



Buone Pratiche Cliniche SIAATIP



Società Italiana di
Partoanalgesia



PEDIATRIC ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE
SOCIETY AND APPLIED TECHNOLOGIES



The Society for Ultrasound in Anaesthesia
ITALIAN CHAPTER



PACCCJ

Pediatric Anesthesia and
Critical Care Journal



SARS-COV2 IN ETA' PEDIATRICA

BUONE PRATICHE CLINICHE SIAATIP AUTORI

Giovanni Roberto Giugno

UOC di Pediatria e Neonatologia Ospedale di Caltagirone

Dario Galante

*UOC di Anestesia e Rianimazione Ospedale Cerignola e San Severo ASL
Foggia*

Giovanni Consani

UOC di Anestesia e Rianimazione dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Pisa

Alberto Benigni

*USSD Anestesia e Rianimazione 5^a Pediatrica - "ASST Papa Giovanni XXIII" di
Bergamo*

Flavio Badii

UOC di Anestesia e Rianimazione Ospedale di Vittorio Veneto

Dino Pedrotti

UOC di Anestesia e Rianimazione Ospedale S. Chiara di Trento

Rosanna Zanai,

*UO Terapia Intensiva Cardiochirurgica, CCPM Centro Cardiologico Pediatrico
del Mediterraneo, Taormina*

Versione 1.0 deliberata dal Consiglio Direttivo SIAATIP

Publicato il 07/04/2020

Contatti: siaatip@gmail.com; siaatip@siaatip.it

Tel.: 06/92949240

Buone Pratiche Cliniche SIAATIP

SOCIETA' ITALIANA DI ANESTESIA, ANALGESIA E TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA

SARS-COV2 IN ETA' PEDIATRICA

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono condivise da:

- Società Italiana di Partoanalgesia
- Society for Ultrasound in Anaesthesia (SUA) - Italian Chapter
- Pediatric Anesthesia and Intensive Care Society and Applied Technologies (PAICSAT) – Italian Chapter
- Scuola Italiana Emergenze (S.I.E.)

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono state elaborate in modo completamente gratuito da tutti i collaboratori e senza alcun finanziamento, in completa autonomia e indipendenza, nell'esclusivo rispetto delle conoscenze scientifiche più recenti ed accreditate.

Sommario

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE.....	4
2. DESTINATARI	4
3. ANALISI GENERALE SULL'INFEZIONE IN ETA' PEDIATRICA E MINORE INCIDENZA	4
3.1 INTRODUZIONE ALL'IPOTESI RECETTORIALE.....	6
3.2 IPOTESI RECETTORIALE E MECCANISMI IN ETA' PEDIATRICA	6
4. CONCLUSIONI	9
BIBLIOGRAFIA	9

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente documento esamina il ruolo e le motivazioni della scarsa incidenza dell'infezione da SARS-COV2 in età pediatrica, fondati sulla letteratura scientifica indicizzata e sulla casistica clinica in essere alla data di pubblicazione del presente documento. La SIAATIP ne prende atto e assume la propria posizione a riguardo emettendo il presente documento come buona pratica clinica da seguire e documento di studio e ricerca.

2. DESTINATARI

Il documento è destinato a specialisti e specializzandi in anestesia e rianimazione e a tutto il personale infermieristico e medico coinvolto nella gestione del paziente pediatrico e collaborante con l'anestesista rianimatore.

3. ANALISI GENERALE SULL'INFEZIONE IN ETÀ PEDIATRICA E MINORE INCIDENZA

Nell'epidemia di Covid-19 si rileva un numero di infezioni tra i bambini di gran lunga inferiore rispetto a quanto avviene in altri contesti epidemici. Anche a Wuhan, epicentro dell'epidemia, i casi di contagio in questa fascia di età sono risultati molto bassi. Non è del tutto chiaro il motivo per cui i bambini sembrano sfuggire ai peggiori effetti del virus. Le cause non sono ancora note ma potrebbero essere riferibili a diverse motivazioni cliniche come ad esempio a differenze nelle risposte immunitarie dei bambini rispetto agli adulti. Sembra verosimile che la risposta immunitaria innata possa essere più attiva nei bambini, quindi con maggior protezione. Il sistema immunitario innato è la prima linea di difesa contro i patogeni e risulterebbe in grado di rispondere immediatamente agli agenti esterni. Il sistema immunitario adattivo, al contrario, impara a riconoscere gli agenti patogeni specifici ma impiega più tempo a rispondere. Se la risposta immunitaria innata è più forte nei bambini esposti questo aspetto spiegherebbe perché l'infezione attacchi più facilmente gli adulti attraverso una lieve sintomatologia.

Anche altri coronavirus, tra cui SARS e MERS, sembrano avere un simile comportamento.

In realtà i pazienti pediatrici subiscono delle vere e proprie polmoniti virali ma la capacità di risposta immunitaria sembrerebbe più efficace.

Allo stesso modo, volendo fare un semplice paragone, gli adulti hanno una probabilità 25 volte maggiore di morire di varicella rispetto ai bambini. Sebbene l'influenza possa essere devastante per i neonati, i bambini più grandi di solito sopravvivono più degli adulti. I tassi di mortalità per influenza stagionale negli adulti sono 10 volte superiori ai tassi di mortalità nei bambini.

È difficile conoscere con certezza quanti bambini hanno contratto il nuovo coronavirus. Questa incertezza riflette sia le informazioni in rapido cambiamento provenienti dalla Cina e dagli altri paesi coinvolti man mano che l'epidemia continua, sia il fatto che i bambini con sintomi lievi probabilmente non sono testati e/o confermati.

Ne deriva che i quadri clinici gravi e più diffusi coinvolgono soprattutto gli adulti ed in particolar modo i pazienti anziani, questo ultimi a maggior rischio clinico ed elevata mortalità.

I bambini non hanno meno probabilità rispetto agli adulti di essere esposti a disturbi respiratori, quindi sembra molto probabile che contraggano l'infezione ma siano in grado di riprendersi più facilmente rispetto agli adulti. Vi sono altre possibili ragioni, oltre alla capacità del sistema immunitario innato, che potrebbero spiegare questa capacità di recupero.

Una è che i bambini potrebbero avere vie respiratorie più sane perché sono stati esposti a meno agenti esterni (es. fumo di sigaretta e inquinamento atmosferico) rispetto agli adulti. Un altro fattore sembra essere che i bambini sono in generale più sani, con minori comorbidità croniche. Infatti sia durante l'epidemia della SARS del 2003 che in quella della MERS del 2012, gli adulti con patologie croniche presentavano una mortalità più elevata rispetto ai soggetti sani. Queste condizioni sono spesso rappresentate dal diabete, dai disturbi autoimmuni, dalle malattie cardiovascolari o dalla semplice obesità.

Durante la Sars, che nel 2003 provocò la morte di 774 persone e ne infettò più di 8.000, i casi tra i bambini furono molto pochi, appena qualche decina. In un rapporto del 2007, gli esperti del Centers for Disease Control and Prevention riportavano che i bambini sotto i 12 anni presentavano sintomi di Sars più lievi rispetto agli adulti. Nessun bambino o adolescente morì a causa di questo coronavirus.

Allo stesso modo, durante l'epidemia di Mers, tra il 2012 e il 2013, il World Journal of Clinical Paediatrics riportò come il virus fosse molto raro tra i bambini.

Gli adulti sono anche più sensibili alla risposta da distress respiratorio acuto (ARDS).

Un altro aspetto, molto importante e che sarà trattato ed approfondito più avanti riguarda il ruolo del recettore per l'angiotensina 2 (ACE2) e il relativo confronto fra pazienti adulti e pediatrici. Riteniamo questo aspetto degno di attenzione non solo per spiegare la minore casistica di Covid-19 nel paziente pediatrico ma anche come utile elemento di studio per meglio comprenderne il ruolo nei pazienti adulti maggiormente coinvolti per morbilità e mortalità.

3.1 INTRODUZIONE ALL'IPOTESI RECETTORIALE

I coronavirus umani HCoV-OC43 e HCoV-229E causano il 30% delle infezioni del tratto respiratorio superiore, (1), e sono insieme ai rinovirus, gli agenti causali del raffreddore comune. Circolano ampiamente tra gli uomini ed in particolar modo tra i bambini, ed hanno un tropismo per le cellule epiteliali dell'albero respiratorio superiore (2). I Coronavirus HCoV-HKU1 e HCoV-NL63, sono stati rispettivamente identificati in associazione a polmonite e bronchiolite. I Coronavirus SARS-CoV e MERS sono stati associati a infezione delle basse vie respiratorie con polmonite interstiziale. Il nuovo Coronavirus SARS-CoV-2 ha una determinata caratteristica genetica che regola la sua valenza clinica. Infatti esso è in grado di penetrare sia nelle cellule dell'epitelio respiratorio superiore (come HCoV-OC43 e HCoV-229E) sia negli pneumociti (come SARS-CoV e MERS). Pertanto il COVID-19 ha un doppio tropismo, che permette una elevatissima contagiosità (altamente presente nelle secrezioni rinofaringee), e una elevata morbilità (polmonite interstiziale) (3). Il tropismo d'ospite dei coronavirus è determinato principalmente dalla proteina S, che è composta da due porzioni, questa è la più grande proteina strutturale codificata dai coronavirus, media il legame e la fusione del virus con il recettore di membrana della cellula ospite ed è il principale determinante antigenico (4). L'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) dell'uomo, espresso sulla superficie delle cellule polmonari e del tratto gastrointestinale, è stato identificato come il recettore cellulare per il SARS-CoV (5)(6)(7), e si ha la sensazione che ciò valga anche molto probabilmente per SARS-COV-2.

3.2 IPOTESI RECETTORIALE E MECCANISMI IN ETA' PEDIATRICA

L'infezione da coronavirus SARS-CoV2 nei bambini presenta caratteristiche meno aggressive e le forme gravi di polmonite e insufficienza respiratoria sono meno frequenti. In uno studio eseguito su 2143 bambini Cinesi con sintomi compatibili con un'infezione da coronavirus o un'infezione documentata in laboratorio (731, pari al 34%), circa il 4% dei bambini era asintomatico, il 51% aveva una malattia lieve e il 39% una malattia moderata. Solo il 6% aveva una malattia grave o critica, rispetto al 18,5% degli adulti, e si è avuto un solo decesso in un ragazzo di 14 anni. (8). I recenti dati italiani hanno confermato questi numeri. Quel che non conosciamo è la ragione di ciò. Tra le tante ipotesi circolanti una particolarmente suggestiva è quella per cui tutto ruoterebbe attorno alla proteina di membrana cellulare ACE2. Come per il SARS-CoV e NL63 anche il COVID-19 per infettare le cellule umane «sfrutterebbe», il recettore di membrana ACE2 (enzima convertitore dell'angiotensina2), una glicoproteina di membrana integrale, con la parte catalitica rivolta verso lo spazio extracellulare, espressa su diverse cellule dell'organismo tra cui le cellule dei tessuti cardiaco

(miociti), polmonare (pneumociti), di rene, intestino tenue, cervello e testicolo, che serve fisiologicamente a regolare la pressione sanguigna e la funzione cardiaca. L'ingresso del virus nella cellula polmonare determina a cascata una severa infiammazione del parenchima polmonare, la polmonite interstiziale, che attraverso la liberazione di citochine infiammatorie porta a fibrosi polmonare, severa insufficienza respiratoria e morte in alcuni soggetti più vulnerabili come gli anziani con patologie pregresse, tra cui l'ipertensione, la cardiopatia ischemica, ed il diabete. Il gene ACE2 codifica l'enzima di conversione dell'angiotensina-2, ovvero il recettore del coronavirus della SARS (SARS-CoV) e del coronavirus respiratorio umano NL63, si trova sul cromosoma X e contiene 18 esoni. Analisi recenti indicano che ACE2 potrebbe essere il recettore ospite anche del nuovo coronavirus SARS-CoV2. Studi precedenti in vitro hanno dimostrato una correlazione diretta tra l'espressione di ACE2 e l'infezione da SARS-CoV (9). Varianti di ACE2 potrebbero ridurre il legame tra ACE2 e la proteina-S sia di SARS-CoV che di NL63, e pertanto, il livello e il pattern di espressione del recettore ACE2 umano nei diversi tessuti potrebbero essere critici per la suscettibilità, i sintomi e l'esito dell'infezione da SARS-CoV-2. L'ACE2 è uno degli enzimi centrali nel sistema renina-angiotensina (RAS) che regolano la pressione arteriosa ma anche l'equilibrio idroelettrolitico e le resistenze vascolari sistemiche. Nei polmoni l'attivazione del RAS locale può influenzare la patogenesi del danno polmonare attraverso meccanismi multipli, come l'aumento della permeabilità vascolare e alterazioni delle cellule epiteliali alveolari. Esiste un'abbondante espressione dei componenti RAS nel polmone, inclusi ACE ed ACE2. L'ACE2 è presente nelle cellule alveolari di tipo I e di tipo II, ed in misura minore nelle cellule epiteliali bronchiolari. L'attivazione del RAS polmonare coinvolge la renina, l'enzima iniziale della cascata di attivazione RAS; la renina scinde l'angiotensinogeno generando angiotensina I (Ang I, un ormone decapeptide, inattivo). L'ACE converte l'Ang I in angiotensina II (1-8), un ormone octapeptide molto attivo, che esercita effetti vasoattivi legandosi ai suoi recettori di tipo I (AT1) e tipo II (AT2). L'angiotensina II (1-8) viene a sua volta convertita in angiotensina (1-7) dall'enzima ACE 2. L'ang (1-7) lega il recettore Mas-1 innescando una risposta opposta alla stimolazione di ang 2 (1-8).

Il legame di SARS-CoV-2 e ACE2 provocherebbe l'esaurimento dell'ACE2, e quindi la via del recettore ACE2/Ang (1-7)/Mas verrebbe inibita. L'equilibrio del sistema RAS si altera e questo comporterebbe l'esacerbazione della polmonite acuta grave. L'espressione di ACE2 è sostanzialmente aumentata nei pazienti con diabete tipo 1 o diabete di tipo 2, che in genere sono trattati con ACE-I e ARB, ed anche nei pazienti con ipertensione arteriosa trattati con ACE-I e ARB si determina una

sovraesposizione di ACE2. Sappiamo inoltre che esistono diverse varianti di ACE2 (nella popolazione caucasica si rilevano le varianti rs1978124, rs2074192, rs4240157, rs4646156 rs4646188.). L'espressione epiteliale delle vie aeree di ACE2 è dinamica e associata alla differenziazione cellulare (9). Lo stato di differenziazione cellulare e i livelli di espressione di ACE2 sono entrambi importanti determinanti della suscettibilità degli epitelii delle vie aeree umane all'infezione. Pertanto se l'espressione di ACE2 è associata alla differenziazione delle cellule epiteliali delle vie aeree e l'espressione di ACE2 è maggiore nelle cellule ben differenziate e mature e se l'infezione da SARS-CoV2 è ACE2 dipendente, si potrebbe ipotizzare che nei bambini piccoli il recettore ACE2 a cui si legherebbe il virus SARS-CoV-2 per entrare nelle cellule, potrebbe non essere così sviluppato come negli adulti, o essere espresso in minore quantità (down regulation), o avere una forma diversa (polimorfismo), che renderebbe più difficile il legame con le particelle virali (spike) e quindi l'ingresso del virus nella cellula.

Se questo meccanismo di infezione, attraverso il recettore di membrana ACE2 fosse vero troverebbero conferma altri aspetti della malattia che oggi ancora non comprendiamo bene e cioè:

4. Punto primo: I dati delle prime analisi condotte sulle cartelle cliniche dei decessi da Coronavirus da parte dell'Istituto Superiore di Sanità, indicano nell'ipertensione arteriosa e nella cardiopatia ischemica le patologie più spesso riscontrate tra le persone decedute a seguito del contagio, rispetto ad esempio ai broncopatici. Si spiegherebbe quindi perché i soggetti che hanno una sovraesposizione (upregulation) del recettore ACE2, (anche in funzione dell'uso di farmaci ACE inibitori), avrebbero un rischio più alto di infettarsi e di registrare un decorso più grave della malattia Covid-19.
5. Punto secondo: sappiamo che le donne sono colpite in maniera minore dalla malattia rispetto agli uomini, muoiono di meno e hanno un decorso più lieve. Infatti secondo gli ultimi dati forniti dall'Istituto Superiore di Sanità, la mortalità femminile in Italia sarebbe circa il 30% sul totale. Ciò si potrebbe spiegare a causa del fatto che il gene per il recettore ACE2 è localizzato sul cromosoma X. La donna ne possiede ordinariamente due copie, e una di queste due copie potrebbe compensare un polimorfismo iperfunzionale del recettore presente nell'altra che potrebbe facilitare l'attacco del virus, cosa che non può avvenire nell'uomo nel quale è solitamente presente un solo cromosoma X.
6. Punto terzo: sappiamo dalla letteratura che esistono diverse varianti del gene ACE2, dette polimorfismi, e quindi diverse varianti del recettore ACE2. Varianti di ACE2 potrebbero ridurre il legame tra ACE2 e la proteina-S sia di SARS-CoV2. Pertanto, il livello e il pattern di

espressione del recettore ACE2 umano nei diversi tessuti potrebbero essere critici per la suscettibilità, la sintomatologia e soprattutto l'esito dell'infezione da SARS-CoV-2. Questa situazione potrebbe spiegare perché nella regione Lombardia e più esattamente in alcune zone di essa, la popolazione si ammala più frequentemente e con una mortalità maggiore, poiché gli abitanti di queste regioni potrebbero aver una maggiore espressività di ACE2 (up regulation) o una sua variante più favorevole alla penetrazione intracellulare del coronavirus COVID19. La predisposizione genetica per un aumentato rischio di infezione da SARS-CoV-2, potrebbe essere dovuta a polimorfismi ACE2 collegati al diabete mellito, all'ictus cerebrale e alla ipertensione arteriosa.

1. CONCLUSIONI

In conclusione appare interessante la tesi secondo cui il virus SARS-Cov2 potrebbe, come gli altri coronavirus SARS-CoV e NL63, penetrare nelle cellule polmonari attraverso il recettore di membrana ACE2, e che attraverso i propri livelli di espressione e differenziazione, possa determinare una maggiore o minore incidenza della malattia nelle cellule dei bambini, delle donne, e di alcune popolazioni. Questo meccanismo, assieme ad altri fattori di natura immunologica e ambientale potrebbe agire nel determinare una diversa espressività della malattia, ma per questo abbiamo necessità di ulteriori studi.

Bibliografia

1. Holmes, KV e MMC lai 1996, *Coronaviridae: i virus e la loro replicazione* p. 1075-193, *Field virology* 3° ed.
2. McIntosh et all 1974 *Coronavirus infection in acute lower respiratory trac disease of infant. J infect disease* 130:502-507
3. C.F. Perno- *Pediatria* n.3 marzo 2020; pg.10
4. Li W, Wong SK, Li F, Kuhn JH, Huang IC, Choe H, Farzan M. *Animal origins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus: insight from ACE2-S-protein interactions. J Virol.* 2006;80 :4211-9.].
5. Hou Y, Peng C, Yu M, Li Y, Han Z, Li F, Wang LF, Shi Z. *Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) proteins of different bat species confer variable susceptibility to SARS-CoV entry. Arch Virol.* 2010; 155(10):1563-3)

6. Ren W, Qu X, Li W, Han Z, Yu M, Zhou P, Zhang SY, Wang LF, Deng H, Shi Z. *Difference in receptor usage between severe acute respiratory syndrome (SARS)* J Virol. 2008 Feb;82(4):1899-907
7. Yu M, Tachedjian M, Crameri G, Shi Z, Wang LF. *Identification of key amino acid residues required for horseshoe bat angiotensin-I converting enzyme 2 to function as a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus.* J Gen Virol. 2010;91(Pt 7):1708-12]
8. Dong Y, et al. *Epidemiology of COVID-19 Among Children in China.* Pediatrics. March 16, 2020
9. Hong Peng Jia et all. *ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia* J Virol. 2005 dic. 79: 14614-14621