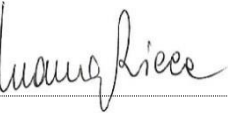
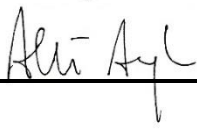


MATRICE DELLE REVISIONI

INDICE DI REVISIONE	DATA AGGIORNAMENTO	TIPO MODIFICA
0	06.04.2020	Prima emissione
1	01.06.2020	Seconda emissione
2		
3		
4		
5		

Griglia di Emissione

REDATTO DA:	GDL	FIRMA: 	DATA: 01/06/20
APPROVATO DA:	DIRETTORE MEDICO DI PRESIDIO	FIRMA: 	DATA: 01/06/20
EMESSO DA:	RQL DI PRESIDIO	FIRMA: 	DATA: 01/06/20

Indice

1. SCOPO E GENERALITÀ.....	2
2. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ	2
2.1 Valutazione iniziale e ricovero	2
2.2 Esami di laboratorio e strumentali.....	3
2.3 Terapia	4
2.4 Quando dichiarare il paziente guarito	9
2.5 Criteri per la dimissione	9
3. PRONTUARIO DEI FARMACI.....	11
4. APPENDICE 1.....	12
5. TABELLE.....	13
6. DISTRIBUZIONE DEL DOCUMENTO	16
7. DOCUMENTAZIONE DI RIFERIMENTO	14

 Presidio Ospedale dei Bambini  Regione Lombardia ASST Spedali Civili	PDTA		Codif: PDTA-22
	Gestione del paziente con Covid-19		Rev.1 Pagina 2 di 16
			Data Rev. 01/06/20

1. SCOPO E GENERALITÀ

Scopo di questo documento è di fornire le indicazioni per la gestione dei pazienti pediatrici che giungono all'Ospedale dei Bambini di Brescia affetti da COVID19 (accertato con tampone nasofaringeo positivo oppure sospetto in base al quadro clinico e all'avvenuto contatto con parenti affetti o sospetti di malattia), sulla base delle evidenze raccolte nei primi 4 mesi di pandemia.

L'area bresciana è stata fortemente colpita: dall'inizio dell'epidemia alla fine di Maggio 2020, si sono contati a Brescia 15.000 affetti e, tra questi, circa 2800 morti. Per quel che riguarda i pazienti in età pediatrica (1 mese-18 anni) abbiamo ricoverato una trentina di bambini affetti con positività del tampone per SARS-CoV-2; nessun paziente è deceduto. Nell'età pediatrica, si è poi assistito a una "seconda fase" di malattia. Sono stati infatti ricoverati, dalla seconda metà di Aprile, un gruppo di una ventina di bambini che sono giunti alla nostra osservazione con i sintomi di una malattia iperinflammatoria con alcune caratteristiche simili alla malattia di Kawasaki/Kawasaki shock syndrome, correlata all'infezione da SARS-CoV2 visto che il tampone è risultato negativo ma i bambini, tutti provenienti da zone endemiche, sono stati in contatto con familiari positivi o sospetti, e la sierologia IgG specifica è risultata positiva nella maggior parte dei casi.

2. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

2.1 Valutazione iniziale e ricovero

Ogni paziente che si presenti in Pronto Soccorso (PS) pediatrico di età dai 28 giorni ai 18 anni con una o più di queste caratteristiche cliniche:

- febbre
 - sintomi di infezione respiratoria o gastrointestinale
 - cefalea e/o anosmia e/o disgeusia
 - compromissione delle condizioni generali con ipotensione e/o meningismo e/o segni d'insufficienza d'organo
 - sintomi suggestivi di malattia di Kawasaki (rash cutaneo, alterazioni delle estremità, cheillite, congiuntivite, linfadenite laterocervicale)
 - presenza di lesioni purpuriche acrali con le caratteristiche dell'eritema pernio
- e che necessiti di ricovero deve essere testato per COVID-19 con tampone nasofaringeo in PS.

Oltre al bambino, verrà eseguito il tampone anche al caregiver che accompagna e che sarà accanto al bambino per tutta la durata della degenza (un solo accompagnatore per paziente).

I pazienti di età inferiore a 28 giorni seguono la procedura definita dall'UO di Terapia intensiva neonatale.

La richiesta del tampone viene effettuata tramite il programma PS-WEB.

Nell'attesa dell'esito del tampone, il paziente e il caregiver, dovranno essere assistiti in area dedicata all'interno della struttura ospedaliera pediatrica (Reparto COVID piano terra) in isolamento in stanza singola oppure, ove non fosse possibile, assistiti in una stanza dove è presente anche un altro bambino in attesa di tampone, ma le persone devono mantenere la distanza tra loro di circa 2 metri; inoltre i caregiver devono portare la mascherina chirurgica e farla indossare, se possibile, anche ai bambini.

-Se il caregiver risultasse positivo al tampone, andrà invitato a tornare al proprio domicilio per la quarantena e verrà sostituito da altro caregiver a cui verrà eseguito tampone.

-Se il bambino risultasse positivo al tampone verrà trattenuto nel reparto COVID, area di 18 posti letto, sita al piano terra nella sede precedentemente occupata dai reparti di ORL e ORT Pediatriche,

 Presidio Ospedale dei Bambini	 Regione Lombardia ASST Spedali Civili	PDTA Gestione del paziente con Covid-19	Codif: PDTA-22	
			Rev.1	Pagina 3 di 16
			Data Rev. 01/06/20	

destinata al ricovero in regime di OB o in regime di ricovero in appoggio dei pazienti pediatrici delle UO di Pediatria, Chirurgia, ORL, ORT e Maxillofacciale.

-Se il bambino risultasse negativo, accompagnato da un caregiver negativo, verrà trasferito nel reparto di degenza specifico (Pediatria secondo piano, Chirurgie terzo piano o Maxillo facciale Pediatrica) nel più breve tempo possibile per la prosecuzione delle cure del caso o, se accolto inizialmente in OB, dimesso direttamente se opportuno in base all'andamento del quadro clinico.

Un paziente risultato tampone negativo, ma sintomatico per febbre e/o tosse e/o dispnea e/o polmonite radiologicamente dimostrata e quindi sospetto, può essere sottoposto dopo 48 ore a un secondo tampone che ha lo scopo di accertarne la negatività. Il tampone infatti è utile per la diagnosi ma ha una sensibilità attorno al 66% e quindi è gravato da una certa percentuale di falsi negativi soprattutto nei primi 1-3 giorni dall'inizio dei sintomi.

Il tampone nasofaringeo può essere eseguito anche al di fuori del reparto COVID, su pazienti ricoverati che non l'hanno eseguito precedentemente, se ritenuto opportuno in base al quadro clinico del paziente (esempio esordio in corso di ricovero di sintomi respiratori e febbre oppure riscontro di polmonite), ma la sua esecuzione va concordata con il medico infettivologo referente per la Pediatria.

Le modalità di esecuzione del tampone e le attività da svolgere in caso di riscontro di positività sono descritte nella Io-PCI-03-01 – Gestione diagnostica di laboratorio per ricerca SARS-COV-2.

2.2 Esami di laboratorio e strumentali

Tutti i pazienti COVID 19 positivi o anche tampone negativi, ma con sospetta "sindrome iperinflammatoria post COVID (vedi sotto)" ricoverati presso il reparto di Pediatria è opportuno che eseguano i seguenti esami:

- 1) Esami* da eseguire all'ingresso oppure quando possibile e da ripetere nel corso del ricovero, secondo l'andamento clinico, in base al giudizio del medico di reparto o di guardia:
 - Emocromo con formula, striscio e reticolociti
 - Creatinina, Azotemia, EAB venoso, Ioni (Sodio, Potassio, Cloro, Calcio), ALT, AST, gammaGT, LDH, Lipasi o Amilasi, Glicemia, CPK, Albuminemia, Protidemia totale, Trigliceridi, Colesterolo
 - Coagulazione: PT, PTT, Fibrinogeno, D-dimero
 - Indici di flogosi: PCR, PCT, Ferritina
 - Indici cardiaci: Troponina T, proBNP
 - Esame urine
 - Sierologie IgG e IgM anche per patogeni cardiotropi (EBV, Mycoplasma, Coxsackie, Echovirus o altre in base al quadro clinico per diagnosi differenziale).
 - Se febbre, aggiungere anche emocoltura, urinocoltura, coprocultura.

*gli esami sottolineati si possono eseguire in regime di urgenza

- 2) Aspirato nasofaringeo con ricerca Antigeni per influenza A e B, VRS e Adenovirus + PCR per altri virus, per batteri, per Mycoplasma e Chlamydia.
- 3) Strumentali: Rx torace, ECG (per escludere allungamento del tratto QT), Ecocardiogramma, Ecografia addominale.
Esami strumentali di secondo livello da concordare: TAC torace, Broncoscopia per BAL, Risonanza cardiaca.

 Presidio Ospedale dei Bambini	 Regione Lombardia ASST Spedali Civili	PDTA Gestione del paziente con Covid-19	Codif: PDTA-22	
			Rev.1	Pagina 4 di 16
			Data Rev. 01/06/20	

2.3 Terapia

Queste indicazioni terapeutiche dei bambini COVID positivi suggeriscono l'uso di farmaci ben conosciuti, ma con indicazioni terapeutiche diverse rispetto al trattamento di altre patologie già note. Questo è inevitabile visto che ci troviamo a dover trattare pazienti con una malattia nuova che conosciamo solo da 3 mesi e che la letteratura scientifica ancora non ha reso disponibili indicazioni certe e validate soprattutto in età pediatrica.

Non può trattarsi quindi altro che di indicazioni a una terapia "empirica" con la possibilità che queste indicazioni vengano sottoposte nel tempo a modifiche anche sostanziali sulla base di nuove evidenze scientifiche che emergeranno.

Già modifiche sono state fatte perché, nella fase iniziale dell'epidemia, sono stati usati nell'adulto e in alcuni casi selezionati anche nei bambini, farmaci poi abbandonati quali alcuni antivirali in particolare le associazioni Lopinavir/Ritonavir, Darunavir + Ritonavir e Darunavir + Cobicistat. Questi farmaci, che tra l'altro sono gravati talora da effetti collaterali gastrointestinali (diarrea, ipertransaminasemia), ad ora non vengono più utilizzati nel COVID-19 in attesa dei risultati di studi internazionali che ne stanno valutando l'efficacia e la sicurezza. Altri studi sono in corso sull'utilizzo di altri antivirali: sul Favipiravir e in particolare sul Remdesivir, farmaco già noto come inibente la replicazione del Coronavirus SARS e MERS anche in utilizzo come monoterapia.

Altri farmaci utilizzati inizialmente ma ora non più consigliati sono l'Idrossiclorochina/Clorochina che era consigliata sia in associazione con Azitromicina sia per uso singolo.

Altri studi ancora sono in corso per valutare efficacia e sicurezza, in questa indicazione, di farmaci biologici in particolare del Canakinumab (anti IL 1), degli anti-IL-6 (Tocilizumab e Sarilumab), dell'anti- IL-1 β , dell'Emapalumab (anti-IFN γ), del Mavrilimumab (anti subunità alfa del recettore per il fattore stimolante le colonie granulocitarie-macrofagiche (GM-CSF) e del Pamrevlumab (anti-connective tissue growth factor CTGF).

Per il momento, in attesa che i risultati degli studi in corso orientino e arricchiscano le scelte terapeutiche i suggerimenti terapeutici in Pediatria sono i seguenti:

1) Scenario 1: paziente COVID-19 positivo asintomatico o paucisintomatico: febbre < 38°C, tosse, sintomi da raffreddamento o sintomi gastrointestinali, ma senza dispnea con saturazione di ossigeno (SpO₂) > 94% in aria ambiente (AA) e con Rx torace negativo o con lieve interessamento.

- Osservazione clinica e **terapia di supporto** (paracetamolo e/o ibuprofene, idratazione glucosalina)

2) Scenario 2: paziente COVID-19 positivo con sintomi respiratori moderati/gravi e presenza di polmonite all'Rx torace con SpO₂ < 94% in AA e frequenza respiratoria (FR) patologica per età (vedi tabella 1) in particolare se presenza di fattori di rischio (Diabete, Cardiopatie, Nefropatie, Fibrosi cistica, Immunodeficienze, storia di asma bronchiale)

- **Ossigenoterapia**

L'utilizzo dell'ossigenoterapia va titolata basandoci sulla SpO₂ e sulla clinica. Se non si riuscisse, con la somministrazione di bassi flussi, a mantenere una SpO₂ stabilmente maggiore di 94-95% insieme a una buona meccanica respiratoria allora viene consigliato di passare all'ossigenoterapia ad alti flussi (HFNC). Questa è indicata nei casi di ipossiemia (SpO₂ < 94-97%) con distress respiratorio e lieve ipercapnia (PCO₂ tra 45 e 60 mmHg)

 Presidio Ospedale dei Bambini	Sistema Socio Sanitario  Regione Lombardia ASST Spedali Civili		PDTA	Codif: PDTA-22
	Gestione del paziente con Covid-19		Rev.1	Pagina 5 di 16
			Data Rev. 01/06/20	

tenendo presente che comunque la pO₂ arteriosa rimane l'indicatore più sensibile per la gestione dell'ossigenoterapia. Iniziare con

-un flusso in litri/min:

Nel bambino sotto l'anno (o sotto i 10 Kg) = 2 litri/Kg/min (max 20 litri/min).

Nel bambino sopra l'anno (o sopra i 10 Kg) = 1 litro/Kg/min (max 40 litri/min nel ragazzo)

Si suggerisce di iniziare con flussi più bassi per alcuni minuti per permettere al paziente di adattarsi.

-una FiO₂ impostata per mantenere una SpO₂ compresa tra 92-95%. Nel bambino si inizia con una FiO₂ di 35-40% e poi si sale o scende a secondo della saturazione. Man mano che il paziente prosegue il trattamento sarà possibile effettuare una progressiva riduzione della FiO₂ fino ad arrivare al 30%. Dopo 24 ore di stabilità del paziente con FiO₂ al 30% si inizia a ridurre il flusso (riduzione di 1 litro/min ogni 24 ore). Quando il paziente è stabile da 24 ore con flusso di 2-3 litri/min è possibile sospendere il trattamento e proseguire la somministrazione di ossigeno a bassi flussi con i comuni presidi a disposizione.

-Una temperatura della miscela (ossigeno/aria) 34°-37°C (o comunque la temperatura più vicina alla temperatura corporea del paziente).

Fare attenzione che le cannule nasali non occludano più del 50% delle narici.

Il paziente andrà attentamente monitorato, in concerto con il rianimatore pediatrico, per valutare eventuale comparsa di insufficienza respiratoria e/o scompenso emodinamico e/o insufficienza multiorgano. Si valuterà per eventuale presa in carico rianimatoria e comunque per decisioni riguardanti la necessità della ventilazione invasiva o non invasiva.

- **Antibioticoterapia**

se sospetta o dimostrata coinfezione batterica (le più frequenti sono da Pneumococco o da Stafilococco): Amoxicillina/clavulanico o Azitromicina per os o Ceftriaxone o Cefotaxime per via endovenosa (EV) o altro antibiotico dal medico curante ritenuto opportuno in base al quadro clinico.

Se non fosse possibile somministrare la terapia per os, può essere opportuno posizionare un sondino naso gastrico (SNG).

- **Oseltamivir**

se sospetta o dimostrata coinfezione da influenzavirus: oseltamivir per os che, se iniziato, andrà continuato fino al pervenimento del risultato dell'aspirato naso faringeo; se questo fosse negativo per influenzavirus, il farmaco andrà subito sospeso. Il farmaco non va somministrato comunque per più di 5 giorni.

- **Trattamento della febbre**

Nella febbre in corso di infezione da SARS-CoV-2, i farmaci utilizzabili come antipiretici nel bambino sono Paracetamolo e/o Ibuprofene.

- **Profilassi e terapia delle complicanze tromboemboliche**

Negli adulti COVID-19, è stato riportato un aumento del rischio di tromboembolismo venoso. Fattori prognostici negativi sono risultati essere: grave polmonite in corso, piastrinopenia < 100.000/mm³, allungamento dei valori di PT e PTT e soprattutto un aumento del D-dimero.

Nei bambini non sono stati descritti eventi tromboembolici maggiori in corso di COVID19. Comunque, nei bambini con COVID19 sintomatici, in particolare se presente familiarità per eventi trombotici in parenti con meno di 45 anni oppure una storia personale di trombofilia (quale per esempio presenza di mutazione del fattore V di Leiden o del fattore II, deficit di

 Presidio Ospedale dei Bambini	Sistema Socio Sanitario  Regione Lombardia ASST Spedali Civili		PDTA	Codif: PDTA-22
	Gestione del paziente con Covid-19		Rev.1	Pagina 6 di 16
			Data Rev. 01/06/20	

proteina C o proteina S o deficit di vitamina K) e/o un aumento del D-dimero, viene consigliata profilassi antitrombotica con Enoxaparina. Questo è ancora più raccomandato in caso di:

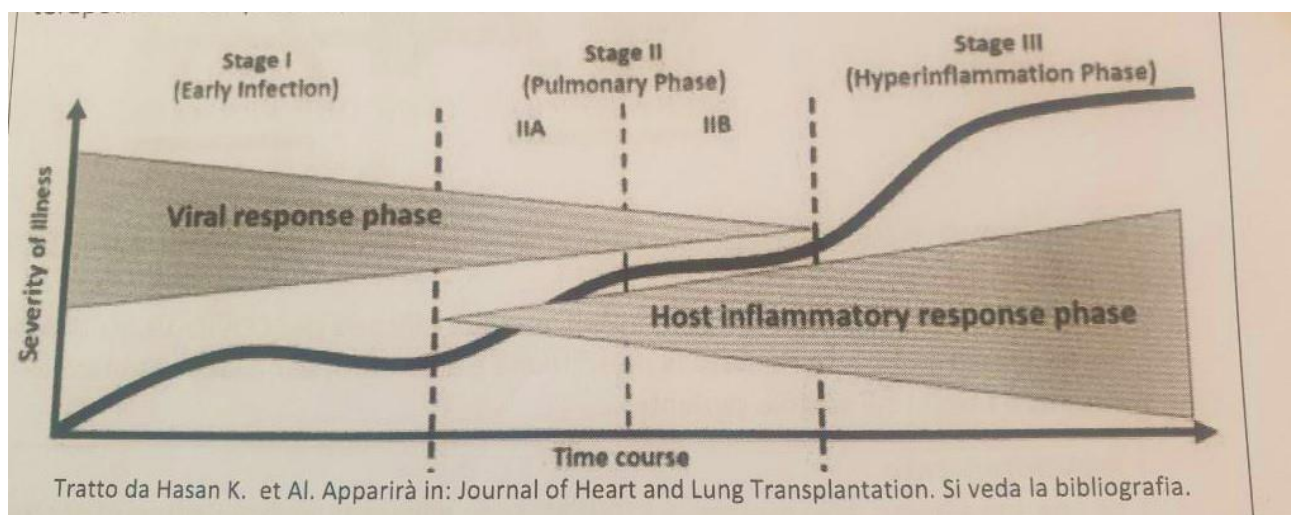
- polmonite grave (precocemente ai primi segni di aggravamento)
- comparsa di quadro “iperinfiammatorio” con compromissione delle condizioni generali, ipotensione/shock vasoplegico che spesso associato a un aumento notevole dei valori di D-dimero.
- immobilità dovuta per esempio a una coesistente frattura.

Il dosaggio per la **profilassi** con Enoxaparina sottocute (SC) è di 100 U/kg /die fino a un massimo di 4000 UI/die in unica somministrazione.

Nel caso di evento tromboembolico accertato (es embolia polmonare o altra TVP), si somministrerà **terapia** con Enoxaparina SC 100 U/kg ogni 12 ore fino a un massimo di 4000 UI ogni 12 ore.

3) Scenario 3: paziente con sindrome iperinfiammatoria Kawasaki-like associata al SARS-CoV-2

Nell’adulto, è stata descritta l’insorgenza di uno stato iperinfiammatorio associato al SARS-CoV-2 alcuni giorni dopo l’esordio del quadro clinico respiratorio. Questo evento si instaura solitamente in 5°-7° giornata dall’esordio del quadro clinico ed è testimoniato dall’alterazione di alcuni parametri di laboratorio in particolare una conta dei linfociti < 1000/mm³ e un aumento di alcuni indici quali PCR > 5 mg/dl, LDH > 300, Ferritina > 500 e D-dimero > 1000.



Anche nel bambino è stata descritta una sindrome iperinfiammatoria SARS-CoV2 correlata. In alcuni casi questa forma complica acutamente la prima fase dell’infezione, in altri casi questa sindrome iperinfiammatoria avviene a distanza o in assenza di evidenza clinica di sintomatologia riconducibile a COVID. Alcuni bambini possono presentare un esordio particolarmente grave ed acuto talora con manifestazioni mucocutanee simili a quelle della malattia di Kawasaki, insufficienza di uno o più organi (soprattutto miocardite con difetto di pompa) shock vasoplegico. Il riconoscimento di queste forme, la diagnosi differenziale con lo shock settico e il pronto trattamento sono fondamentali per l’outcome dei pazienti. Tenendo in considerazione che questa entità clinica è di recentissima identificazione ed è rara, i criteri di sospetto sono:

1) febbre persistente da almeno 72 ore > 38°C

 Presidio Ospedale dei Bambini	Sistema Socio Sanitario  Regione Lombardia ASST Spedali Civili	PDTA		Codif: PDTA-22	
		Gestione del paziente con Covid-19		Rev.1	Pagina 7 di 16
				Data Rev. 01/06/20	

+

2) variabile associazione con una o più delle seguenti condizioni:

in ordine di frequenza di osservazione:

- compromissione delle condizioni generali con Ipotensione o shock
- cefalea, irritabilità, meningismo
- dolori addominali, diarrea, vomito
- manifestazioni similKawasaki: rash polimorfo diffuso, eritema perineale, eritema palmo-plantare, edema del dorso delle mani e/o dei piedi, cheilite, mucosite del cavo orale, congiuntivite bulbare eritematosa non secretiva, linfadenite
- tosse, difficoltà respiratoria fino a polmonite
- artromialgie/Artrite
- segni di insufficienza renale

+

3) variabile associazione con una o più delle seguenti alterazioni di laboratorio:

- leucocitosi neutrofila, linfopenia (meno frequentemente anemia e piastrinopenia)
- marcato aumento di PCR, Ferritina,
- marcato aumento di D-dimero (meno frequentemente ipofibrinogenemia)
- aumento Troponina e/o NT- proBNP
- ipoalbuminemia, iponatriemia
- elevazione transaminasi e CPK
- segni bioumorali di insufficienza renale, piuria sterile
- La procalcitonina è molto spesso elevata in questi pazienti e quindi non va interpretata come indicatore certo di infezione batterica
- Il tampone per SARS-CoV-2 è di solito NEGATIVO
- La sierologia anti SARS-CoV-2 è di solito POSITIVA

Agli **esami strumentali** evidenza di:

- Segni ECG/Ecocardigrafici di miocardite e/o pericardite
- RX torace indicativo per polmonite intersiziale e/o versamento pleurico
- Ecografia addominale indicativa di versamento peritoneale

Sebbene non sia stato possibile dimostrare inequivocabilmente l'associazione causale tra il virus SARS-CoV-2 e questa entità clinica, la storia familiare positiva per COVID-19, la positività della sierologia in alcuni dei pazienti testati e l'alta frequenza in zone ad alta endemia di SARS-CoV-2 indicano un ruolo di questo virus. Il periodo di latenza tra il picco dell'epidemia negli adulti e il numero di bambini con questa forma clinica suggerisce un meccanismo post-infettivo.

 Presidio Ospedale dei Bambini	 Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia ASST Spedali Civili	PDTA Gestione del paziente con Covid-19	Codif: PDTA-22	
			Rev.1	Pagina 8 di 16
			Data Rev. 01/06/20	

La **Diagnosi Differenziale** si pone principalmente con gravi infezioni d'organo (polmoniti, pielonefriti, meningiti) e sepsi (in particolare da Stafilococco o Streptococco) con shock tossico e con miocarditi da altre infezioni (Enterovirus, Mycoplasma).

Attenzione al rischio di insorgenza di:

1) Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS) per comparsa di:

- Citopenia di almeno due linee
In alcuni casi questi pazienti hanno valori di piastrine elevati per il processo flogistico, quindi è importante notare un BRUSCO CALO delle piastrine, anche se le piastrine rimangono nei range di norma
- Ipofibrinogenemia
- Ipertrigliceridemia/aumento gammaGT
- Iperferritinemia

2) Scompenso cardiaco da sovraccarico di liquidi o da patologia cardiaca ingravescente

3) Eventi cerebrovascolari acuti

Sono raccomandati i seguenti monitoraggi:

-bilancio delle entrate e uscite di liquidi delle 24 ore

-parametri (PA, FC, FR, SpO2) almeno 3 volte al giorno

-parametri di laboratorio; nei pazienti con scarsa risposta alla terapia deve essere almeno giornaliero.

-cardiologico: urgente nella sospetta Kawasaki shock syndrome soprattutto se in presenza di shock (ipotensione per età, segni di ipoperfusione periferica e d'organo) o in presenza di febbre e alterazioni significative della troponina T e del NT-proBNP (vedi Tabella 2 e 3 per i valori di normalità per età) oppure non urgente (ma comunque entro 12-24 ore) nella sospetta malattia di Kawasaki classica o incompleta (vedi Appendice 1)

Terapia:

Metilprednisolone EV 2 mg/kg in unica somministrazione la prima somministrazione seguito poi da 1 mg/kg due volte al giorno, a partire dalle 12 ore successive.

Ig ev 2 g/Kg in un'unica somministrazione in 12 ore. Se vi fossero segni di sovraccarico di circolo o di coinvolgimento cardiaco, somministrare le IgEV in 16/18 ore. Le Immunoglobuline ev sono ripetibili dopo 48 ore dalla fine della prima infusione se mancato sfebbramento o ripresa della febbre entro 36 ore dal completamento della prima infusione.

ASA 5 mg/Kg/die (dosaggio antiaggregante) in unica somministrazione per almeno 6-8 settimane a stomaco pieno.

NB in caso di ipotensione/shock è verosimile che il paziente abbia un'insufficienza cardiaca secondaria a miocardite. Serve quindi particolare cautela nella somministrazione di liquidi. Il trattamento iniziale con reidratazione come da shock deve essere attentamente monitorato e interrotto se non vi sono segni rapidi di ripresa clinica. In questi casi i pazienti rispondono particolarmente bene al trattamento con

 Presidio Ospedale dei Bambini	 Regione Lombardia ASST Spedali Civili	Gestione del paziente con Covid-19	Codif: PDTA-22	
			Rev.1	Pagina 9 di 16
			Data Rev. 01/06/20	

inotropi per cui è opportuno consultare il medico rianimatore pediatra per eventuale somministrazione di amine vasoattive (noradrenalina, dopamina, milrinone) e/o supporto respiratorio (NIV, altro) e/o presa in carico.

In caso di rapido peggioramento delle condizioni generali o mancata risposta alla terapia con steroide e IgEV:

Anakinra (Kineret) 5-10 mg/kg/die in 3-4 somministrazioni EV.

Il Kineret si trova in fiale per uso SC da 100 mg in 0.67 ml (150 mg/mL). Per rendere somministrabile in vena la fiala per uso SC, questa va ricostituita in soluzione fisiologica mantenendo una concentrazione compresa tra 1 e 5 mg/ml. L'infusione va eseguita massimo in 1 ora (dal momento della preparazione). In caso di necessità utilizzare sacche per infusione in poliolefina senza cloruro di polivinile. Mantenere protetto dalla luce (anche il tubo di infusione).

NB: il Kineret e.v. in questi pazienti è da considerarsi off-label sia per indicazione che per modalità di somministrazione quindi serve il consenso informato.

2.4 Quando dichiarare il paziente guarito

Si definisce cl clinicamente guarito da Covid-19 un paziente che, dopo aver presentato manifestazioni cliniche (febbre, rinite, tosse, mal di gola, eventualmente dispnea e, nei casi più gravi, polmonite con insufficienza respiratoria) associate all'infezione virologicamente documentata da SARS-CoV-2, diventi asintomatico per risoluzione della sintomatologia clinica presentata. Il soggetto clinicamente guarito può risultare ancora positivo al test per la ricerca di SARS-CoV-2.

Il paziente guarito è colui il quale risolve i sintomi dell'infezione e risulta negativo in due tamponi per SARS-CoV-2 consecutivi, effettuati a distanza di 48 ore uno dall'altro. Pur non esistendo chiare evidenze a supporto, si ritiene opportuno suggerire di ritestare il paziente risultato positivo con risoluzione dei sintomi clinici non prima di 7 giorni dal riscontro della prima positività.

2.5 Criteri per la dimissione

Il paziente con COVID-19 può essere considerato dimissibile alle seguenti condizioni:

- Apiressia stabile per 72 ore (anche antecedenti il ricovero)
 - FR normale per età da almeno 48 ore (vedi tabella 1)
 - SpO2 >96% in aria ambiente da almeno 48 ore
 - Miglioramento del quadro clinico e biochimico
- Non è ritenuto necessario ripetere un Rx torace di controllo pre-dimissione.

Nel bambino che ha presentato una forma iperinflammatoria di COVID-19 andrà previsto un controllo cardiologico con ECG + Ecocardiogramma a 6 settimane ed una prima visita reumatologica pediatrica a 4-6 settimane. Gli appuntamenti andranno concordati al momento della dimissione con i colleghi degli ambulatori e andrà redatta opportuna impegnativa.

Alla dimissione il medico strutturato dimettente (in concerto con lo specializzando assegnato al settore di degenza della Pediatria dedicato ai pazienti Covid-19 positivi):

 Presidio Ospedale dei Bambini	 Regione Lombardia ASST Spedali Civili	Sistema Socio Sanitario	PDTA	Gestione del paziente con Covid-19	Codif: PDTA-22	
					Rev.1	Pagina 10 di 16
					Data Rev. 01/06/20	

1) Consegna al genitore la lettera di dimissione con, se il bambino è risultato positivo al tampone, data dell'appuntamento per tampone di controllo che verrà effettuato presso il PS pediatrico. L'esecuzione del tampone sarà svolta dal lunedì al venerdì dalle ore 10 alle ore 12. Se il 14° giorno è di sabato o domenica, il rientro è procrastinato al lunedì, sempre dalle ore 10 alle ore 12. Si dovrà indicare inoltre che il paziente dovrà essere accompagnato in P.S. da un solo genitore/caregiver, entrambi dotati di maschera chirurgica.

2) Informa il genitore del bambino delle motivazioni dell'isolamento obbligatorio verificando, mediante colloquio, la disponibilità di una soluzione abitativa compatibile e gli fornisce mascherina chirurgica per il rientro a domicilio. Raccomanda inoltre isolamento dell'intero nucleo familiare per 14 giorni.

Fa firmare al genitore per ricevuta il modulo predisposto di comunicazione dell'isolamento obbligatorio (Mod-PCI-03-01-01). L'originale del modulo viene trattenuto in cartella e una copia viene consegnata al caregiver. Nell'Allegato 1 sono contenute le seguenti indicazioni:

- Far soggiornare il paziente nella propria abitazione, ma separatamente dal proprio nucleo familiare
- Destinare ad uso esclusivo almeno una stanza e un bagno (se non fosse possibile un bagno dedicato questo dovrà essere sanificato dopo ogni utilizzo)
- Limitare allo stretto indispensabile il passaggio nei locali comuni, che comunque dovrà avvenire indossando guanti e mascherina chirurgica

Consegna inoltre la Tabella monitoraggio clinico a domicilio (Allegato 2) da riconsegnare il giorno del tampone di controllo.

3) Inoltre, alla dimissione o comunque almeno 3 giorni prima dell'appuntamento, alle mail accettazione.amministrativa.pediatrica@asstspedalicivili.it e pronto.soccorso.pediatrico@asstspedalicivili.it il modulo Mod-ACC-Q-02-05- 01 – Dati paziente per controllo Covid-19 contenente i dati richiesti: cognome e nome paziente, data di nascita, codice fiscale, comune e indirizzo di domicilio, eventuale indirizzo mail, medico curante, recapito telefonico genitore/caregiver, data e ora in cui il paziente deve recarsi in PS per l'esecuzione del 1° tampone di controllo.

Riporta sull'agenda dedicata, conservata nella medicazione del reparto, il nominativo del paziente e l'orario per il primo e il secondo appuntamento (a distanza di 48 ore l'uno dall'altro, se il secondo appuntamento cadesse di sabato o domenica, si rinvia al lunedì). Il personale amministrativo dell'Accettazione Pediatrica predisporrà le pratiche e le etichette per i 2 tamponi, che il personale del pronto soccorso si incaricherà di recuperare.

Il trasferimento a domicilio può essere effettuato tramite mezzo privato.

Lo stato di isolamento domiciliare andrà comunicato tempestivamente dal genitore al proprio Pediatra di libera scelta (o al proprio Medico di medicina generale) così come l'insorgenza di sintomi e ogni eventuale cambiamento dello stato di salute.

Quando il bambino giungerà in PS per eseguire il tampone di controllo (14 giorni dopo la dimissione):

-Verrà accolto in porta e accompagnato, munito di maschera chirurgica, presso il locale dedicato nel corridoio degli ambulatori pediatrici al piano terra (ambulatorio 5 – 6).

-Il personale infermieristico che eseguirà il tampone procederà alla vestizione come indicato nella P-SDA 106 "Coronavirus Covid-19".

-Effettuato il tampone, il paziente verrà rinvio a domicilio, previa registrazione sul modulo Mod-ACC-Q-02-05-02–Registrazione controllo Covid-19, se non vi sono controindicazioni cliniche; al genitore/caregiver viene consegnato un modulo (Mod-ACC-Q-02-05-03–Note alla dimissione di controllo Covid-19) contenente l'informazione per il rientro e per il mantenimento dell'isolamento domiciliare fino a quando verrà dichiarata la guarigione del paziente.

 Presidio Ospedale dei Bambini	 Regione Lombardia ASST Spedali Civili	Sistema Socio Sanitario	PDTA	Gestione del paziente con Covid-19	Codif: PDTA-22	
					Rev.1	Pagina 11 di 16
					Data Rev. 01/06/20	

Il tampone verrà portato dal personale del Pronto Soccorso Pediatrico all'accettazione service presso il Laboratorio Centrale.

I referti vengono inviati via mail al pronto soccorso pediatrico e al servizio infezioni ospedaliere del presidio e, se disponibile la mail, alla famiglia.

Copia del referto viene successivamente stampata e conservata nella cartella clinica del paziente (o allegata al referto ambulatoriale).

Se il tampone nasofaringeo eseguito a 14 giorni dalla dimissione sarà negativo si ripeterà un altro tampone a 48 ore di distanza. Se anche il secondo tampone sarà negativo, il paziente verrà definito guarito e potrà rientrare in comunità.

Se il tampone eseguito a 14 giorni dalla dimissione sarà positivo, il paziente viene richiamato e gli verrà comunicato di non presentarsi per il secondo tampone a 24 ore dal precedente ma dopo 7 giorni.

Con la medesima procedura di cui sopra vengono comunicati all'Accettazione pediatrica l'annullamento del secondo tampone, nonché, via mail con il Mod-ACC-Q-02-05-01 – Dati paziente per controllo Covid-19, i nuovi appuntamenti.

La responsabilità di avvertire la famiglia e di comunicare con l'accettazione pediatrica le modifiche degli appuntamenti è a carico dello specializzando assegnato al settore di degenza della Pediatria dedicato ai pazienti Covid-19 positivi. Il tampone sarà ripetuto ogni 7 giorni fino ad avere due tamponi negativi eseguiti a distanza di 24 ore

3. PRONTUARIO DEI FARMACI

*BSA (m2) = $\sqrt{\text{Altezza (cm)} \times \text{Peso (kg)} / 3600}$

Oseltamivir (TAMIFLU)

Capsule da 30 mg, 45 mg, 75 mg

Soluzione orale: due formulazioni: la prima ogni ml contiene 6 mg di Oseltamivir, la seconda ogni ml contiene 12 mg di Oseltamivir. Dosaggio:

Peso corporeo	Dose raccomandata per 5 giorni	sospensione orale
< 10 Kg (< 1 anno)	1,5 mg/kg due volte al giorno	0.25 ml/Kg due volte al giorno
10 kg -15 kg	30 mg due volte al giorno	5 ml due volte al giorno
> 15 kg fino a 23 kg	45 mg due volte al giorno	7,5 ml due volte al giorno
> 23 kg fino a 40 kg	60 mg due volte al giorno	10 ml due volte al giorno
> 40 kg	75 mg due volte al giorno	12,5 ml due volte al giorno

Enoxaparina (CLEXANE):

siringa preriempita da 2.000 UI (20 mg) in 0,2 ml

siringa preriempita da 4.000 UI (40 mg) in 0,4 ml

siringa preriempita da 6.000 UI (60 mg) in 0,6 ml

siringa preriempita da 8.000 UI (80 mg) in 0,8 ml

siringa preriempita da 10.000 UI (100 mg) in 1 ml

Enoxaparina sodica è somministrata per iniezione SC profonda che va eseguita con il paziente in posizione supina alternando tra la parte sinistra e destra della parete antero-laterale o postero-laterale

 Presidio Ospedale dei Bambini	 Regione Lombardia ASST Spedali Civili	Gestione del paziente con Covid-19	Codif: PDTA-22	
			Rev.1	Pagina 12 di 16
			Data Rev. 01/06/20	

dell'addome. L'iniezione deve essere eseguita introducendo interamente e perpendicolarmente l'ago nello spessore di una plica cutanea, realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore. La plica cutanea va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Non strofinare il sito di iniezione dopo la somministrazione.

Metilprednisolone Fiale da 40 mg = 1 ml

Anakinra (KINERET)

100 mg/0,67 ml soluzione iniettabile uso sc 7 siringhe preriempite

4. APPENDICE 1

Kawasaki classica:

Febbre per almeno 5 giorni + almeno 4/5 dei seguenti "criteri classici":

- 1) congiuntivite eritematosa bilaterale non secretiva
- 2) Mucosite eritematosa cavo orale, Cheilite
- 3) Rash cutaneo
- 4) Edema del dorso delle mani e/o dei piedi
- 5) Linfadenopatia laterocervicale non suppurativa

Spesso all'Rx torace c'è riscontro di broncopolmonite (di solito modesto focolaio)

Nel 5% dei casi l'esordio è con un quadro clinico addominale (dolore addominale, diarrea e vomito o colangite con ittero e idrope della cistifellea all'eco o epatite o pancreatite acuta)

Kawasaki incompleta

- 1) Febbre con PCR > 30 mg/L (o VES > 40 mm) da più di 5 giorni + almeno 2 "criteri classici"

Oppure

- 2) Febbre in Lattante con PCR > 30 mg/L (o VES > 40 mm) da più di 7 giorni senza altra causa

+ almeno tre criteri di laboratorio tra questi:

- Anemia
- Piastrine > 450.000 dopo il settimo giorno di febbre
- Albumina < 3 g/d
- Aumento ALT
- GB > 15000
- Piuria sterile

- 3) oppure segni ecocardiografici compatibili con Kawasaki

 Presidio Ospedale dei Bambini  Regione Lombardia ASST Spedali Civili	PDTA Gestione del paziente con Covid-19	Codif: PDTA-22	
		Rev.1	Pagina 13 di 16
		Data Rev. 01/06/20	

Talora la malattia si “completa” in un secondo tempo in particolare nei piccoli sotto i 6 mesi (soprattutto maschi).

Kawasaki atipica

Febbre + una manifestazione clinica dominante che non è tra i 5 criteri classici (Meningismo, ipoacusia di nuova insorgenza, Convulsioni, Paralisi del facciale, Orchite, Artrite)

Attenzione: all’esordio di Kawasaki può manifestarsi reazione alla tubercolina fortemente positiva (di diametro superiore a 1,5- 2 cm) o addirittura BCGite in sede di vaccinazione.

5. TABELLE

Età (anni)	Femmine	Maschi	Età (anni)	Femmine	Maschi
0-1	30 +/-6	31+/-8	9-10	19+/-2	19+/-2
1-2	27 +/-4	26+/-4	10-11	19+/-2	19+/-2
2-3	25+/-3	25+/-4	11-12	19+/-3	19+/-3
3-4	24+/-3	24+/-3	12-13	19+/-2	19+/-3
4-5	22+/-2	23+/-2	13-14	18+/-2	19+/-2
5-6	21+/-2	22+/-2	14-15	18+/-3	18+/-2
6-7	21+/-3	21+/-3	15-16	18+/-3	17+/-3
7-8	20+/-2	20+/-3	16-17	17+/-3	17+/-2
8-9	20+/-2	20+/-2	17-18	17+/-3	16+/-3

Tabella 1. Valori normali di frequenza respiratoria

Troponin-T (hs) STAT							
Roche hs-cTnT STAT							Abbott hs-cTnI (ref 3)
Age	n	Unit	97.5 th Percentile (90% CI)	99 th Percentile (90% CI)	% > 3 ng/L	% > 5 ng/L	% > 1 ng/L
0-6 mo	55	ng/L	83 (69, 96)	93 (78, 108)	100%	98%	NA
6 mo-1 y	44	ng/L	19 (16, 22)	21 (17, 24)	95%	89%	NA
1-19 y F	249	ng/L	6 (5, 13)	11 (5, 13)	9%	2%	57% (89/155)
1-19 y M	249	ng/L	11 (7, 15)	14 (7, 15)	28%	10%	66% (106/160)

Tabella 2. Valori normali per età di TROPONINA T

NT-proBNP (ng/L)				
Age, subjects (no.)	Median	Range	95th percentile	97.5th percentile
0–2 days (43)	3,183	260–13,224	11,987	13,222
3–11 days (84)	2,210	28–7,250	5,918	6,502
>1 month–≤1 year (50)	141	5–1,121	646	1,000
>1–≤2 years (38)	129	31–657	413	675
>2–≤6 years (81)	70	5–391	289	327
>6–≤14 years (278)	52	5–391	157	242
>14–≤18 years (116)	34	5–363	158	207

Tabella 3. Valori normali per età di NT-proBNP

6. DISTRIBUZIONE DEL DOCUMENTO

Il presente documento è distribuito in forma controllata a tutto il personale dell'Ospedale dei Bambini in formato elettronico, consultabile sul sito intranet aziendale presso tutte le UO del Presidio.

7. DOCUMENTAZIONE DI RIFERIMENTO

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu J et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497-506
2. SARS-CoV-2 Surveillance Group. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy Report based on available data on May 14th, 2020 https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_14_May_2020.pdf
3. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. Pediatrics. 2020, Mar 16 pii: e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702
4. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073
5. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. ActaPaediatr. 2020 Mar 23. doi: 10.1111/apa.15270

 Presidio Ospedale dei Bambini  Regione Lombardia ASST Spedali Civili	PDTA		Codif: PDTA-22	
	Gestione del paziente con Covid-19		Rev.1	Pagina 15 di 16
			Data Rev. 01/06/20	

6. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 25
7. Sinha IP, Harwood R, Semple MG, et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med.* 2020 Mar 27
8. Jiatong S, Lanqin L, Wenjun L. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J MedVirol.* 2020 Mar 31
9. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, Rovida F, Baldanti F, Marseglia GL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr.* 2020 Apr 22. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
10. Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020 May 1. doi: 10.1056/NEJMc2007617
11. Gautret P, Lagier JC, Parola P Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
12. Wang M. Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020, 30: 269-71
13. Cordoro KM, Reynolds SD, Wattier R, McCalmont TH. Clustered Cases of Acral Perniosis: Clinical Features, Histopathology and Relationship to COVID-19. *Pediatr Dermatol.* 2020 May 12. doi: 10.1111/pde.14227. Online ahead of print.PMID: 3239699
14. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow up. *J Am Coll Cardiol.* 2020. Published online Apr 15, 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARSCoV-2 infection in children – 15 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020
16. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y et al. Effect treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv* 2020 April 29 doi.org/10.1073/pnas.2005615117
17. Toniati P, Piva S, Cattalini M et al Tocilizumab for the Treatment of Severe COVID-19 Pneumonia With Hyperinflammatory Syndrome and Acute Respiratory Failure: A Single Center Study of 100 Patients in Brescia, Italy *Autoimmun Rev.* 2020 May 3:102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
18. Eloseily EM, Weiser P, Crayne CB, Haines H, Mannion ML, Stoll ML et al. Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary HemophagocyticLymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Feb;72(2):326-334
19. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study *Lancet Rheumatol* 0: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2)
20. Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J, Bates O, Carbasse A, Saulnier JP, Maggio MC, Anton J, Piram M. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: A retrospective cases series. *Autoimmun Rev.* 2018;17(8):768-74. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.024. Epub 2018 Jun 6.

 Presidio Ospedale dei Bambini	 Regione Lombardia ASST Spedali Civili	Sistema Socio Sanitario	PDTA	Gestione del paziente con Covid-19	Codif: PDTA-22	
					Rev.1	Pagina 16 di 16
					Data Rev. 01/06/20	

21. Riphagen S Gomez X Gonzalez-Martinez C et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
22. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet. 2020 May 13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
23. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. Ital J Pediatr. 2018;44:102. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0536-3>
24. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: guidelines of Italian Society of Pediatrics, part II - treatment of resistant forms and cardiovascular complications, follow-up, lifestyle and prevention of cardiovascular risks. Ital J Pediatr 2018; 44:103. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0529-2>
25. Taddio A, Rossi ED, Monasta L, et al. Describing Kawasaki shock syndrome: results from a retrospective study and literature review. Clin Rheumatol 2017; 36:223-8. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3316-8>
26. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19 Indicazioni *ad interim* su malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2 Versione del 21 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 29/ 2020).

Componenti del Gruppo di Lavoro:

Nome e Cognome	Funzione	Dipartimento-Servizio o UO di appartenenza
Antonella Meini	Medico	UO Pediatria – ASST Spedali Civili
Marco Cattalini	Medico	UO Pediatria – ASST Spedali Civili
Alberto Arrighini	Medico	UO Pronto Soccorso Pediatrico-ASST Spedali Civili
Alessandra Manerba	Medico	SSD Cardiologia Pediatrica – ASST Spedali Civili
Barbara Sacconi	Medico	UO Mal Infettive - ASST Spedali Civili
Laura Palumbo	Medico	UO Pediatria – ASST Spedali Civili
Piercarlo Poli	Medico	UO Pediatria – ASST Spedali Civili