

## COVID-19 E LA GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA

### Il virus

Una malattia infettiva dovuta ad un nuovo agente patogeno virale ha coinvolto l'intero pianeta ed ha raggiunto le dimensioni della pandemia.

La malattia da questo nuovo agente virale appartenente alla classe dei Coronavirus è stata denominata COVID-19 (malattia da Coronavirus 2019).

L'acronimo del Virus è SARS CoV2 (Sindrome Respiratoria Acuta Severa Coronavirus 2). La malattia è originata in Cina e si è diffusa in più di 150 paesi nel mondo

Un aggiornamento costante sulla situazione si può trovare nel sito dell'OMS:

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.

Il SARS-CoV-2 è un virus ad RNA a singolo filamento che appartiene al genere *Betacoronavirus* filogeneticamente correlato (con una similarità dell'88-89%) con due Coronavirus dei pipistrelli. I Coronavirus hanno la capacità di presentare rapidamente mutazioni e ricombinazioni. Recentemente due nuove specie di Coronavirus hanno portato rispettivamente nel 2002 ad un'epidemia di Sindrome Acuta Respiratoria da SARS-CoV e nel 2012 la Sindrome Respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV). L'analisi genetica ha evidenziato che il SARS-CoV-2 è un nuovo Coronavirus di origine animale probabilmente dai pipistrelli la cui trasmissione iniziale all'uomo è avvenuta direttamente o attraverso materiale contaminato nel mercato del pesce e degli animali selvatici a Wuhan nella provincia Hubei della Cina. Il virus entra nelle cellule umane attraverso i recettori dell'enzima che converte l'angiotensina 2 e che sono espressi in vari organi quali cuore, polmoni, intestino tenue, reni ecc.

Rispetto al SARS-CoV e al MERS-CoV il SARS-CoV-2 ha una trasmissione inter-umana molto più efficiente. Attualmente si stima che il  $R_0$  cioè il numero di casi infettati per ogni singolo individuo infetto è di 2,7 per il SARS-CoV-2. Il periodo medio di incubazione per il COVID-19 è di 5-6 giorni con un range da 2.1 a 11.1 giorni.

### Presentazione Clinica:

Dal punto di vista clinico l'infezione da SAR-CoV-2 si manifesta come una infezione delle vie respiratorie, con febbre, tosse, dispnea, oltre a ano/iposmia, disgeusia, che possono precedere temporalmente l'insorgere degli altri sintomi. La sintomatologia così descritta appare più frequente tra i pazienti adulti, mentre i bambini hanno sintomi molto sfumati, talvolta indistinguibili dalle altre comuni infezioni dell'apparato respiratorio. Viene descritta anche la presenza di sintomatologia gastrointestinale come vomito e diarrea sia negli adulti che in circa il 10% dei

bambini. Da sottolineare che circa il 3,4% dei pazienti con COVID-19 hanno sintomi gastroenterologici e non presentano sintomatologia respiratoria.

Vi è inoltre evidenza che chi è infetto da SARS-CoV-2, anche se asintomatico, può comunque trasmettere il virus.

L'impatto di COVID 19 su una popolazione di pazienti minori di 18 anni nel periodo compreso tra il 16 Gennaio e l'8 Febbraio 2020, è stato analizzato e riportata dal Centro Cinese per il Controllo e la Prevenzione della malattia, i risultati di tale studio pubblicati nel marzo 2020 su *Pediatrics*. Da questi dati emerge come non vi sia differenza tra i due sessi, il 4% dei bambini erano asintomatici, una larga fetta avevano una sintomatologia lieve moderata (51% e 39% rispettivamente), e solo il 6% presentavano condizioni cliniche severe. Dai dati si evince inoltre come i bambini sotto i 12 mesi di età manifestavano un decorso di malattia più severo rispetto ai bambini più grandi. E' da sottolineare però che lo studio presenta dei limiti come ad esempio la finestra temporale ridotta. Inoltre occorre notare come un'alta percentuale di bambini con malattia severa non hanno avuto conferma laboratoristica di positività per SARS-CoV-2, lasciando la possibilità quindi che i risultati siano inficiati dalla copresenza di altri virus respiratori (es. virus influenzali, RSV).

Da un punto di vista laboratoristico l'infezione da SARS-CoV-2 è caratterizzata da linfocitopenia e rialzo della Proteina C Reattiva (PCR), mentre caratteristica radiologica saliente è l'aspetto a "vetro smerigliato" del parenchima polmonare alla TC. I dosaggi di IL-6 e del D-Dimero, effettuati insieme, sembrano essere marcatori precoci della severità del decorso di COVID 19.

### **Rischio di contagio e severità di malattia:**

Il rischio di contagio è alto in persone che vivono o sono state in aree dove è diffuso il SARS-CoV-2, e ovviamente il rischio è tanto più alto se vi è stato contatto diretto con persone con COVID 19. Allo stesso modo i professionisti sanitari che gestiscono pazienti con COVID 19 sono a alto rischio di contagio del virus. In particolare gli endoscopisti sono da considerare a rischio elevato vista la loro esposizione diretta a materiale biologico proveniente dal paziente durante le procedure. Si è verificato infatti che le piccole gocce (droplets) emesse con il respiro dai pazienti infetti con SARS-CoV-2 possono raggiungere distanze anche importanti, quasi 2 m di distanza. La presenza di SARS-CoV-2 nei campioni biotici prelevati a livello del colon e nelle feci fa rientrare tra le procedure ad alto rischio non solo quindi l'endoscopia del tratto digestivo superiore, ma anche del tratto digestivo inferiore. La presenza di virus nelle feci conferma inoltre come il virus si diffonda anche per via oro-fecale e sottolinea ancora una volta l'importanza del frequente lavaggio delle mani. SARS-CoV-2 presenta una certa stabilità anche una volta emesso e depositato su superfici. Dopo essere stato emesso con starnuti o colpi di tosse da soggetti infetti, il virus può vivere più di 3 ore e sembra più stabile su superfici di plastica e di

acciaio inossidabile, piuttosto che su superfici di rame o cartone, dove comunque rimane stabile per ore.

Gli studi sulla popolazione Cinese affetta hanno dimostrato che vi sono delle categorie di pazienti che, una volta infettati dal virus, sono più a rischio di sviluppare malattia severa. Nello specifico sono: adulti anziani (età >60 anni) o bambini <12 mesi di età, persone con co-morbidità importanti quali patologia neoplastica, insufficienza renale in stadio avanzato e in dialisi, diabete, ipertensione arteriosa non controllata, coronaropatia, scompenso cardiaco, o patologia polmonare preesistente. Al contrario pazienti pediatrici o adulti in terapia con immunosoppressori non sembrano a maggior rischio di sviluppare un decorso di malattia più severo.

### **Terapia:**

Al momento attuale non vi sono farmaci antivirali per il COVID 19 autorizzati dalla Food and Drug Administration (FDA) negli USA o dalla Agenzia Europea del Farmaco (EMA). Negli USA ad opera del National Institute of Health (NIH) e suoi collaboratori nei vari centri universitari, così come in Germania ed in Svizzera, si sta lavorando per lo sviluppo di terapie e vaccini specifici contro il virus.

Remdesivir è un antivirale che in vitro ha mostrato attività antivirale contro il SARS-CoV-2. E' stato usato in vivo, a scopo compassionevole, con successo. Al momento in Cina e USA sono in corso trials clinici che prevedono l'uso nei pazienti ospedalizzati di Remdesivir, di fatto il primo farmaco ad azione antivirale a essere sperimentato. In USA sono attualmente in corso anche altri trials clinici con altri farmaci antivirali. Per avere informazioni sugli specifici trials clinici per i pazienti COVID 19 è possibile consultare i siti: [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) e [www.chictr.org](http://www.chictr.org).

Recenti lavori hanno mostrato per i pazienti affetti dal nuovo coronavirus la possibile efficacia del trattamento con il farmaco antimalarico Cloroquina. In particolare si è visto che la Cloroquina inibisce in vitro la replicazione del virus. Sulla base di reports dalla Cina che indicherebbero nella combinazione idrossicloroquina e Azitromicina una strategia terapeutica in grado di ridurre la durata dell'infezione, un gruppo in Francia ha condotto uno studio prospettico su 30 pazienti, dimostrando una effettiva maggior efficacia del trattamento combinato rispetto a nessun trattamento o al trattamento con sola idrossicloroquina.

Ovviamente sono necessari altri studi multicentrici più ampi. Occorre ricordare inoltre che entrambi i farmaci, Cloroquina e Azitromicina, possono causare un allungamento del QT, come severo e importante effetto collaterale. Non vi sono attualmente evidenze emerse da trial clinici circa l'efficacia della Vitamina C.

### **Farmaci Biologici:**

La soppressione del gruppo di Interleuchine-1 e IL-6, ad azione pro-infiammatoria, presenta efficacia terapeutica in svariate malattie infiammatorie, comprese le

infezioni virali. La soppressione di IL-1beta in corso dello stato infiammatorio indotto dal coronavirus può essere un target importante per combattere la malattia da Coronavirus ed è pertanto meritevole di ulteriori studi. Ad esempio IL-37 e IL-38 sono entrambe citochine che inibiscono l'attività di IL-1 beta e altre interleuchine pro-infiammatorie, incluse quelle scatenate dal SARS-CoV-19. In tal senso l'IL-38 può indicare una nuova strategia terapeutica.

La FDA ha dato impulso a studi su terapie con plasma derivati per i pazienti con COVID 19 compromessi. Tale tipo di terapia prevede il prelievo di plasma, ricco di anticorpi anti virus, da persone che hanno presentato il SARS-CoV-2 e la sua successiva infusione in pazienti con COVID 19. Allo stesso modo si sta valutando l'opportunità ed efficacia della plasmateresi, che ad oggi viene impiegata con successo in altre condizioni quali ad esempio la sindrome di Guillain Barré. Al momento i risultati sono allo stato preliminare per poter consigliare l'uso routinario di queste pratiche.

### **Vaccinazioni:**

Per potenziali vaccini contro COVID 19 sono in corso di trials clinici (in fase 1) in USA e Cina. In Germania, Regno Unito e sempre in USA sono in corso studi in fase preclinica di altri vaccini.

### **Raccomandazioni per i centri di Gastroenterologia Pediatrica**

La gestione ordinaria dei pazienti gastroenterologici può rappresentare un rischio di esposizione e trasmissione del virus sia durante le visite ambulatoriali e soprattutto durante le procedure endoscopiche.

Viene pertanto raccomandato ai fini di limitare una non necessaria esposizione e diffusione dell'infezione di posticipare le procedure endoscopiche in elezione e non urgenti fin quando la pandemia da SARS-CoV2 è localmente regredita.

Le sole procedure endoscopiche che devono essere effettuate sono quelle in cui la vita dei pazienti è a rischio (per esempio significativo sanguinamento acuto), la funzione dell'organo è a rischio (per esempio biopsia epatica per la diagnosi di epatite autoimmune) o il ritardo della procedura può significativamente modificare la prognosi a lungo termine (ad esempio sospetto di Cancro).

La diagnosi di malattia celiaca per esempio può in molti casi, soprattutto nei pazienti asintomatici, essere dilazionata di qualche mese senza un impatto significativo sulla prognosi. Quando non viene effettuata una biopsia per la diagnosi di malattia celiaca se le condizioni cliniche lo consentono si deve consigliare di continuare ad assumere il glutine fin quando è possibile effettuare la diagnosi.

Le nuove linee guida ESPGHAN per la diagnosi di malattia celiaca consentono la diagnosi senza l'esecuzione della biopsia in una considerevole proporzione di pazienti.

Analogamente si deve cercare di rimandare esami endoscopici dovuti a dolori addominali, bruciore retro-sternale diarrea ed altre manifestazioni gastro-intestinali quando il ritardo non condiziona significativamente la prognosi a lungo termine.

Quando invece si sospetta una condizione clinica come ad esempio una malattia infiammatoria cronica intestinale in cui il ritardo della diagnosi rappresenta un rischio per il paziente ed il trattamento dipende dalla valutazione endoscopica si deve garantire l'esecuzione della procedura endoscopica.

L'utilizzo della tele-medicina rappresenta in questa situazione di pandemia uno strumento fondamentale per il gastroenterologo pediatra sia a livello ospedaliero che sul territorio compresa la libera professione. Negli USA è stato previsto un rimborso ospedaliero per la tele-medicina. In precedenza questo era già previsto per pazienti che vivevano in zone rurali lontano dagli Ospedali e centri di assistenza sanitaria. L'American Academy of Pediatrics ha di recente delle linee guida che contengono valide informazioni per la Pediatria Generale e le sub-specialità pediatriche.

Per approfondimenti consultare:

Telehealth Payer Policy in Response to COVID-19  
([https://downloads.aap.org/DOPA/Telehealth\\_2\\_rev.pdf](https://downloads.aap.org/DOPA/Telehealth_2_rev.pdf) and  
[https://www.aap.org/en-us/professionalresources/  
practice-transformation/telehealth/Pages/compendium.aspx](https://www.aap.org/en-us/professionalresources/practice-transformation/telehealth/Pages/compendium.aspx))

Attraverso la telemedicina i bambini possono stare a casa continuare ad avere le visite programmate in modo virtuale e possono anche fare visite a richiesta. I pediatri gastroenterologi, epatologi e nutrizionisti si occupano di condizioni delle vie digestive che necessitano spesso di regolari controlli. Il ricorso alla tele-medicina consente di continuare a seguire regolarmente i pazienti senza aumentare il rischio di infezione per lo staff ospedaliero i pazienti e le loro famiglie.

Per quanto riguarda il sistema sanitario italiano ovunque si è già provveduto ad effettuare da remoto i consulti ambulatoriali utilizzando in gran parte il telefono e l'invio degli esami per E mail. Le tele-video conferenze sono in gran parte riservate a riunioni a livello scientifico ed amministrativo. E' auspicabile che le strutture ospedaliere e le ASL forniscano ai medici che lavorano negli ospedali e sul territorio in modo diffuso la possibilità di collegarsi con la famiglia dei piccoli paziente in modalità tele-video conferenza. Questo consentirebbe anche se in modo virtuale una maggiore interattività visiva con i piccoli pazienti e le famiglie riducendo il senso di abbandono spesso presente soprattutto nelle famiglie di bambini affetti da

patologie croniche che erano abituati ad effettuare visite e controlli in modo regolare. I Sistemi Sanitari Regionali dovrebbero prevedere anche alla gestione amministrativa e di rimborso alle strutture eroganti tali prestazioni in parte equiparando i consulti in tele-video conferenza ai controlli ambulatoriali.

Le misure di distanziamento sociale che sono state prese ai fini di ridurre la velocità di diffusione dell'infezione da SARS-CoV2, appiattare la curva di incidenza del COVID-19 e consentire alle strutture ospedaliere di far fronte all'afflusso dei pazienti che necessitano di ricovero e di terapia intensiva devono includere anche l'invito alle famiglie di piccoli pazienti di fare meno possibile ricorso ai Pronto Soccorsi Ospedalieri. I bambini molto spesso hanno una infezione molto lieve e possono essere fonte di diffusione del virus. In molte strutture pediatriche è previsto un immediato screening con tampone ed indagine molecolare per la positività del virus per i bambini che vengono portati in ospedale soprattutto se presentano sintomi respiratori.

### **Raccomandazioni**

1. E' essenziale classificare le procedure da effettuare ai pazienti in
  - a. non-urgenti da posticipare
  - b. urgenti da effettuare
2. Effettuare lo screening ai pazienti che sono stati esposti all'infezione o presentano sintomi. Deve essere effettuata una accurata anamnesi di storia di febbre o infezioni respiratorie sia del paziente che dei familiari per contatti con persone con sintomatologia suggestiva per COVID-19 o positiva ai tamponi
3. Dotare il personale che deve effettuare una procedura di endoscopia digestiva di dispositivi protettivi individuali "personal protective equipment" (PPE) che devono essere indossati da tutti i membri del team endoscopico e siano stati istruiti su come indossare e poi rimuovere i PPE
4. Controllare la temperatura del paziente e di chi lo accompagna come entra nella unità di endoscopia o nell'edificio clinico. Auspicabile sarebbe comunque effettuare un tampone per la ricerca del SARS-CoV2 a tutti i pazienti che devono essere sottoposti a procedure endoscopiche
5. Il corretto utilizzo e risparmio dei PPE è cruciale:  
Solo il personale sanitario essenziale ai fini dell'esecuzione deve assistere durante le procedure
6. In caso di pazienti COVID 19 positivi (o quelli in attesa di conferma diagnostica) le procedure dovrebbero essere eseguite in camere a pressione negativa.
7. Eseguire un consulto telefonico dopo 7 e 14 giorni l'esecuzione della procedura ed indagare circa l'eventuale insorgenza di sintomi suggestivi di COVID 19 oppure se è stata posta una nuova diagnosi.
8. Distribuire strategicamente le risorse umane:

- a. Evitare che professionisti con competenze specifiche simili siano esposti contemporaneamente al rischio infettivo. In caso di eventuale contagio infatti potrebbe essere difficile effettuare sostituzioni.
  - b. Il personale medico in formazione incluso gli specializzandi può essere di aiuto per eseguire lo screening anamnestico, il triage o per eseguire valutazioni tramite via telefonica o E mail.
9. Effettuare per quanto possibile le visite ambulatoriali da remoto tramite via telefonica, E mail o ancora meglio utilizzando piattaforme di tele-medicina in modo da evitare l'affluenza dei giovani pazienti e delle famiglie in ospedale riducendo il rischio di diffusione dell'infezione e garantire al contempo una assistenza adeguata per la condizione di cui è affetto il paziente.
  10. Instaurare politiche aziendali che consentano una adeguata tutela del personale.
  11. I pazienti in terapia immunosoppressiva devono proseguire la terapia. La sospensione della terapia immunosoppressiva potrebbe risultare in una recidiva della malattia con conseguenze più severe rispetto potenziale rischio di infezione da Coronavirus specie nei giovani pazienti.
  12. Evitare i luoghi affollati ed in caso non si riesca ad evitarlo usare gli strumenti di protezione individuale (mascherina FFP2) e lavare frequentemente le mani e utilizzare gel disinfettanti. In ogni caso, si consiglia di attenersi per tutte le norme comportamentali e di sanità pubblica alle indicazioni del Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità e Sistemi Sanitari Regionali.

### **Riassunto degli aspetti noti**

1. Febbre, tosse e astenia sono i sintomi più frequenti nei pazienti adulti
2. L'incidenza di sintomi gastrointestinali, quali nausea e/o diarrea, non è nota ma i dati in nostro possesso vedono percentuali oscillanti tra <5% dei casi a più del 50% dei casi. Viene inoltre segnalati casi in cui l'insorgenza di diarrea precede quella di tosse e febbre.
3. Il virus si può trovare nelle secrezioni del tratto gastroenterico e l'RNA virale è rintracciabile nelle feci. Per questo patogeno dunque si deve considerare la possibilità di infezione gastrointestinale e di trasmissione oro-fecale
4. Un soggetto può diffondere il virus anche nella fase prodromica, in assenza di sintomi (il periodo di incubazione medio è di 5 giorni, variando da 0 a 14 giorni), con diffusione del virus massima quando iniziano i sintomi

5. Alterazioni del profilo biochimico si osservano nel 20-30% dei pazienti con COVID 19
6. La linfocitopenia è caratteristica dei pazienti adulti, mentre è meno frequente nei bambini. Un aumento dei globuli bianchi è un fattore prognostico negativo
7. Sono a maggior rischio di sviluppare malattia severa i pazienti infetti da SARS-CoV-2 di età >60 anni o <12 mesi, quelli affetti da co-morbidità quali malattie cardiovascolari, malattia polmonari preesistenti, diabete, cirrosi scompensata.
8. Le protezioni per evitare il contagio del virus in comunità sono:
  - a. Distanza tra le persone di minimo m 1 ed evitare assembramenti
  - b. Tossire coprendosi la bocca con un fazzoletto monouso da gettare il prima possibile (immediatamente dopo effettuare igiene delle mani) o, in sua mancanza, tossire all'interno della piega del gomito
  - c. Lavarsi le mani con sapone (almeno 20 secondi sotto l'acqua corrente)
  - d. Non toccarsi il volto
9. Dispositivi di protezione individuale in ambiente sanitario,
  - a. in caso situazioni di basso rischio
    - i.mascherina chirurgica
    - ii.protezione oculare
    - iii.camice monouso
    - iv.guanti
  - b. in caso di alto rischio di infezione o paziente noto COVID 19:
    - i. mascherine N95 o FFP2-3
    - ii. occhiali si protezione
    - iii. camice impermeabile
    - iv. guanti monouso
    - v. eseguire indagini diagnostiche in camere a pressione negativa.



Tratto e modificato da :

**COVID-19 and the Pediatric Gastroenterologist**

Murray, Karen F.; Gold, Benjamin D.; Shamir, Raanan; Agostoni, Carlo; Pierre-Alvarez, Reinaldo; Kolacek, Sanja; Hsu, Evelyn K.; Chen, Jie

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: March 31, 2020 - Volume  
Publish Ahead of Print - Issue -

*A cura di Paolo Lionetti, Sara Renzo, Carlo Agostoni*