettronica

Responsabile del Procedimento

SPIGA GIUSEPPE
firma elettronica

Il Dirigente d'Area

G. SPIGA
firma digitale

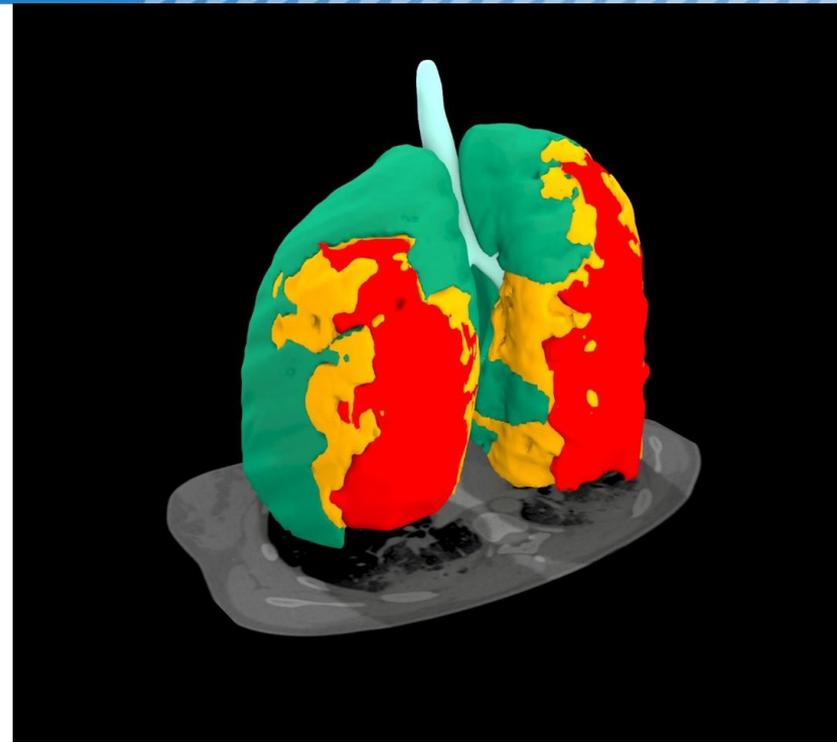
Il Direttore Regionale

R. BOTTI
firma digitale

Box 1. Classificazione della gravità delle manifestazioni cliniche da COVID-19 dell'OMS ¹		
Classificazione di gravità	Principali manifestazioni cliniche	Descrizione
Malattia lieve	-	Pazienti sintomatici che soddisfano i criteri di caso COVID-19 senza evidenza di polmonite virale o ipossia.
Malattia moderata	polmonite	Adolescenti o adulti con segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea, respirazione veloce) ma nessun segno di polmonite grave, che include SpO ₂ ≥90% in aria ambiente. Bambino con segni clinici di polmonite non severa (tosse o difficoltà respiratoria + tachipnea e/o dispnea) e nessun segno di polmonite severa. Tachipnea (in respiri/min): <2 mesi: ≥ 60; 2-11 mesi: ≥50; 1-5 anni: ≥40. Benché la diagnosi può essere posta solo sulla base del quadro clinico, le indagini radiologiche (radiografia, TAC, ecografia) possono aiutare nella diagnosi e identificare o escludere complicanze polmonari.
Malattia severa	Polmonite severa	Adolescente o adulto con segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea, tachipnea) più uno dei seguenti fattori: frequenza respiratoria > 30 respiri/min; grave difficoltà respiratoria o SpO ₂ <90% in aria ambiente Bambino con segni clinici di polmonite (tosse o difficoltà respiratoria) + almeno uno dei seguenti: - cianosi centrale o SpO ₂ <90%; grave difficoltà respiratoria (es. tachipnea, grunting, rientramenti toracici); segni generali di gravità: difficoltà a bere o all'allattamento, letargia o stato di incoscienza o convulsioni. - tachipnea (in respiri/min): <2 mesi: ≥ 60; 2-11 mesi: ≥50; 1-5 anni: ≥40 Benché la diagnosi può essere posta solo sulla base del quadro clinico, le indagini radiologiche (radiografia, TAC, ecografia) possono aiutare nella diagnosi e identificare o escludere complicanze polmonari.
Stato critico di malattia	Sindrome da distress respiratorio acuto (ABMPO)	Esordio: entro 1 settimana da un evento clinico noto (es. polmonite) o di nuova insorgenza o peggioramento dei sintomi respiratori. Radiologia del polmone: radiografia, TAC o ecografia polmonare: opacità bilaterale, non completamente spiegata dal sovraccarico di volume, collasso lobare o polmonare, o noduli. Origine degli infiltrati polmonari: insufficienza respiratoria non completamente spiegata da insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi. Necessità di una valutazione spiegata (es. ecocardiografia) per escludere la causa idrostatica di infiltrazioni/ edema, se fattore di rischio non presente. Riduzione dell'ossigenazione negli adulti: - ABMPO lieve: 200 mmHg < PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 300 mmHg (con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH ₂ O). - ABMPO moderata: 100 mmHg < PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 200 mmHg (con PEEP ≥ 5 cmH ₂ O). - ABMPO severa: PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 100 mmHg (con PEEP ≥ 5 cmH ₂ O). Riduzione dell'ossigenazione nei bambini: OI e OSI. Usare OI quando disponibile. Se PaO ₂ non disponibile, modulare la FIO ₂ per mantenere SpO ₂ ≥ 97% per calcolare OSI o il rapporto SpO ₂ /FIO ₂ : - Pressione positiva bifasica (NIV o CPAP) ≥ 5 cm H ₂ O tramite maschera facciale: PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 300 mmHg o SpO ₂ /FIO ₂ ≤ 264. - ABMPO lieve (ventilazione invasiva): 4 ≤ OI < 8 o 5 ≤ OSI < 7.5. - ABMPO moderato (ventilazione invasiva): 8 ≤ OI < 16 o 7.5 ≤ OSI < 12.3. - ABMPO gravi (ventilazione invasiva): OI ≥ 16 o OSI ≥ 12.3.
Stato critico di malattia	Sepsi	Adulti: disfunzione d'organo acuta con pericolo di vita causata da una disregolazione della risposta dell'ospite a una sospetta o comprovata infezione. Segni di disfunzione d'organo includono: alterazione dello stato mentale, respirazione difficoltosa o tachipnea, ridotta saturazione di ossigeno, riduzione della diuresi, aumento della frequenza cardiaca, polso debole, estremità fredde o bassa pressione sanguigna, macchie cutanee, evidenza di coagulopatia da esami di laboratorio, trombocitopenia, acidosi, aumento del lattato o iperbilirubinemia. Bambini: sospetta o dimostrata infezione e ≥ 2 criteri della sindrome da risposta infiammatoria (SIRS) sistemica età correlata, di cui uno deve essere alterazione della temperatura o del numero di globuli bianchi.
	Shock settico	Adulti: ipotensione persistente nonostante il ripristino del volume sanguigno, che richiede vasopressori per mantenere MAP ≥ 65 mmHg e livello di lattato sierico > 2 mmol/L. Bambini: qualsiasi grado di ipotensione (SBP < 5 ^a centile o > 2 SD sotto il limite di norma per età) o due o tre dei seguenti criteri: alterazione dello stato mentale; bradicardia o tachicardia (HR < 90 bpm o > 160 bpm nei neonati e frequenza cardiaca < 70 bpm o > 150 bpm nei bambini); aumento del riempimento capillare (> 2 sec) o polso debole; tachipnea; cute marmorata o fredda o con petecchie o rash purpurico; elevati livelli di lattato; riduzione della diuresi; inertermia o inotermia.



Età (anni)	N° PZ	Manifestazioni cliniche					
		NO COMPL	COMPL MINORI	GI	POLM	MIS-C	MIO-PERICARD
0-1	216	126	80	1	5	2	6
2-6	175	115	30	8	14	6	6
7-10	75	49	7	12	6	6	6
11-14	88	45	11	14	10	12	16
>14	124	67	13	14	26	3	5



Le manifestazioni cliniche maggiori presentate dagli adolescenti sono circa **100** contro le **78** presentate in tutte le restanti età

PERIODO	MISC/P AZ
01/03-31/05	3/53
01/06-31/08	1/40
01/09-31/10	1/110
01/11-30/11	1/58
01/12-31/12	4/48
01/01-31/01	6/57
01/02-28/02	4/35
01/03-31/03	2/64
01/04-30/04	6/61
01/05-31/05	1/33



COVID-19

1 May 2020 (PIMS)

Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19

Most children are asymptomatic or exhibit mild symptoms from COVID-19 infection. However, in the last two months a small number of children have been identified who develop a significant systemic inflammatory response. All children have been diagnosed and managed appropriately along standard referral pathways. Affected children may require paediatric intensive care and input from paediatric infectious diseases, cardiology, and rheumatology.

Comment > Pediatrics. 2020 Aug;146(2):e20201711. doi: 10.1542/peds.2020-1711. Epub 2020 May 21.

SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children

Francesco Licciardi^{1,2}, Giulia Puccoli³, Marco Denina^{1,2}, Emilia Parodi^{1,2}, Manuela Taglietto², Sergio Rosati⁴, Davide Montin^{1,2}
 Affiliations + expand
 PMID: 32439816 DOI: 10.1542/peds.2020-1711

May 2020 (SCiKH)

Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19

Scientific brief
 15 May 2020

An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study



Lucio Verdoni, Angelo Mazza, Annalisa Gervasoni, Laura Martelli, Maurizio Ruggeri, Matteo Ciuffreda, Ezio Bonanomi, Lorenzo D'Antiga

Summary
Background The Bergamo province, which is extensively affected by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic, is a natural observatory of virus manifestations in the general population. In the past month we recorded an outbreak of Kawasaki disease; we aimed to evaluate incidence and features of patients with Kawasaki-like disease diagnosed during the SARS-CoV-2 epidemic.

Lancet 2020; 395: 1771-78
 May 13, 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)

www.thelancet.com Vol 395 June 6, 2020



A-Z Index
 Search
 Advanced Search

Emergency Preparedness and Response

Resources for Emergency Health Professionals > Health Alert Network (HAN) > HAN Archive > 2020

Health Alert Network (HAN)

HAN Jurisdictions

HAN Message Types

Sign Up for HAN Updates

HAN Archive

- 2021 +
- 2020 - Distributed via the CDC Health Alert Network May 14, 2020, 4:45 PM ET

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

HAN HEALTH ALERT NETWORK

This is an official CDC HEALTH ADVISORY



Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children

Risk assessment
 15 May 2020



Why
review

Cell Reports

Reza S

Received
© Child

Virological and immunological features of SARS-CoV-2-infected children who develop neutralizing antibodies



The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility?

Published Online
May 6, 2020

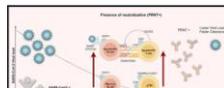
Humanity has repeatedly faced epidemics of known and novel pathogens and the immune system has

Article

death. Children can also be infected by SARS-CoV-2, but most paediatric cases with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection are mild; severe COVID-19 disease in children is rare.¹

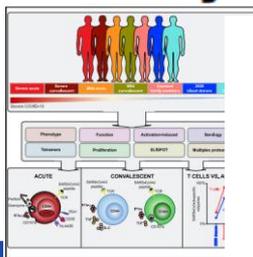
Children are more vulnerable to other infections; thus, the important question arises—why are children less susceptible to COVID-19 disease compared with adults? So far, there is no evidence of a lower degree of expression or function of the SARS-CoV-2 receptor (namely ACE2) in

[asc Health](#). 2020 Jun; 4(6): 414–416.



Cell

Robust T Cell Immunity in Convalescent with Asymptomatic or Mild COVID-19



Science

PERSPE

Cite as: M. D. Snape, R. M. Viner, et al. [10.1126/science.abd6165](#)

COVID-19 in children and young people

By Matthew D. Snape¹ and Russell M. Viner²

¹at Ormond Street Institute for Child Health, Univers

Clinical and Translational Report

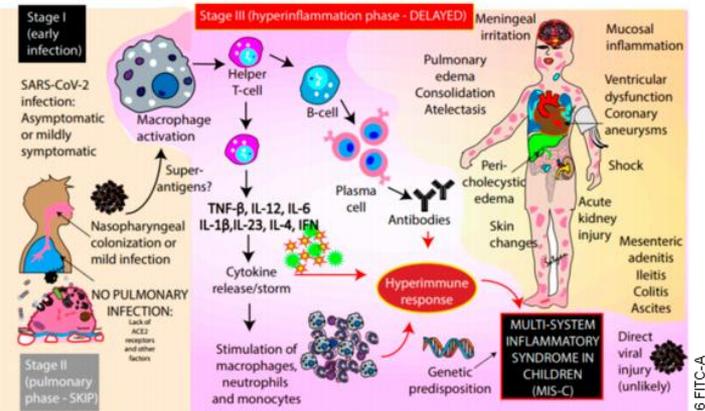
Cell Host & Microbe

Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure

d by precautions



Un nesso causale tra l'infezione da SARS-CoV-2 e MIS-C non è ancora chiaramente stabilito



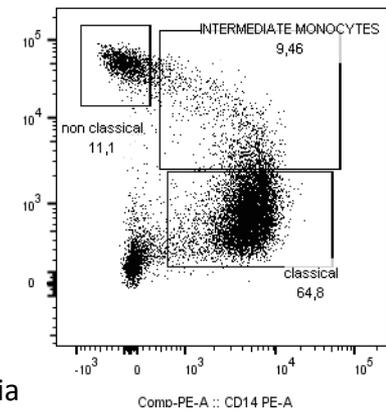
Children 2020, 7, 69; doi:10.3390/children7070069

↑ fase 1
infezione precoce
 asintomatica

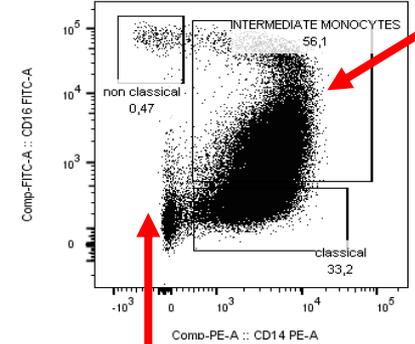
↑ fase 2
Polmonare
 sintomatologia lieve
 attivazione macrofagi
 e stimolazione T helper

↑ fase 3
Risposta iperimmune
 disregolazione immunitaria
 attivazione B-cell, plasmacellule e macrofagi
 produzione di citochine

Controllo adulto COVID Asint/Mild



Aumento dei monociti infiammatori



Riduzione dei monociti non classici



The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19

Camila Rosat Consiglio¹, Nicola Cotugno², Fabian Sardh³, Christian Pou¹, Donato Amodio², Lucie Rodriguez¹, Ziyang Tan¹, Sonia Zicari⁴, Alessandra Ruggiero⁴, Giuseppe Rubens Pascucci⁴, Veronica Santilli⁵, Tessa Campbell⁶, Yenan Bryceson⁶, Daniel Eriksson⁷, Jun Wang¹, Alessandra Marchesi⁸, Tadepally Lakshminanth¹, Andrea Campana⁸, Alberto Villani⁸, Paolo Rossi⁹, CACTUS Study Team; Nils Landegren¹⁰, Paolo Palma¹¹, Petter Brodin¹²

Individuazione nei pazienti affetti da Covid che sviluppano Mis-C della presenza di **auto-anticorpi diretti contro particolari porzioni di tessuto cardiaco** (endoglina e Rpbj). Questi auto-anticorpi possono determinare il danno vascolare e cardiaco tipico della Mis-C. **Possibile vaculite ad eziologia autoimmune**

Meccanismo autoimmune?

ScienceImmunology

RESEARCH ARTICLES

Cite as: L. A. Vella et al., *Sci. Immunol.* 10.1126/sciimmunol.abf7570 (2021).

CORONAVIRUS

Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19

Laura A. Vella^{#1,2}, Josephine R. Giles^{#2,3,4}, Amy E. Baxter^{#2,3}, Derek A. Oldridge^{#2,5,6}, Caroline Diorio^{7,8}, Leticia Kuri-Cervantes^{2,9}, Cécile Alanio^{2,3,4}, M. Betina Pampena^{2,9}, Jennifer E. Wu^{2,3,4}, Zeyu Chen^{2,5}, Yinghui Jane Huang^{2,3}, Elizabeth M. Anderson^{2,9}, Sigrid Gouma^{2,9}, Kevin O. Mc Nerney^{7,8}, Julie Chase^{7,10}, Chakkapong Burudpakdee⁷, Jessica H. Lee⁷, Sokratis A. Apostolidis^{2,11}, Alexander C. Huang^{2,12}, Divij Mathew^{2,3}, Oliva Kuthuru^{2,3}, Eileen C. Goodwin^{2,9}, Madison E. Weirick^{2,9}, Marcus J. Bolton^{2,9}, Claudia P. Arevalo^{2,9}, Andre Ramos^{2,3}, CJ Jasen¹³, Peyton E Conrey¹³, Samir Sayed¹³, Heather M. Giannini¹⁴, Kurt D'Andrea¹⁵, The UPenn COVID Processing Unit†, Nuala J. Meyer¹⁴, Edward M. Behrens^{2,7,10}, Hamid Bassiri^{11,2,7}, Scott E. Hensley^{2,9}, Sarah E. Henrickson^{2,7,9,13}, David T. Teachey^{7,8}, Michael R. Betts^{2,9}, E. John Wherry^{#2,3,4}

Una caratteristica distintiva dei **pazienti MIS-C la presenza di linfociti T CX3CR1 + CD8 +** deputati al pattugliamento del sistema vascolare che legandosi al CX3CL1 ligando espresso sulle **cellule endoteliali** potrebbero determinare il danno vascolare citotossico



Persistenza del virus nell'organismo?

nature
immunology

LETTERS

<https://doi.org/10.1038/s41590-020-00826-9>

Check for updates

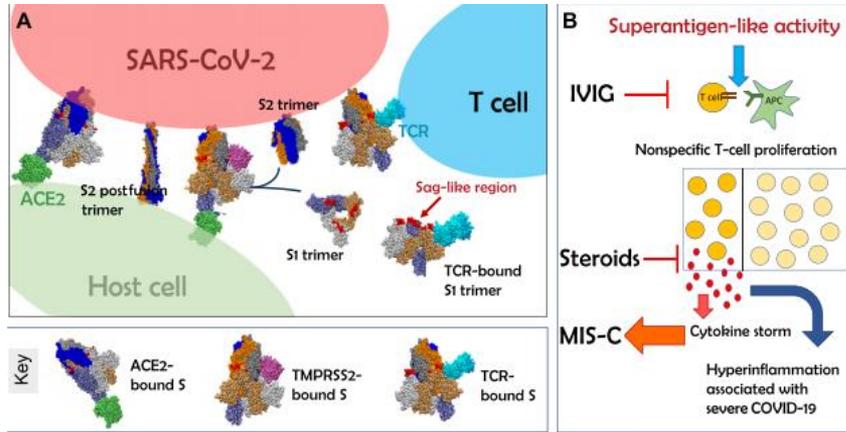
Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum

Stuart P. Weisberg^{1,4}, Thomas J. Connors^{2,14}, Yun Zhu^{2,3}, Matthew R. Baldwin⁴, Wen-Hsuan Lin¹, Sandeep Wontakal¹, Peter A. Szabo⁵, Steven B. Wells⁶, Pranay Dogra⁷, Joshua Gray⁷, Emma Idzikowski², Debora Stelitano^{2,3,7}, Francesca T. Bovier^{2,3,7}, Julia Davis-Porada⁸, Rei Matsumoto^{5,9}, Maya Meimei Li Poon⁵, Michael Chait^{1,5}, Cyrille Mathieu¹⁰, Branka Horvat¹⁰, Didier Decimo¹⁰, Krystalyn E. Hudson¹, Flavia Dei Zotti¹, Zachary C. Bitan¹, Francesca La Carpia¹, Stephen A. Ferrara¹¹, Emily Mace¹², Joshua Milner², Anne Moscona^{2,3,12,13}, Eldad Hod¹, Matteo Porotto^{2,3,7,15} and Donna L. Farber^{5,9,12,15}

I bambini con e senza MIS-C producono una ridotta gamma di anticorpi specifici anti-SARS-CoV-2, prevalentemente anticorpi IgG contro la proteina S (non contro la proteina N) e rispetto agli adulti hanno una **ridotta attività neutralizzante**

La presenza di anticorpi anti-S con ridotta attività neutralizzante potrebbe favorire **la persistenza del virus in determinati siti**, determinando un'attivazione continua della risposta immunitaria favorente la MIS-C





COVID-19

COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A novel disease that mimics toxic shock syndrome—the superantigen hypothesis

Check for updates

Magali Noval Rivas, PhD,^{a,b} Rebecca A. Porritt, PhD,^a Mary Hongying Cheng, PhD,^c Ivet Bahar, PhD,^{c*} and Moshe Arditi, MD^{a,b,d*} Los Angeles, Calif; and Pittsburgh, Pa
J Allergy Clin Immunol 2021;147:57-9.

Ipotesi che MIS-C, così come la sindrome cardiovascolare acuta COVID-19 (ACovCS) degli adulti sia mediata dall'attività di un **SAG della proteina spike SARS-CoV-2** che può innescare un attivazione dei linfociti T con conseguente «tempesta» di citochine proinfiammatorie

Danno diretto del virus?

Received: 15 July 2020 | Revised: 5 August 2020 | Accepted: 18 August 2020
 DOI: 10.1111/tan.14047

BRIEF COMMUNICATION

HLA Immune Response Genetics WILEY

HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients

Antonio Novelli¹ | Marco Andreani² | Michela Biancolella^{3,4} | Laura Liberatoscioli⁴ | Chiara Passarelli¹ | Vito Luigi Colona⁴ | Paola Rogliani⁵ | Francesca Leonardis⁶ | Andrea Campana⁷ | Rita Carsetti⁸ | Massimo Andreoni^{9,10} | Sergio Bernardini¹¹ | Giuseppe Novelli^{11,12,13,14} | Franco Locatelli^{15,16}

E' stata trovata un'associazione significativa dei pazienti con infezione da COVID-19 e **HLA-DRB1 * 15: 01, -DQB1 * 06: 02 e -B * 27: 07.**

Può riflettere una maggiore suscettibilità alla malattia?

ORIGINAL ARTICLE: COVID 19

Pediatric Pulmonology. 2020;1-12.

WILEY

COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis

Jun Yasuhara MD¹ | Kae Watanabe MD² | Hisato Takagi MD, PhD³ | Naokata Sumitomo MD, PhD⁴ | Toshiki Kuno MD, PhD⁵

Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation

European Journal of Pediatrics (2021) 180:307–322

<https://doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6>

Trisha Radia^a, Nia Williams^a, Pankaj Agrawal^a,
Atul Gupta^{b,d,*}

REVIEW



Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach

Francesca Sperotto^{1,2,3} • Kevin G. Friedman^{1,2} • Mary Beth F. Son^{2,4} • Christina J. VanderPluym^{1,2} • Jane W. Newburger^{1,2} • Audrey Dionne^{1,2}

Diagnosing SARS-CoV-2 Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C):

Focus on the Gastrointestinal Tract and the Myocardium

Anne H. Rowley, MD

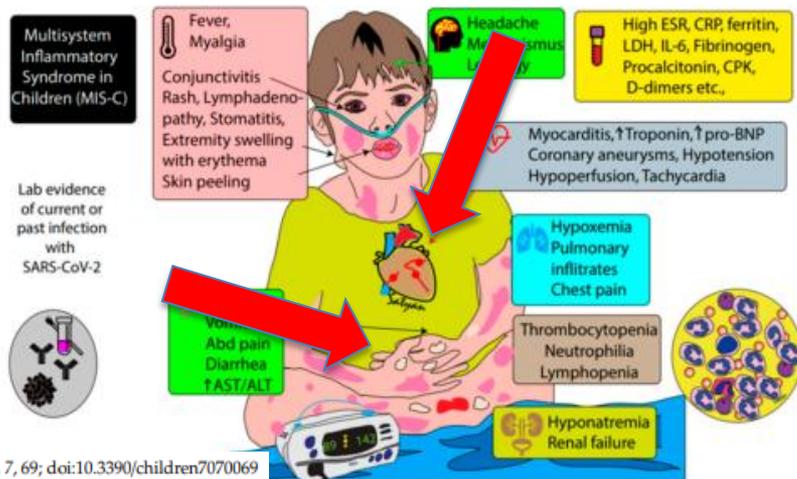
Northwestern University Feinberg School of Medicine

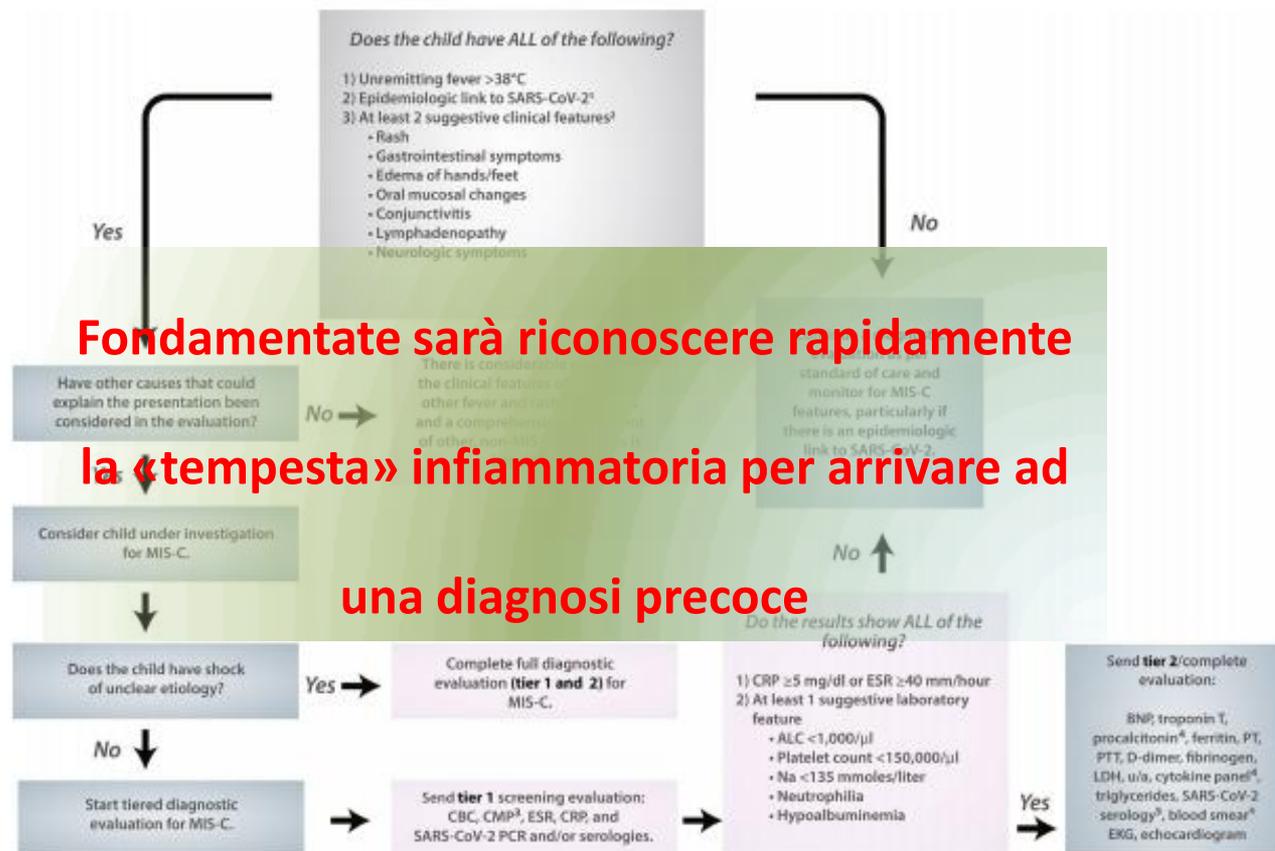
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago

Chicago, IL

Corresponding author:

Anne H. Rowley
Professor of Pediatrics and of Microbiology/Immunology
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
225 E Chicago Avenue, Box #20
Chicago, IL 60611
a-rowley@northwestern.edu





Fondamentate sarà riconoscere rapidamente la «tempesta» infiammatoria per arrivare ad una diagnosi precoce

- **Età: < 19 anni**
- **Febbre (>38°C) ≥24 ore**
- **Segni/sintomi d'interessamento multiorgano (≥ 2 organi coinvolti)**
- **Segni laboratoristici**
 ↑PCR, ↑VES, ↑PCT
 ↑ d-Dimero, ↑ ferritina
 Linfopenia, ↓PLT
 Iponatremia, ↓ albuminemia
 ↑ troponina; ↑NT BNP
- **Evidenza di precedente contatto con SARS-CoV2**
 Esposizione 4 w precedenti
 Positività PCR o test antigenico
 Sierologia positiva
- **Esclusione di altre cause microbiche**



- farmaci a potenziale attività antivirale contro SARS-CoV-2;
- farmaci ad attività profilattica/terapeutica contro manifestazioni trombotiche;
- farmaci in grado di modulare la risposta immunitaria;
- infusioni di plasma mirate a un trasferimento di anticorpi neutralizzanti il legame tra il nuovo coronavirus e il suo recettore espresso sulle cellule umane (ACE2).

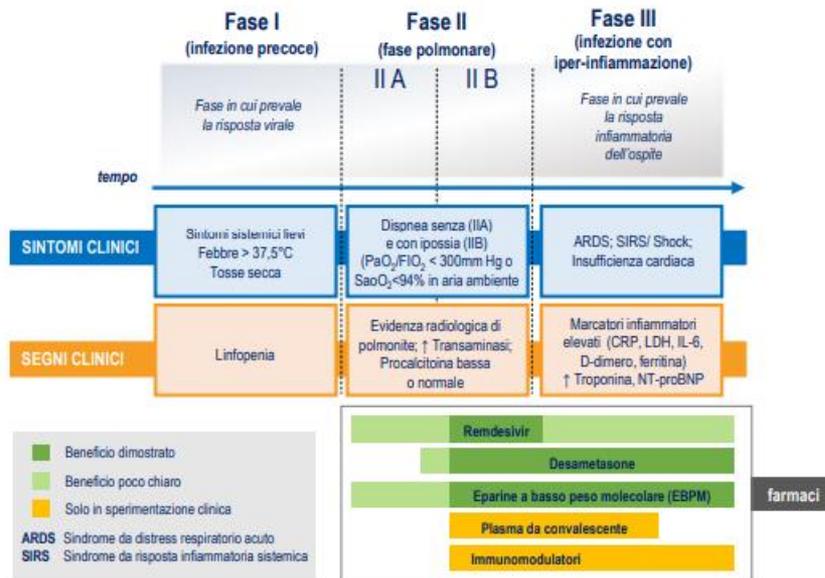


Figura 7. Terapie ritenute efficaci per stadio clinico della malattia COVID-19 - modificato da (66)

Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale

Approfondimento complementare ai documenti generali già resi pubblici su *preparedness*, pianificazione e contesti specifici

Raccomandazioni, supportate dall'evidence based medicine nel rispetto delle determinazioni assunte da AIFA

- Raccomandazione 1.** IDSA raccomanda di **NON utilizzare idrossiclorochina** (o classi equivalenti di farmaci, quali la cloroquina) nei pazienti con COVID-19 (raccomandazione forte, certezza delle evidenze moderata).
- Raccomandazione 2.** Nei pazienti ospedalizzati con COVID-19, IDSA raccomanda di **NON utilizzare l'associazione idrossiclorochina (o equivalenti) /azitromicina** (raccomandazione forte, certezza delle evidenze bassa).
- Raccomandazione 3.** Nei pazienti ospedalizzati con COVID-19, IDSA raccomanda l'associazione **lopinavir/ritonavir solo all'interno di un clinical trial** (gap nelle conoscenze ad oggi disponibili).
- Raccomandazione 4.** Nei pazienti ospedalizzati con malattia non severa da SARS-CoV-2 (pazienti con SpO₂ > 94% in aria ambiente che non necessitano di supplementazione di ossigeno), IDSA **NON raccomanda l'uso di glucocorticoidi** (raccomandazione condizionale, certezza delle evidenze bassa).
- Raccomandazione 5.** Nei pazienti ammessi in ospedale con COVID-19, IDSA **NON raccomanda l'utilizzo routinario di tocilizumab**, anticorpo monoclonale che inibisce l'Interleukina-6 (raccomandazione condizionale certezza delle evidenze bassa).
- Raccomandazione 6.** Nei pazienti ammessi in ospedale con COVID-19, IDSA **raccomanda l'uso di plasma di convalescente solo nel contesto di un clinical trial** (gap nelle conoscenze ad oggi disponibili).
- Raccomandazione 7.** Nei pazienti ospedalizzati con malattia severa da SARS-CoV-2 (definita come una SpO₂ ≤ 94% in aria ambiente, includendo pazienti in supplementazione di ossigeno e pazienti in ventilazione meccanica o in ECMO) IDSA **suggerisce l'utilizzo di remdesivir** senza altri trattamenti antivirali (raccomandazione condizionale, certezza delle evidenze moderata).
- Raccomandazione 8.** Nei pazienti con malattia severa da SARS-CoV-2 in supplementazione di ossigeno, ma non in ventilazione meccanica o ECMO, IDSA suggerisce un trattamento con il farmaco antivirale remdesivir in schedula da 5 giorni e non da 10 giorni (raccomandazione condizionale, certezza delle evidenze bassa). Si noti che nei pazienti in ventilazione meccanica o ECMO la durata del trattamento è di 10 giorni.
- Raccomandazione 9.** Nei pazienti ospedalizzati in condizioni critiche (paziente in ventilazione meccanica o in ECMO. Malattia in fase critica include le condizioni di marcata disfunzione d'organo secondaria a sepsi/shock settico. Nei pazienti COVID-19 la più comune forma d'insufficienza d'organo è rappresentata dall'insufficienza respiratoria dovuta ad ARDS), IDSA **raccomanda l'utilizzo di desametasone** (raccomandazione forte, certezza delle evidenze moderata).
- Raccomandazione 10.** Nei pazienti ospedalizzati con malattia severa ma non critica da SARS-CoV-2 (definita come una SpO₂ ≤ 94% in aria ambiente, includendo pazienti in supplementazione di ossigeno), IDSA raccomanda l'utilizzo del desametasone (raccomandazione forte, certezza delle evidenze moderata). Per quel che pertiene alle raccomandazioni 9 e 10, deve essere sottolineato che qualora il desametasone non fosse disponibile dovrebbe essere utilizzata una dose equivalente di un altro glucocorticoide. La dose raccomandata di desametasone è di 6 mg per via endovenosa o per via orale per 10 giorni (o fino alla dimissione) o una dose equivalente di un altro glucocorticoide qualora il desametasone non fosse disponibile. Esempi di dose equivalente/alternativa rispetto a 6 mg/die di desametasone sono: metilprednisolone 32 mg e prednisone 40 mg.
- Raccomandazione 11.** Nei pazienti ospedalizzati con malattia severa da SARS-CoV-2, IDSA **NON raccomanda l'uso di famotidina al di fuori di un clinical trial** (raccomandazione condizionale, certezza delle evidenze molto bassa).





Razionale
Il remdesivir è la prima replicazione di Sars-CoV-2 autorizzato in Europa dall'Agencia Eur per il coronavirus 2019-nCoV ad almeno 40 giorni.

Therapeutics and COVID-19

LIVING GUIDELINE
20 NOVEMBER 2020

World Health Organization

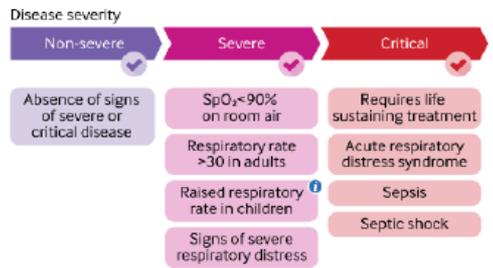
Table 2. Summary of trials and trial characteristics informing the remdesivir recommendation

Study	N	Country	Mean age (years)	Severity (as per WHO criteria)	% IMV (at baseline)	Treatments (dose and duration)	Outcomes
Biegel (ACTT-1)	1063	United States, Europe, Asia	58.9	Non-severe (11.3%) Severe* (88.7%)	44.1%	Remdesivir IV (100 mg/day for 10 days)	-Mortality -Adverse events -Time to clinical improvement
Spinner (SIMPLE MODERATE)*	596	United States, Europe, Asia	56-58	Non-severe (100%)	0%	Remdesivir IV (200 mg at day 1, then 100 mg for 4 days or 9 days)	-Mortality -Time to clinical improvement -Duration of hospitalization -Mechanical ventilation -Adverse events
Pan (SOLIDARITY)	5451	Worldwide	< 50 35% 50-70 47% > 70 18%	Non-severe (24%) Severe* (67%) Critical (9%)	8.9%	Remdesivir IV (200 mg at day 1, then 100 mg day 2-10)	-Mortality -Mechanical ventilation
Wang	237	China	65	Severe* (100%)	16.1%	Remdesivir IV (100 mg/day for 10 days)	-Mortality -Mechanical ventilation -Adverse events -Viral clearance -Duration of hospitalization -Duration of ventilation -Time to clinical improvement

Notes: IMV – invasive mechanical ventilation; IV – intravenous; N – number; NR (not reported); Sx – symptom. Severity criteria based on WHO definitions unless otherwise stated: * defined severe as SpO₂ < 94% on room air OR respiratory rate > 24 breaths /min; † defined severe as requiring oxygen support; ‡ defined severe as SpO₂ < 94% on room air *Only SIMPLE MODERATE was included in the analysis, as SIMPLE SEVERE (14) did not have a placebo/usual care arm.

Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:



Hospitalized patients with COVID-19, regardless of disease severity

Conditional recommendation

We suggest against administering remdesivir in addition to standard care.

Sebbene nel sottogruppo di soggetti in ossigenoterapia standard (bassi flussi) sia stata dimostrata da precedenti studi una riduzione del tempo di recupero e della mortalità, tale risultato non è stato confermato dallo studio Solidarity e dalla metanalisi dei quattro studi evidenziati, condotta dall'OMS.

Sulla base di tali evidenze l'OMS ha formulato una raccomandazione **NEGATIVA DEBOLE** sull'utilizzo di tale farmaco nell'intera popolazione dei pazienti con COVID-19 a prescindere dalla gravità

Al momento, in Italia, remdesivir può essere fornito esclusivamente nell'ambito dell'Emergency Support Instrument secondo le modalità operative riportate sul sito dell'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) (75).



Possono rivestire una grande efficacia in virtù della **selettività del meccanismo d'azione** e della potenziale **capacità di neutralizzare il virus legandosi alla proteina spike** ed impedendone pertanto la penetrazione nell'organismo

Si legano a diverse proteine (es. etesevimab) può

La prescrizione all'insorgenza de

POPOLAZIONE TARGET

soggetti di età >12 anni, positivi per SARS-CoV-2, ospedalizzati e non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia ad alti flussi per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza preferibilmente entro le 72 ore (e comunque da non oltre 10 giorni) e presenza di almeno uno dei fattori di rischio di seguito elencati:

Età 12-17 anni con:

- a. BMI \geq 85° percentile per età e genere
- b. Anemia falciforme
- c. Malattie cardiache congenite o acquisite
- d. Malattia del neurosviluppo
- e. Dipendenza da dispositivo tecnologico (p.es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, etc)
- f. Asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo

ivimab con

ibile rispetto

(EUA) della moderato in ARS-CoV-2 sono ad alto

monoclonali alizzati

enti adulti e

pediatrici di **età superiore a 12 anni** (che pesano almeno 40 kg), **ospedalizzati** per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2, **ad alto rischio di progressione verso una forma severa**



Al momento non esistono evidenze sufficienti a stabilire il **miglior approccio terapeutico al paziente con MIS-C**, la quale può presentare uno spettro clinico molto variabile per gravità, motivo per il quale al momento non esistono delle linee guida validate. Questo l'approccio terapeutico proposto dal **Gruppo di Studio Reumatologia della Società Italiana di Pediatria**

Metilprednisolone: 2mg/kg in due somministrazioni/die

oppure

Metilprednisolone: 30 mg/kg fino ad un massimo di 1g in bolo una volta al giorno per 1-3 giorni, seguito da Metilprednisolone/Prednisone secondo giudizio clinico

In caso di segni di coinvolgimento SNC utile considerare l'utilizzo di **Desametasone** (10mg/m2/die)

+

Immunoglobuline ev: 2 gr/kg in 12 h (rallentando la velocità di somministrazione o frazionandole in due dosi se deficit di pompa o alterazione de bilancio idroelettrolitico (ripetibile seconda dose)

+/-

Anakinra ev: 2 mg/kg dose (max 100 mg) x 4 volte al dì oppure in infusione continua (12 mg/kg die) per una dose massima giornaliera di 400 mg

TERAPIE COMPLEMENTARI

* data la verosimile natura post-infettiva della MIS-C è decorso un sufficiente lasso di tempo tra la fase viremica e la necessità di intraprendere terapia immunomodulante. Tuttavia, data la non facile distinzione, in alcuni casi, tra MIS-C e forma **iperinfiammatoria** è raccomandabile **iniziare la terapia immunomodulante dopo almeno 7 giorni dall'inizio dei sintomi d'infezione**, per evitare eventuali interazioni con l'eliminazione del virus stesso

✓ copertura **antibiotica** ad ampio spettro in attesa del risultato delle emocolture.

Data l'impossibilità al momento di stabilire il reale rischio di pazienti MIS-C di sviluppare aneurismi delle coronarie si consiglia di intraprendere terapia con

✓ **ASA 5 mg/kg/die** in unica somministrazione per **qs** per almeno 6-8 settimane

✓ **Inibitore di pompa protonica**

✓ **Profilassi/terapia antitrombotica**

Sebbene non vi sia alcuna evidenza per l'età pediatrica, è noto che i pazienti adulti con COVID-19 presentano alto rischio di complicanze tromboemboliche. Data l'intensità della risposta infiammatoria in corso di MIS-C questo rischio potrebbe essere incrementato anche nei bambini. Appare pertanto ragionevole applicare in tutti i bambini con MIS-C¹³

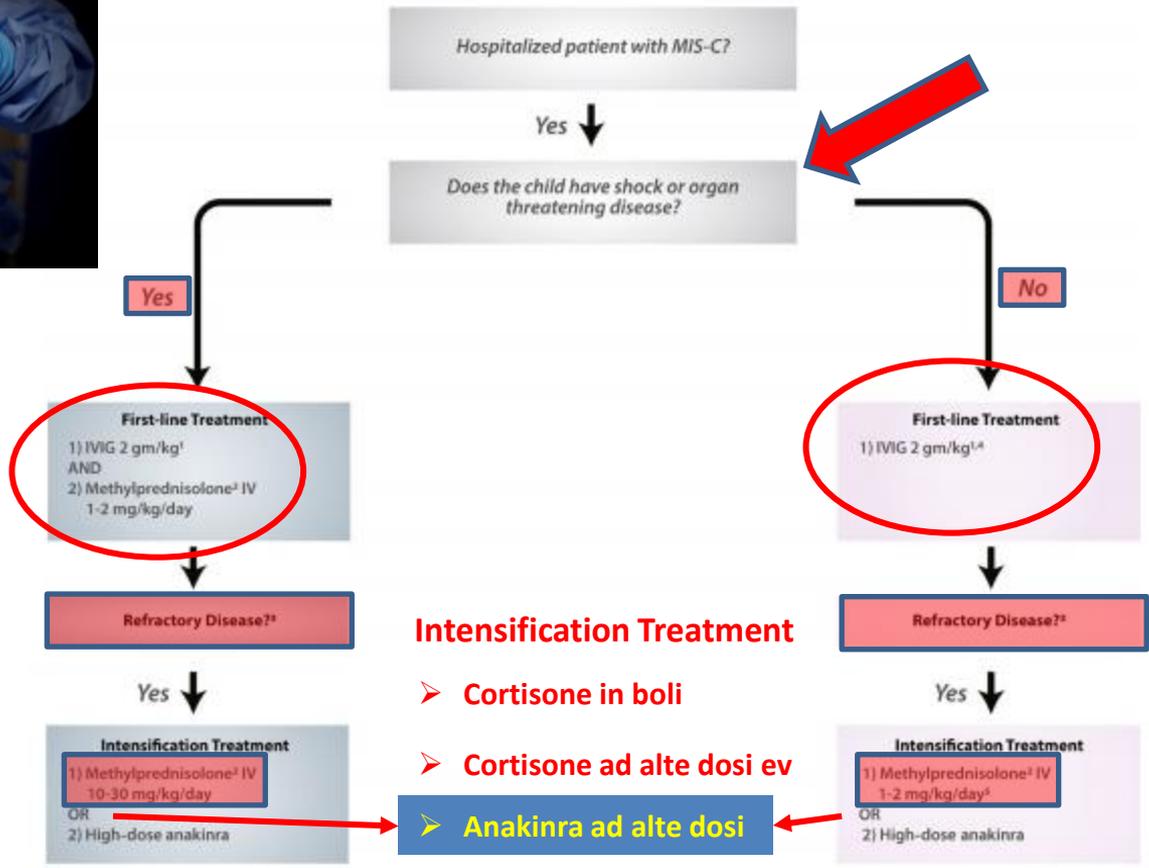
Terapia anti-trombotica con eparine a basso peso molecolare es. **Enoxaparina** sodica 100U/kg X2/die. Per una stratificazione del rischio si veda appendice

✓ in caso di **aneurismi** delle coronarie valgono le indicazioni al trattamento secondo **American Heart Association**

✓ in caso di presenza di **IRA** e **schistociti**, deve essere presa in considerazione l'ipotesi di **Sindrome Uremico-emolitica acuta/microangiopatia** trombotica e l'eventuale utilizzo di

ECULIZUMAB ENDOVENA

MIS-C: trattamento



Intensification Treatment

- Cortisone in boli
- Cortisone ad alte dosi ev
- Anakinra ad alte dosi



Pazienti trattati con **Anakinra** al dosaggio di 2 mg/kg dose (max 100 mg) x 4 volte al dì

- ✓ O. L. (16 anni) → 32 gg
- ✓ F. B. (12 anni) → tutt'ora in corso
- ✓ G. S. (15 anni) → 30 gg
- ✓ F. M. (9 anni) → 33 gg
- ✓ L. L. (13 anni) → 36 gg
- ✓ D. A. (11 anni) → 36 gg

6/29

**SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome
in children: clinical manifestations and the role
of infliximab treatment**

Nahed Abdel-Haq^{1,2,3}  • Basim I. Asmar^{1,2,3} • Maria P. Deza Leon¹ • Eric J. McGrath^{1,2} • Harbir S. Arora^{1,2,3} • Katherine Cashen^{1,2,3} • Bradley Tilford^{1,3} • Ahmad Charaf Eddine^{1,3} • Usha Sethuraman^{1,2,3} • Jocelyn Y. Ang^{1,2,3}

European Journal of Pediatrics

<https://doi.org/10.1007/s00431-021-03935-1>



....ora cosa dobbiamo aspettarci?



- Intolleranza legata alla difficoltà di accettare nuove misure restrittive, quarantene ed isolamenti con possibilità di sottostima dei dati, mancate diagnosi ed insorgenza di nuovi focolai d'infezione
- Infezioni di ritorno? Ricomparsa infezioni «scomparse» lo scorso anno a causa delle restrizioni e dell'utilizzo delle dei dispositivi di protezione
- Presentazione sempre più frequente di copie discordanti a ricovero
- Insorgenza di nuove varianti più aggressive nell'età pediatrica? Passaggio dalla pandemia ad una fase endemica?
- Vaccinazioni: nuovi vaccini, richiami vaccinali, vaccinazione bambini più piccoli
- Problematiche legate al long covid ed importanza di stabilire un programma di follow-up che escluda e prevenga possibili sequele a distanza



Una volta identificati i casi ed i contatti

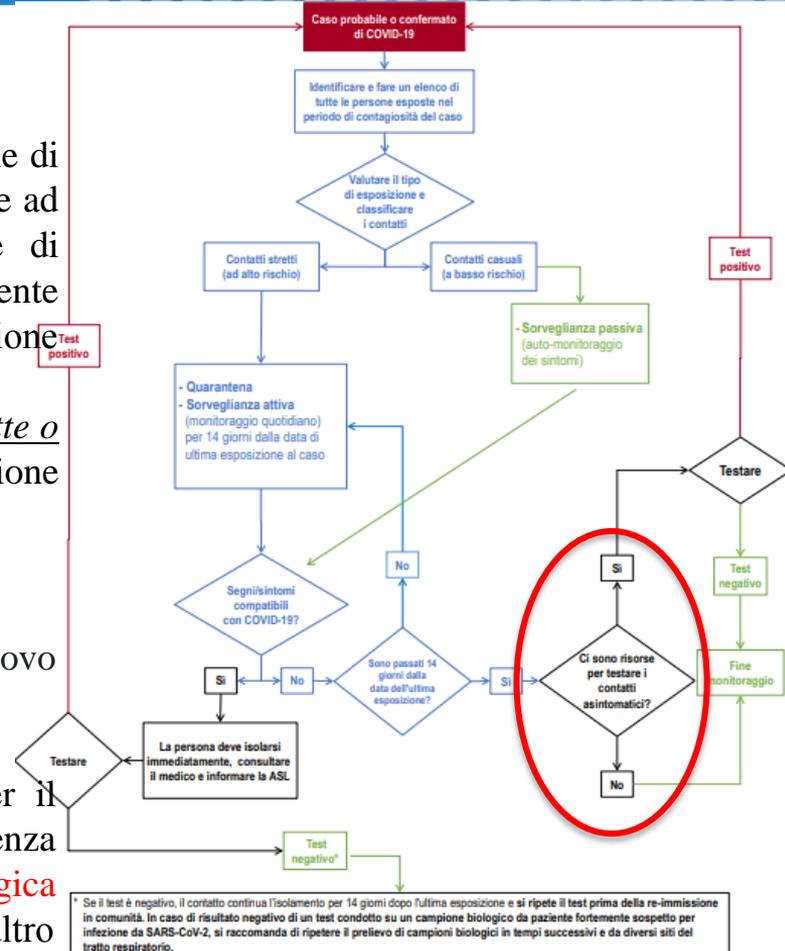
La quarantena si riferisce alla restrizione dei movimenti e separazione di persone che *non sono ammalate* ma che potrebbero essere state esposte ad un agente infettivo o ad una malattia contagiosa. L'obiettivo è di monitorare l'eventuale comparsa di sintomi e identificare tempestivamente nuovi casi evitando al contempo la trasmissione asintomatica dell'infezione.

L'isolamento fiduciario si riferisce alla separazione delle *persone infette o malate*, contagiose, dalle altre persone, per prevenire la diffusione dell'infezione e la contaminazione degli ambienti.

DURATA

Per la quarantena dipendente dal periodo di incubazione, che per il nuovo coronavirus è stata fissata a **quattordici giorni**

Per l'isolamento le attuali indicazioni nazionali raccomandano, per il rientro in comunità, di attendere **la guarigione clinica** (cioè la totale assenza di sintomi) e ottenere la conferma di avvenuta **guarigione virologica** mediante l'effettuazione **di due tamponi a distanza di 24 ore** l'uno dall'altro



Rientro in comunità dopo l'isolamento

Indicazioni nazionali



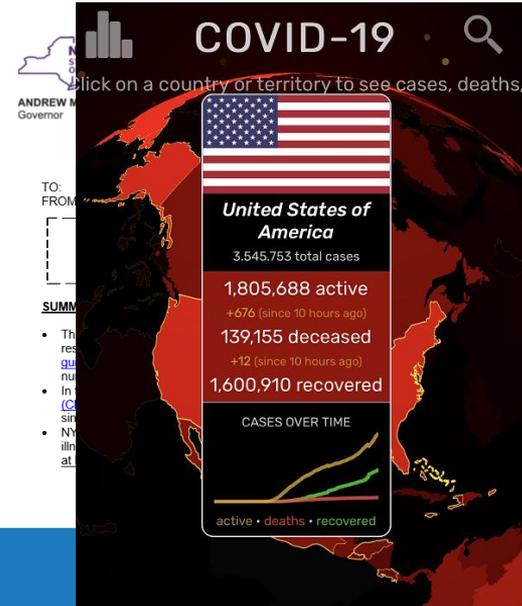
attendere **la guarigione clinica e** la conferma di avvenuta **guarigione virologica** mediante l'effettuazione **di due tamponi a distanza di 24 h** l'uno dall'altro

Indicazioni OMS



Suggeriscono di valutare **criteri clinici e temporali** invece che criteri di laboratorio. Indicazioni al momento non recepite a livello

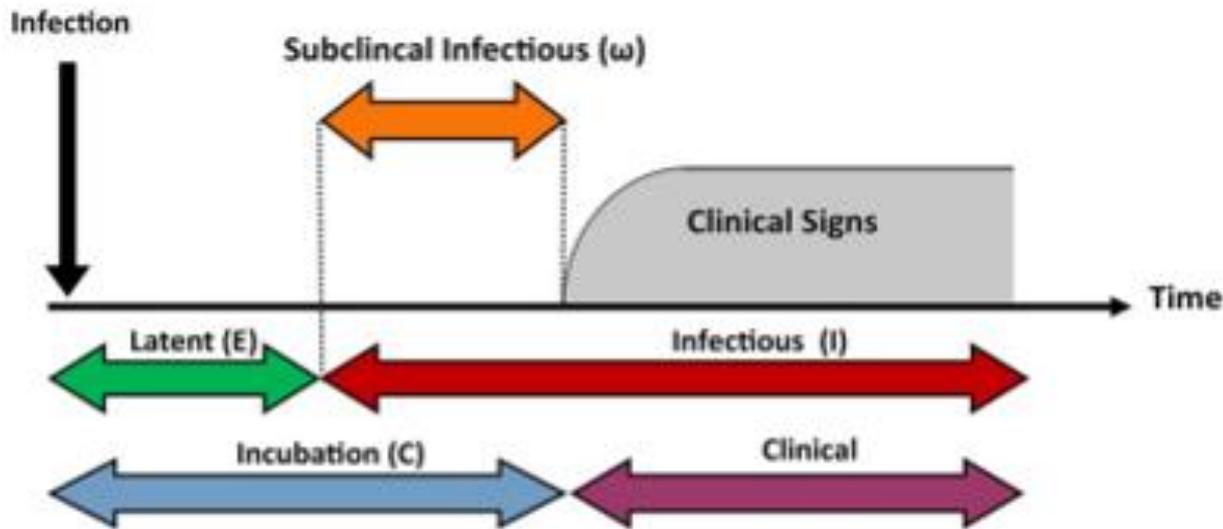
Indicazioni
NYS DOH - CDC



regionale

mantenere l'isolamento **per almeno 10 giorni dopo l'insorgenza della malattia** e almeno **3 giorni (72 ore) dalla scomparsa della febbre** senza uso di antipiretici e con progressivo miglioramento o risoluzione di altri sintomi





- ✓ Il **tempo di incubazione** è generalmente compreso tra 3 giorni e fino a 2 settimane
- ✓ Il **periodo mediano di incubazione** è stato stimato in **5,1** giorni (IC al 95%, da 4,5 a 5,8 giorni)
- ✓ il 97,5% di coloro che **sviluppano sintomi** lo farà entro **11,5** giorni dall'infezione
- ✓ Si ipotizza che circa 101 casi su 10.000 (1%) potrebbero sviluppare sintomi dopo 14 giorni di monitoraggio attivo o quarantena

Il Comitato Tecnico Scientifico si è riunito in data odierna per analizzare la ridefinizione della quarantena e dell'isolamento fiduciario.

Il CTS, in coerenza con le linee guida internazionali e adottando il principio di massima cautela, sottolinea l'esigenza di aggiornare il percorso diagnostico per l'identificazione dei casi positivi così come la tempestiva restituzione al contesto

Ridefinizione dei concetti di quarantena e di isolamento fiduciario

Il CTS sintetizza, di seguito, le diverse condizioni e la relativa ridefinizione dei periodi di quarantena o di isolamento fiduciario:

CASI POSITIVI ASINTOMATICI	
Diagnosi:	confermata da test molecolare positivo
Isolamento:	10 giorni + tampone molecolare unico a fine quarantena
CASI POSITIVI SINTOMATICI	
Diagnosi:	confermata da test molecolare positivo
Isolamento:	almeno 10 giorni (dei quali obbligatoriamente gli ultimi 3 in completa assenza di sintomi) + tampone molecolare unico a fine quarantena
CASI POSITIVI ASINTOMATICI CHE NON SI NEGATIZZANO DOPO 21 GIORNI	
Diagnosi:	confermata da test molecolare positivo
Isolamento:	almeno 21 giorni, con riscontro di positività al test molecolare effettuato al 10° e 17° giorno (nei casi asintomatici l'isolamento si interrompe comunque al 21° giorno in quanto le evidenze disponibili non documentano alcun caso di presenza di virus competente per la replicazione)
CONTATTI STRETTI	
Isolamento fiduciario:	10 giorni + tampone antigenico rapido o molecolare



QUARANTENA

- ❑ **CONTATTI ASINTOMATICI** A BASSO RISCHIO INDIPENDENTEMENTE SE VACCINATI O MENO, **NON QUARANTENA**
- ❑ **CONTATTI ASINTOMATICI AD ALTO RISCHIO** SE **VACCINATI 7 GG** DI QUARANTENA **SE NON VACCINATI 10 GG** DI QUARANTENA DALL'ULTIMA ESPOSIZIONE AL CASO CON TAMPONE NEGATIVO PRIMA DELLA RIAMMISSIONE IN COMUNITA'
- ❑ **SE NON ESEGUITO IL TEST ANTIGENICO O MOLECOLARE AL TERMINE DEL PERIODO DI QUARANTENA INDICATO**, I CONTATTI AD ALTO RISCHIO INDIPENDENTEMENTE SE VACCINATI O MENO CONCLUDERANNO LA QUARANTENA ANCHE SENZA ESECUZIONE DEL TAMPONE DOPO **14 GG**, AD ECCEZIONE CHE SI TRATTI DI UNA VARIANTE BETA SOSPETTA O CONFERMATA IN CUI I NON VACCINATI DOVRANNO PROSEGUIRE LA QUARANTENA FINO A NEGATIVIZZAZIONE DI UN TAMPONE MOLECOLARE

0036254-11/08/2021-DGPRE-DGPRE-1



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

ISOLAMENTO

- ❑ PAZIENTI CON **INFEZIONE DA COVID 19** (NON VARIANTE BETA), INDIPENDENTEMENTE SE **SINTOMATICHE O ASINTOMATICHE** POSSONO ESSERE LIBERATE DALL'ISOLAMENTO DOPO **10 GG** (RISPETTIVAMENTE *DALLA COMPARSA DEI SINTOMI* O *DALLA DATA DI ESECUZIONE DEL TAMPONE POSITIVO*), DOPO AVERE DIMOSTRATO LA **NEGATIVITA' DEL TAMPONE MOLECOLARE** O **ANTIGENICO ADEGUATO**, ESEGUITO A DISTANZA DI **3 GG DALLA SCOMPARSA DEI SINTOMI** (QUANDO PRESENTI)
- ❑ SE **PAZIENTE ASINTOMATICO** MA **TAMPONE ANCORA POSITIVO** (NON VARIANTE BETA) IN DECIMA GIORNATA (*DALLA COMPARSA DEI SINTOMI* O *DALLA DATA DI ESECUZIONE DEL TAMPONE POSITIVO*) BISOGNERA' **RIPETERE IL TAMPONE DOPO ALTRI 7 GG** (17 GIORNATA) E NEL CASO DI ULTERIORE POSITIVITA' SE SINTOMATOLOGIA ASSENTE DA ALMENO 7 GIORNI, **L'ISOLAMENTO POTRA' ESSERE COMUNQUE INTERROTTO TRASCORSI DI 21 GIORNI**. NEL CASO DI UNA VARIANTE BETA L'ISOLAMENTO NON ANDRA' INTERROTTO FINO A NEGATIVIZZAZIONE DEL TAMPONE MOLECOLARE UN TAMPONE MOLECOLARE

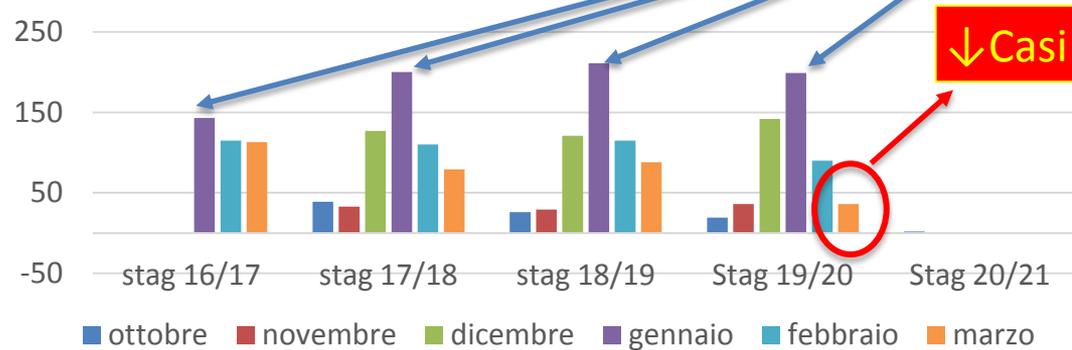


....ora cosa dobbiamo aspettarci?



- Intolleranza legata alla difficoltà di accettare nuove misure restrittive, quarantene ed isolamenti con possibilità di sottostima dei dati, mancate diagnosi ed insorgenza di nuovi focolai d'infezione
- Infezioni di ritorno? Ricomparsa infezioni «scomparse» lo scorso anno a causa delle restrizioni e dell'utilizzo delle dei dispositivi di protezione

Andamento ricoveri per bronchiolite

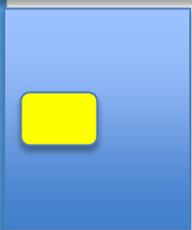
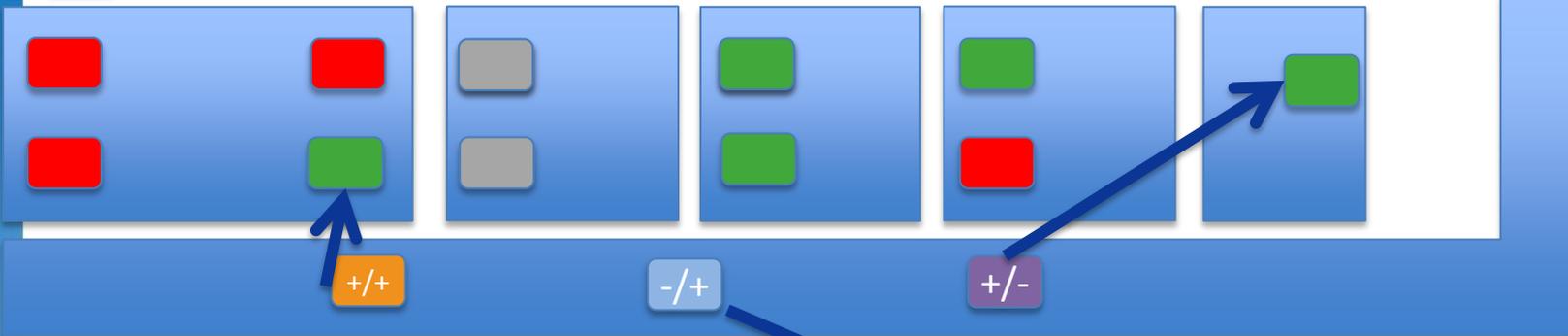
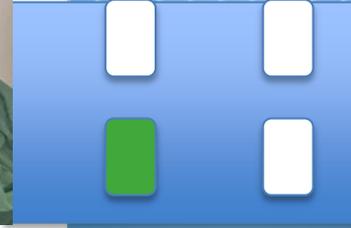


....ora cosa dobbiamo aspettarci?



- Intolleranza legata alla difficoltà di accettare nuove misure restrittive, quarantene ed isolamenti con possibilità di sottostima dei dati, mancate diagnosi ed insorgenza di nuovi focolai d'infezione
- Infezioni di ritorno? Ricomparsa infezioni «scomparse» lo scorso anno a causa delle restrizioni e dell'utilizzo delle dei dispositivi di protezione
- **Presentazione sempre più frequente di copie discordanti a ricovero**
- Insorgenza di nuove varianti più aggressive nell'età pediatrica? Passaggio dalla pandemia ad una fase endemica?
- Vaccinazioni: nuovi vaccini, richiami vaccinali, vaccinazione bambini più piccoli
- Problematiche legate al long covid ed importanza di stabilire un programma di follow-up che escluda e prevenga possibili sequele a distanza

- LETTO DISPONIBILE
- PZ NEGATIVO E GENITORE NEGATIVO = SOSPETTO
- PZ POSITIVO E GENITORE POSITIVO
- PZ NEGATIVO E GENITORE POSITIVO O VICEVERSA
- PZ O GENITORE EX POSITIVI O VACCINATI (DA QUANTO?)



**OPBG PALIDORO –
CENTRO COVID**

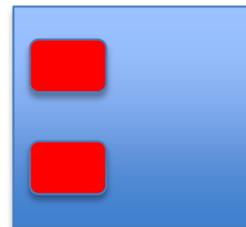
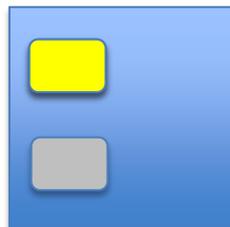
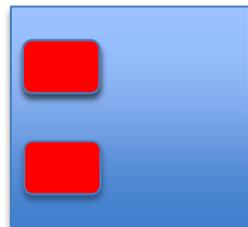
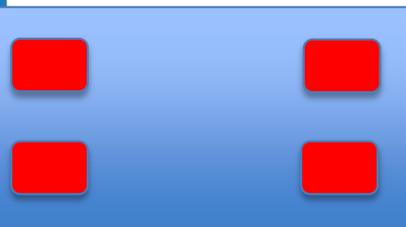
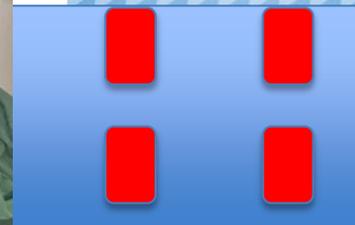


 PZ **NEGATIVO** E GENITORE NEGATIVO = SOSPETTO

 PZ **NEGATIVO** E GENITORE POSITIVO O VICEVERSA

 PZ **POSITIVO** E GENITORE POSITIVO

 PZ O GENITORE **EX POSITIVI** O VACCINATI



OPBG PALIDORO – CENTRO COVID



«Le pandemie devono essere fermate sul territorio, non negli Ospedali»

❑ Implementare la medicina territoriale



riconoscimento e l'isolamento immediati dei casi

quarantena di tutti i contatti stretti



Ministero della Salute

I Pediatri di Famiglia, in virtù dell'attuale emergenza sanitaria, considerato il ruolo fondamentale che rivestono sul territorio e del rapporto di fiducia instaurato con le famiglie, ribadiscono con fermezza:

- ❑ La **disponibilità ad effettuare i tamponi antigenici** ai propri assistiti nei propri studi, se idonei a tale uso, o meglio nelle sedi di Continuità Assistenziale o nelle altre sedi territoriali presso le Aziende che verranno indicate dalla Regione
- ❑ Il loro **coinvolgimento**, come disposto dall'art. 4 dell'ACN-stralcio siglato da tutte le OO.SS. di Pediatria, nell'attività di indagine epidemiologica di **tracciamento dei contatti** (contact tracing), nell'accertamento diagnostico per **l'identificazione rapida dei focolai**, **nell'isolamento dei casi** e nell'applicazione delle misure di quarantena

OGGETTO: Indirizzi operativi per l'effettuazione dei test antigenici rapidi da parte dei medici di medicina generale (MMG) e i pediatri di libera scelta (PLS)

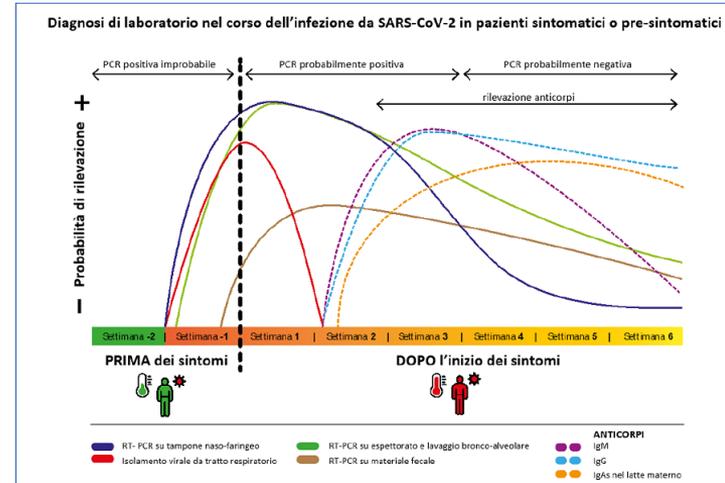


La responsabilità dei comportamenti individuali

La **Contagiosità** è simile per il bambino come per gli adulti e parrebbe iniziare 48 h prima della comparsa dei sintomi e durare fino a due settimane dopo l'inizio dei sintomi

Il contenimento delle infezioni respiratorie è particolarmente difficile nei casi in cui queste si manifestino inizialmente con sintomi molto lievi e spesso trascurabili

La possibile **trasmissione asintomatica o presintomatica** dell'infezione è una delle maggiori sfide per contenere la diffusione del SARS-CoV-2 e indica la necessità di mettere rapidamente in quarantena i contatti stretti dei casi per impedire l'ulteriore trasmissione dell'infezione



Modificata da: Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 6]. *AMA*. 2020;10.1001/jama.2020.8259. doi:10.1001/jama.2020.8259

- ✓ Lavaggio delle mani
- ✓ Impiego DPI
- ✓ Evitare assembramenti ed ambienti chiusi
- ✓ ---
- ✓ Promuovere utilizzo di **App di contact tracing**
- ✓ Sensibilizzare partecipazione **indagini di sieroprevalenza**



Covid-19, indagine di sieroprevalenza



MANCATO RISPETTO DELLE STRATEGIE DI PREVENZIONE

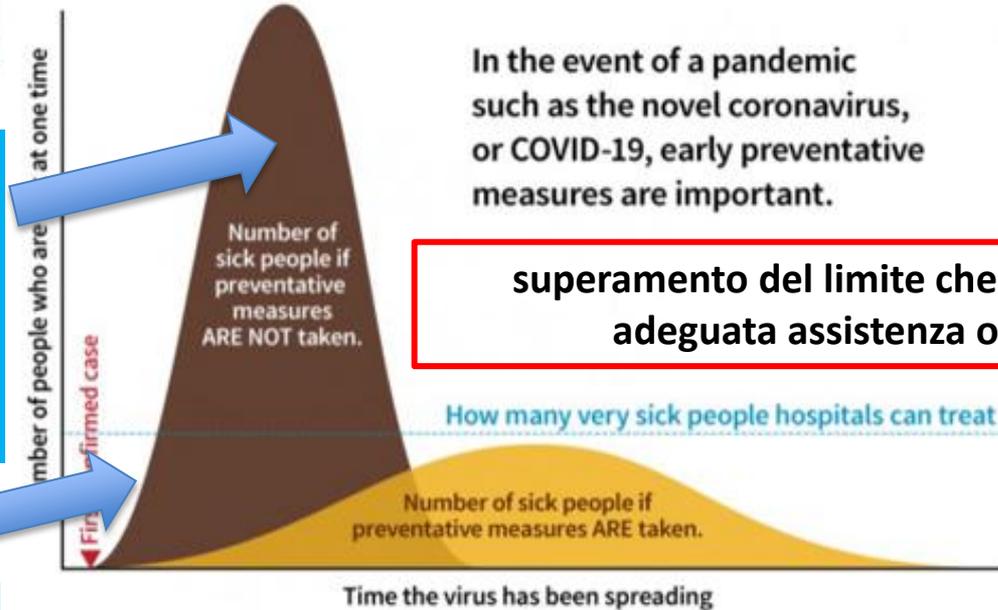
WESTERN MICHIGAN UNIVERSITY

WMU

WHY WMU IS SUSPENDING IN-PERSON EDUCATION

Tanto minore è il tempo in cui il virus diffonde, tanto maggiore sarà il numero di persone contemporaneamente malate

Più rapida diffusione del virus



superamento del limite che ne permette un adeguata assistenza ospedaliera

Adapted from the CDC and the University of Michigan.
https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/rr/rr6601a1.htm?s_cid=rr6601a1_w#F1_down



....ora cosa dobbiamo aspettarci?



- Intolleranza legata alla difficoltà di accettare nuove misure restrittive, quarantene ed isolamenti con possibilità di sottostima dei dati, mancate diagnosi ed insorgenza di nuovi focolai d'infezione
- Infezioni di ritorno? Ricomparsa infezioni «scomparse» lo scorso anno a causa delle restrizioni e dell'utilizzo delle dei dispositivi di protezione
- Presentazione sempre più frequente di copie discordanti a ricovero
- **Vaccinazioni: nuovi vaccini, richiami, combinazione di vaccini, obbligo vaccinale, vaccinazione bambini più piccoli**
- Insorgenza di nuove varianti più aggressive nell'età pediatrica? Passaggio dalla pandemia ad una fase endemica?
- Problematiche legate al long covid ed importanza di stabilire un programma di follow-up che escluda e prevenga possibili sequele a distanza



Cina

- Sinopharm (virus inattivato) vaccino idoneo all'uso in emergenza con convalida dell'OMS per sicurezza, efficacia e qualità
- Sinovac (virus inattivato) per l'OMS efficace nel 51% per impedire il contagio ma del 100% nel prevenire i sintomi gravi

Non approvati dall'EMA

Russia

Sputnik riferita efficacia dell'83% contro la variante delta e protezione del 95%

Non approvato dall'EMA

Cuba

Soberana vaccino proteico in 3 dosi (due dosi soberana 2 e terza dose soberana plus) con riferita efficacia 91,2%, anche contro le varianti

Italia

ReiThera (adenovirus) al momento bloccato per mancanza fondi

Germania (+ GSK britannica)

Curavac

India

Covishield e Covaxin

La combinazione dei vaccini può essere efficace?

COVID-19 e vaccinazioni obbligatorie/raccomandate

Controindicazione: condizione che aumenta nel ricevente il rischio di gravi reazioni avverse

✓ Non controindicazioni assolute

✓ Possibili controindicazioni transitorie legate all'impiego di farmaci o a condizioni cliniche particolari

- ❑ Bambini con **malattie croniche che possono determinare immunodepressione**
- ❑ Bambini che hanno assunto **terapia cortisonica ad alto dosaggio (> 2 mg/kg)** per periodi superiori a 7 gg → **attendere 4-6 settimane** per esecuzione **vaccini vivi**
- ❑ Bambini che hanno necessitato di **terapia con anticorpi monoclonali** → **attendere 6 mesi** per esecuzione **vaccini vivi** (fino a 24 mesi dalla sospensione per anticorpi monoclonali diretti contro i linfociti B)
- ❑ Bambini che hanno effettuato **terapia con Ig vena** → dipende dal tipo di di Ig somministrata, normalmente **attendere 8-11 mesi** prima dell'esecuzione di **vaccini vivi**
- ❑ Bambini che hanno effettuato **trasfusioni di sangue o plasma** → **attendere da 3 a 11 mesi** prima la somministrazione di **vaccini vivi (*)**

The table shows the timing of various vaccines. Key entries include:

- DTPa**: Administered at 3, 4, 5, and 11 months.
- Hib**: Administered at 3, 4, 5, and 11 months.
- Meningococco ACWY**: Administered at 11, 15, 18, 24, 30, and 36 months.
- Rotavirus**: Administered at 3, 4, and 5 months.
- COVID-19**: Administered at 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, and 60 months.

(*) Vaccini virali vivi attenuati: Febbre gialla – Herpes zoster - Morbillo – Parotite – Rosolia – Rotavirus - Varicella
 Vaccini batterici vivi attenuati: Tifo orale – Tubercolosi

....ora cosa dobbiamo aspettarci?



- Intolleranza legata alla difficoltà di accettare nuove misure restrittive, quarantene ed isolamenti con possibilità di sottostima dei dati, mancate diagnosi ed insorgenza di nuovi focolai d'infezione
- Infezioni di ritorno? Ricomparsa infezioni «scomparse» lo scorso anno a causa delle restrizioni e dell'utilizzo delle dei dispositivi di protezione
- Presentazione sempre più frequente di copie discordanti a ricovero
- Vaccinazioni: nuovi vaccini, richiami, combinazione di vaccini, obbligo vaccinale, vaccinazione bambini più piccoli
- **Insorgenza di nuove varianti più aggressive nell'età pediatrica? Passaggio dalla pandemia ad una fase endemica?**
- Problematiche legate al long covid ed importanza di stabilire un programma di follow-up che escluda e prevenga possibili sequele a distanza



Varianti

Currently designated Alerts for Further Monitoring:

Pango lineages	GISAID clade	Nextstrain clade	Earliest documented samples	Date of designation
B.1.427 B.1.429*	GH/452R.V1	21C	United States of America, Mar-2020	VOI: 5-Mar-2021 Alert: 6-Jul-2021
R.1	GR	-	Multiple countries, Jan-2021	07-Apr-2021
B.1.466.2	GH	-	Indonesia, Nov-2020	28-Apr-2021
B.1.621 B.1.621.1	GH	21H	Colombia, Jan-2021	26-May-2021
B.1.1.318	GR	-	Multiple countries, Jan-2021	02-Jun-2021
B.1.1.519	GR	20B/S.732A	Multiple countries, Nov-2020	02-Jun-2021
C.36.3 C.36.3.1	GR	-	Multiple countries, Jan-2021	16-Jun-2021
B.1.214.2	G	-	Multiple countries, Nov-2020	30-Jun-2021

e varianti SARSCoV-

Ministero de

DIREZIONE GENERALE DELLA PI
Ufficio 5- Prevenzione malattie trasmis

Ministero de

DIREZIONE GENERALE DELLA

Classificazione delle varianti di S

Denominazione WHO	Lignaggio Pango
Alpha	B.1.1.7
Beta	B.1.351
Gamma	P.1
Delta	B.1.617.2

in SARS-CoV-2 P.1 al 25 gennaio 2021 (fonte: OMS)



Impatto su gravità di malattia	Rischio di reinfezione	Efficacia vaccinale
Possibile una maggiore	Non aumentato rispetto alle	In corso di valutazione

5-Mar-2021	
17-Mar-2021	
17-Mar-2021	pati
24-Mar-2021	ontrastanti
24-Mar-2021	
4-Apr-2021	on nota
2020	14-Giu-2021



In Italia al 2
valori oscilla
prevalenza p

....ora cosa dobbiamo aspettarci?



- Intolleranza legata alla difficoltà di accettare nuove misure restrittive, quarantene ed isolamenti con possibilità di sottostima dei dati, mancate diagnosi ed insorgenza di nuovi focolai d'infezione
- Infezioni di ritorno? Ricomparsa infezioni «scomparse» lo scorso anno a causa delle restrizioni e dell'utilizzo delle dei dispositivi di protezione
- Presentazione sempre più frequente di copie discordanti a ricovero
- Vaccinazioni: nuovi vaccini, richiami, combinazione di vaccini, obbligo vaccinale, vaccinazione bambini più piccoli
- Insorgenza di nuove varianti più aggressive nell'età pediatrica? Passaggio dalla pandemia ad una fase endemica?
- Problematiche legate al long covid ed importanza di stabilire un programma di follow-up che escluda e prevenga possibili sequele a distanza





Istituto Superiore di Sanità

Rapporto ISS COVID-19 • n. 15/2021

Indicazioni *ad interim* sui principi di gestione del Long-COVID

Versione del 1° luglio 2021

Table 2 Summary of selected studies on the prevalence of Long COVID in hospitalized patients postdischarge

COUNTRY	STUDY	NUMBER OF CASES INCLUDED	RESULTS
Canada	Wong et al. (2020)	78	• 51% had persistently reduced quality of life and 50% had shortness of breath at 12 weeks after symptom onset
France	Carvalho-Schneider et al. (2020)	130	• 40% reported persistent fatigue and 30% breathlessness at 60 days after symptom onset
Italy	Carfi, Bernabei & Landi (2020)	143	• 87% had symptoms, 55% had three or more symptoms at 60 days after discharge
United Kingdom	Cruz et al. (2020)	119	• 68% reported persistent fatigue, 57% sleep disturbance and 32% breathlessness at 60 days after discharge
	Arnold et al. (2020)	110	• 74% had persistent symptoms, typically breathlessness and fatigue and 10% had persistent anomalies on chest X-ray or respiratory function testing at 12 weeks after discharge
USA	Donnelly et al. (2020)	2 179	• 19.9% were readmitted, 9.1% died and 27% were readmitted or died within 60 days after discharge
China	Huang et al. (2021)	1 733	• 76% reported persistent symptoms, and 50% had residual anomalies on chest imaging 6 months after discharge

Table 1 Summary of selected studies on the prevalence of Long COVID in nonhospitalized patients*

COUNTRY	STUDY	SAMPLE	NUMBER OF CASES INCLUDED	RESULTS
United Kingdom	Office for National Statistics (2020)	Population representative	8 193	• 21% had symptoms 5 weeks after infection • 10% had symptoms 12 weeks after infection
	Sudre et al. (2020)	COVID Symptom App users (out of which 14% were hospitalized)	4 182	• 13% of cases had symptoms lasting 28 days after symptom onset • 5% of cases had symptoms for over 8 weeks and 2% for over 12 weeks after symptom onset
	Townsend et al. (2020)	Hospital outpatients (out of which 56% were hospitalized)	127	• 52% reported persistent fatigue at 10 weeks after symptom onset
USA	Tenforde et al. (2020)	Hospital outpatients (out of which 7% were hospitalized)	292	• 35% had symptoms after a median of 16 days after testing positively for SARS-CoV-2 infection
Switzerland	Nehme et al. (2020)	Hospital outpatients	669	• About 33% of cases had symptoms 30–45 days after diagnosis
The Netherlands and Belgium	Goërtz et al. (2020) [†]	Facebook group for coronavirus patients with persistent complaints (out of which 5% were hospitalized)	2 113	• Over 99% infected individuals did not fully recover within 12 weeks after symptom onset

*Some of the studies reported in this table included hospitalized patients

[†]Included suspected cases

Source: Authors

Pazienti



Pediatra



GRAZIE



Dott.ssa Caterina Geremia
Dott.ssa Mary H. Lombardi
Dott.ssa Caterina Marabotto
Dott.ssa Rosanna Mariani
Dott.ssa Nicole Olivini
Dott. Raffaele E. Papa
Dott.ssa Emanuela Peschiaroli
Dott.ssa Alessia Scarselli
Dott.ssa Raffaella Scrocca
Dott.ssa Serena Sinibaldi
Dott. Andrea Smarrazzo
Dott. Pietro Stella

Direzione Sanitaria
Ufficio Stampa
Prof. Paolo Rossi
Prof. Alberto Villani
Prof. Carlo F. Perno
Dott.ssa Maria Barbieri & Co
Dott.ssa Daniela Perrotta & Co
Dott. Fabrizio Drago & Co
Dott. Francesco De Peppo & Co
Dott. Andrea Magistrelli & Co
Dott.ssa Michaela Carletti & Co
Dott. Fabrizio De Benedetti & Co
The CACTUS study team



Coordinatrice infermieristica Suor Luisa; Caposala Gloria Tontini
Infermieri ed operatori sanitari del DEAPG e degli altri Dipartimenti