

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



Enrico Valletta, Martina Fornaro

UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

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

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

Il prologo

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

Gennaio

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

Nei bambini il contagio avviene per contatto diretto con soggetti infetti – quasi sempre familiari – e la malattia sembra decorrere in maniera più lieve. Alla fine di gennaio erano solo 28 i bambini (1 mese-17 anni) ufficialmente contagiati con nessun decesso segnalato.

L'infezione può restare asintomatica o manifestarsi con febbre, tosse secca, astenia, rinite, nausea, vomito, addominalgia e diarrea. In assenza di complicanze polmonari la prognosi è buona con guarigione entro 1-2 settimane. L'eventuale progressione verso quadri clinici più gravi è da attendersi dopo circa 1 settimana dall'esordio della malattia con dispnea, cianosi, scadimento delle condizioni generali, fino all'insufficienza respiratoria, acidosi metabolica e shock settico. La possibile compromissione respiratoria e metabolica nelle donne in gravidanza costituisce, evidentemente, un rischio rilevante per il feto in termini di asfissia intrauterina e parto prematuro. I neonati da madri con Covid-19 non hanno mai contratto l'infezione ed è ancora da verificare la presenza del virus nel latte materno.

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

Febbraio

Il 30 gennaio il WHO dichiara lo stato di emergenza sanitaria pubblica di livello internazionale e, dopo solo un mese dalla precedente stima epidemiologica, certifica che i casi sono decuplicati e che le segnalazioni provengono da decine di Paesi in tutto il mondo. Anche il numero dei decessi cresce parallelamente, con una mortalità attorno al 3%.

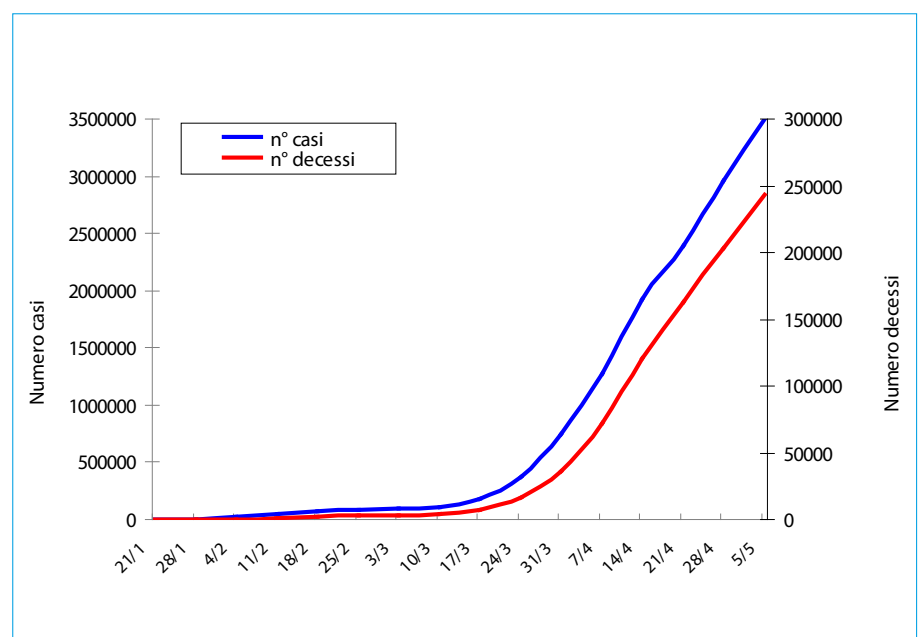


Figura 1. Andamento della pandemia di SARS-CoV-2 nel mondo (dati WHO: www.who.int/emergencies/diseases/novel-Coronavirus-2019/situation-reports/).

Compaiono in letteratura le prime segnalazioni di casi pediatrici e neonatologici provenienti dalla Cina e vengono diffuse indicazioni locali e internazionali (in continuo aggiornamento) che riguardano la diagnosi, l'evoluzione clinica, il trattamento e la prevenzione nella popolazione infantile e nelle donne in gravidanza [1,2,9,10]. In queste ultime l'attenzione, come lo è stato per la SARS-Cov e per la MERS-Cov, deve essere elevata: il rischio di complicanze per la donna e per il feto non può essere escluso. L'esperienza, in questo senso, è ancora insufficiente, ma non sono stati ancora descritti casi di trasmissione verticale da gestanti infette, né di isolamento del virus dal liquido amniotico o nel latte materno (www.cdc.gov, 19-21 febbraio 2020) [11,12]. Nessuna restrizione per quanto riguarda l'allattamento al seno, quindi, ma attenta valutazione e accorgimenti precauzionali da mettere in atto caso per caso.

Alla fine di febbraio autori cinesi riportano almeno 230 casi di Covid-19 in bambini e 3 in neonati [10]. L'infezione decorre generalmente in forma lieve, anche se è più impegnativa nei bambini con patologie preesistenti. È possibile la coinfezione con altri patogeni respiratori (RSV, influenza A e B, mycoplasma) e la clearance del virus dalle secrezioni avviene dopo 9-12 giorni di malattia. I tre neonati infetti appartenevano tutti a cluster familiari e hanno superato la malattia senza rilevanti problemi respiratori. All'11 febbraio non si registravano in Cina decessi in bambini di età inferiore a 9 anni e il rischio di morte tra 10-19 anni era 0,2% (2,3% nella popolazione generale) [13].

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

L'attuale evidenza di una minore gravità della malattia nei bambini pone quesiti di tipo patogenetico. Storicamente svariate infezioni virali (poliomielite paralitica, SARS, H1N1) si sono dimostrate meno impegnative nei primissimi anni di vita. Nel caso della SARS-CoV-2, oltre a un'evidente maggiore integrità delle vie respiratorie rispetto all'adulto (minore esposizione a fumo di sigaretta e inquinanti ambientali) si ipotizza una maggiore efficacia

della risposta immune innata, una minore reattività immunologica specifica e una diversa espressione dei recettori virali ACE2 con funzione protettiva nei confronti dell'infiammazione e del danno polmonare grave [15].

Il trattamento non può che riprodurre l'esperienza sui pazienti adulti con attenzione alla somministrazione di O₂, al supporto idroelettrolitico e dell'equilibrio acido-base. Nelle situazioni respiratorie più impegnative è prevedibile l'impiego del surfattante polmonare, dell'ossido nitrico inalato, della ventilazione ad alta frequenza e dell'ossigenazione extracorporea mentre si fa strada l'impiego combinato di farmaci antivirali e immunomodulanti [1,2,10]. Là dove è antica usanza, la medicina tradizionale cinese affianca la medicina ufficiale con pari dignità [1,2].

Marzo

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

Su 10 neonati (6 prematuri) nati da donne con Covid-19, nessuno è risultato positivo al tampone, ma 6 hanno avuto un decorso clinico complesso (distress respiratorio, febbre, trombocitopenia, tachicardia, vomito, pneumotorace) e uno di loro è deceduto. Nascere da madre con Covid-19, pur in assenza di trasmissione verticale del virus, sembra esporre i neonati a un rischio

clinico non trascurabile e la loro migliore gestione organizzativa e terapeutica è un tema di estrema rilevanza [25,26]. Appare anche la segnalazione del primo neonato da madre con Covid-19 risultato anch'egli positivo a 36 ore di vita. In questo caso la trasmissione verticale del virus non poteva essere ancora affermata al di là di ogni dubbio [27]. A Wuhan, 3/33 neonati da madri con Covid-19 sono risultati anch'essi positivi subito dopo la nascita nonostante le precauzioni adottate: decorso favorevole per i neonati (uno anche con sepsi da enterobatteri), ma la trasmissione materno-fetale resta ancora una possibilità da non escludere [28]. D'altra parte, una review del 10 marzo riportava complessivamente solo 32 donne in gravidanza con Covid-19: due di loro hanno avuto necessità di ricovero in terapia intensiva, il 47% ha partorito pretermine e in nessun caso si è verificata trasmissione verticale dell'infezione [29]. Sulla scorta di questa limitata esperienza il Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Britannico (18 marzo 2020) raccomanda che le modalità del parto (vaginale o cesareo) siano discusse con la donna, che mamma e bambino non siano separati dopo il parto e che le modalità dell'allattamento siano individualizzate senza preclusione per l'allattamento materno realizzato con opportune cautele [30]. Di diverso avviso sono gli esperti cinesi che, oltre a suggerire una maggiore flessibilità nell'indicazione al taglio cesareo, consigliano anche la separazione di madre e bambino dopo la nascita evitando l'allattamento al seno e prolungando l'isolamento per almeno 14 giorni [31,32]. L'esperienza italiana (Lombardia) parla di 42 gestanti con Covid-19 che hanno partorito per via vaginale nel 57% dei casi, il 48% aveva una polmonite interstiziale e il 35% ha richiesto trattamento intensivo, tutte con esito favorevole [33]. Alla fine di marzo la letteratura riporta complessivamente 108 parti da donne con Covid-19, il 91% aveva partorito con taglio cesareo, tre avevano richiesto un trattamento intensivo con esito favorevole e un neonato (su 75 testati) era risultato positivo per SARS-CoV-2 [34].

Nella prima metà di gennaio in tre ospedali di Wuhan erano stati ricoverati 6 bambini (1-7 anni) con infezione da SARS-CoV-2 e sintomi respiratori: solo uno di loro aveva avuto necessità di ricovero in terapia intensiva e tutti avevano avuto un decorso favorevole utilizzando diverse combinazioni di antivirali, corticosteroidi, immunoglobuline endovena e supplementazione di ossigeno [4]. Successivamente, vengono descritti 36 bambini (1-16 anni) tutti contagiati in ambito familiare: il 47% ave-

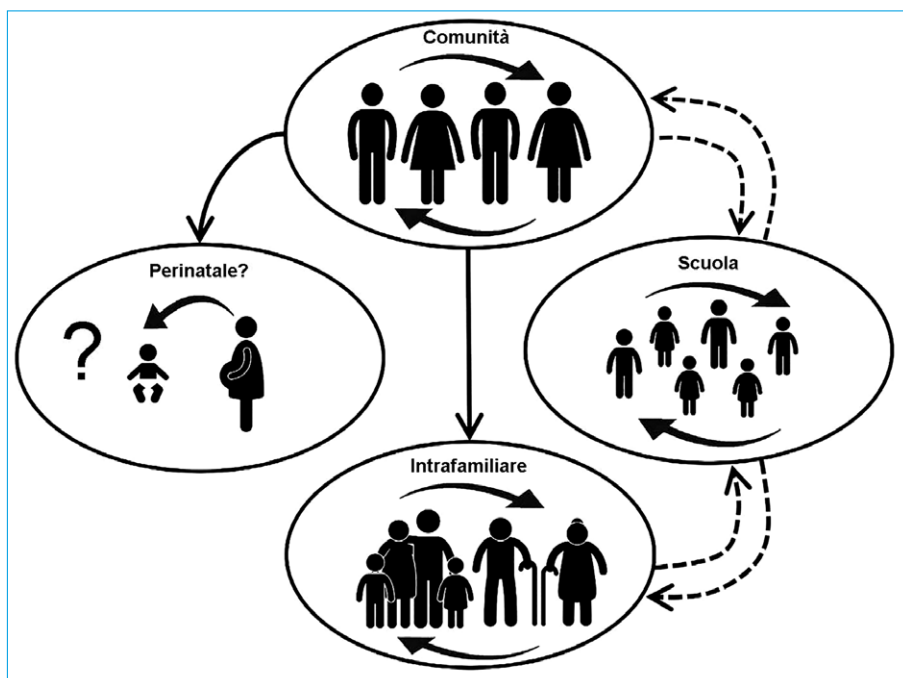


Figura 2. Modalità di trasmissione del Covid-19. Nelle fasi iniziali la trasmissione è prevalentemente tra individui adulti; successivamente il contagio si diffonde nell'ambiente familiare e, se non viene contenuto, si espande in maniera esplosiva nella comunità scolastica. A questo punto, i bambini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

va avuto una forma respiratoria molto lieve e, tra i rimanenti, non si sono registrati casi di particolare gravità. Il trattamento aveva previsto l'interferone-alfa inalatorio (100%) e il lopinavir-ritonavir per via orale (39%) [35]. Gran parte dell'esperienza terapeutica acquisita sull'adulto viene trasferita al bambino, ma c'è anche chi esorta a non eccedere nell'impiego di trattamenti di dubbia efficacia a fronte di una malattia generalmente benigna e a risoluzione pressoché spontanea [36].

Ma è nella seconda metà di marzo che compare su *Pediatrics* il primo importante report epidemiologico proveniente dalla Cina su 2.135 casi pediatrici (728 confermati, 1.407 sospetti) segnalati tra il 16 gennaio e l'8 febbraio (37). Ne emerge una minore frequenza dei casi gravi (5,2%) o critici (0,6%) rispetto alla popolazione adulta (18,5%), ma con una particolare concentrazione (10,6%) delle situazioni più impegnative nei bambini di età inferiore a un anno. Quasi il 13% dei casi confermati erano asintomatici. Viene segnalato un solo decesso in un ragazzo di 14 anni. Sono i primi dati numericamente consistenti ma ancora "grezzi" (i 2/3 dei bambini avevano una diagnosi esclusivamente clinica e non si può escludere una concausa da altri patogeni virali) sulla diffusione della malattia infantile. Ulteriori report dalla zona di Wuhan confermano la relativa asintomaticità (15,8%) della forma pediatrica con oltre la metà (58,5%) dei casi in apiressia, il che rende ragione della bassa percentuale di bam-

bini con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 segnalati nelle prime settimane dell'epidemia (11 febbraio: 1% <10 anni su 44.672 casi) [38,39]. Alla fine di marzo in Cina la popolazione di età <18 anni rispondeva del 2,4% di tutti i casi segnalati (oltre 80.000) [40]. Il periodo di incubazione (6,5 giorni) è un po' più lungo che negli adulti (5,4 giorni) e la negativizzazione del tampone naso-faringeo si ha dopo circa 12 giorni (6-21 giorni) [18]. La febbre può durare 1-2 giorni fino a una settimana. Nei casi più gravi che iniziano a essere descritti, i sintomi prevalenti sono polipnea, febbre e tosse con quadri radiologici multiformi che vanno dalla polmonite monolaterale (19%) alle immagini a "vetro smerigliato" (32%) tipiche dell'interstiziopatia [38]. Interessante l'incremento plasmatico delle citochine proinfiammatorie (IL-6, IL10, IFN- γ): la cosiddetta "tempesta citochinica" correlabile del danno polmonare [41].

Aprile

Ci si inizia anche a chiedere quale impatto possano avere le misure di restrizione sociale sulla salute fisica e mentale di bambini e adolescenti. La Cina, prima di ogni altro Paese, ha decretato la chiusura delle scuole per oltre 220 milioni di ragazzi e raccomandato la rigorosa riduzione dei rapporti extradomestici. Altri Paesi hanno seguito, in tempi diversi, l'esempio cinese e sono oggi oltre 1,5 miliardi i bambini e ragazzi in tutto il mondo che hanno sospeso la frequenza scolastica [42,43]. La

chiusura delle scuole è un provvedimento che, pur nei diversi contesti sociali, si presume abbia avuto un ruolo importante nel limitare l'iniziale diffusione del virus, anche se mancano evidenze forti in questo senso [44,45]. D'altra parte, il ruolo specifico di questa decisione appare difficilmente scindibile da quello della molteplicità dei provvedimenti restrittivi adottati nei diversi Paesi.

La sospensione protratta della frequenza scolastica si sta delineando come un fattore rilevante di disegualianza culturale ed economica. Se lo sviluppo di modalità didattiche virtuali (per chi si può permettere gli strumenti informatici necessari) sembra offrire una valida alternativa in ambito scolastico, l'incremento della sedentarietà, la riduzione dell'attività fisica e il rischio di sviluppare stili di vita poco salutari o abitudini alimentari scorrette pongono le basi per nuovi problemi sociosanitari in prospettiva. C'è il rischio di un incremento dell'obesità, per un verso, ma anche il rischio di malnutrizione per ampie fasce di popolazioni infantili in situazioni di povertà (nei Paesi a elevato o a basso reddito, indifferentemente) per le quali la refezione scolastica rappresenta un supporto alimentare fondamentale [46]. Negli Stati Uniti 35 milioni di bambini usufruiscono delle mense scolastiche che forniscono circa i 2/3 dell'apporto calorico giornaliero individuale con buone garanzie di equilibrio e qualità. Alcuni Stati stanno organizzandosi per continuare a fornire i pasti ai bambini in età scolastica con modalità (*Grab-n-Go, school bus stops*) compatibili con l'epidemia in corso [47]. Con la chiusura delle scuole, il 5-6% dei bambini in Europa e il 14% negli Stati Uniti si trova a sperimentare una situazione di importante "incertezza alimentare" [48]. L'Inghilterra si interroga sul destino degli oltre 120.000 bambini che sono senza una fissa dimora o in alloggi di fortuna: la loro esposizione al contagio e le oggettive difficoltà di sostentamento sono motivo di grave preoccupazione sanitaria e sociale [49].

Senza trascurare gli aspetti psicologici sollecitati dal prolungato confino a domicilio e dal perdurante senso di allarme generato dai media e dai provvedimenti restrittivi stessi [50,51]. È una situazione nella quale la forzata e protratta convivenza e il prevedibile impatto economico della crisi incrementano la vulnerabilità psicologica e fisica dell'infanzia fino a lambire i territori della violenza e dell'abuso domestici. Gestire l'emergenza e proporla nella giusta maniera ai bambini (con particolare attenzione a chi già soffre di una disabilità) richiede risorse culturali e strumenti che debbono essere

messi rapidamente a disposizione dei genitori e dell'intera comunità [52-56].

Molta attenzione è rivolta ai pazienti che sono, per vari motivi, immunodepressi. I dati a disposizione sono ancora molto scarsi, ma destinati a emergere progressivamente. Una prima esperienza italiana parla di 5 bambini con cancro positivi per SARS-CoV-2, gestiti alcuni (tre) a domicilio e altri (due) in ospedale, tutti con esito favorevole [57]. Gli stessi bambini sottoposti a trapianto d'organo (immunodepressi o in chemioterapia) sembrano risparmiati dalle forme respiratorie più gravi. È un dato già osservato in occasione delle precedenti epidemie di SARS e MERS e che lascia via libera ai trapianti anche in tempi di Covid-19 [58]. Via libera alla prosecuzione della consueta terapia, inclusi i biologici, anche per i bambini con malattie infiammatorie croniche intestinali [59]. Comprendere meglio i rapporti tra virus, recettori ACE2, sistema immunitario e risposta infiammatoria citochinica sarà di fondamentale importanza, non solo per comprendere i meccanismi peculiari della malattia nell'infanzia ma, soprattutto, per definire la migliore strategia terapeutica nelle diverse fasi del decorso clinico [60]. Se da un lato i pazienti in trattamento per patologie reumatologiche non mostrano una particolare propensione a sviluppare il Covid-19, dall'altra diversi farmaci comunemente utilizzate per curare queste malattie (colchicina, idrossiclorochina, tocilizumab, anakinra) sembrano avere un ruolo importante nell'approccio al Covid-19 [61].

Ormai nessuna regione del mondo è risparmiata dalla pandemia e iniziano a giungere i primi dati dagli Stati Uniti che, al 2 aprile, contavano già 240.000 casi e

5.500 decessi. Solo l'1,7% dei positivi ha un'età inferiore ai 18 anni (negli Stati Uniti i minori di 18 anni sono il 22% della popolazione) e il 5,7% di loro ha richiesto il ricovero in ospedale (vs il 10% degli adulti); sono segnalati tre decessi tra i bambini per i quali la responsabilità del SARS-CoV-2 è ancora da confermare [62]. La gestione delle forme respiratorie gravi induce qualche preoccupazione aggiuntiva nei Paesi a risorse più limitate. L'India si prepara ad assistere i bambini anche nelle terapie intensive e diffonde le prime linee guida dedicate al trattamento delle situazioni più critiche [63,64].

Al momento di andare in stampa, la pandemia è in piena evoluzione così come lo sono le conoscenze scientifiche sull'argomento [40,65]. Molto di quello che oggi pensiamo di sapere sul Covid-19 nei bambini è destinato a modificarsi nelle prossime settimane, in termini di epidemiologia, evoluzione clinica e trattamento. E molto di ciò che è accaduto nella realtà non ha ancora trovato il tempo di essere osservato e descritto in letteratura. I dati in nostro possesso invecchiano e sono sostituiti da nuove e diverse evidenze con straordinaria rapidità.

Volendo fare il punto, a oggi possiamo dire che:

- I bambini possono infettarsi con il SARS-CoV-2 e manifestare la malattia con sintomatologia lieve e, generalmente, meno grave dal punto di vista respiratorio che negli adulti. La percentuale di casi pediatrici ne risulta certamente sottostimata. Il bambino a o pauci-sintomatico è, comunque, contagioso e può trasmettere l'infezione. La

prolungata presenza del virus nelle feci suggerisce una possibile ulteriore via di contagio.

- La trasmissione materno-fetale del virus non è stata ancora accertata ma il neonato può infettarsi nel periodo perinatale. Nella gestante positiva per SARS-CoV-2, la scelta delle modalità del parto deve essere valutata nel singolo caso, anche in relazione alle condizioni cliniche della donna.
- Il neonato da madre con Covid-19 può non essere allontanato dalla madre (i cinesi sono però di avviso diverso), se le condizioni della puerpera lo consentono, e può essere allattato con latte materno (al seno o dopo spremitura) adottando tutte le opportune precauzioni per impedire il contagio postnatale.
- I quadri radiologici e Tac polmonari sono più variegati che nell'adulto e possono andare dall'addensamento monolaterale al più tipico aspetto a vetro smerigliato dell'interstiziopatia.
- La necessità di ricovero in terapia intensiva è evento raro; la prognosi è quasi sempre favorevole tranne casi eccezionali. I lattanti possono avere un decorso più impegnativo, così come i bambini con preesistenti patologie croniche.
- La prolungata chiusura delle scuole e l'allontanamento sociale sembrano in grado di contrastare efficacemente la trasmissione dell'infezione, ma pongono alcuni problemi di salute mentale e fisica per la popolazione infantile.

✉ enrico.valletta@auslromagna.it

La bibliografia è consultabile online.



Latte scremato? No, grazie

Il latte è un alimento consumato quotidianamente dalla maggioranza dei bambini ed è la fonte principale di proteine, grassi ed energia nei primi anni di vita. Diverse linee guida internazionali indicano di preferire il latte a basso contenuto di grassi (dallo 0,1 al 2%) per l'alimentazione del bambino dopo i due anni di età per ridurre il rischio di obesità. Per confermare la validità di questo assunto, è stata eseguita una revisione sistematica (21.000 bambini), che ha analizzato il peso del bambino (BMI z-score) in relazione al consumo di latte vaccino scremato (0,1%, 1%, 2%) e intero (3,25%) [1]. I risultati hanno messo in evidenza un ridotto sovrappeso e grado di obesità nei bambini che consumavano latte intero, mentre nessuno studio contenuto nella revisione ha dimostrato l'efficacia del latte a basso contenuto di grassi sul BMI, con una chiara correlazione dose risposta tra tipo di latte e livello di zBMI. Come mai succede questo? Alcuni bambini potrebbero rimpiazzare le calorie mancanti al latte scremato con quelle presenti nelle bevande zuccherate, oppure la sensazione di sazietà prodotta dal latte intero potrebbe ridurre il desiderio di consumare altro latte, un comportamento opposto a quello dei bambini che consumano latte scremato. Inoltre l'acido trans-palmitoleico, presente nel latte intero, ha effetti benefici cardiovascolari ed è associato a una bassa adiposità. Oppure i bambini grassi preferiscono bere latte scremato, e ai bambini magri i genitori offrono più volentieri latte intero. Sarà necessario un RCT per comprenderne le cause e gli effetti della dieta con i diversi tipi di latte vaccino, ma le "evidenze" delle linee guida sono state messe in discussione, e già questo non è poco.

Vanderhout SM, Aglipay M, Torabi N, et al. Whole milk compared with reduced-fat milk and childhood overweight: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2020 Feb 1;111(2):266-79.

1. Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5.
2. Shen K, Yang Y, Wang T et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7.
3. WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. www.who.int
4. Liu W, Zhang Q, Chen J et al. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020; Mar 12. doi: 10.1056/NEJMc2003717.
5. Thabet F, Chehab M, Bafaqih H, Al MS. Middle East respiratory syndrome coronavirus in children. *Saudi Med J* 2015;36:484–6.
6. Chang LY, Huang FY, Wu YC et al. Childhood severe acute respiratory syndrome in Taiwan and how to differentiate it from childhood influenza infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1037-42.
7. Banik GR, Khandaker G, Rashid H. Middle East respiratory syndrome coronavirus "MERS-CoV": current knowledge gaps. *Paediatr Respir Rev* 2015;16:197-202.
8. Li ZZ, Shen KL, Wei XM et al. Clinical analysis of pediatric SARS cases in Beijing. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003;41:574-7.
9. Zeng LK, Tao XW, Yuan WH et al. First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58:E009
10. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol* 2020; doi: 10.1002/jmv.25740.
11. Li Y, Zhao R, Zheng S et al. Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6). doi:10.3201/eid2606.200287
12. Yang P, Liu P, Li D et al. Corona virus disease 2019, a growing threat to children? *J Infect* 2020; doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.024.
13. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly* 2020;2:113-122.
14. Xia W, Shao J, Guo Y et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Mar 5. doi: 10.1002/ppul.24718
15. Lee PI, Hu YL, Chen PY et al. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020 Feb 25. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011
16. Liu J, Liao X, Qian S et al. Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6). doi: 10.3201/eid2606.200239.
17. Tang A, Tong ZD, Wang HL et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6). doi: 10.3201/eid2606.200301
18. Cai J, Xu J, Lin D et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020 Feb 28. doi: 10.1093/cid/ciaa198.
19. Xu Y, Li X, Liang H et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>
20. Zhang T, Cui X, Zhao X et al. Detectable SARS-CoV-2 viral RNA in feces of three children during recovery period of COVID-19 pneumonia. *J Med Virol* 2020 Mar 29. doi: 10.1002/jmv.25795.
21. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc* 2020;119:670-3.
22. Zhang YH, Lin DJ, Xiao MF et al. 2019-novel coronavirus infection in a three-month-old baby. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58:E006.
23. Cai JH, Wang XS, Ge YL et al. First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58:E002.
24. Zou L, Ruan F, Huang M et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020 Feb 19. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
25. Zhu H, Wang L, Fang C et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;9(1):51-60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
26. De Luca D. Managing neonates with respiratory failure due to SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health* 2020 Mar 6. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30073-0.
27. Wang S, Guo L, Chen L et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 12. doi: 10.1093/cid/ciaa225.
28. Zeng L, Xia S, Yuan W et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020 Mar 26. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878
29. Mullins E, Evans D, Viner RM et al. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Mar 17. doi: 10.1002/uog.22014.
30. RCOG. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy. 2020. www.rcog.org.uk
31. Chen D, Yang H, Cao Y et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet* 2020 Mar 20. doi: 10.1002/ijgo.13146.

32. Qi H, Luo X, Zheng Y et al. Safe Delivery for COVID-19 Infected Pregnancies. *BJOG* 2020 Mar 26. doi: 10.1111/1471-0528.16231.
33. Ferrazzi EM, Frigerio L, Cetin I et al. COVID-19 Obstetrics Task Force, Lombardy, Italy: executive management summary and short report of outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2020 Apr 8. doi: 10.1002/ijgo.13162.
34. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020 Apr 7. doi: 10.1111/aogs.13867
35. Qiu H, Wu J, Hong L et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020 Mar 25. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
36. Britton PN, Marais BJ. Questions raised by COVID-19 case descriptions. *J Paediatr Child Health* 2020 Mar 22. doi: 10.1111/jpc.14872
37. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702.
38. Lu X, Zhang L, Du H et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073
39. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
40. Jiatong S, Lanqin L, Wenjun L. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol* 2020 Mar 31. doi: 10.1002/jmv.25807.
41. Sun D, Li H, Lu XX et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* 2020 Mar 19. doi: 10.1007/s12519-020-00354-4.
42. Choe YJ, Choi EH. Are we ready for coronavirus disease 2019 arriving at schools? *J Korean Med Sci* 2020;35:e127.
43. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 77. www.who.int
44. Bayham J, Fenichel EP. Impact of school closures for COVID-19 on the US health-care workforce and net mortality: a modelling study. *Lancet Public Health* 2020 Apr 3. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30082-7.
45. Viner RM, Russell SJ, Croker H et al. School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review. *Lancet* 2020 April 06. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30095-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30095-X)
46. Rundle AG, Park Y, Herbstman JB. COVID-19 Related School Closings and Risk of Weight Gain Among Children. *Obesity*. 2020 Mar 30. doi: 10.1002/oby.22813
47. Dunn CG, Kenney E, Fleischhacker SE, Bleich SN. Feeding low-income children during the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med* 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMp2005638.
48. Van Lancker W, Parolin Z. COVID-19, school closures, and child poverty: a social crisis in the making. *Lancet Public Health* 2020 Apr 7. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30084-0
49. Rosenthal DM, Ucci M, Heys M et al. Impacts of COVID-19 on vulnerable children in temporary accommodation in the UK. *Lancet Public Health* 2020 Mar 31. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30080-3
50. Wang G, Zhang Y, Zhao J et al. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *Lancet* 2020 Mar 4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30547-X
51. Liu JJ, Bao Y, Huang X et al. Mental health considerations for children quarantined because of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Mar 27. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30096-1
52. Cluver L, Lachman JM, Sherr L et al. Parenting in a time of COVID-19. *Lancet* March 25, 2020 DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30736-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30736-4).
53. Provenzi L, Baroffio E, Borgatti R. Come aiutare i bambini a fronteggiare l'emergenza coronavirus covid-19. *Quaderni acp* 2020;27:95-6.
54. Schiariti V. The human rights of children with disabilities during health emergencies: the challenge of COVID-19. *Dev Med Child Neurol* 2020 Mar 30. doi: 10.1111/dmcn.14526.
55. Narzisi A. Handle the autism spectrum condition during coronavirus (COVID-19) Stay At Home period: ten tips for helping parents and caregivers of young children. *Brain Sci* 2020 Apr 1;10(4). pii: E207. doi: 10.3390/brainsci10040207.
56. Jiao WY, Wang LN, Liu J et al. Behavioral and emotional disorders in children during the COVID-19 epidemic. *J Pediatr* 2020 Apr 2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.03.013.
57. Balduzzi A, Brivio E, Rovelli A et al. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a paediatric transplant and haemato-oncology centre embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. *Bone Marrow Transplantation* 2020 (in press).
58. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020 Mar 20. doi: 10.1002/lt.25756.
59. Turner D, Huang Y, Martín-de-Carpi J, et al. COVID-19 and paediatric inflammatory bowel diseases: global experience and provisional guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020 Mar 31. doi: 10.1097/MPG.0000000000002729
60. Molloy EJ, Bearer CF. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr Res* 2020. doi.org/10.1038/s41390-020-0881-y

61. Haşlak F, Yıldız M, Adrovic A et al. Childhood rheumatic diseases and COVID-19 pandemic: an intriguing linkage and a new horizon. *Balkan Med J* 2020 Apr 8. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.4.43.
62. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020 Apr 10;69(14):422-26. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4.
63. Ravikumar N, Nallasamy K, Bansal A et al. Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV) infection: Part I - Preparedness and management in the pediatric intensive care unit in resource-limited settings. *Indian Pediatr* 2020 Mar 29. pii: S097475591600151
64. Sundaram M, Ravikumar N, Bansal A et al. Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV) infection: Part II - Respiratory support in the pediatric intensive care unit in resource-limited settings. *Indian Pediatr* 2020 Mar 29. pii: S097475591600152.
65. Choi SH, Kim HW, Kang JM et al. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *Clin Exp Pediatr* 2020 Apr 6. doi: 10.3345/cep.2020.00535