

28 Febbraio
1 Marzo 2022

HYBRID EDITION



INNOVAZIONE E RICERCA PER LA PRATICA CLINICA

XIV Workshop Nazionale

**TERAPIA E PREVENZIONE
DELL'INFEZIONE DA HIV E
MICRORGANISMI EMERGENTI**

COVID-19 IN PEDIATRIA

Prof. Luisa Galli

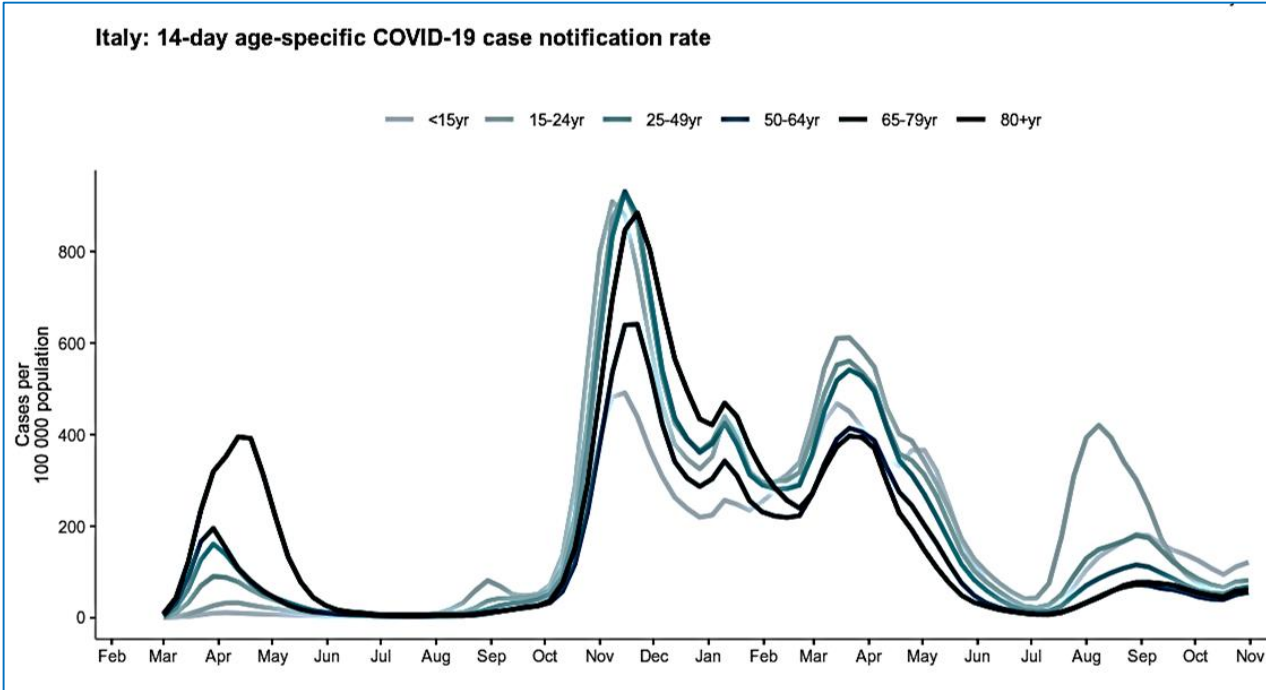
*Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze
SODc Malattie Infettive Pediatriche, AOU Meyer, Firenze*

Make no mistake—COVID-19 is a childhood illness.

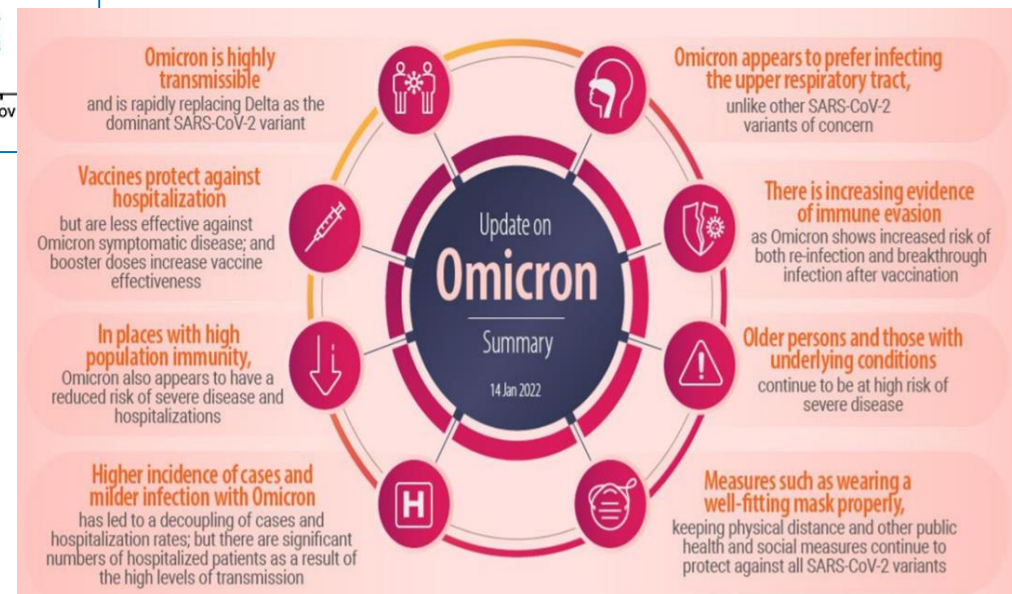
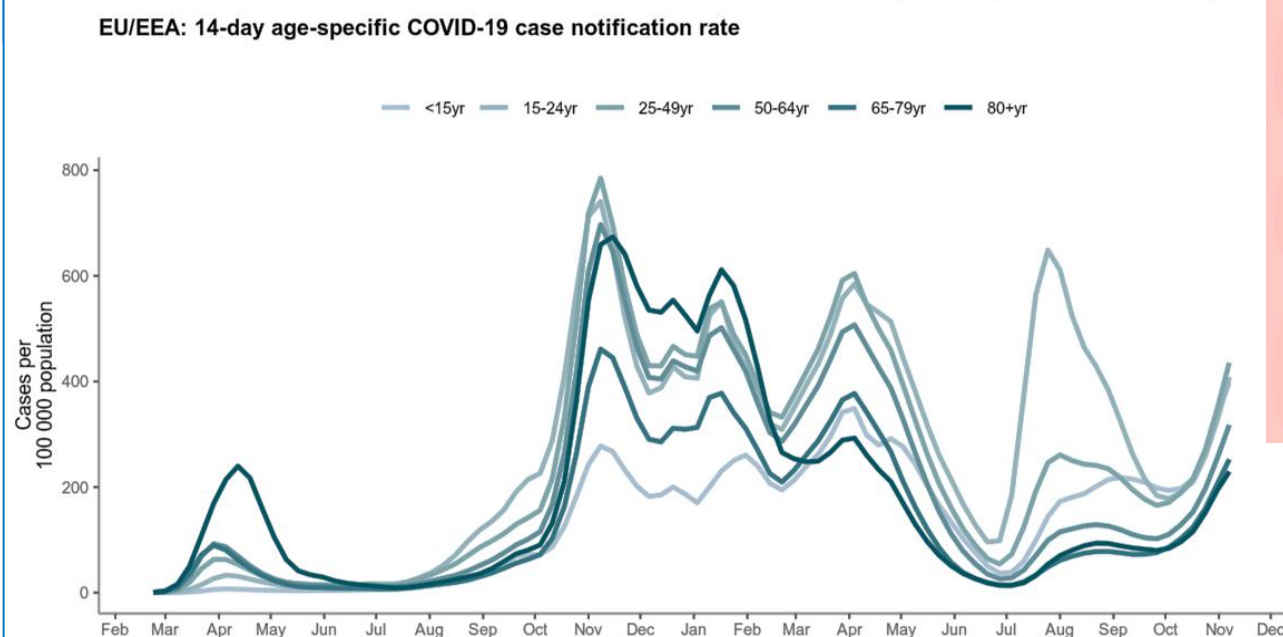
EDITORIAL

Gerber JS, Offit PA. Science 2021 Nov 19

ITALIA



Dati fino a Novembre 2021



ECDC. Figure produced on 11 November 2021
Source: TESSy COVID-19 (n = 29 for week 44)

Dipartimento di Scienze per la Salute
Università di Firenze



EUROPA

ITALIA nuovi positivi (dati novembre 2021 – febbraio 2022)

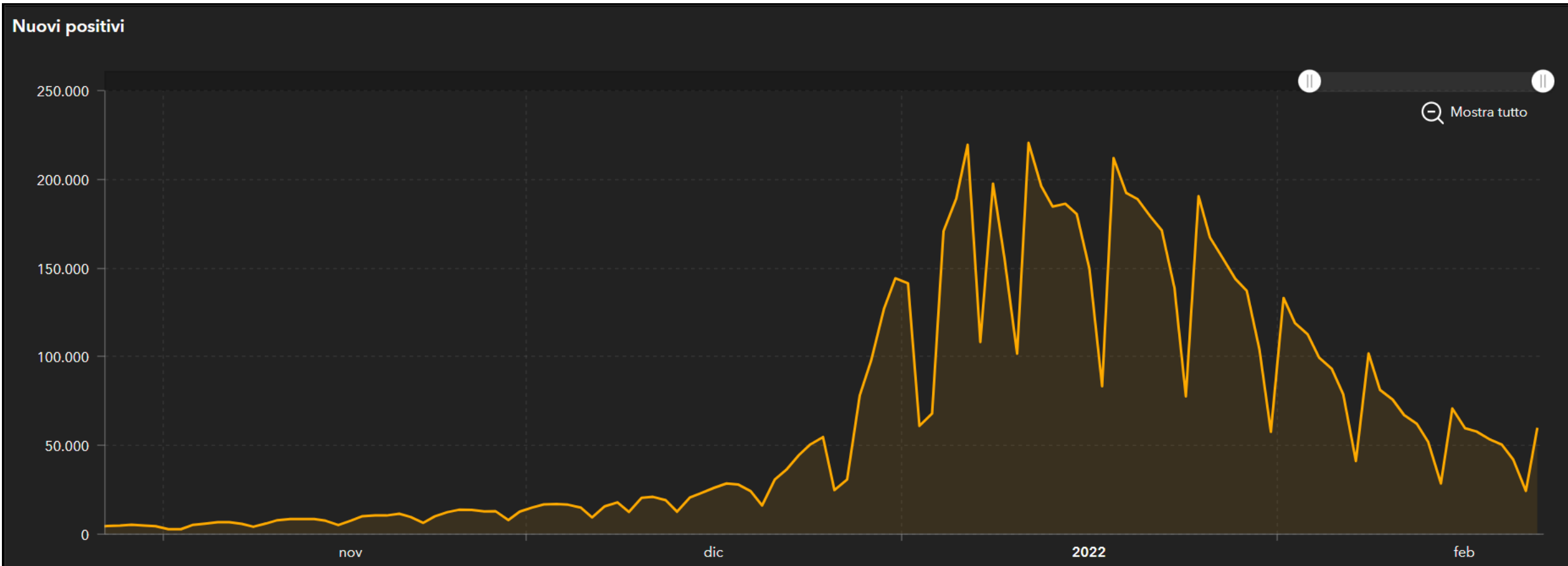


TABELLA 1 - DISTRIBUZIONE DEI CASI E DEI DECESSI PER COVID-19 SEGNALATI IN ITALIA PER FASCIA DI ETÀ E SESSO DA INIZIO EPIDEMIA

Classe di età (in anni)	Soggetti di sesso maschile					Soggetti di sesso femminile					Casi totali				
	N. casi	% casi	N. deceduti	% del totale deceduti	Letalità %	N. casi	% casi	N. deceduti	% del totale deceduti	Letalità %	N. casi	% casi	N. deceduti	% del totale deceduti	Letalità %
0-9	572.737	9,9	10	0,0	<0,1	530.109	8,5	10	0,0	<0,1	1.102.846	9,2	20	0,0	<0,1
10-19	798.654	13,8	13	0,0	<0,1	767.421	12,4	13	0,0	<0,1	1.566.075	13,0	26	0,0	<0,1
20-29	773.492	13,3	69	0,1	<0,1	781.098	12,6	35	0,1	<0,1	1.554.594	13,0	104	0,1	<0,1
30-39	774.503	13,4	231	0,3	<0,1	876.440	14,1	136	0,2	<0,1	1.650.947	13,8	367	0,2	<0,1
40-49	917.058	15,8	980	1,2	0,1	1.059.724	17,1	446	0,7	<0,1	1.976.783	16,5	1.426	1,0	0,1
50-59	881.200	15,2	3.925	4,7	0,4	945.206	15,2	1.605	2,5	0,2	1.826.408	15,2	5.530	3,7	0,3
60-69	525.719	9,1	11.088	13,2	2,1	531.794	8,6	4.409	6,8	0,8	1.057.514	8,8	15.497	10,4	1,5
70-79	339.617	5,9	25.011	29,8	7,1	340.736	5,6	10.075	10,0	2,9	680.353	5,7	35.086	20,1	2,9
80-89	182.323	3,1	32.369	38,5	17,8	182.323	3,1	32.369	38,5	17,8	364.646	3,1	64.738	38,5	17,8
>90	36.061	0,6	10.302	12,3	28,3	36.061	0,6	10.302	12,3	28,3	72.122	0,6	20.604	12,3	28,3
Non noto	140	0,0	2	0,0											
Totale	5.801.504	48,3	84.000	56,3											

Nota: La tabella non include i casi per cui non è noto il

Fascia 0-19 anni→ Numero dei casi: **2.668.921**22.2% dei casi totali→ Numero dei deceduti: **46**0.03% dei deceduti totali

TABELLA 3 - DISTRIBUZIONE DEI CASI E DEI DECESSI SEGNALATI NELLA POPOLAZIONE 0-19 ANNI PER FASCIA DI ETÀ, IN ITALIA DALL'INIZIO DELL'EPIDEMIA

Classe di età (in anni)	N. casi	N. ospedalizzazioni	N. ricoveri in TI	N. deceduti
<5	391.599	6.425	108	13
5-11	1.049.773	2.883	68	13
12-15	591.491	1.905	66	10
16-19	636.058	2.898	92	10
Totale	2.668.921	14.111	334	46

**24.08.21 - 16.02.22 → 218.857 re-infezioni (3% totale dei casi),
in particolare dopo il 06.12 (inizio variante OMICRON)**

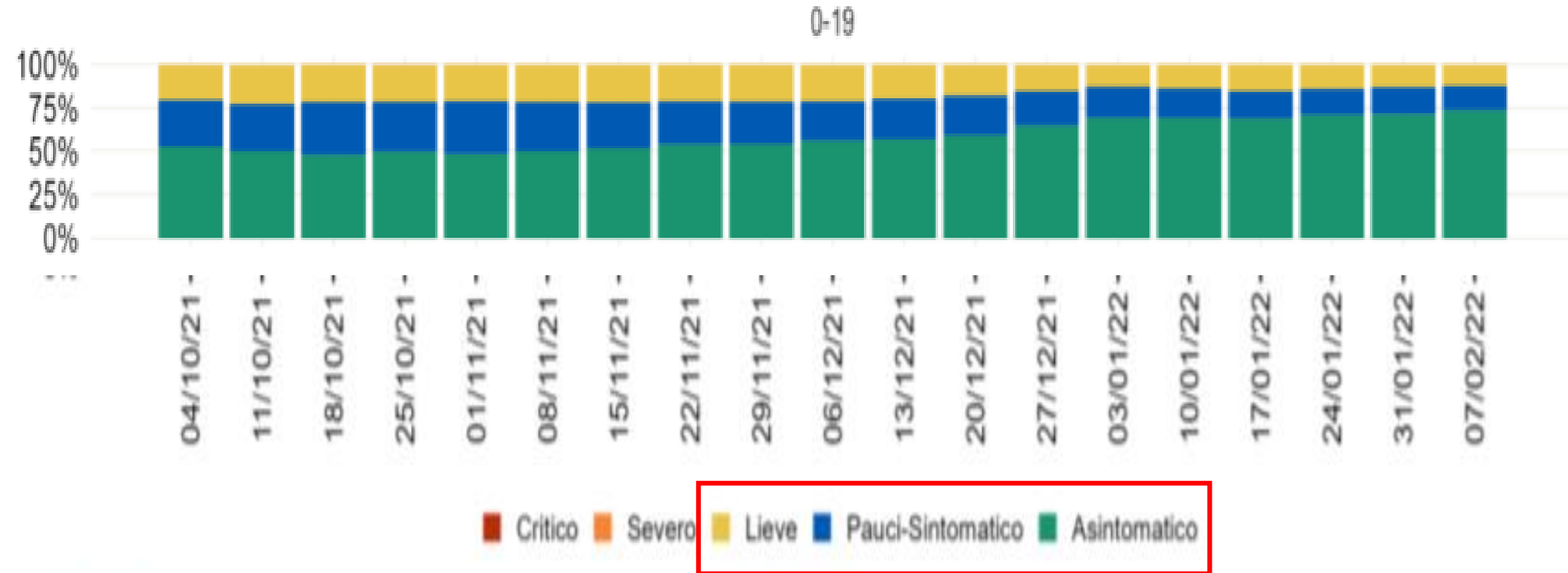
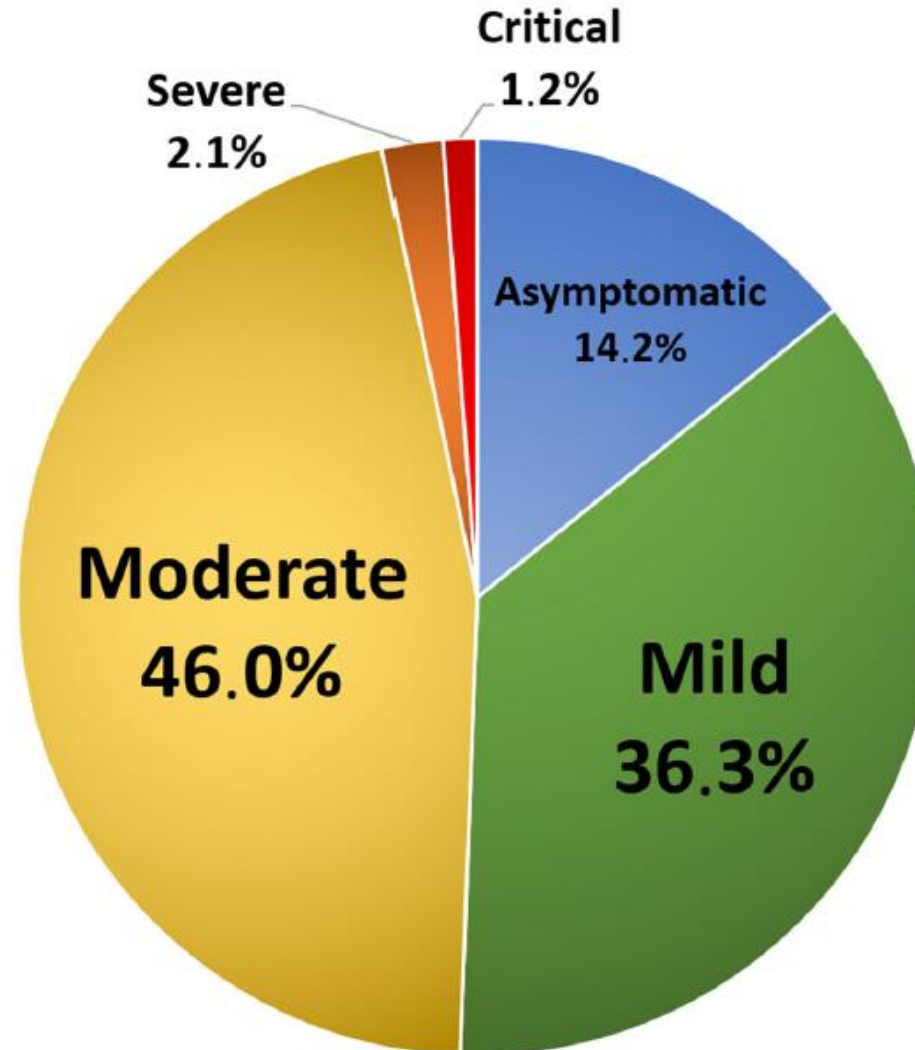


FIGURA 6 - PERCENTUALE SETTIMANALE CASI DI COVID-19 SEGNALATI IN ITALIA PER STATO CLINICO E
PER FASCIA D'ETÀ

Severity of illness in children with COVID-19



de Souza TH, et al. *Pediatr Pulmonol* 2020

Dipartimento di Scienze per la Salute
Università di Firenze



Leading Causes of Death in Children 5-11 Years of Age, NCHS, 2019

Complessivamente negli USA più di 700 bambini morti per COVID-19

66 COVID-19 associated deaths in children 5–11 10/3/20-10/2/2021

Causes of Death	Death (n)	Crude rate per 100,000
Accidents (unintentional injuries)	969	3.4
Malignant neoplasms	525	1.8
Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities	274	1.0
Assault (homicide)	207	0.7
Diseases of the heart	115	0.4
Chronic lower respiratory diseases	107	0.4
Influenza and pneumonia	84	0.3
Intentional self-harm (suicide)	66	0.2
Cerebrovascular diseases	56	0.2
Septicemia	48	0.2

Total population 5-17 years, 2019: 52,715,248

CDC NCHS WONDER Online Database. Accessed at <http://wonder.cdc.gov/ucd-icd10.html> on May 6, 2021



Jones J, ACIP Meeting; November 2, 2021

Dipartimento di Scienze per la Salute
Università di Firenze



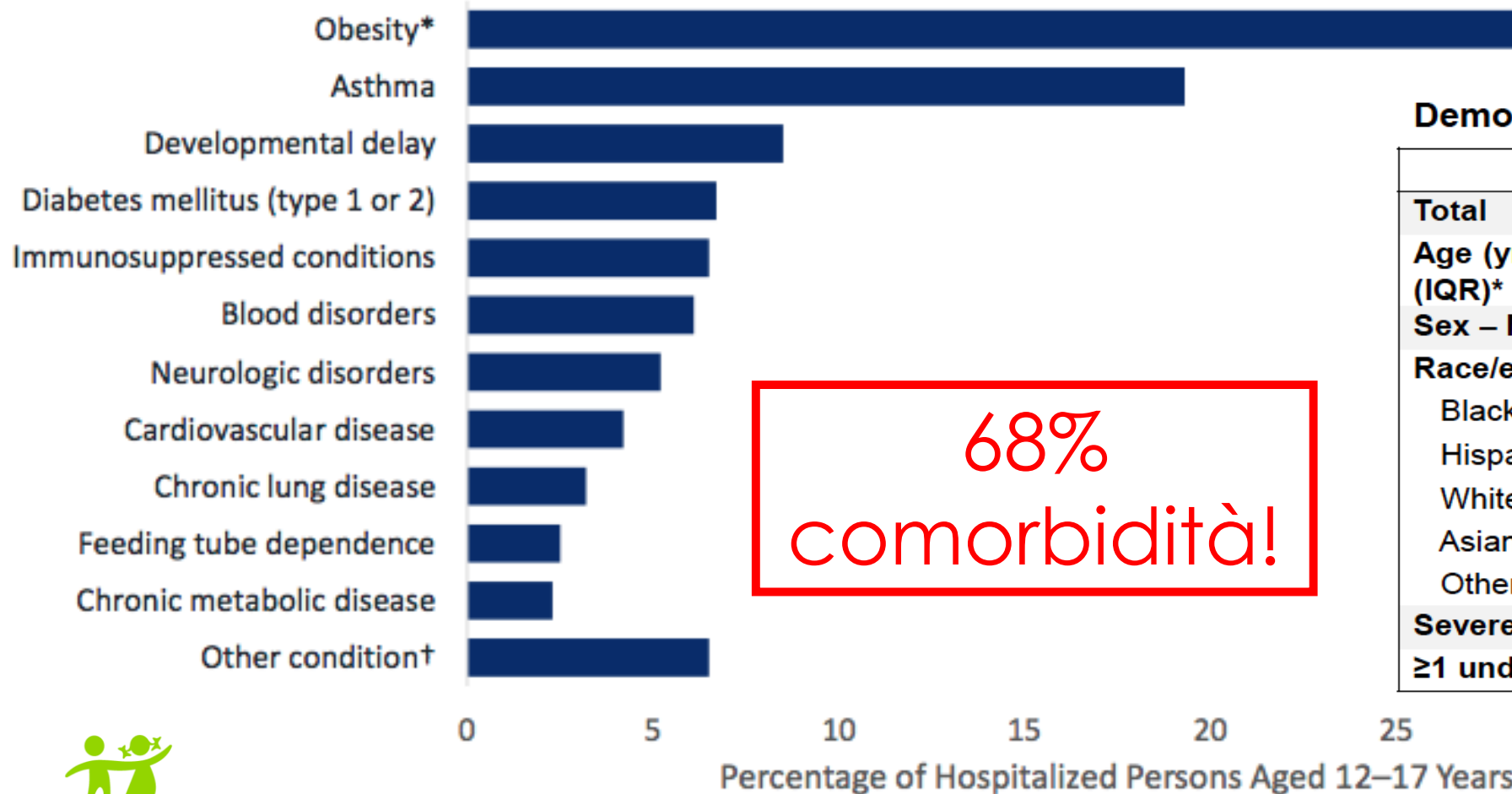
01.03.20 – 31.12.21

	0-4 anni %	5-17 anni %
Mortalità intra ospedaliera	0.6	0.6
Necessità di ventilazione meccanica	5.6	6.4

Children Aged 5–11 Years Hospitalized with COVID-19— COVID-NET, March 2020–August 2021



*Jones J, ACIP Meeting
November 2, 2021*



68%
comorbidità!

Demographic and clinical characteristics

	N	(%)
Total	562	(100)
Age (yrs) – median (IQR)*	8	(6–10)
Sex – Male	320	(57)
Race/ethnicity		
Black, non-Hispanic	207	(37)
Hispanic	177	(31)
White, non-Hispanic	124	(22)
Asian, non-Hispanic	23	(4)
Other, non-Hispanic	31	(6)
Severe disease†	200	(36)
≥1 underlying condition	381	(68)

Sintomi all'ospedalizzazione 01.03.20 – 31.12.21

	0-4 anni %	5-17 anni %
Alterazione stato mentale	2.4	5.5
Dolore addominale	5.4	27.8
Anosmia	0.1	3.3
Rinite	46.5	20.6
Dolore toracico	0.5	14.2
Disgeusia	0.2	3.9
Febbre	62.9	44.9
Cefalea	1.7	21.9
Emottisi	0.1	0.8
mialgie	1.3	13.3
Mancanza di fiato	27.2	27.5
Nausea e/o vomito	29.6	39.1
faringodinia	2.1	16
Respiro sibilante	8.7	4.7
Tosse	43.9	35.2
Diarrea	15.7	15.2

Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020

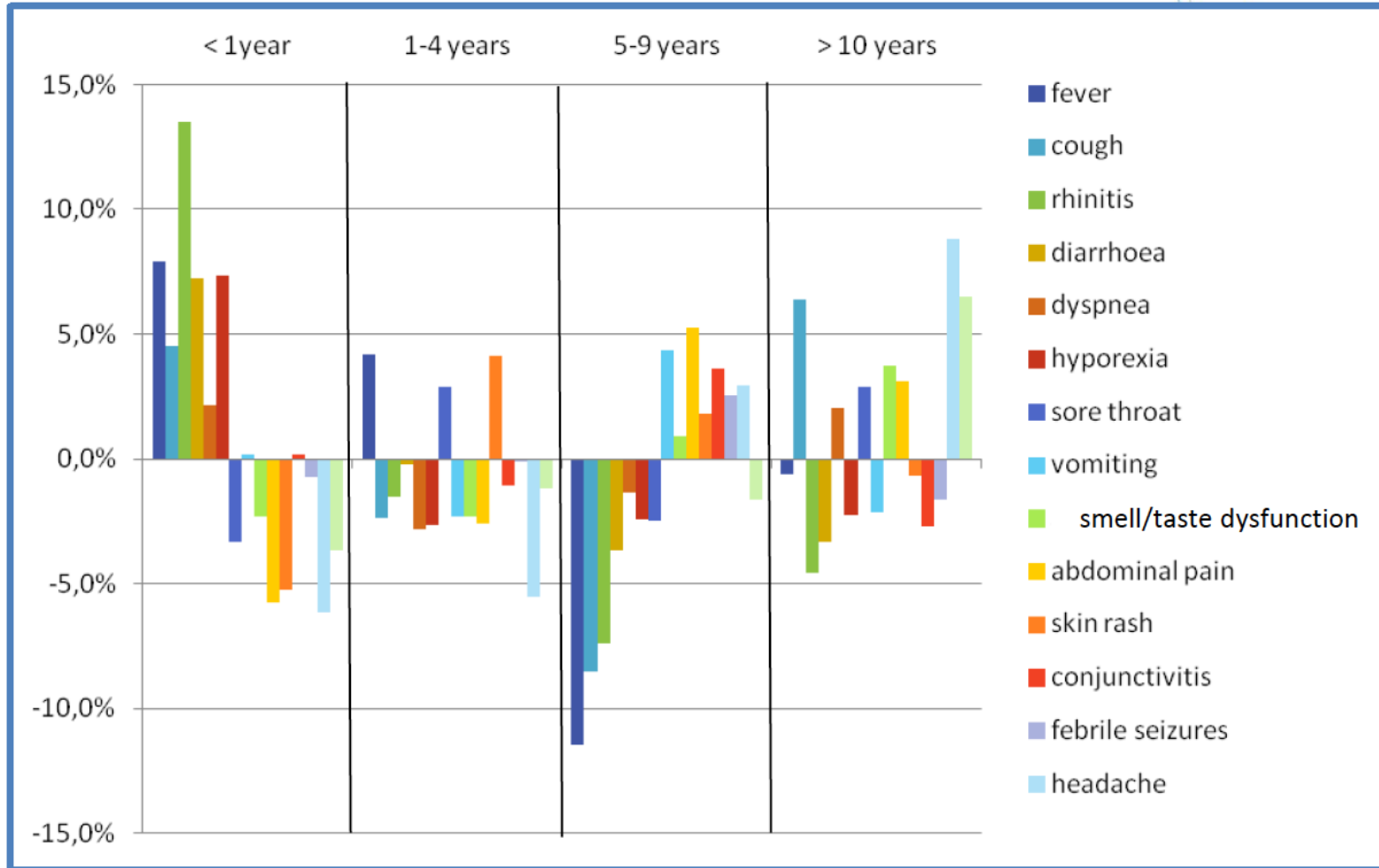
Silvia Garazzino¹, Carlotta Montagnani², Daniele Donà³, Antonella Meini⁴, Enrico Felici⁵, Gianluca Vergine⁶, Stefania Bernardi⁷, Roberta Giaccherio⁸, Andrea Lo Vecchio⁹, Paola Marchisio¹⁰, Giangiacomo Nicolini¹¹, Luca Pierantoni¹², Ivana Rabbone¹³, Giuseppe Banderali¹⁴, Marco Denina¹, Elisabetta Venturini², Andrzej Krzysztofiak⁷, Raffaele Badolato⁴, Sonia Bianchini¹⁴, Luisa Galli², Alberto Villani⁷, Guido Castelli-Gattinara⁷, the Italian SITIP-SIP Pediatric Infection Study Group¹⁵

- 168 bambini italiani arruolati nel corso della prima ondata epidemica
- **Età mediana: 2,3 anni** (*range* 1 giorno-17,7 anni, 55,9% maschi)
- **67,9% ospedalizzati**
- 19,6% con comorbidità
- Sintomo più frequente: febbre, a seguire vomito/diarrea
- 2 bambini avevano richiesto ricovero in terapia intensiva

Characteristics of SARS-CoV-2-infected children, Italy, as at 10 April 2020 (n = 168)

Parameter	Total (n)	Percentage (%)
Age (years)		
Mean, median (IQR)	5, 2.3 (0.3–9.6)	NA
Age groups		
<1 year ^a	66	39.3
1–5 years	38	22.6
6–10 years	24	14.3
11–17 years	40	23.8
Sex		
Males	94	55.9
Females	74	44.1
Signs and symptoms ^b		
Fever ranging from 37.5–39°C	138	82.1
Cough	82	48.8
Rhinitis	45	26.8
Diarrhoea	22	13.1
Dyspnoea	16	9.5
Pharyngitis	9	5.4
Vomiting	9	5.4
Conjunctivitis	6	3.6
Chest pain	4	2.4
Fatigue	3	1.8
Non-febrile seizures	3	1.8
Febrile seizures	2	1.2
Hospital admission within age groups		
<1 year	52	78.8
1–5 years	24	63.2
6–10 years	13	54.2
11–17 years	21	52.5
Total	110	65.1

Quadro clinico in età pediatrica



Signs and symptoms (n = 668 children)		%
Fever	547	81.9
Cough	254	38.0
Rhinitis	139	20.8
Diarrhoea	107	16.0
Pharyngodynia/pharyngitis	86	12.9
Vomiting	67	10.0
Headache	67	10.0
Dyspnoea	62	9.3
Hyporexia	60	9.0
Conjunctivitis	56	8.4
Fatigue	55	8.2
Abdominal pain	52	7.8
Skin rash	38	5.7
Smell and taste alterations	27	4.0
Arthromyalgia	23	3.4
Chest pain	16	2.4
Febrile seizures	11	1.6
Worsening of epilepsy	3	0.5

Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections

Petra Zimmermann ^{1,2,3} Nigel Curtis ^{3,4,5}

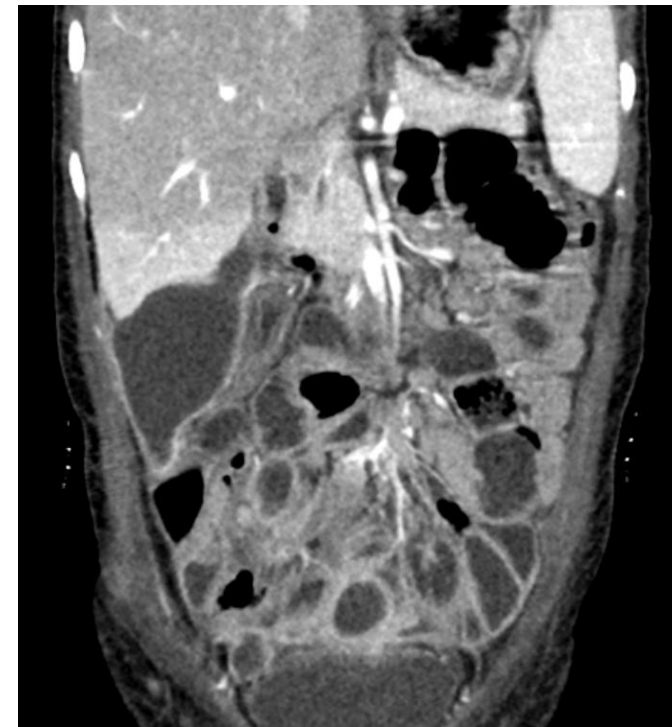
FATTORI CHE AUMENTANO IL RISCHIO DI FORME SEVERE NEGLI ADULTI

- ✓ Danno endoteliale e stato di ipercoagulabilità
- ✓ Maggiore espressione ed affinità del recettore ACE2
- ✓ Esposizione cumulativa ad altri coronavirus (*antibody-dependent enhancement*)
- ✓ Immunosenescenza
- ✓ Comorbidità
- ✓ Bassi livelli di vitamina D

FATTORI PROTETTIVI NEL BAMBINO

- ✓ Maggiore efficacia dell'immunità innata con migliore clearance virale e più debole risposta dell'immunità adattativa con minore iperinfiammazione
- ✓ Minore espressione del recettore ACE2
- ✓ Anticorpi neutralizzanti verso altri coronavirus (cross-protezione)
- ✓ *Trained immunity* da altri vaccini
- ✓ Differenze nel microbiota

Manifestazioni gastrointestinali atipiche e severe



- 685 pazienti sintomatici con COVID-19
- 257 pazienti con manifestazioni gastroenteriche **(37,5%)**
- 65 con quadri addominali gravi **(9,5%)**: adenomesenterite (39, 6%), appendicite (33, 5%), raccolte addominali (21, 3%), pancreatite (6, 9%) invaginazione (4,6%)
- Bambini con età > 5 anni maggiore probabilità di forme severe
- Quadri severi più frequenti in pazienti che **si presentano con dolore addominale (OR 34.5), linfopenia (OR 8,9), o MIS-C (OR 6,3)**

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)

- Colpisce lo **0.6% dei bambini** con infezione da SARS-CoV-2
- Usualmente si presenta a **2-6 settimane di distanza dall'infezione acuta**
- Età mediana 8,6 anni (IQR 7–10 anni; *range* 3 mesi – 20 anni)
- **Ricovero in terapia intensiva: 60-70%**
- Mortalità: 1,5%



Radia T, et al. Paediatr Respir Rev 2021

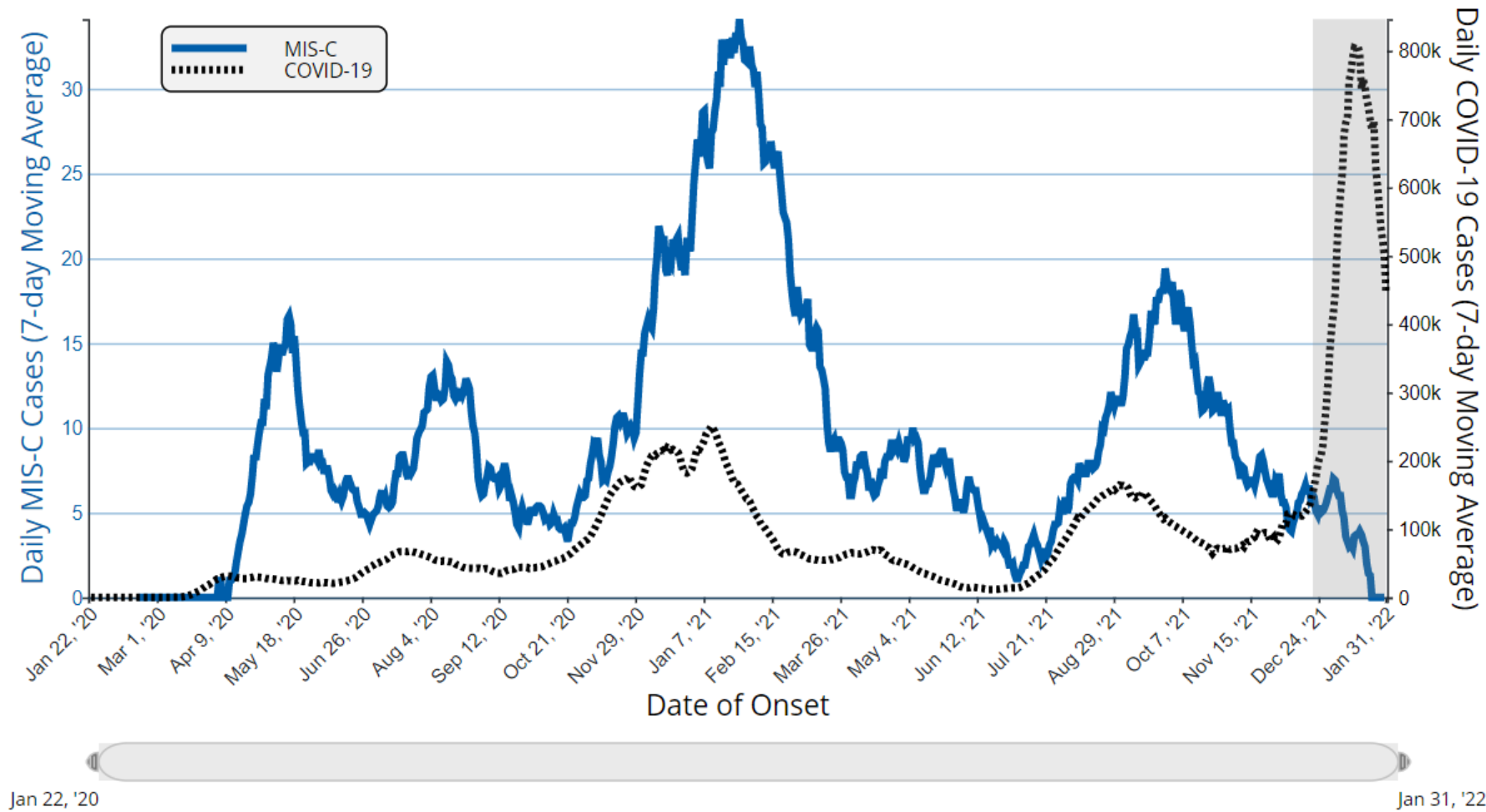
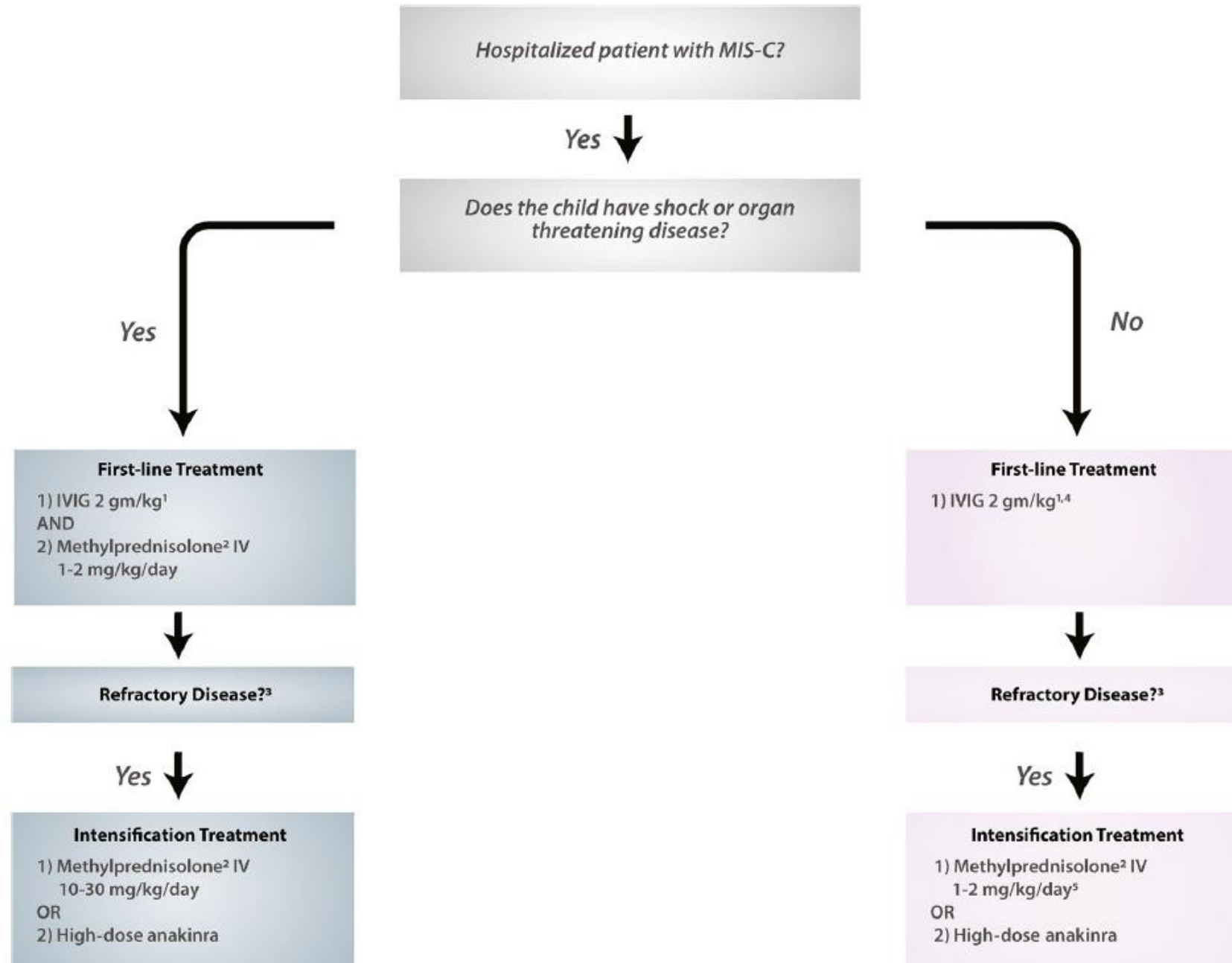


Table 1. Case definitions of MIS-C*

Criteria	RCPCH†	CDC	WHO‡
Age	All children (age not defined)	<21 years	0–19 years
Fever	Persistent fever ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)	Temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ for ≥ 24 hours or subjective fever for ≥ 24 hours	Fever for ≥ 3 days
Clinical symptoms	Both of the following: 1. single or multiorgan dysfunction; <i>and</i> 2. additional features	Both of the following: 1. severe illness (hospitalized); <i>and</i> 2. ≥ 2 organ systems involved	At least 2 of the following: 1. rash, conjunctivitis, and mucocutaneous inflammation; 2. hypotension or shock; 3. cardiac involvement; 4. coagulopathy; 5. acute GI symptoms
Inflammation	All 3 of the following: 1. neutrophilia; <i>and</i> 2. increased CRP; <i>and</i> 3. lymphopenia	Laboratory evidence of inflammation including, but not limited to, 1 or more of the following: 1. $\uparrow$ CRP; 2. $\uparrow$ ESR; 3. $\uparrow$ fibrinogen; 4. $\uparrow$ procalcitonin; 5. $\uparrow$ D-dimer; 6. $\uparrow$ ferritin; 7. $\uparrow$ LDH; 8. $\uparrow$ IL-6; 9. neutrophilia; 10. lymphopenia; 11. hypoalbuminemia	Elevated inflammation markers, including any of the following: 1. $\uparrow$ ESR; 2. $\uparrow$ CRP; 3. $\uparrow$ procalcitonin
Link to SARS-CoV-2	Positive or negative by PCR	Current or recent findings of the following: 1. positive by PCR; 2. positive by serology; 3. positive by antigen test; <i>or</i> 4. COVID-19 exposure within prior 4 weeks	Evidence of COVID-19 by the following: 1. positive by PCR; 2. positive by antigen test; 3. positive by serology; <i>or</i> 4. likely COVID-19 contact
Exclusion	Other infections	No alternative diagnosis	No obvious microbial cause



Henderson LA, Arthritis Rheumatol 2021

Dipartimento di Scienze per la Salute
Università di Firenze



LONG-COVID in Pediatria..

- ✓ Molto meno frequente rispetto agli adulti
- ✓ Dati di una *survey* nazionale inglese → 7-8% dei bambini con COVID-19 riferisce sintomi persistenti >12 settimane dopo la diagnosi
- ✓ Può verificarsi indipendentemente dalla severità della forma acuta (anche dopo MIS-C)

Sintomi più comuni:

stanchezza, cefalea, insonnia, difficoltà nella concentrazione, dolore muscolare e articolare, tosse

Impatto sulla qualità della vita:

limitazione dell'attività fisica, riduzione della frequenza scolastica, ricadute psicologiche



Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease

Elisabetta Venturini^{1†}, Carlotta Montagnani^{1†}, Silvia Garazzino², Daniele Donà³, Luca Pierantoni⁴, Andrea Lo Vecchio⁵, Giangiacomo Nicolini⁶, Sonia Bianchini⁷, Andrzej Krzysztofiak⁸, Luisa Galli⁹, Alberto Villani⁸, Guido Castelli-Gattinara^{8*}  and for the Italian SITIP-SIP SARS-Cov-2 pediatric infection study group

Italian Journal of Pediatrics

Venturini E, et al. Ital J Ped 2020

Dipartimento di Scienze per la Salute
Università di Firenze





Treatment of children with COVID-19: update of the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases position paper

Elisabetta Venturini¹, Carlotta Montagnani¹, Silvia Garazzino², Daniele Donà³, Luca Pierantoni⁴, Andrea Lo Vecchio⁵, Andrzej Krzysztofiak⁶, Giangiacomo Nicolini⁷, Sonia Bianchini⁸, Luisa Galli⁹, Alberto Villani⁶, Guido Castelli Gattinara^{6*} and the Italian SITIP-SIP SARS-Cov-2 pediatric infection study group

- **Casi lievi:**

- Solo terapia di supporto; considerare anticorpi monoclonali nelle categorie a rischio (> 12 anni)

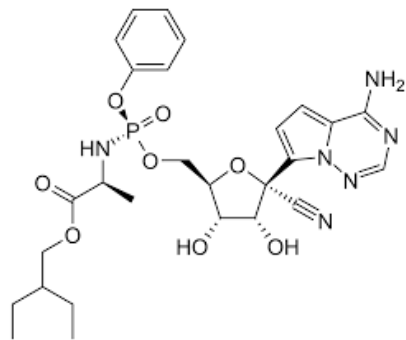
- **Casi moderati:**

- Remdesivir
- Metilprednisolone/desametasone
- Remdesivir + Metilprednisolone/desametasone

- **Casi severi:**

- Metilprednisolone/desametasone
- Remdesivir + Metilprednisolone/desametasone

AGGIORNAMENTO 2021



Remdesivir

NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

- 123 trials (di cui 36 arruolamento completato)
- 30 trials in corso in età pediatrica

Trial in età pediatrica in corso in Italia: GS-US-540-5823



Dosaggio:

- Adulti: 1° giorno 200 mg ev, seguito da 100 mg/die per altri 4-9 gg
- Bambini (<40 kg): 1° gg 5 mg/kg ev, seguito da 2.5 mg/kg/die per altri 4-9 gg
- **Dosaggio non definito nel pretermine**

Quando è indicato?

- **Età > 12 anni** ospedalizzati **con fattori di rischio** per forma severa e necessità di ossigenoterapia
- Età > 16 anni ospedalizzati con necessità crescente di ossigenoterapia (anche senza fattori di rischio)
- Non raccomandato in caso di compromissione della funzionalità renale ($GFR < 30 \text{ mL/min}$) o se livelli di ALT > 5 volte il limite normale
- Remdesivir può essere utilizzato < 12 anni nell'ambito dei trial clinici o per uso compassionevole



Eligibility criteria for pediatric patients who may benefit from anti SARS-CoV-2 monoclonal antibody therapy administration: an Italian inter-society consensus statement



Ital J Pediatr. 2022 Jan 12

Marcello Lanari, Elisabetta Venturini, Luca Pierantoni, Giacomo Stera, Guido Castelli Gattinara, Susanna Maria Roberta Esposito, Silvia Favilli, Emilio Franzoni, Eleonora Fusco, Paolo Lionetti, Claudio Maffeis, Gianluigi Marseglia, Laura Massella, Fabio Midulla, Alberto Zanobini, Marco Zecca, Alberto Villani, Annamaria Staiano, Luisa Galli

Patients aged ≥ 12 years old, who tested positive for SARS-CoV-2, with mild-moderate disease, a recent onset (less than 10 days, except for patients with immunodeficiency and persistently positive molecular test but negative serologic test)* and the presence of risk factors for severe disease:

- BMI $\geq 95^{\circ}$ percentile for age and gender (WHO Tables)
- Haemoglobinopathy (sickle cell anemia and thalassemia *major* or *intermedia*)
- Hereditary or acquired thrombophilia
- Onco-hematological patients with lymphopenia ($< 300/\text{mmc}$), neutropenia ($< 500/\text{mmc}$), high intensity treatment (AML, induction and reinduction phase for those with ALA, NHL, hematopoietic stem cell transplant recipients (< 30 days if autologous or < 100 days if allogenic)
- Solid organ or hematopoietic stem cells transplant recipients
- Congenital or acquired heart diseases: single ventricle physiology or status post Fontan intervention (total cavo-pulmonary connection), severe heart valve disease, chronic cyanosis ($\text{SpO}_2 < 85\%$), severe ventricular dysfunction, therapy-dependent cardiomyopathies, pulmonary hypertension on treatment.
- Chronic obstructive or restrictive lung disease requiring daily therapy or biologics (e.g. severe or uncontrolled asthma dependent on specific monoclonal antibody therapy or oral steroids for symptoms control); cystic fibrosis with moderate to severe respiratory impairment, reduced BMI, transplant recipients or with other significative comorbidities; pulmonary fibrosis; bronchiolitis obliterans; bronchopulmonary dysplasia; chronic pulmonary GVHD
- Dependence on technological device (e.g. subjects with tracheostomy and/or gastrostomy)
- Inflammatory Bowel Diseases (IBDs) on immunosuppressant therapy
- PIDs at high risk for progression to severe disease (Table 2); case by case approach for those with mild-moderate risk PIDs
- Secondary Immunodeficiencies including HIV with low lymphocyte count (CD4^+ lymphocytes $< 15\%$ or $< 200/\text{mmc}$) or with severe comorbidities, chemotherapy (< 6 months from suspension), hematopoietic stem cells transplant (< 3 months if autologous, < 6 months if allogenic or in presence of chronic active GVHD) or solid organ transplant and protracted immunosuppressant therapies
- Uncontrolled Diabetes mellitus ($\text{HbA1c} \geq 9\%$ or 75 mmol/mol) or with chronic complications
- Chronic renal failure requiring hemodialysis or peritoneal dialysis
- Neurological or neuro-muscular diseases with at least one of the following:
 - Respiratory muscles dysfunction with $\text{FVC} < 60\%$ (especially if associated with kyphoscoliosis)
 - Impaired cough and reduced respiratory clearance
 - Heart involvement
 - Metabolic conditions or impairment of the neuromuscular junctions at risk of deterioration in case of fever, fasting or infection
 - Conditions at risk for rhabdomyolysis in case of fever, fasting or infection
 - Chronic immunosuppressant or corticosteroid therapies

*Bamlanivimab+Etesevimab is approved for outpatients (not-hospitalized patients) without supplemental oxygen therapy for COVID 19; Casirivimab+Imdevimab is approved also for hospitalized patients and for patients with conventional oxygen therapy (excluding high flow and mechanical ventilation)

Prevenzione: COSA POSSIAMO FARE?

REMDESIVIR

→ ON-LABEL

- Età > 12 anni (e > 40 kg) ospedalizzati con polmonite e necessità di ossigenoterapia (no alti flussi o ventilazione invasiva) e sintomi da meno di 10 giorni (ad eccezione di immunodepressi) → **5 giorni di terapia**
- Età > 18 anni NON ospedalizzati con fattori di rischio per forma severa e sintomi da meno di 7 giorni → **3 giorni di terapia**

→ OFF-LABEL (< 12 ANNI e/o < 40 kg)

SOTROVIMAB

→ ON-LABEL

- Età > 12 anni (e > 40 kg) NON ospedalizzati con fattori di rischio per forma severa e sintomi da meno di 10 giorni (eccezione immunodepressi con tampone persistentemente positivo e sierologia negativa)

→ OFF-LABEL < 12 ANNI e/o < 40 kg / PZ. OSPEDALIZZATI / FATTORI RISCHIO DIVERSI DA QUELLI ELENCATI



After the First Wave of COVID-19: Reflections From Italy

Luisa Galli, MD, Elena Chiappini, MD, PhD,* and Richard Fabian Schumacher†*

The present pandemic, in all probability not the last, appears to be relatively merciful to children and their doctors. However, the next may not. Therefore, we should take the opportunity to study all aspects of this pandemic on child health, health systems and even societies, to increase effective prevention efforts and timely preparedness

the importance of Pediatric Infectious Diseases not only as an academic subspecialty but also as a clinical branch with a need for adequate units equipped with isolation rooms, trained nurses and, most important, as a culture