

## 7-Somiglianze e differenze nelle caratteristiche cliniche tra COVID-19 e l'influenza stagionale (A e B) nei bambini.

### 7.1 Premessa

Quando la sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha iniziato a circolare alla fine del 2019, è stata immediatamente confrontata con quella indotta dal virus dell'influenza stagionale date le caratteristiche comuni condivise da questi virus. Sia SARS-COV-2 che i virus influenzali hanno dimostrato la loro facilità di trasmissione da persona a persona attraverso la via respiratoria mediata da droplets. Le malattie causate da questi virus condividono anche manifestazioni cliniche simili, tra cui febbre e sintomi respiratori che vanno da forme lievi, con tosse, a gravi infezioni polmonari (Wang CJ. *Wu C,200*). Tuttavia, la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) possiede alcune caratteristiche cliniche originali, come l'*anosmia* e l'*ipogeusia* (Eliezer M, Whitcroft KL 2020). Sebbene la ricerca di un vaccino per COVID-19 è al momento lontana, l'influenza è al contrario curabile e prevenibile attraverso una consolidata pratica vaccinale.

Mentre l'influenza nei bambini è stata ben descritta e associata a gravi complicazioni incluso il decesso. (Committee on Infectious Diseases 2019), al contrario, vi è una scarsità di studi controllati per quanto attiene al COVID-19 pediatrico. Dati precoci e limitati (vedi sezione uno) suggeriscono che i bambini potrebbero avere meno probabilità di contrarre COVID-19, con un minor numero di ricoveri in ospedale e una condizione respiratoria meno grave, rispetto ai pazienti adulti.

Anche se il decesso correlato a COVID-19 rimane un evento raro (Panahi L 2020), tuttavia, continuano ad essere segnalate nei bambini manifestazioni cliniche insolite associate a COVID-19, inclusa una condizione rara ma grave, chiamata *sindrome infiammatoria multisistemica*. (Cheung EW, 2020).

Ad oggi, non esistono studi che confrontino coorti pediatriche di pazienti con COVID-19 con quelli relativi all' influenza stagionale. Questo complica le attività di diagnosi e prevenzione durante la stagione autunnale-invernale, quando l'influenza e altri virus respiratori, cominciano a circolare e diffondersi nelle comunità. Utili indicazioni sono ottenibili dall' unico studio di coorte retrospettivo che confronta i bambini a cui è stato diagnosticato COVID-19, con quelli che hanno contratto influenza stagionale A e influenza B condotto in un ospedale pediatrico statunitense: il Children's National Hospital.

-Wang CJ et al. Response to COVID-19 in Taiwan: big data analytics, new technology, and proactive testing. JAMA. 2020. doi:10.1001/jama.2020.3151

-Wu C Et al. . Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020;180(7):1-11. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

-Eliezer M et al: Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. Published online April 8, 2020. doi:10.1001/jamaoto.2020.0832

-Whitcroft KL et al. Olfactory dysfunction in COVID-19: diagnosis and management. JAMA. 2020;323(24):2512-2514. doi:10.1001/jama.2020.8391

-Committee on Infectious Diseases Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2019-2020. Pediatrics. 2019;144(4):e20192478.

-Children may be less affected than adults by novel coronavirus (COVID-19). J Paediatr Child Health. 2020;56(4):657. doi:10.1111/jpc.14876

-Panahi L, Amiri M, Pouy S. Clinical characteristics of COVID-19 infection in newborns and pediatrics: a systematic review. Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1):e50

-Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, et al. . Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. JAMA. 2020;324(3):294-296. doi:10.1001/jama.2020.10374

## 7.2 Lo studio del Children's National Hospital

In questo studio di coorte su **315 bambini COVID-19** e **1402 bambini con influenza stagionale**, finalizzato a verificare se esistessero differenze statisticamente significative nei tassi di ospedalizzazione, nell' ammissione all'unità di terapia intensiva e nell' uso del ventilatore meccanico tra i 2 gruppi confrontati, insieme ad una analisi comparata dettagliata tra condizioni mediche, sintomi clinici.

Questo studio, di coorte retrospettivo, ha incluso bambini a cui è stato diagnosticato COVID-19 e confermato in laboratorio tra il **25 marzo e il 15 maggio 2020** e bambini con diagnosi di influenza stagionale tra il **1 ° ottobre 2019 e il 6 giugno 2020**, presso il Children's National Hospital nel distretto della Columbia.

I **pazienti COVID-19** hanno riferito febbre, diarrea o vomito, mal di testa, dolori muscolari o dolore toracico al momento della diagnosi in maniera **nettamente superiore** a quelli in osservazione con **influenza stagionale**. Tuttavia rispetto all'influenza stagionale, le caratteristiche cliniche e le caratteristiche epidemiologiche della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) nei bambini statunitensi rimangono in gran parte sconosciute.

## 7.3 Risultati complessivi

Dal 25 marzo 2020 i pazienti COVID-19 sono stati trattati in strutture ospedaliere e ambulatoriali, come riportato nelle procedure di de Biasi. (*DeBiasi RL 2020*)

-DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. . Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington, DC metropolitan region. J Pediatr. 2020;223:199–203.e1

### Tra il 25 marzo e il 15 maggio 2020

**315 pazienti** (164 [52%] maschi; età media, **8,4 anni** [intervallo, 0,03-35,6]) sono risultati positivi per **COVID-19** al Children's National Hospital. Di questi pazienti, **54** (17%) hanno richiesto il ricovero in ospedale, di cui **18** (6%) hanno richiesto il ricovero in unità di terapia intensiva (ICU) e **10** (3%) dove sono stati sottoposti a trattamento con ventilatore meccanico .

### Tra il 1 ° ottobre 2019 e il 6 giugno 2020

**1402** pazienti (743 [53%] maschi; età media, **3,9 anni** [intervallo, 0,03-40,4 anni]) sono risultati **positivi all'influenza A o B**. Di questi pazienti, **291** ( 21%) sono stati ricoverati in ospedale, di cui **143** (49%) per influenza A e **148** (51%) per influenza B. **98** pazienti (7%) sono stati ricoverati in terapia intensiva e **27** (2%) hanno richiesto il supporto di un ventilatore meccanico.

Rispetto ai pazienti con influenza stagionale, i pazienti con COVID-19 avevano un tasso simile di ospedalizzazione (54 [17%] vs 291 [21%]; OR, 0,8; IC 95%, 0,6-1,1;  $P = 0,15$  ) e ricovero in terapia intensiva (18 [6%] vs 98 [7%]; OR, 0,8; IC 95%, 0,5-1,3;  $P = 0,42$ ); Anche i tassi di supporto del ventilatore meccanico erano simili (10 [3%] vs 27 [2%]; OR, 1,5; 95% CI, 0,9-2,6;  $P = 0,17$ ). Le differenze nella durata del supporto ventilatorio tra i pazienti con COVID-19 rispetto a quelli con influenza stagionale non erano statisticamente significative (media [SD], 10,1 [12,4] giorni vs 7,0 [7,9] giorni;  $P = 0,06$ ).

Nessun paziente in questa coorte è stato ricoverato per coinfezione sia di COVID-19 che di influenza stagionale. Durante questo periodo di studio, i test per l'influenza sono rimasti disponibili per i pazienti quando clinicamente indicato, ma è stata rilevata una forte diminuzione dell'influenza in relazione alla chiusura delle scuole locali il 15 marzo 2020, a cui ha fatto seguito il soggiorno residenziale obbligatorio dal primo aprile 2020. Il tasso di rilevamento positivo per l'influenza è diminuito dal **22%** nella settimana terminata il 21 marzo 2020, allo **0,3%** tra il 22 marzo e il 6 giugno 2020, con un solo caso di influenza rilevato . Due pazienti con influenza A sono morti. **Non sono stati osservati decessi tra i pazienti con COVID-19 o influenza B.**

-Maryland.gov As COVID-19 crisis escalates in capital region, Governor Hogan issues stay at home order effective tonight. Published March 30, 2020. Accessed June 5, 2020.

## 7.4 Confronto dei pazienti ospedalizzati con COVID-19 con quelli con influenza A e B combinati

I pazienti ospedalizzati con COVID-19 (età media, 9,7 anni [intervallo, 0,06-23,2]) erano più anziani di quelli ricoverati con influenza stagionale (età mediana, 4,2 anni [intervallo, 0,04-23,1]). I pazienti di età superiore ai 15 anni rappresentavano il 37% di quelli con COVID-19, in contrasto con il 6% di quelli con influenza (OR, 25,8; IC 95%, 14,2-48,5;  $P < 0,001$ ).

Dei pazienti ospedalizzati con COVID-19, 35 [65%] presentavano almeno una condizione medica di base, significativamente superiore al 121 [42%] osservata in quelli ospedalizzati con influenza (OR, 2,6; 95% CI, 1,4-4,7;  $P = .002$ ). Problemi neurologici riferibili al ritardo dello sviluppo globale o convulsioni erano la condizione più spesso segnalata in 11 pazienti (20%) ospedalizzati con COVID-19 rispetto a 24 pazienti (8%) ospedalizzati con influenza (OR 2,8; IC 95% , 1,3-6,2;  $P = 0,002$ ). Non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa nei pazienti che avevano riportato una storia di asma, condizioni cardiache, ematologiche e oncologiche in quelli con COVID-19 rispetto a quelli con influenza.

In entrambi i gruppi, la febbre era il sintomo più spesso riferito al momento della diagnosi, seguita da tosse. Una percentuale maggiore di pazienti ospedalizzati con COVID-19 rispetto a quelli ospedalizzati con influenza stagionale ha riportato febbre (41 [76%] vs 159 [55%]; OR, 2,6; IC 95%, 1,4-5,1;  $P = 0,01$ ), diarrea o vomito (14 [26%] vs 36 [12%]; OR, 2,5; 95% CI, 1,2-5,0;  $P = 0,01$ ), mal di testa (6 [11%] vs 9 [3%]; OR, 3,9; 95% CI, 1,3-11,5;  $P = 0,01$ ), dolori muscolari o mialgia (12 [22%] vs [7%]; OR, 3,9; 95% CI, 1,8-8,5;  $P = 0,001$ ) e dolore toracico (6 [11%] vs 9 [3%]; OR, 3,9; 95% CI, 1,3-11,5;  $P = 0,01$ ). Tuttavia le differenze in coloro che hanno segnalato la tosse non sono risultate statisticamente significative (24 [48%] vs 90 [31%]; OR, 1,8; IC 95%, 1,0-3,3;  $P = 0,05$ ).

Ancora, nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata nel numero di pazienti ospedalizzati con COVID-19 rispetto a quelli con influenza stagionale che hanno riportato congestione (9 [17%] vs 52 [18%]; OR, 0,9; 95% CI, 0,4-2,0;  $P = 0,93$ ), mal di gola (3 [6%] vs 6 [2%]; OR 2,8; IC 95% 0,7-11,5;  $P = 0,16$ ) e respiro corto (16 [30%] vs 59 [20%]; OR, 1,7; IC 95%, 0,9-3,2;  $P = 0,13$ ).

## 7.5 Confronto dei pazienti ospedalizzati con COVID-19 con quelli con influenza A e influenza B.

Rispetto ai pazienti ospedalizzati con influenza A, più pazienti ospedalizzati con COVID-19 hanno riportato febbre (41 [76%] vs 69 [48%]; OR 3,4; 95% CI 1,7-6,8;  $P = 0,001$ ), tosse (24 [48%] vs 40 [28%]; OR, 2,1; 95% CI, 1,1-3,9;  $P = .03$ ), diarrea e vomito (14 [26%] vs 15 [10%]; OR, 3,0; 95% CI, 1,3-6,7;  $P = 0,01$ ) e dolori muscolari o mialgia (12 [22%] vs 6 [4%]; OR, 6,5; 95% CI, 2,3-18,4;  $P < 0,001$ ).

Al contrario, quando i pazienti ospedalizzati con COVID-19 sono stati confrontati con quelli con influenza B, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in coloro che hanno riportato febbre (41 [76%] vs 90 [61%]; OR, 2,0; IC 95%, 1,4 -4,1;  $P = 0,05$ ), tosse (24 [48%] vs 50 [34%]; OR 1,6; IC 95% 0,8-3,0;  $P = 0,17$ ), diarrea o vomito (14 [26%] vs 21 [14%]; OR, 2,1; 95% CI, 0,99-4,54;  $P = 0,05$ ), e mal di testa e dolore toracico (6 [11%] vs 7 [5%]; OR , 3,9; 95% CI, 1,3-11,5;  $P = .11$ ).

## 7.6 Conclusioni

Nel complesso, questa coorte di pazienti pediatriche (COVID-19 vs influenza stagionale), non presenta differenze statisticamente significative nel tasso di ospedalizzazione, nel tasso di ricovero in terapia intensiva e nell'uso del supporto del ventilatore meccanico tra i 2 gruppi. Tra quelli ricoverati con COVID-19, i pazienti hanno mostrato sintomi clinici simili a quelli riportati in studi precedenti, tra cui il 76% riferiva di febbre e il 48% di tosse ( Wu Z 2020, Garazzino S2020 )

Circa un quarto dei pazienti ricoverati con COVID-19 ha riferito mancanza di respiro, diarrea o vomito e dolori muscolari o mialgia. Nel complesso, più pazienti ospedalizzati con COVID-19 rispetto a quelli con influenza stagionale hanno riportato sintomi clinici, tra cui febbre, diarrea o vomito, mal di testa, dolori muscolari o mialgia e dolore toracico, al momento della diagnosi. Rispetto ai pazienti ricoverati in ospedale per influenza stagionale, sono stati ospedalizzati più pazienti con COVID-19 che avevano più di 15 anni o avevano condizioni mediche di base.

La stagione influenzale che sta per iniziare molto probabilmente si svilupperà in presenza di COVID-19 che continuerà ad essere inesorabilmente diffuso da tutti quelli che non rispettano le banali ma essenziali norme di prevenzione, quelli che ancora non hanno capito che l'omo sapiens inspira con il naso ed espira con la bocca e che pertanto ci infettiamo attraverso il naso ed infettiamo chi ci sta vicino attraverso la bocca e che basterebbe l'uso corretto della mascherina per limitare la propagazione del virus. Con la mascherina forse si respira male, ma col Covid si respira peggio. (1)

Ritengo indispensabile assicurare che almeno i bambini e le persone con comorbidità ricevano il vaccino antinfluenzale per prevenire decorsi di malattia che possono portare al ricovero.

Durante il periodo dello studio, è stata evidenziata una brusca diminuzione dei casi di influenza rilevati in concomitanza con la chiusura delle scuole e il successivo lockdown. La diminuzione dei casi di influenza potrebbe aver sicuramente contribuito al dato che nessuno dei pazienti nella coorte di studio è stato ricoverato in ospedale per coinfezione da COVID-19 e influenza stagionale. In precedenza sono state segnalate coinfezioni di COVID-19 con influenza e altri virus respiratori. (Nowak MD 2020) .

E' evidente che sono indispensabili ulteriori e più approfonditi studi per una valutazione di interventi drastici come la chiusura delle scuole, e su come mantenere un funzionamento ottimale delle strutture sanitarie.

In sintesi questo studio ha rilevato che i pazienti con COVID-19 e quelli con influenza stagionale avevano tassi di ospedalizzazione, tassi di ricovero in terapia intensiva e uso di ventilatori meccanici simili. Rispetto ai pazienti ricoverati in ospedale per influenza stagionale, una percentuale maggiore di pazienti ospedalizzati con COVID-19 presentava condizioni cliniche modeste anche se alcuni riferivano febbre, diarrea o vomito, mal di testa, dolori muscolari o mialgia o dolore toracico. Mentre la pandemia COVID-19 non accenna diminuire la stagione influenzale 2020-2021 minacciosa si avvicina. Una lettura attenta delle osservazioni di questo studio (sezioni 3,4,5) potrebbero contribuire ad una pronta diagnosi e ad un il trattamento efficace.

-Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648  
-Garazzino S, Montagnani C, Donà D, et al. ; Italian SITIP-SIP Pediatric Infection Study Group; Italian SITIP-SIP SARS-CoV-2 Paediatric Infection - Study Group . Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(18). doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600  
-Nowak MD, Sordillo EM, Gitman MR, Paniz Mondolfi AE. Co-infection in SARS-CoV-2 infected patients: where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? *J Med Virol*. Published online April 30, 2020. doi:10.1002/jmv.25953 [

### *Limitazioni e pregi di questo studio*

Questo studio ha diversi limiti in quanto si tratta di uno studio retrospettivo, i risultati sono pertanto soggetti a pregiudizi a causa di errori di richiamo o di informazioni mancanti introdotti durante la selezione dei pazienti. Nei pazienti in terapia intensiva non sono state condotte analisi di sottocoorte a causa della dimensione del campione insufficiente e non sono stati valutati altri fattori di rischio, come ad esempio l'obesità. Tutti test positività al covid-19 sono stati rilevati su piattaforme diverse. Il pregio di questo lavoro ? è l'unico di confronto attualmente disponibile.

(1) A proposito della mascherina. E' stato calcolato che è sufficiente nell'ambito di un'ora abbassare la mascherina 5 volte per dimezzare la sua efficacia, dopo 10 va sostituita in quanto inefficace. La mascherina può diventare un ottimo sistema per concentrare sulla superficie una significativa carica infettante virale. Basta portarla collo per 6 ore, per 2 appesa a un orecchio tipo zaino Invicta anni 90, per 1 ora al gomito: covid-19 ringrazia! La mascherina, come il condom durante un rapporto sessuale, va indossata perfettamente. Non funziona se viene gelosamente conservato nel portafoglio (GFT)