

29Marzo

L'incerto confine tra "lieve" e "grave": i markers di laboratorio negli adulti e nei bambini.

Parte seconda: i bambini

Ad oggi non sono disponibili dati sui risultati di laboratorio nei bambini con COVID-19, che consentano un confronto con quelli degli adulti per quanto concerne i parametri delle forme "lievi" e "gravi"

Questo è dovuto non solo all' esiguo numero di osservazioni disponibili ma anche alla loro *eterogeneità* dovuta alle differenze tra gli studi per quanto riguarda la *misura* dei risultati, le *modalità di raccolta* dei campioni e le *metodiche utilizzate*, non sempre chiaramente riportate. Inoltre, gli *intervalli di riferimento* e i *cut-off* utilizzati nella popolazione pediatrica, per i valori di laboratorio, sono tradizionalmente eterogenei e possono differire da istituzione a istituzione e questo può parzialmente spiegare l' eterogeneità riscontrabili per alcune misurazioni. Poiché molti marcatori (es indici leucocitari) sembrano essere inaffidabili per quanto riguarda la stadiazione della gravità della malattia, si evince a maggior ragione, la necessità di definire *biomarcatori affidabili* in grado di monitorare il passaggio da una forma "lieve" ad una "grave". (Henry BM 2019)

I dati riportati sono contenuti in 24 studi selezionati in quanto affidabili ammissibili, che riassumono un totale di 624 casi pediatrici con COVID-19 confermato in laboratorio, che riportano relativi a 27 diversi biomarcatori.

I dati sono stati analizzati da

Unità di terapia intensiva cardiaca,
Divisione di Nefrologia e Ipertensione,
Dipartimento di Pediatria,
Pediatric COVID-19 Open Data Analysis Group
Dipartimento di Medicina d'Emergenza,

tutti del Cincinnati Children's Hospital

in collaborazione con

Dipartimento di Statistica, Università Federale di Paraná, Curitiba, Brasile.

Sezione sul metabolismo delle lipoproteine, Sezione di medicina vascolare traslazionale, National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.

Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Ospedale Universitario di Padova, Padova, Italia.

Sezione di Biochimica Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università di Verona, Italia.

La revisione sistematica e meta-analisi sono state riportate in conformità con le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)

È interessante notare come il decorso della malattia nei bambini sia generalmente "lieve" rispetto a quello osservato negli adulti, per ragioni che devono ancora essere comprese. Tuttavia, sono stati segnalati casi gravi e fatali nei bambini e si prevede che purtroppo continueranno ad aumentare con la crescente diffusione nelle comunità data l'attuale prevalenza della malattia, e il quotidiano emergere di sempre nuove varianti.

La maggior parte dei dati di laboratorio sui pazienti pediatrici COVID-19 deriva da *case report* e da *studi osservazionali* di piccole dimensioni.

Un rapporto del *Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai*, ha segnalato un tasso particolarmente preoccupante di malattie gravi nei bambini piccoli, questo stratificato per diverse sottocategorie di età riporta che le proporzioni di casi gravi e critici per fascia di età erano del **10,6%** per <1 anno, **7,3%** per 1-5 anni, **4,2%** per 6-10 anni, **4,1%** per 11-15 anni e **3,0%** per ≥16 anni (Dong Y 2020)

Bambini con sintomatologia “lieve”

Nel complesso, i bambini con malattia lieve presentano pochi cambiamenti nei principali parametri di laboratorio, in particolare:

Leucociti

La conta dei leucociti è elevata con un PPE di solo il **13%**, con un modello generale incoerente di squilibrio negli indici dei globuli bianchi (WBC) in questa categoria, rispetto agli adulti con malattia in forma “lieve”

Il raffronto tra SARS e COVID-19 lieve nei bambini, nonostante l'elevata somiglianza genetica e molecolare tra i due virus sottostanti non mostra differenze significative (Henry BM 2020)

Nell'influenza, la leucopenia è comune in ~ 1/3 dei bambini ospedalizzati. Tuttavia, se confrontato con COVID-19, si osserva un tasso simile di leucocitosi (3–10%) e neutropenia (14–26%)

CRP

La CRP non è risultata essere così frequentemente elevata nei casi lievi di COVID-19 come ci si aspetterebbe, producendo un DPI di solo il **18%**.

Nei bambini ricoverati in ospedale con l'influenza, il tasso di CRP elevata varia dal 37 al 67%)

PCT

Al contrario si riscontra un aumento del livello di PCT del **26%** di DPI, suggerendo la possibilità di un'infezione batterica secondaria nei bambini ospedalizzati con polmonite COVID-19.

Questo è più alto di quello osservato nei bambini ricoverati in ospedale con l'influenza, in cui sono stati osservati aumenti della PCT nel 6% -12%

Poiché negli adulti una PCT elevata è risultata associata a un rischio quasi 5 volte maggiore di malattia grave potrebbe essere utile monitorare in maniera sistematica i livelli di PCT nei bambini ospedalizzati con COVID-19, come potenziale biomarcatore di superinfezione batterica (polmonare o sistemica) e conseguente deterioramento clinico.

CK-MB

I livelli di CK-MB sono mediamente aumentati oltre le soglie locali in un terzo dei casi pediatrici lievi di COVID-19. Questo dato tende ad assomigliare al caso degli adulti con COVID-19, in cui il danno cardiaco acuto, dimostrato come biomarcatori cardiaci elevati, è stato segnalato come una scoperta comune associata a risultati peggiori. L'elevato livello di CK-MB può suggerire o un'*infiltrazione virale* del tessuto cardiaco, che è tra gli organi noti per esprimere il recettore virale (cioè, l'enzima di conversione dell'angiotensina 2; ACE2), o un'*ischemia cardiaca* dovuta alla frequente ed enigmatica *coagulopatia intravascolare*.

Mentre i dati sulla CK-MB presentano potenziali prove di danno cardiaco nei bambini affetti da COVID-19, biomarcatori cardiaci più sensibili e specifici, come le *troponine cardiache* (sia cTnI che T), andrebbero costantemente valutate

Recentemente, un nuovo fenomeno di *shock iperinflammatorio*, denominato **MIS-C** è stato segnalato nei bambini ed è probabilmente associato a COVID-19. In questi pazienti sono state osservate disfunzioni cardiache significative e alti livelli di troponine. La *Pediatric Intensive Care Unit del South Thames Retrieval Service for Children, Evelina London Children's Hospital* suggerisce un monitoraggio costante delle troponine cardiache nei bambini ospedalizzati con COVID-19, come probabile indicatore di danno cardiaco in corso o imminente (Riphagen S 2020)

LDH-Enzimi epatici

Dall'analisi per sottogruppi di bambini con COVID-19 lieve per età, nei neonati (cioè <1 anno) "lievi" si rileva un aumento della *conta leucocitaria*, dei livelli di *LDH* e degli *enzimi epatici*. Ciò potrebbe riflettere un carico virale più elevato in questa fascia di età, dato che è stato segnalato che i bambini presentano un rischio maggiore di sviluppare malattie gravi. È importante sottolineare che è stata segnalata una bassa eterogeneità confrontando i valori di laboratorio tra diversi gruppi di età, suggerendo così che l'età può spiegare alcune delle differenze osservate tra le varie variabili di laboratorio.

Sesso

Poiché è stato segnalato che i maschi mostrano una maggiore gravità e mortalità con COVID-19 rispetto alle femmine in tutti i gruppi di età, sono state fatte diverse ipotesi per spiegare questa discrepanza specifica del sesso come differenze nell'espressione di ACE2, risposte immunitarie eterogenee, presenza di co-morbilità e variabilità degli ormoni sessuali; è disponibile anche un'analisi dei sottogruppi per sesso allo scopo di verificare tali discrepanze nella popolazione pediatrica (Vikse G 2020). Paradossalmente, le analisi aggregate hanno mostrato che le bambine hanno effettivamente una conta leucocitaria e dei neutrofili più elevata, nonché livelli di LDH, rispetto ai maschi. Tutti gli altri parametri presentano differenze basse o non significative tra i sessi.

Bambini con sintomatologia "grave"

Nonostante i dati limitati su questa categoria di pazienti, è tuttavia possibile segnalare alcune tendenze significative. In primo luogo, a differenza del caso degli adulti con COVID-19 grave che mostrano linfopenia significativa, nei bambini con COVID-19 grave è stata osservata una frequenza quasi uguale di *conte linfocitarie* aumentate e diminuite, con la maggior parte con conte normali. In un'analisi limitata dei sottogruppi di linfociti T, il **44%** dei pazienti ha mostrato un aumento della conta delle *cellule CD4 +*. Poiché la linfopenia e la disregolazione immunitaria possono influire sulla gravità della malattia, le differenze tra bambini e adulti richiedono ulteriori indagini. Il team di **Brandon Henry** ha ipotizzato che l'iperinfiammazione e squilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterone in COVID-19 siano alla base di una *iperpercoagulopatia* clinicamente sospetta e di una *immunotrombosi microvascolare* (Henry BM 2020) soprattutto perché SARS-CoV-2 è stato trovato in grado di infettare direttamente i linfociti T, e questo potrebbe essere il meccanismo alla base di questa linfopenia (Henry BM 2020)

È stato dimostrato che la *linfopenia* negli adulti è correlata all'aumento del rischio di mortalità ospedaliera, mentre questa associazione deve ancora essere testata nei pazienti pediatrici. Tuttavia, può essere possibile che la relativa immaturità del sistema immunitario nei bambini piccoli, spieghi le differenze nella suscettibilità virale o nella risposta all'infezione. Una analisi complessiva conclude che gli indici leucocitari non sembrano essere indicatori affidabili della gravità della malattia nei bambini.

I bambini con COVID-19 grave hanno mostrato tendenze piuttosto coerenti di livelli elevati di *LDH*, *CRP* e *PCT*, simili a quanto è stato riportato nei pazienti adulti con COVID-19 .

Inoltre, sono state osservate tendenze di D-dimero e PT elevati nei bambini con COVID-19 grave, sebbene queste variabili non siano state misurate in modo coerente nei vari studi . Tuttavia, questi si sovrappongono anche ai risultati riportati in pazienti adulti, che sono stati indicati come marker dello stato di ipercoagulabilità recentemente evidenziato nei pazienti con malattia grave.

Vale la pena ricordare che ulteriori informazioni su altri biomarcatori che possono aiutare nella prognosi di COVID-19, come *l'IL-6* e *i livelli di ferritina sierica*, che sembrano rimanere limitati nei bambini.

Solo due studi hanno riportato dati su *IL-6* in COVID-19, nessuno ha riportato dati sulla ferritina sierica. Da notare, *l'IL-6* era aumentata solo nel **37,5%** dei casi pediatrici gravi. Ulteriori studi dovrebbero quindi incorporare misurazioni di **IL-6**, dato che questo biomarcatore è comunemente elevato nelle infezioni virali del tratto respiratorio e forse gioca un ruolo importante nella tempesta di citochine osservata con la malattia, che può coinvolgerlo nella stratificazione del rischio.

Nei bambini di età <5 anni con polmonite grave che richiedono ventilazione meccanica, un aumento dell' *IL-6* è infatti associato ad un aumento della mortalità.

È interessante notare che i livelli di *IL-10* erano elevati *nel 75% dei casi gravi riportati* in due studi inclusi.

IL-10 è una *citochina antinfiammatoria* che ad alti livelli può contribuire o riflettere uno stato di immunoparalisi nei bambini in condizioni critiche, aumentando il rischio di infezioni nosocomiali secondarie (Allen ML 2020) .

Ciò supporta ulteriormente l'importanza del monitoraggio in serie dei livelli di *PCT* nei bambini ospedalizzati con malattia grave. Anche l'uso di *IL-10* come misura della gravità della malattia pediatrica dovrebbe essere ulteriormente approfondito.

Conclusioni

Nonostante il numero crescente di casi pediatrici di COVID-19, si sa poco sui profili di laboratorio di questi pazienti. Sulla base dei dati disponibili fino ad oggi in letteratura, le alterazioni degli indici leucocitari sembrano essere per lo più incoerenti nei bambini, a differenza del caso degli adulti con COVID-19. Pertanto, [gli indici leucocitari nei bambini non sembrano essere indicatori affidabili della gravità](#) della malattia.

E' fondamentale la valutazione dei livelli [di CRP, PCT e LDH](#), per monitorare il decorso della malattia nei bambini ospedalizzati con COVID-19.

Infine, livelli elevati di [CK-MB](#) nei bambini con COVID-19 lieve suggeriscono la possibilità di [danno cardiaco](#), evidenziando l'importanza del monitoraggio dei biomarcatori cardiaci nei pazienti ospedalizzati e la necessità di ulteriori indagini in studi futuri.

Riferimenti

Henry BM et al. **Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review.**

Clin Biochem. 2020 Jul;81:1-8.

Dong Y et al. **Epidemiology of COVID-19 Among Children in China.** Pediatrics. 2020 Jun;145(6)

Riphagen S et al. **Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic.**

Lancet. 2020 May 23;395(10237):1607-1608.

Vikse G et al **I fattori immunobiologici sesso-specifici e le differenze nell'espressione di ACE2 spiegano l'aumento della gravità e della mortalità di COVID-19 nei maschi ?**, Diagnosis. (2020)

Henry BM et al **Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis.** Clin Chim Acta. 2020 Aug;507:167-173.

Allen ML et al **Interleukin-10 and its role in clinical immunoparalysis following pediatric cardiac surgery.** Crit Care Med. 2006 Oct;34(10):2658-65.

Nella sezione BIMBO-COVID-19 sono riportati i dati dei pazienti adulti

