

17.Giugno

Un territorio inesplorato: i pazienti pediatrici oncologici Covid-19 positivi

(Parte prima)

*Come puoi credere nella Provvidenza o nell'amore divino
quando vedi un bambino invaso da cellule maligne
che lo consumano giorno dopo giorno davanti ai tuoi occhi?
Ci sono parole in qualche libro sacro del mondo, ci sono verità rivelate,
che possano lenire il dolore dei suoi genitori?
Io credo di no, e preferisco il silenzio, o il sussurro del non so.*
Umberto Veronesi

Diciotto mesi di gestione dell'assistenza sanitaria durante la pandemia di COVID-19 hanno offerto l'opportunità di studiare l'impatto di COVID-19 in diverse popolazioni di pazienti.

All'inizio, i rapporti su un singolo sito o su una piccola popolazione di pazienti hanno iniziato a fornire istantanee di diversi scenari clinici. Gli oncologi pediatrici sono noti per i loro studi di gruppo cooperativi per far progredire la scienza e l'assistenza clinica e questa pandemia non ha fatto eccezione.

All'inizio della pandemia sono stati istituiti due ampi registri per i bambini con cancro e COVID-19. **The Pediatric Oncology COVID-19 Case Report (POCC)** distribuito dal consorzio POCC e dal **Global Registry of COVID-19 in Pediatric Cancer (Global Registry)** istituito dal *St. Jude Children's Research Hospital* e dalla *International Society of Pediatric Oncology (SIOP)* hanno fornito una vasta gamma di informazioni e hanno aiutato gli oncologi pediatrici di tutto il mondo a rispondere alle domande incerte all'inizio della pandemia.

In questo report riassumo la letteratura attuale ma in continua evoluzione sui pazienti oncologici pediatrici con COVID-19, compreso il loro decorso clinico, le implicazioni per il trattamento del cancro e gli altri effetti della pandemia sui bambini malati di cancro e sulle loro famiglie.

La maggior parte dei dati sono ricavati dal report **COVID-19 in Children with Cancer** del team del Pediatric Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, Saint Joseph's University Medical Center, coordinato da **Alessia Kahn**



Kahn AR, Schwalm CM, Wolfson JA, Levine JM, Johnston EE. COVID-19 in Children with Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2022 Mar;24(3):295-302. doi: 10.1007/s11912-022-01207-1. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35113354; PMCID: PMC8811341.

La SINTOMATOLOGIA

Quali sintomi sono comuni nei pazienti oncologici pediatrici con infezioni da COVID-19?

Analogamente ad altre popolazioni di pazienti, un discreto numero di pazienti oncologici pediatrici è positivo al COVID-19 è asintomatico.

I pazienti oncologici pediatrici vengono spesso testati per COVID-19 prima di procedure che richiedono sedazione o anestesia.

Circa il **25%** (25/98) dei pazienti oncologici pediatrici risultati positivi al COVID-19 era asintomatico nei primi dati di un consorzio di New York/New Jersey, che è stato replicato dal Regno Unito, dove il **28%** dei pazienti oncologici pediatrici positivi al COVID-19 i pazienti erano asintomatici. Nel tempo, la frequenza dei test è aumentata, il che si è riflesso in una proporzione crescente di pazienti asintomatici.

Due registri più grandi hanno raccolto dati longitudinalmente durante la pandemia. Il **Global Registry of COVID-19 in Childhood Cancer**, con sede presso il *St. Jude Children's Research Hospital*, si concentra principalmente sulle infezioni che si verificano al di fuori degli Stati Uniti (USA), compresi i paesi a basso e medio reddito in Sud America, Africa e Asia. Riferiscono che il **35,2% dei pazienti è asintomatico** e il **37,7% con malattia lieve**.

Allo stesso modo, il registro degli Stati Uniti (**Report Pediatric COVID-19 Cancer Case [POCC]**) riporta che il **35%** dei pazienti con tumore solido e il **42%** dei pazienti con neoplasie ematologiche risultati positivi per COVID-19 sono stati asintomatici.

Tra i pazienti sintomatici, il **POCC Report** mostra febbre (37%) e tosse (31%) come sintomi più comuni, seguiti da congestione/rinorrea (16%), mancanza di respiro (10%), sintomi gastrointestinali (nausea e vomito 9 % e diarrea 6%), mal di testa (10%), mialgie (9%) affaticamento (8%) e mal di gola (8%).

Il **registro globale** riporta **febbre (43,3%)** e **sintomi respiratori (28,6%)** come sintomi più comuni seguiti da sintomi **ORL (17,6%)**, **sintomi gastrointestinali (9,8%)** e **segni o sintomi neurologici (8,2%)**.

MORBILITA' & MORTALITA'

Qual è la morbilità e la mortalità di COVID-19 nei pazienti oncologici pediatrici?

Le prime segnalazioni di COVID-19 hanno identificato una malattia grave rara e nessun decesso nei bambini con cancro. Sebbene questi rapporti iniziali siano stati rassicuranti, dati più recenti svelano la gamma più ampia di rischi che devono affrontare i pazienti oncologici pediatrici.

Il primo caso segnalato di COVID-19 in un paziente oncologico pediatrico è stato quello di un bambino con *ALL* che necessitava di ventilazione meccanica in Cina, segnalato come parte di una più ampia coorte pediatrica COVID-19.

Piccole prime segnalazioni da *Italia, Francia e Regno Unito* includevano un totale di 108 pazienti, 9 dei quali necessitavano di terapia intensiva senza decessi.

Durante la prima ondata di pandemia (gennaio-aprile 2020), una coorte di **98 pazienti** nella regione di New York/New Jersey ha riportato **17 pazienti** (23,2%) che hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva, con 6 (8,2%) che hanno richiesto ventilazione meccanica.

Tra i quattro decessi in quella coorte, tre avevano una *malattia recidivante/refrattaria* e uno aveva una **leucemia mieloide acuta** di nuova diagnosi con iperleucocitosi. Sebbene nessun decesso fosse attribuibile esclusivamente all'infezione da COVID-19, l'infezione è stata considerata contributiva in due casi. La percentuale maggiore di pazienti con malattia grave negli Stati Uniti rispetto all'Europa può essere attribuibile all'uso più diffuso dei test asintomatici in Europa in quel momento.

Al 14/09/2021, il **Registro globale** ha segnalato **1747** casi provenienti da oltre 50 paesi. Tra questi pazienti, l'**8,5%** aveva una malattia moderata mentre l'**11%** aveva una malattia grave e il **7,7% era in condizioni critiche**. Quasi il 9% è stato ricoverato in terapia intensiva e il 3,8% è morto per COVID-19. Il livello di assistenza riportato da POCC era simile.

Al 14/09/2021, c'erano **1196** pazienti in questo registro da 102 siti, che rappresentano oltre il 50% dei siti di oncologia pediatrica degli Stati Uniti. Rispetto ai pazienti con tumore solido, una percentuale maggiore di pazienti con tumori ematologici è stata ricoverata in ospedale (21% contro 34%) o ha richiesto terapia intensiva (6% contro 9%), mentre solo il 3% dei pazienti con tumori ematologici è deceduto rispetto al 7% dei pazienti con tumori solidi.

Nessuno di questi registri ha valutato se varianti preoccupanti (come Delta) abbiano portato a malattie più gravi nei bambini.

MORBILITA' & MORTALIA' versus ADULTI

In che modo la morbilità e la mortalità di COVID nei bambini con cancro si confrontano con gli adulti con cancro?

All'inizio della pandemia, è diventato subito evidente che i bambini della popolazione generale risultati positivi al COVID-19 non si ammalavano come gli adulti. Bambini e giovani adulti (0-25 anni) con COVID-19 hanno dimostrato un tasso di ospedalizzazione del 2,5%, un tasso di ricovero in terapia intensiva dello 0,8% e un tasso di mortalità <0,1% rispetto ai tassi degli adulti del 16,6%; 8,6%; e 5% rispettivamente.

Tra tutti i pazienti con cancro e COVID-19, anche i bambini presentano una minore morbilità e mortalità rispetto agli adulti. Solo il 4-9% dei pazienti oncologici pediatrici presenta un decorso grave o critico di COVID-19 rispetto al 55% dei pazienti oncologici adulti. In confronto, gli adulti con cancro e COVID-19 hanno un tasso di mortalità riportato del 28%.

Gli alti tassi di comorbidità nella popolazione oncologica adulta (p. es., 31% ipertensione, 14% malattie cardiovascolari, 8% broncopneumopatia cronica ostruttiva, 16% diabete) possono spiegare i tassi di mortalità più elevati negli adulti poiché le comorbidità sono state associate a esiti peggiori nella popolazione generale.

Nel **rapporto POCC**, le comorbidità nella popolazione oncologica pediatrica erano significativamente meno comuni. Obesità (9,5%), asma (4,9%) e trisomia 21 (4,4%) erano le comorbidità più comuni, con il 18% che presentava "altre" comorbidità, che vanno dall'autismo al panipopituitarismo.

Un'altra spiegazione potrebbe essere che il sistema immunitario pediatrico ha una maggiore capacità di produrre anticorpi contro malattie virali come il COVID-19.

Il team del *Russian Children Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*, coordinato da **Nicolay Mayanskiy**



ha descritto la presenza di anticorpi COVID-19 nel 92% dei pazienti oncologici pediatrici 3 settimane dopo il test diagnostico e nel 100% 6 settimane dopo la diagnosi; questa è una risposta anticorpale significativamente più alta rispetto a quella osservata negli adulti con cancro, nonostante la maggior parte dei bambini nella coorte ricevesse una chemioterapia linfotossica. [21]

Mayanskiy N, Luchkina P, Fedorova N, Lebedin Y, Ponomareva N. Seroconversion and dynamics of the anti-SARS-CoV-2 antibody response related to a hospital COVID-19 outbreak among pediatric oncology patients. *Leukemia*. 2021 Jun;35(6):1820-1822.

BAMBINI ONCOLOGICI versus BAMBINI SANI

In che modo il corso clinico per bambini con cancro si confronta con i bambini senza cancro quando sono infettati da COVID-19?

Anche se durante la pandemia un'alta percentuale di bambini ospedalizzati è risultata positiva al COVID-19 solo lo 0,8-3,6% della popolazione pediatrica generale con COVID-19 è stato descritto come affetto da malattia grave o critica.

Un'entità unica correlata a COVID-19 nota come **Sindrome infiammatoria multisistemica** nei bambini (MIS-C) è stata identificata anche in un sottogruppo di bambini con precedente infezione. I bambini con MIS-C presentano febbre, ipotensione, sintomi gastrointestinali e disfunzione cardiaca, nonché risultati di laboratorio di tempesta di citochine diverse settimane dopo l'infezione primaria da COVID-19.

Da marzo al 22 giugno 2020, sono stati riportati in letteratura **783 casi di MIS-C** nella popolazione pediatrica generale.

Mentre il 35-45% dei pazienti oncologici pediatrici positivi per COVID-19 è stato segnalato come asintomatico sia nel POCC che nel Registro globale, entrambi questi registri hanno anche dimostrato che i pazienti oncologici pediatrici con COVID-19 hanno un decorso clinico generale molto più grave e un tasso di mortalità più elevato rispetto ai pazienti non oncologici

Inoltre, ad oggi, 23 (1,9%) pazienti nel rapporto POCC sono stati descritti come affetti da MIS-C. Non è possibile effettuare un confronto tra il paziente oncologico pediatrico con MIS-C e i pazienti pediatrici generici con MIS-C a causa del modo in cui vengono raccolti i dati e del fatto che solo il 59% dei pazienti generici con MIS-C ha anche un'attuale diagnosi di COVID-19.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 17 giugno 2021

***Vaccinazioni eterologhe perplessità e domande: come interpreteremo i test sierologici ?
(Parte seconda)***

Nonostante i giustificati (giustificabili) tentativi di "rimozione collettiva" la pandemia continua a causare drammatiche sofferenze umane e perdite economiche in tutto il mondo. I governi e le parti interessate stanno esercitando un'urgenza e una pressione crescenti sulle campagne vaccinali finalizzate specialmente a creare una condizione di sicurezza per una riapertura delle attività commerciali e dei rapporti sociali. Tuttavia, assecondare eccessivamente questa pressione espone al rischio di arrivare ad una azione preventiva inconcludente, poiché errori politici su larga scala come incoraggiare l'immunità di gregge "a tutti i costi" (discoteche, party, eventi mondani) , o il rilascio di passaporti di immunità attraverso test sierologici non standardizzati possono invertire i progressi faticosamente conseguiti e incorrere in costi umani e finanziari inaccettabili. In particolare i saggi immunocromatografici a flusso laterale (LFA) point-of-care (POC) stanno diventando sempre più popolari per la loro facilità d'uso e la loro capacità di rilevamento rapido .

Sebbene tutti i test sierologici condividano una funzione comune nel rilevamento di anticorpi contro SARS-CoV-2, esistono grandi differenze tra i test a seconda degli antigeni virali presi di mira, della sottoclasse di anticorpi rilevati e dell'accuratezza e affidabilità complessive. L'urgenza di produrre e "diffondere a tappeto" test sierologici, ha portato ad un aumento di protocolli, dispositivi di test e letteratura annessa ,

ciascuno con vari gradi di qualità e affidabilità. La monografia del team di Yannick Gallipeau del Dipartimento di Biochimica, Microbiologia e Immunologia, Università di Ottawa, rappresenta, a mio avviso, un documento prezioso non solo per fare il punto su come interpretare le risposte umorali e test sierologici nelle infezioni da SARS-CoV-2, ma anche per monitorare l'efficacia di un vaccino ed in particolare, di una vaccinazione eterologa una procedura che ci avviamo a attivare senza avere nessun lavoro sierologico di riferimento. Il report, dopo aver esaminato gli attuali progressi nelle conoscenze relative alla risposta anticorpale all'infezione da SARS-CoV-2, valuta gli attuali test sierologici commerciali e di laboratorio per SARS-CoV-2, ne discute i punti di forza e i limiti in relazione alla reattività crociata, alla sensibilità ed alla specificità. Infine, vengono estrapolate le caratteristiche epidemiologiche di COVID-19 che possono essere ricavate dai dati sierologici disponibili e come questi possono essere utilizzati dai "decisioni politici" per orientare la vaccinazione, la modellizzazione dell'immunità di gregge e i diversi interventi di sanità pubblica in relazione alla comparsa delle varianti ed in particolare per il monitoraggio sierologico delle vaccinazioni eterologhe.

Sappiamo che più classi di anticorpi (IgM, IgA, IgG e IgE) sono coinvolte nelle risposte immunitarie mediate dagli anticorpi alle infezioni virali. Queste classi sono caratterizzate dalle loro proprietà biofisiche intrinseche, funzioni, distribuzioni tissutali ed emivite. Insieme alle IgD, le immunoglobuline IgM sono normalmente le prime ad essere espresse durante il differenziamento delle cellule B naive, comprendendo la maggior parte degli anticorpi prodotti tra l'attivazione delle cellule B e il cambio di classe citochinico. Le IgM rappresentano circa il 10% di tutti gli anticorpi nel siero. Gli anticorpi IgM dimostrano un'affinità relativamente bassa rispetto alle IgG a causa della maturazione dell'affinità limitata attraverso mutazioni somatiche. Tuttavia, gli anticorpi IgM dimostrano un'elevata avidità per l'antigene bersaglio perché formano pentameri che utilizzano interazioni multimeriche con l'antigene bersaglio per facilitare la neutralizzazione. Gli anticorpi IgM si trovano principalmente in circolo dove possono facilitare l'opsonizzazione dell'antigene. Studi recenti hanno anche rivelato ruoli diversi per le IgM secretorie nella mucosa del tratto gastrointestinale e respiratorio. Le immunoglobuline IgA umane, che possono essere ulteriormente suddivise nelle sottoclassi IgA1 e IgA2 generalmente superano i livelli di IgM nel siero e sono significativamente più presenti nelle superfici e nelle secrezioni delle mucose (cioè saliva, latte materno, ecc.) dove sono centrali per l'immunità mucosale. Le immunoglobuline IgA formano dimeri dopo la secrezione, il che contribuisce alla loro maggiore avidità. Sebbene gli anticorpi IgA non fissino il complemento in modo efficace come le IgM, gli anticorpi IgA secreti dalle plasmacellule nel tratto respiratorio svolgono un ruolo chiave nell'immunità della mucosa attraverso la neutralizzazione dei patogeni, un processo che facilita l'aggregazione e previene l'infezione iniziale delle cellule ospiti, conferendo così un'immunità sterilizzante ad un agente patogeno.

Gli anticorpi IgG iniziano ad apparire più tardi nella risposta immunitaria perché subiscono una maturazione dell'affinità attraverso mutazioni somatiche, con conseguente elevata affinità per l'antigene bersaglio e una maggiore capacità di neutralizzare i patogeni. Oltre al loro ruolo nel neutralizzare antigeni, gli anticorpi IgG hanno anche altri ruoli criticamente importanti, funzioni effettrici particolare Fc-mediate quali attivazioni cellulari e citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC). Le immunoglobuline IgG sono monomeriche e rappresentano circa il 75% di tutti gli anticorpi nel siero. Sono associati a un'immunità duratura data la loro lunga emivita nel sangue e l'associazione con cellule B di memoria differenziate. Le IgG possono anche legare C1q, attivando la classica via del complemento del sistema immunitario innato.

Gli anticorpi IgG possono essere suddivisi in più sottotipi (cioè, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), ciascuno con ruoli leggermente diversi nell'immunità umorale. Ad esempio, IgG1, IgG3 e occasionalmente IgG4 (a seguito di esposizione ripetuta) sono secreti in risposta ad antigeni proteici, mentre IgG2 risponde quasi esclusivamente ad antigeni polisaccaridici. Dato che diversi agenti patogeni provocano diversi rapporti di sottotipi di IgG, questi possono essere utilizzati come profili caratteristici per monitorare l'efficacia dei disegni vaccinali per quanto riguarda i correlati di protezione. Infine, gli anticorpi IgE mediano prevalentemente reazioni allergiche e risposte immunitarie contro le infezioni parassitarie e comprendono meno dello 0,01% di tutti gli anticorpi totali.

Gli anticorpi IgE sono monomerici e dimostrano una forte affinità per i recettori FcεRI espressi su numerose cellule immunitarie innate (p. es., mastociti, basofili, eosinofili), consentendo la generazione di una risposta infiammatoria generalizzata attraverso l'attivazione del sistema immunitario innato. La figura riassume gli isotipi anticorpali coinvolti ed una “cronologia approssimativa” della risposta immunitaria indotta dall'infezione da SARS-CoV-2 alla possibile immunità e in particolare ricostruisce lo switch spannometrico (colore frecce) tra le varie classi di citochine

(Per continuare vai all'originale) .