



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Direttore: Prof. Giorgio Perilongo

TESI DI LAUREA

CARATTERISTICHE CLINICHE DELL'INFEZIONE LIEVE-MODERATA DA SARS-CoV-2 IN UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA ITALIANA DURANTE LE ONDATE PANDEMICHE PARENTAL, DELTA E OMICRON

RELATORE:

Prof. Carlo Giaquinto

CORRELATRICI:

Dott.ssa Osvalda Rampon

Dott.ssa Costanza Di Chiara

LAUREANDA:

Gloria Mazzucco

Matricola: 1089773

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

| | |
|-------------------------------------------|---------|
| ABSTRACT | pag. 3 |
| ABSTRACT (ENGLISH VERSION) | pag. 5 |
| 1. INTRODUZIONE | pag. 7 |
| 1.1 COVID-19 IN BAMBINI ED ADOLESCENTI | pag. 11 |
| 1.1.1 EPIDEMIOLOGIA | pag. 11 |
| 1.1.2 ASPETTI CLINICI | pag. 14 |
| 1.1.3 SEQUELE POST-INFEZIONE | pag. 19 |
| 2. SCOPO DELLO STUDIO | pag. 20 |
| 3. METODI | pag. 21 |
| 3.1 DISEGNO DELLO STUDIO E FONTE DEI DATI | pag. 22 |
| 3.2 POPOLAZIONE ED OBIETTIVI | pag. 23 |
| 3.3 ANALISI STATISTICHE | pag. 24 |
| 4. RISULTATI | pag. 25 |
| 5. DISCUSSIONE | pag. 37 |
| 6. CONCLUSIONI | pag. 39 |
| 7. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI | pag. 42 |

ABSTRACT

Introduzione: le caratteristiche del COVID-19 sono cambiate con la variante Omicron negli adulti ma i dati sulla popolazione pediatrica sono scarsi e limitati al primo mese dell'ondata Omicron.

Scopo dello studio: Questo studio si propone di descrivere le caratteristiche cliniche del COVID-19 nei bambini e negli adolescenti che hanno avuto un'infezione lieve-moderata da SARS-CoV-2 durante le ondate delle varianti Parental, Delta e Omicron.

Metodi: E' stato condotto uno studio osservazionale prospettico monocentrico su individui di età compresa tra 0 e 20 anni, afferenti all'ambulatorio COVID-19 di follow-up clinico familiare presso il Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedale-Università di Padova da Aprile 2020 a Dicembre 2022.

I casi COVID-19 confermati sono stati definiti tramite il riscontro della positività della rilevazione molecolare e/o sierologica del SARS-CoV-2; per determinare l'esordio dell'infezione sono stati considerati i sintomi del paziente/famiglia e la positività virologica.

Le variabili sono state raggruppate usando la statistica descrittiva e sono stati fatti confronti tra le varianti e le classi d'età usando il test appropriato.

Risultati: Sono stati studiati 509 casi in totale, di cui il 46% femmine, età mediana 8 anni [IQR: 4-12]). 387 (76%), 52 (10%) e 70 (14%) soggetti hanno avuto il COVID-19 durante le ondate Parental, Delta e Omicron, rispettivamente. 26 su 509 avevano avuto ricevuto in precedenza la vaccinazione anti-SARS-CoV-2. La maggior parte dei soggetti ha sviluppato una malattia asintomatica (27%) o lieve (71%).

Complessivamente, i sintomi più frequenti sono stati la febbre (47%) e la rinite (21%), che hanno mostrato una significativa tendenza all'incremento dall'ondata Parental a Omicron ($p < 0,001$). Al contrario, la diarrea era più comune durante le varianti Parental e Delta ($p = 0,03$). Stratificando i sintomi in base alle classi d'età, la febbre, la rinite e le eruzioni cutanee erano più frequenti nei neonati/bambini piccoli; astenia e cefalea invece erano più frequenti nei bambini di età superiore ai cinque anni.

La durata dei sintomi è risultata simile tra le differenti varianti; al contrario, il numero di sintomi variava in base alle classi di età ($p < 0,0001$).

Conclusioni: questo studio ha mostrato differenze nella presentazione clinica del COVID-19 tra neonati, bambini ed adolescenti e ha confermato che l'infezione da Omicron è maggiormente associata a sintomi a carico delle vie respiratorie superiori e del tratto gastrointestinale. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi sulla popolazione a sostegno di questi dati. Inoltre, la sorveglianza attiva giocherà un ruolo cruciale nella valutazione della gravità di malattia data dalle future varianti del virus.

ABSTRACT (ENGLISH VERSION)

Background: COVID-19 features changed with the Omicron variant of concern (VOC) in adults; however, data on pediatric population are scarce and limited to the early month of the Omicron wave.

Aim: This study aims to describe COVID-19 clinical features in children and adolescents who experienced a mild-moderate SARS-CoV-2 infection during the Parental, Delta, and Omicron eras.

Methods: A single-centre, prospective, observational study was conducted on individuals aged 0-20 years, attending the COVID-19 follow-up clinic at the Department of Women's and Children's Health of the University Hospital of Padua (Italy) from April 2020 to December 2022. Confirmed COVID-19 cases were defined by positive SARS-CoV-2 molecular detection and/or serology; patient/family symptoms and virological positivity were considered to determine the infection onset. Variables were summarized using descriptive statistics and compared among VOCs and age classes using the appropriate test.

Results: A total of 509 cases (46% female, median age eight years [IQR: 4-12]) were studied. Three-hundred-eighty-seven (76%), 52 (10%), and 70 (14%) subjects experienced COVID-19 during the Parental, Delta, and Omicron waves, respectively. Only 26/509 underwent a breakthrough infection. Most subjects developed an asymptomatic (27%) or mild (71%) disease. Overall, the most frequent symptoms were fever (47%) and rhinitis (21%), which showed a significant increasing trend from the Parental to Omicron waves ($p < 0.001$). Conversely, diarrhea was commonest during the Parental and Delta variants ($p = 0.03$). Stratifying symptoms according to age classes, fever, rhinitis, and skin rashes were higher in infants/toddlers; conversely, asthenia and headache were more frequent in children older than five years (table). Symptoms' duration was similar across different VOCs; conversely, symptoms' numbers varied according to age classes ($p < 0.0001$).

Conclusions: This study showed differences in COVID-19 clinical presentation among infants, children, and adolescents and confirmed Omicron infection is more likely to be associated with upper respiratory and gastrointestinal symptoms. However, further population-

based studies are needed to support these findings. In addition, active surveillance will play a crucial role in assessing the disease severity of future VOCs.

1. INTRODUZIONE

I Coronavirus appartengono alla famiglia dei Coronaviridae, virus a RNA a singola elica dotati di envelope il cui virione ha un aspetto simile ad una corona. Sono sia patogeni animali che umani e hanno la capacità di mutare rapidamente, il che spiega la comparsa di numerose varianti.

Essi invadono il corpo umano usando fattori di virulenza che consistono in proteine strutturali, spike (S), membrana (M), nucleocapside (N) ed envelope (E). La proteina spike contiene un dominio di legame per il recettore (RBD) che ha affinità per l'enzima umano di conversione dell'angiotensina (hACE2) il quale è altamente espresso sulla superficie delle cellule epiteliali nel tratto respiratorio. **(Fig.1)**

Il Coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) è un nuovo beta-Coronavirus che è emerso verso la fine del 2019 a Wuhan, provincia dell'Hubei, Cina, ed è stato responsabile di numerosi casi di polmonite ad eziologia sconosciuta in quell'area. [1]

Il 7 gennaio del 2020 il Centro cinese per il Controllo e la Prevenzione delle malattie (China CDC) ha identificato un nuovo coronavirus nel tampone faringeo di un paziente.

Le autorità sanitarie cinesi hanno inoltre confermato la trasmissione interumana del virus.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) inizialmente lo ha chiamato 2019-nCoV e successivamente lo ha rinominato SARS-CoV-2. [2]

L'11 febbraio, l'OMS ha annunciato che la malattia respiratoria causata dal 2019-nCoV è stata chiamata Corona Virus Disease 2019 (COVID-19), mentre l'11 marzo 2020, vista la rapida diffusione in tutto il mondo della stessa, l'ha dichiarata una pandemia. [1]

Secondo gli ultimi dati OMS, aggiornati al 17/02/2023, i casi confermati nel mondo di infezione da COVID-19 dall'inizio della pandemia sono stati 756.581.850, con un totale di 6.844.267 decessi. [3]

La sequenza hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019 è quella che riflette maggiormente l'originale sequenza virale ed è conosciuta anche come "sequenza zero", ed è la responsabile dell'insorgenza dell'attuale pandemia. [4]

I primi due casi di COVID-19 in Italia sono stati registrati a Roma, in una coppia di turisti cinesi arrivati a Milano il 23 gennaio 2020 da Wuhan e poi recatisi a Roma. [5]

Da allora in Italia si sono verificate cinque ondate temporali della malattia e attualmente stiamo affrontando la sesta ondata, iniziata a febbraio 2022. **(Fig.2)**

La sequenza hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019, o variante Parental o wild-type, è rimasta la variante dominante in Europa per circa il primo anno di pandemia [6]. Successivamente, per via della continua mutabilità intrinseca ai coronavirus, si sono susseguite numerose varianti di SARS-CoV-2, di cui le tre successive varianti di interesse per la sanità pubblica (VOCs: variants of concern) che sono circolate dopo la variante Parental in Italia sono rappresentate da l'Alfa, la Delta e la Omicron. [6]

I coronavirus mutano principalmente a livello del “receptor binding domain” (RBD) della proteina spike e questa caratteristica gli conferisce l'abilità di sfuggire facilmente sia all'immunità naturale che acquisita mediante la vaccinazione. [7]

La variante Parental è stata predominante da Marzo a Giugno 2020 e ha dato luogo alla prima ondata di COVID-19. È stata poi seguita da una seconda ondata, che è andata da Settembre 2020 a Gennaio 2021, e in quel periodo la variante predominante è stata la Alfa, anche detta “variante inglese”. Tuttavia, in Italia, ma soprattutto nella regione Veneto, la variante Alfa è rimasta poco rappresentata. [6]

La terza ondata è andata da Febbraio a Maggio 2021 ed è stata caratterizzata dal passaggio dalla variante inglese alla variante Delta, chiamata anche “variante indiana”.

La quarta ondata è andata da Giugno ad Ottobre 2021 e la variante predominante era la Delta. Infine, la quinta ondata è andata da Novembre 2021 a Febbraio 2022 e la variante circolante prevalente era la Omicron. [8,9]

Dalla sua scoperta, essa ha causato un rapido incremento dei casi di COVID-19 a livello mondiale, ed è diventata la variante predominante in tutto il mondo. Inoltre, sono state identificate molte sottovarianti, come BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 e BA.2.12.2.

In Italia il primo caso clinico Omicron fu descritto il 22 Novembre 2021 a Milano in un uomo italiano che aveva fatto ritorno l'11 Novembre dal Mozambico.

Da allora si è rapidamente diffusa in tutte le altre regioni italiane. [33]

Da gennaio 2022, in Italia Omicron (B.1.1.529) ha sostituito le altre varianti, rappresentando oltre il 95% dei casi totali anche in Veneto. [34]

Dopo l'avvento di questa variante, si è assistito ad una stabilizzazione filogenetica di SARS-CoV-2 con le successive sub-varianti di Omicron che condividono un simile fenotipo virale.

L'approvazione e la conseguente somministrazione su larga scala dei vaccini anti-SARS-CoV-2, ha portato ad un importante calo della trasmissione virale e di conseguenza dei casi di COVID-19 in tutto il mondo. [10] Tuttavia, per via del naturale declino dell'immunità acquisita dopo infezione naturale o vaccinazione, insieme alla proprietà di SARS-CoV-2 di evadere conferitagli dal suo potere mutante, SARS-CoV-2 continua a diffondersi in Italia, così come in

Europa e a livello mondiale, Le ipotesi più probabili sono che tale virus, avendo compiuto il salto di specie, sia destinato a persistere, con diffusione periodica, causando epidemie stagionali paragonabilmente agli altri virus respiratori stagionali.

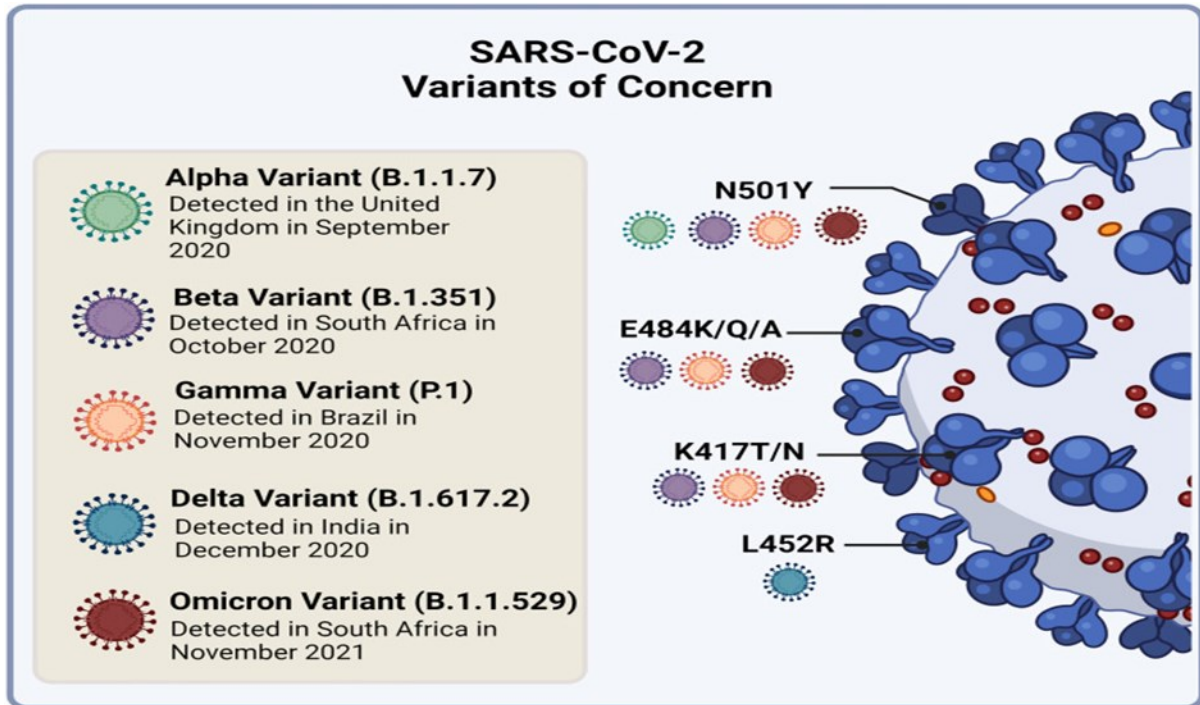


Figura 1: Varianti di SARS-CoV-2 attualmente in circolazione che destano preoccupazione e le loro sostituzioni amminoacidiche del dominio legante il recettore (RBD) che influenzano la virulenza e l'evasione immunitaria. La sostituzione N501Y è comune ai ceppi delle varianti Alpha, Beta, Gamma e Omicron. Le sostituzioni E484K/Q/A e K417T/N sono presenti nei ceppi Beta, Gamma e Omicron, mentre la sostituzione L452R è esclusiva della variante Delta. *Mistry, Barmania, Mellet "SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Host immunity, pagina 8*

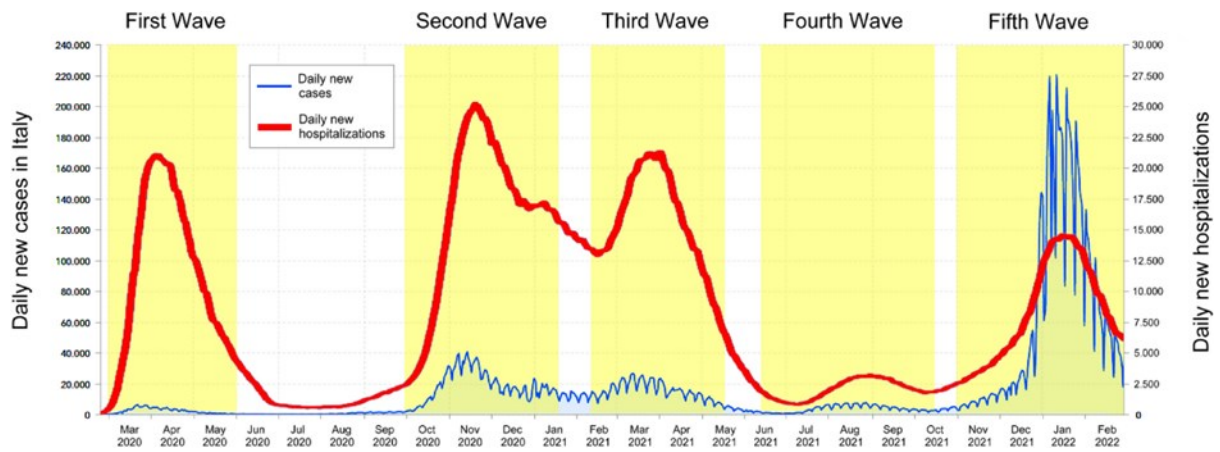


Figura 2: Le prime cinque ondate della pandemia da COVID-19 osservate in Italia in *Boriani, Guerra, De Ponti* “Cinque ondate di pandemia COVID-19 in Italia: risultati di un’indagine nazionale che ha valutato l’impatto sulle attività legate alle aritmie, al pacing e all’elettrofisiologia promosse dall’AIAC (Associazione Italiana di Aritmologia e Pacing Cardiaco)”, pagina 2

*Dati del Dipartimento della Protezione Civile Italiano

1.1 COVID-19 IN BAMBINI E ADOLESCENTI

1.1.1 EPIDEMIOLOGIA

Come riportato in numerosi studi di sorveglianza condotti in vari Paesi, durante le prime fasi della pandemia da COVID-19 bambini ed adolescenti rappresentavano circa il 2% dei casi di SARS-CoV-2 confermati in laboratorio.

In Italia, a Marzo 2020 i soggetti di età inferiore a 18 anni con infezione da SARS-CoV-2 erano solo l'1% del numero totale dei pazienti.

In un rapporto del Centro Cinese per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie, aggiornato all'11 febbraio 2020, che ha considerato 72.314 casi confermati in laboratorio o sospetti (sulla base della storia di esposizione), asintomatici o sintomatici, i pazienti di età < 19 anni rappresentavano il 2% del numero totale di casi. [11]

Tuttavia, l'iniziale prevalenza reale della malattia molto probabilmente è rimasta sottostimata in quanto l'infezione da SARS-CoV-2 nei bambini è spesso asintomatica o lieve, e quindi poco diagnosticata. [12]

Inoltre, le misure di contenimento adottate nelle prime fasi come la chiusura delle scuole con l'adozione della didattica a distanza e il distanziamento sociale, hanno fatto sì che i contagi dei bambini fossero soprattutto a livello intrafamiliare.

Successivamente, dopo le fasi iniziali della pandemia, il numero di bambini ed adolescenti colpiti dall'infezione è aumentato significativamente a livello globale. [12]

Infatti, a partire dall'inizio del secondo anno di pandemia, l'incidenza del COVID-19 in base all'età di insorgenza negli Stati Uniti ha dimostrato un numero crescente di casi pediatrici prima dell'approvazione da parte della US FDA (Food and Drug Administration) dei vaccini Moderna (mRNA-1273), Pfizer-BioNTech (BNT162b2), and Janssen (Ad26.COV2.S) negli individui di età pari o superiore a 18 anni (Moderna, Janssen) o dai 16 anni in su (Pfizer-BioNTech). [13]

Quando la variante Delta è diventata predominante, l'incidenza di casi pediatrici (0-17 anni) statunitensi è aumentata notevolmente, con circa 174,5 casi per 100.000 individui settimanalmente dal 1 luglio al 28 ottobre 2021 contro gli 87,9 casi per 100.000 persone a settimana dal 1 gennaio al 1 luglio 2021. **(Fig.3)** I dati in Europa sono coerenti con quelli degli Stati Uniti. [14]

Questo può essere attribuito ad una maggiore attenzione nella diagnosi di infezione anche nella popolazione pediatrica, così come alla riduzione delle restrizioni sociali con la ripresa della

frequenza della comunità da parte dei bambini e adolescenti, e non per ultima, alla ritardata approvazione della vaccinazione anti-COVID-19 nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta. [12]

Infine, con l'emergere della variante Omicron alla fine di Novembre 2021, è stato riscontrato un ulteriore rilevante aumento dei casi pediatrici sia nei Paesi americani che europei. **(Fig.3)**

Per quanto riguarda la situazione in Italia, dall'inizio dell'epidemia sono stati diagnosticati e riportati al sistema di sorveglianza integrata COVID-19 4.828.389 casi nella popolazione 0-19 anni. [16]

Nel primo mese dell'ondata Omicron, precisamente nel periodo 6 - 19 dicembre 2021, in questa popolazione sono stati segnalati 59.605 nuovi casi, di cui 215 ospedalizzati e 4 ricoverati in terapia intensiva e 1 deceduto. [17]

Nel periodo 27 dicembre 2021 - 9 gennaio 2022, invece, in questa popolazione sono stati segnalati 340.005 nuovi casi, di cui 1.245 ospedalizzati, 14 ricoverati in terapia intensiva e 1 decesso. [18]

Questi dati sono in linea con il tasso di crescita settimanale degli Stati Uniti per quanto riguarda i casi pediatrici nel periodo dominante di Omicron dal 1 dicembre 2021 al 20 gennaio 2022, che si stima fosse circa 13 volte superiore a quello della variante Delta dal 1 luglio 2021 al 1 novembre 2021. [15]

Per quanto riguarda i termini del nostro studio, secondo il rapporto ISS, i casi pediatrici di COVID-19 in Italia rispetto al resto della popolazione al 6 Dicembre 2022 rappresentavano il 7,6%. [16]

Nell'ultimo bollettino settimanale ISS del 22/02/2023 la percentuale di casi segnalati nella popolazione in età scolare (0-19 anni) di COVID-19 in Italia rispetto al resto della popolazione è del 7,2%. [17]

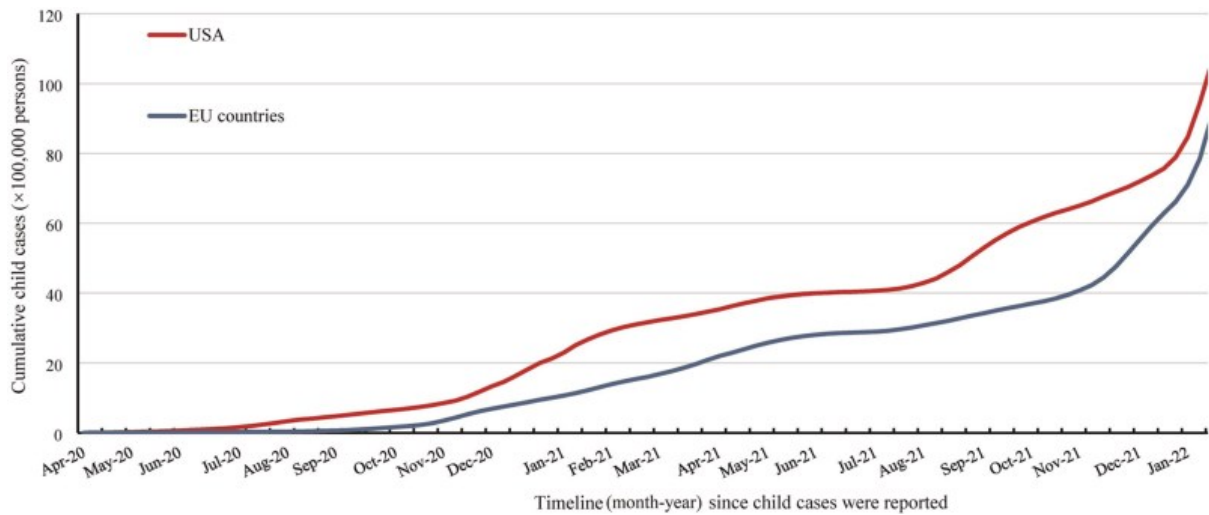


Figura 3: casi cumulativi pediatrici segnalati in Europa e negli Stati Uniti. I dati sono stati raccolti sul sito web dell’American Academy of Pediatrics e del centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie. I casi erano <15 anni di età in Unione Europea mentre negli Stati Uniti erano <18 anni di età.

Zhang P, Wei M, Jing P, COVID-19 in children: epidemic issues and candidate vaccines, pagina 3

1.1.2 ASPETTI CLINICI

Il tempo di incubazione del COVID-19 è generalmente di circa 14 giorni a partire dall'esposizione, anche se la maggior parte dei casi si manifestano tra i quattro e i cinque giorni seguenti il contatto. Per quanto riguarda la variante Omicron (B.1.1.159) il tempo d'incubazione è leggermente minore, con i primi sintomi che compaiono entro tre giorni. [14]

Il SARS-CoV-2, come gli altri coronavirus e virus respiratori, si trasmette da uomo a uomo principalmente per via aerea tramite le goccioline delle secrezioni respiratorie emesse da un individuo malato.

Le manifestazioni cliniche del COVID-19 sono estremamente varie, sia negli adulti che nei bambini, andando da forme completamente asintomatiche a polmonite interstiziale, con possibile progressione alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), all'insufficienza multiorgano (MOF) fino alla morte.

Tuttavia, seppure l'infezione da SARS-CoV-2 possa evolvere in forme severe, nel quasi 90% dei casi si manifesta in forma lieve-moderata sia nel bambino che nell'adulto. [20]

La severità clinica è stata inizialmente associata alla presenza di comorbidità preesistenti, le cui più comuni sono rappresentate in tabella. **(Tab.1)**

Tuttavia, successivi studi hanno documentato, soprattutto nella popolazione pediatrica, che il COVID-19 severo può verificarsi anche in bambini e adolescenti precedentemente sani. [21]

Secondo l'ultimo bollettino dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), aggiornato al 22/02/2023, in Italia il COVID-19 in età pediatrica ha portato a 25.654 ospedalizzazioni, di cui 579 ricoveri in terapia intensiva, e a 91 decessi. [17]

Tab.1: Le principali comorbidità/fattori di rischio associati al COVID-19

| Gruppo diagnostico |
|---------------------------|
| Polmonare |
| Fibrosi cistica |
| Displasia broncopolmonare |
| Bronchiectasia |
| Bronchite cronica |

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Malattia o insufficienza respiratoria cronica</p> <p>Anomalie congenite del sistema respiratorio</p> |
| <p>Neurologico</p> <p>Le degenerazioni cerebrali si manifestano di solito nell'infanzia</p> <p>Malattia delle cellule del corno anteriore</p> <p>Paralisi cerebrale infantile</p> <p>Neuropatia periferica ereditaria e idiopatica</p> <p>Disturbi mioneurali</p> <p>Distrofie muscolari e altre miopatie</p> <p>Spina bifida e altre anomalie congenite del sistema nervoso</p> |
| <p>Cardiovascolare</p> <p>Malattia cardiaca congenita</p> <p>Scompenso cardiaco</p> <p>Cardiopatìa polmonare cronica</p> <p>Cardiomiopatia</p> |
| <p>Disturbi o terapie immunosoppressive</p> <p>Infezione da HIV</p> <p>Neoplasia</p> <p>Immunodeficienza ereditaria</p> <p>Trapianto di organi o di midollo osseo</p> <p>Radioterapia o chemioterapia</p> <p>Asplenia</p> <p>Malattie dei leucociti</p> |
| <p>Altre</p> <p>Sindrome di Down</p> <p>Altre anomalie cromosomiche</p> <p>Infezioni congenite</p> <p>Deformità congenite della colonna vertebrale</p> <p>Disordini metabolici</p> |

I sintomi del COVID-19 cambiano a seconda della età del soggetto, con alcuni sintomi più comuni in età pediatrica (come quelli gastrointestinali) ed altri più ricorrenti nella popolazione adulta (tra cui alterazione di gusto ed olfatto).

In particolare, in età pediatrica, le manifestazioni cliniche più comuni del COVID-19 sono febbre, tosse, rinorrea, faringodinia, cefalea, dolori addominali, diarrea, vomito, astenia, mialgia, tachipnea, tachicardia e rash [2,8,22,23]

I sintomi nei bambini tendono a limitarsi nel giro di una-due settimane.

Si è visto inoltre che i sintomi dell'infezione possono subire delle variazioni a seconda della sequenza virale infettante. [13]

Durante l'ondata Parental i sintomi più comuni nei soggetti tra 0 e 18 anni erano quelli di un'infezione respiratoria acuta, come febbre, tosse e faringodinia. I bambini erano raramente dispnoici e necessitavano di una supplementazione d'ossigeno per una SpO₂ inferiore al 92%. A livello cardiaco veniva inoltre riportata tachicardia.

A differenza degli adulti, i bambini mostravano spesso sintomi extra-respiratori, principalmente diarrea, vomito e astenia.

Per quanto riguarda i casi neonatali, la maggior parte era asintomatica o presentava segni lievi o moderati di infezione clinica. La dispnea era il segno più comune, ma sono stati descritti anche febbre e intolleranza alimentare.

Rispetto ai bimbi più grandi, una percentuale maggiore di neonati presentava un quadro grave. [26]

In uno studio condotto da Mania et al. su 106 casi con conferma antigenica di infezione da SARS-CoV-2 in bambini polacchi di età compresa tra 1 mese e 17 anni, di cui 12 ospedalizzati, nel periodo dal 15 febbraio al 31 maggio 2020, è emerso che i sintomi più comuni nei pazienti ospedalizzati erano febbre in 9 (75%), tosse in 7 (58,33%), faringodinia in 5 (41,6%), linfoadenopatia in 3 bambini (25%). Cefalea, anosmia e disgeusia e dispnea sono stati segnalati in 2 bambini.

Nei pazienti ambulatoriali, invece, cefalea, anosmia e disgeusia erano significativamente più comuni ($p=0,0001$ e 0.0345 , rispettivamente).

I bambini ricoverati con sintomi respiratori sono stati sottoposti a Rx torace, e in 5 casi non sono emerse anomalie. I risultati tipici includono consolidazioni diffuse (2 casi) o polmonite interstiziale (2 casi). Un paziente è stato sottoposto a TC torace che ha rivelato disseminati cambiamenti nodulari con infiltrazioni interstiziali e opacità a vetro smerigliato in entrambi i polmoni.

Nel complesso, nella maggior parte dei casi l'infezione era moderata e non implicava un'esagerata risposta immunitaria, mentre i bambini con un decorso di malattia più severo avevano indici di flogosi (PCR, VES) e D-Dimero più elevati, e livelli più bassi di emoglobina. Inoltre, i livelli di ferritina e interleuchina-6 erano significativamente aumentati.

Lo studio ha notato un decorso leggero-moderato di malattia nei bambini più grandi (età media 7,5 e 17 anni, rispettivamente) rispetto ai bambini più piccoli. [27]

Inoltre, Gentile et al. [35] hanno evidenziato un maggior numero di casi di sindrome infiammatoria multisistemica dei bambini (MIS-C).

Durante l'ondata Delta (B.1.617.2), i sintomi clinici prevalenti nei bambini tra i 5 e gli 11 anni erano cefalea, rinorrea e astenia, mentre nei bambini tra i 12 e i 17 anni erano cefalea, faringodinia e astenia.

Altre manifestazioni comuni erano tosse persistente e starnuti, febbre e disosmia (che includeva sia anosmia che disosmia). [28]

Ulteriori sintomi meno comuni della variante Delta in ordine decrescente di frequenza sia nelle fasce d'età 5-11 anni che 12-17 anni sono: vertigini, mancanza d'appetito, brividi, mialgia, bruciore agli occhi, dolore addominale, nausea, voce rauca, confusione mentale, dispnea, dolore al petto, linfadenopatia, umore depresso, diarrea, otalgia, confusione, acufene, sensibilità cutanea, eruzioni cutanee (rash), palpitazioni, lividi rossi sul viso o sulle labbra, vesciche (in meno dell'1% dei casi, ma di maggior durata), perdita di capelli. [29]

È risultata più trasmissibile della Parental e delle altre precedenti varianti; tra i motivi associati vi è una carica virale più alta, una maggiore durata dell'infezione, e alti tassi di reinfezione, per la sua abilità di evadere l'immunità naturale. [10]

Gentile et al. [35] hanno inoltre rilevato un minor numero di casi asintomatici e quindi una maggiore prevalenza di sintomi, in particolare neurologici (come la cefalea) e respiratori, nell'ondata Delta rispetto alla Parental.

Durante la recente ondata Omicron le manifestazioni cliniche pediatriche più frequenti includono febbre, tosse, vomito, mancanza di respiro, convulsioni e diarrea e sono stati riportati in numerosi casi sintomi simili al croup (laringotracheobronchite), che presentavano tosse stizzosa, difficoltà respiratorie e febbre occasionale, favoriti dalla severa infiammazione delle alte vie respiratorie caratteristica della variante Omicron.

La variante Omicron infatti differisce dalle altre varianti perché colpisce le alte vie respiratorie mentre le precedenti varianti interessano principalmente le vie respiratorie inferiori. [30]

Uno studio *ex vivo* di Chan et al. ha riportato che 24 ore dopo l'infezione, Omicron replica settanta volte più rapidamente di Delta nei bronchi umani ma più di dieci volte più lentamente di Delta e dell'originale SARS-CoV-2 nel tessuto polmonare umano. Questo spiega l'aumentata trasmissibilità di Omicron ma con minore severità di malattia.

Uno studio condotto in Svezia ha inoltre riportato che le convulsioni potrebbero essere una caratteristica unica dell'infezione Omicron nei bambini, in quanto si presentavano al di fuori della fascia d'età tipica per le convulsioni febbrili, che quindi non potevano spiegare questo fenomeno. [31]

Sintomi come anosmia e disgeusia sono meno frequenti nella variante Omicron rispetto alle precedenti. [25]

Omicron ha causato molte più ospedalizzazioni (soprattutto nei bambini di età inferiore ai 5 anni e negli adulti non vaccinati o senza ciclo vaccinale completo) ma il numero di pazienti che hanno necessitato di terapia intensiva e la mortalità non sono aumentati rispetto a Delta, anzi si è notata una significativa riduzione. Si è notato inoltre una minore incidenza della sindrome infiammatoria multisistemica dei bambini (MIS-C). [32-34]

Questo perché essendo più virulenta e trasmissibile ha colpito più bambini, portando di conseguenza ad un aumento dei casi in generale e delle ospedalizzazioni.

Inoltre, bisogna considerare che i bambini durante le precedenti ondate erano poco colpiti, dunque ci si aspetta che i ricoveri siano più numerosi ora rispetto al primo anno pandemico.

Tuttavia, la variante Omicron non è più severa delle prime varianti, spiegando il perché non sono aumentati i casi severi e i decessi.

Attualmente i principali studi disponibili che hanno trattato dei differenti sintomi nelle diverse varianti sono sull'adulto, mentre ci sono poche informazioni sull'età pediatrica.

Partendo da questo presupposto, abbiamo condotto il nostro studio, con lo scopo di fornire dati relativi alla sfera pediatrica.

1.1.3 SEQUELE POST-INFEZIONE

- **Sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (MIS-C):**

I bambini che hanno avuto l'infezione da SARS-CoV-2 possono sviluppare una risposta iper-infiammatoria post-infettiva, chiamata MIS-C.

I primi rapporti dell'Aprile 2020 dal Regno Unito descrivevano bambini con presentazione clinica simile alla malattia di Kawasaki e alla sindrome da shock tossico, tipicamente dopo 4 settimane dal picco di casi di COVID-19.

In una revisione sistematica è stato messo in evidenza che il sistema cardiovascolare è il più colpito (tachicardia e ipotensione) con possibile presenza di anomalie coronariche, caratteristica della malattia di Kawasaki. Era raro il coinvolgimento polmonare. Altri sistemi coinvolti sono il gastrointestinale (epatite, pancreatite, dolore addominale, diarrea), ematologico (coagulopatia, formazione di trombi), cutaneo (rash), muscolo-scheletrico (miosite, mialgia, artrite, artralgia), neurologico (cefalea, confusione, stato mentale alterato).

C'è un ampio spettro di manifestazioni cliniche della MIS-C, ma la diagnosi richiede la presenza di febbre per almeno 24h, prove di laboratorio di infiammazione, evidenza di malattia clinicamente significativa che richiede ricovero ospedaliero con coinvolgimento multisistemico, evidenza di precedente o corrente infezione da SARS-CoV-2 e nessuna alternativa diagnosi plausibile in un soggetto di età inferiore ai 21 anni. [36]

- **Long COVID-19:**

In maniera simile agli adulti, i bambini possono sperimentare sintomi persistenti dopo l'infezione da COVID-19 potendo colpire una varietà di sistemi (sensoriale, neurologico, cardiorespiratorio, e psichiatrico). I sintomi attribuiti al Long Covid-19 sono spesso aspecifici (astenia, disturbi del sonno, difficoltà di concentrazione, perdita dell'appetito, dolori muscolari/articolari). Tuttavia, i sintomi nella maggior parte dei bambini tendono a persistere per non più di 12 settimane. [36]

2. SCOPO DELLO STUDIO

La diffusione globale della pandemia da COVID-19 ha avuto un importante impatto sui sistemi di salute pubblica e sulle economie di tutto il mondo, colpendo finora più di 532 milioni di persone e causando più di 6,3 milioni di morti nel mondo. [37]

Lo spettro clinico del COVID-19, che è causato dal coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2), va dall'infezione asintomatica ai sintomi respiratori gravi, manifestazioni extra-polmonari e morte. [38]

I bambini sono in gran parte risparmiati da una grave malattia respiratoria rispetto agli adulti [41-42], tuttavia, poche settimane dopo il COVID-19 possono manifestare una sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C), potenzialmente mortale. [41-42]

Inoltre, potrebbero persistere a lungo termine i sintomi del COVID-19 (situazione descritta come "Long-COVID"). [43]

Da Gennaio 2022, la variante Omicron (B.1.1,529) ha sostituito le altre varianti in Italia, rappresentando oltre il 90% dei casi totali nella regione Veneto.

Mentre rapporti recenti hanno mostrato tassi di ospedalizzazione più bassi in seguito all'infezione da Omicron rispetto all'infezione da Delta sia negli adulti che nei bambini [44-47], ci sono ancora pochi dati che descrivono i sintomi del COVID-19 nella popolazione pediatrica.

Attualmente stiamo affrontando la sesta ondata pandemica e i bambini rappresentano oltre il 25% di tutti i casi.

D'altra parte, il SARS-CoV-2 potrebbe diventare nei prossimi anni un'epidemia di coronavirus umano continuando a diffondersi stagionalmente tra la popolazione.

Pertanto, una maggiore conoscenza dello spettro di sintomi del COVID-19 nei bambini è cruciale per supportare i pediatri nella loro pratica clinica a livello di comunità, fornendo loro uno strumento per distinguere precocemente il SARS-CoV-2 da altre infezioni respiratorie.

Questo studio si propone di descrivere le caratteristiche epidemiologiche e cliniche dell'infezione da SARS-CoV-2 dovuta alle diverse varianti Parental, Delta e Omicron in una coorte prospettica di gruppi familiari con COVID-19 affetti principalmente da malattia asintomatica o lieve-moderata, reclutati presso il Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedale-Università di Padova dall'1 Aprile 2020 all'8 Dicembre 2022. Ci focalizzeremo sui differenti aspetti delle ondate pandemiche Parental, Delta e Omicron.

Come obiettivo secondario, stimeremo l'incidenza di infezioni da SARS-CoV-2 che colpiscono i bambini dopo la prima infezione e la vaccinazione COVID-19.

3. METODI

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO E RACCOLTA DATI

Abbiamo condotto uno studio di coorte prospettico monocentrico su bambini ed adolescenti afferiti all'ambulatorio di monitoraggio dei cluster familiari di COVID-19 (CovFC) presso il Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedale-Università di Padova.

Le famiglie sono state valutate presso l'ambulatorio per il CovFC dopo l'invio da parte del pediatra di famiglia o dall'unità COVID-19 pediatrica dello stesso Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino di Padova, 8-12 settimane dopo la fine dell'isolamento se soddisfavano i seguenti criteri:

- a) avere almeno un figlio in età pediatrica (<15 anni) e
- b) uno o più membri della famiglia con storia di infezione da COVID-19 virologicamente confermata da un tampone naso-faringeo positivo.

Al momento dell'arruolamento, un pediatra ha raccolto dati su parametri demografici, storia clinica e stato vaccinale ed ha effettuato una valutazione clinica. Al primo accesso in ambulatorio è stato raccolto un campione ematico da ciascun membro della famiglia per la valutazione sierologica dell'infezione da SARS-CoV-2 tramite l'individuazione di anticorpi anti-dominio di legame per il recettore (RBD) rivolti contro la proteina Spike di SARS-CoV-2 (MAGLUMI™2000 Plus, Snibe Diagnostics, Snibe Diagnostics, New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd [Snibe], Shenzhen, China), e/o la quantificazione degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 mediante il test di neutralizzazione della riduzione della placca (PRNT). [48-50]

Successivamente, i casi confermati di COVID-19 sono stati sottoposti ad un follow-up clinico e sierologico rispettivamente dopo 1-4 mesi, dopo 5-9 mesi e dopo 10 mesi dalla data basale di infezione.

Le informazioni raccolte all'arruolamento e durante ogni visita di follow-up sono state rese anonime ed inserite in un database virtuale usando la piattaforma REDCap® (Vanderbilt University, Tennessee).

Nel rispetto della normativa nazionale, il protocollo dello studio ha ricevuto il parere positivo del Comitato Etico dell'AOU PD (Protocollo N° 0070714 del 24 Novembre 2020; ultima modifica Protocollo N° 0024018 del 5 Aprile 2022).

3.2 POPOLAZIONE ED OBIETTIVI

I bambini e i fratelli maggiori di età compresa tra 0 e 20 anni con un riscontro di positività virologica per SARS-CoV-2 tramite RT-PCR e/o risultati positivi a uno dei due test sierologici adottati in questo studio sono stati considerati casi confermati di COVID-19 e sono stati inclusi nello studio.

Per ciascun individuo arruolato nello studio, è stata definita una data di infezione basale da due pediatri in cieco esperti nel campo delle malattie infettive pediatriche come segue:

- 1) per i casi sintomatici: il primo giorno di esordio dei sintomi o la data del primo tampone nasofaringeo anti-SARS-CoV-2 antigenico o molecolare risultato positivo;
- 2) per i casi asintomatici: la data del primo tampone nasofaringeo positivo o, nei soggetti con sola conferma sierologica di COVID-19 e con tampone nasofaringeo negativo/indeterminato, con focolaio familiare, la data d'inizio dell'infezione nel cluster familiare.

In caso di classificazione discordante, i dati sono stati verificati da un terzo pediatra in cieco. I soggetti asintomatici e senza evidenza analitica di infezione da SARS-CoV-2 sono stati considerati casi non-COVID-19 ed esclusi dall'analisi.

I casi COVID-19 sono stati classificati in base alla variante SARS-CoV-2 predominante circolante nella regione Veneto al momento dell'insorgenza dell'infezione (data di riferimento) usando il CovSPECTRUM. [25]

Per l'analisi sono state considerate le seguenti principali varianti:

Parental, Delta e Omicron (incluse le sottovarianti B.1.1.529, BA.2, BA.4 e BA.5).

Qualsiasi infezione da SARS-CoV-2 verificatasi in Veneto da febbraio 2020 al 14 giugno 2021 aveva una probabilità superiore al 96% di essere causata dalla variante Parental; qualsiasi infezione da SARS-CoV-2 verificatasi in Veneto dal 14 luglio 2021 all'11 dicembre 2021, aveva una probabilità di oltre il 96% di essere causata dalla variante Delta; qualsiasi infezione da SARS-CoV-2 verificatasi in Veneto dal 7 gennaio 2022 all'8 dicembre 2022 aveva una probabilità superiore al 96% di essere provocata dalla variante Omicron.

I casi di infezione da COVID-19 al di fuori di queste tre ondate pandemiche predefinite sono stati esclusi dall'analisi.

La gravità del COVID-19 è stata classificata come lieve, moderata, severa, critica o sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (MIS-C) secondo la classificazione dell'OMS. [50]

Tabella 1: Stadi clinici della malattia COVID-19 in base alla classificazione NIH.

| Stadio | Caratteristiche |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infezione asintomatica o presintomatica | Diagnosi d'infezione da SARS-CoV-2 in completa assenza di sintomi |
| Malattia lieve | Presenza di sintomatologia lieve (es. febbre, tosse, alterazione dei gusti, malessere, cefalea, mialgie) ma in assenza di dispnea e alterazioni radiologiche |
| Malattia moderata | SpO ₂ ≥94% e evidenza clinica o radiologica di polmonite |
| Malattia severa | SpO ₂ <94%, PaO ₂ /FiO ₂ <300, frequenza respiratoria >30 atti/min (nell'adulto), o infiltrati polmonari > 50% |
| Malattia critica | Insufficienza respiratoria, shock settico, e/o insufficienza multiorgano |

3.3 ANALISI STATISTICHE

Le caratteristiche cliniche e socio-demografiche sono state sintetizzate in numeri e percentuali e mediana e interquartile (IQR), come appropriato, stratificate per varianti di interesse (VOCs). Per valutare le differenti manifestazioni cliniche nei bambini dell'infezione da SARS-CoV-2 durante le varie ondate pandemiche, sono stati usati il test del Chi-quadro o il test esatto di Fisher e il test di Wilcoxon per le variabili categoriche e continue, rispettivamente.

Inoltre, è stato utilizzato il test di tendenza di Cochran-Armitage per cogliere i cambiamenti nei sintomi passando dalle ondate Parental a Omicron.

Per valutare invece l'impatto dell'età (stratificata in 0-2, 3-4, 5-11, 12-20 anni), delle malattie sottostanti (cioè la presenza di almeno una comorbilità), delle vaccinazioni pediatriche di routine e dei vaccini contro l'influenza e il rotavirus, sulle manifestazioni cliniche di COVID-19 nei bambini, abbiamo applicato una sotto stratificazione per ogni variabile di interesse a quella principale (cioè per variante virale).

La durata dei sintomi è stata ottenuta come differenza tra la scomparsa dell'ultimo sintomo e l'esordio del primo. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite usando lo Statistical Analysis System Software (versione 9.4; SAS Institute, Cary, NC, USA).

4. RISULTATI

Caratteristiche demografiche della popolazione in studio

Dall'1 aprile 2020 all'8 dicembre 2022, abbiamo valutato prospetticamente 438 clusters familiari di COVID-19 presso il CovFC per un totale di 757 genitori e 717 figli e fratelli maggiori. Tra bambini ed adolescenti, 125 soggetti (17,4%) sono stati classificati come casi non COVID-19 e sono stati esclusi dallo studio. Tra i 592 casi di COVID-19, 83 (14%) che avevano una data di riferimento al di fuori dei periodi predefiniti e 9 (1,3%) che avevano un'età superiore ai vent'anni sono stati esclusi dall'analisi. **(Fig.4)**

436 (85,7%) soggetti che sono risultati positivi ad un tampone nasofaringeo anti-SARS-CoV2 antigenico o molecolare, assieme a 73 (14,3%) non positivi dal punto di vista virologico ma che hanno mostrato una sieropositività ad uno dei due test sierologici adottati nel presente studio, sono stati considerati casi di COVID-19. **(Fig.4)**

Di conseguenza, sono stati studiati 509 casi di COVID-19 (234 [46%] sono femmine e 275 [54%] maschi, età mediana complessiva di 8 anni [IQR 4,38-11,53]). Di questi 387 (76%), 52 (10,2%) e 70 (13,8%) individui hanno sperimentato l'infezione durante le ondate pandemiche Parental, Delta e Omicron, rispettivamente.

Nel complesso, 491 soggetti (97%) hanno sviluppato una malattia asintomatica o lieve; solo 7 (1%) dei casi sono stati classificati come moderati/severi, mentre nessuno era critico.

La MIS-C ha complicato undici casi (2%).

119 (23%) soggetti avevano almeno una malattia pregressa **(Tab.2)**; l'asma era la più comune. Nella nostra coorte, l'infezione da SARS-CoV-2 era più frequente nei soggetti di età superiore ai cinque anni, che rappresentavano il 71% (N=360) dell'intera popolazione in studio. Inoltre, solo 30 (5,9%) soggetti hanno ricevuto almeno una dose di vaccino ad mRNA anti-COVID-19 prima dell'infezione o durante il follow-up. **(Tab.2)**

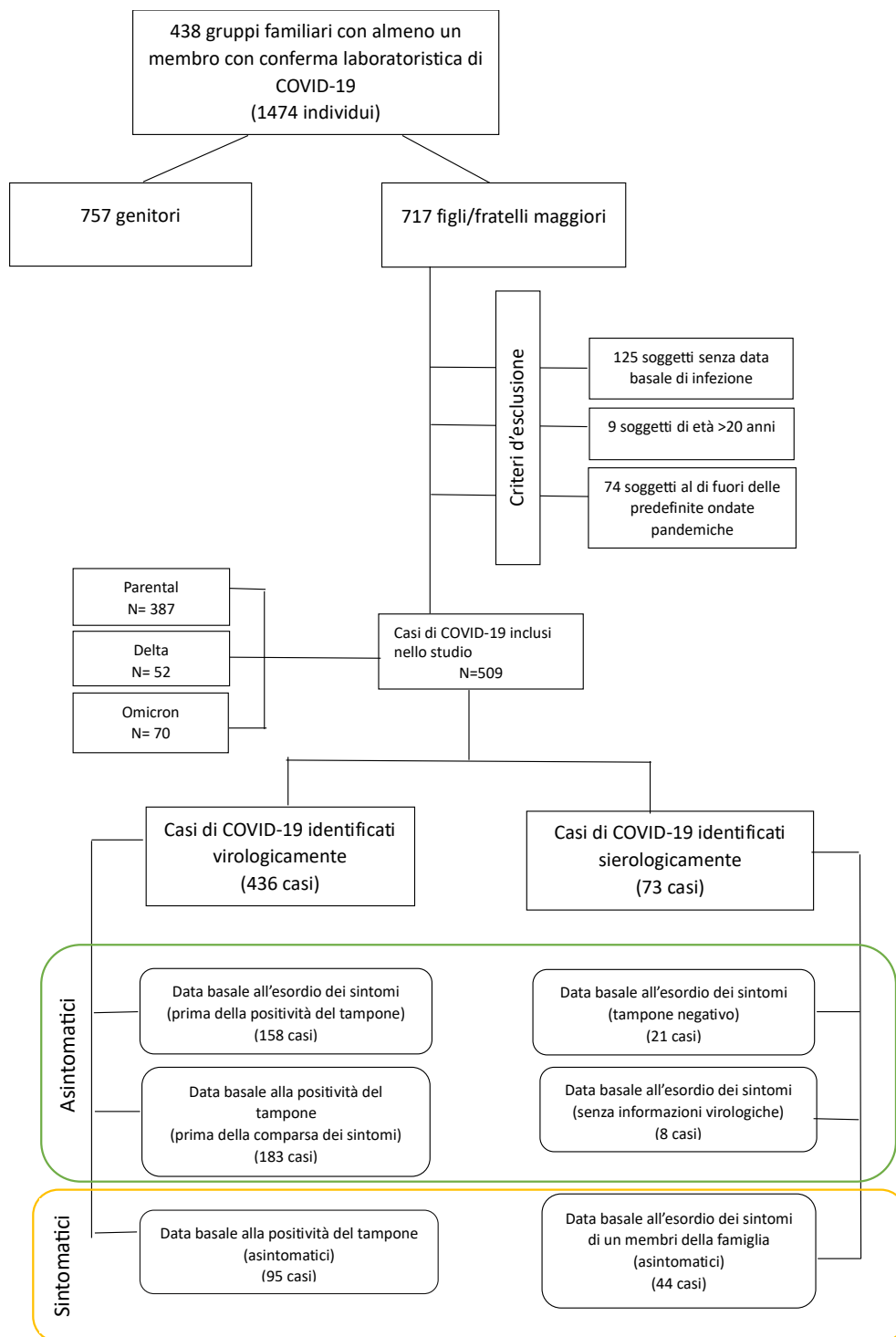


Figura 4: Numero di casi pediatrici di COVID-19 arruolati dai gruppi familiari con COVID-19 osservati tra Aprile 2020 e Dicembre 2022 presso l'ambulatorio di follow-up clinico familiare (CovFC) della nostra istituzione. In grigio sono riportati i criteri per la definizione della data basale dell'infezione per i casi COVID-19. Per i sintomatici, la linea di base è stata definita come l'esordio dei sintomi o la data del primo test molecolare SARS-CoV-2 positivo; mentre per gli asintomatici come la data del primo test molecolare positivo o dalla sequenza temporale del focolaio interfamiliare.

Tabella 2. Caratteristiche cliniche e sociodemografiche della popolazione in studio (N=509), complessiva e stratificata per variante SARS-CoV-2

| | Parental (N = 387) | Delta (N = 52) | Omicron (N = 70) | Totale (N = 509) |
|----------------------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| Età in anni, mediana (P25 - P75) | 8.3 (4.37 - 11.87) | 7.18 (4.84 -10.11) | 7.32 (4.09 - 9.8) | 8.08 (4.38 - 11.53) |
| 0 - 2 anni | 67 (17.31) | 8 (15.38) | 10 (14.29) | 85 (16.70) |
| 3 - 4 anni | 47 (12.14) | 7 (13.46) | 10 (14.29) | 64 (12.57) |
| 5 - 11 anni | 165 (42.64) | 29 (55.77) | 37 (52.86) | 231 (45.38) |
| 12 - 20 anni | 108 (27.91) | 8 (15.38) | 13 (18.57) | 129 (25.34) |
| Genere | | | | |
| Female | 178 (45.99) | 23 (44.23) | 33 (47.14) | 234 (45.97) |
| Male | 209 (54.01) | 29 (55.77) | 37 (52.86) | 275 (54.03) |
| Numero di sintomi | | | | |
| 0 | 124 (32.04) | 13 (25) | 2 (2.86) | 139 (27.31) |
| 1 | 110 (28.42) | 10 (19.23) | 14 (20) | 134 (26.33) |
| 2 | 69 (17.83) | 14 (26.92) | 21 (30) | 104 (20.43) |
| ≥ 3 | 84 (21.71) | 15 (28.85) | 33 (47.14) | 132 (25.93) |
| Stato vaccinale** | | | | |
| Senza vaccinazioni primarie | 54 (14.36) | 6 (11.76) | 17 (24.64) | 77 (15.52) |
| Con vaccinazioni primarie | 322 (85.64) | 45 (88.24) | 52 (75.36) | 419 (84.48) |
| Vaccino contro Rotavirus* | | | | |
| No | 119 (31.32) | 10 (19.61) | 19 (27.14) | 148 (29.54) |
| Yes | 261 (68.68) | 41 (80.39) | 51 (72.86) | 353 (70.46) |
| Vaccini anti-influenza 19-21*** | | | | |
| No | 286 (85.12) | 22 (88) | 19 (76) | 327 (84.72) |
| Si | 50 (14.88) | 3 (12) | 6 (24) | 59 (15.28) |
| Vaccinazione COVID[†] | | | | |
| Prima Dose | 4 (1.78) | 2 (5.26) | 24 (48) | 30 (9.58) |
| Seconda Dose | 0 (0) | 0 (0) | 1 (100) | 1 (100) |
| Comorbilità[#] | | | | |
| 0 | 303 (78.29) | 41 (78.85) | 46 (65.71) | 390 (76.62) |
| Almeno 1 | 84 (21.71) | 11 (21.15) | 24 (34.29) | 119 (23.38) |

*Pazienti di almeno 61 giorni di vita; ** Pazienti di almeno 3 mesi di vita, 13 valori mancanti sono trattati nell'analisi; *** Pazienti di almeno 6 mesi di vita, 94 valori mancanti sono trattati nell'analisi; [†] Pazienti di almeno 5 anni di vita, 50 & 362 valori mancanti sono trattati nell'analisi rispettivamente per la prima e la seconda dose

[#] Tra i 509 individui, prematurità (N=8), obesità (N=2), diabete mellito (N=2), asma (N=11), malattia cardiaca congenita (N=4), condizioni reumatiche (N=3), nefropatia (N=3), disturbi neurologici (N=4), epatite cronica (N=3), altre comorbilità (N=92).

Caratteristiche cliniche del COVID-19 nel complesso e per variante SARS-CoV-2

Abbiamo descritto le caratteristiche cliniche dell'infezione da SARS-CoV-2 nell'intera popolazione in studio (N=509). 370 (73%) individui hanno sviluppato un'infezione sintomatica, di cui 134 (26%), 104 (20%) e 132 (26%) avevano rispettivamente 1, 2 e 3 o più sintomi.

Nell'insieme, febbre (N=238, 46,8%), rinite (N=105, 20,6%), cefalea (N=80, 15,7%), astenia (N=79, 15,5%) e tosse (N=75, 14,7%) erano i sintomi più frequenti, seguiti da iposmia e/o ageusia (N=46, 9%) e diarrea (N=39%, 7,7%). **(Tab.3)**

Per valutare meglio il ruolo di ciascuna variante nella manifestazione clinica dell'infezione da SARS-CoV-2, i casi COVID-19 sono stati stratificati in base alla variante Parental, Delta e Omicron.

È stato osservato un aumento significativo di rinite ($p < 0,0001$), tosse ($p < 0,0001$), febbre ($p < 0,0001$) e faringodinia ($p = 0,0045$) nel passaggio dalla variante Parental a Omicron. Inoltre, mialgie ($p = 0,027$), nausea e vomito ($p = 0,033$) e alimentazione inadeguata ($p = 0,047$) erano più frequenti nella variante Omicron. D'altro canto, "altri sintomi" come l'innalzamento della temperatura corporea tra 37 e 37,4°C, la tachicardia, il dolore toracico, l'irrequietezza, le vertigini, la fotofobia e i geloni erano meno comuni durante l'ondata pandemica Delta ($p = 0,034$).

Nel complesso, i sintomi sono durati per un tempo mediano di 3 giorni [IQR 1-6], senza differenze in base alle diverse varianti (3 [IQR 1-6], 2,5 [IQR 2-7] e 2,5 [IQR 1-4] giorni durante le ondate Parental, Delta e Omicron, rispettivamente [$p = 0,25$]).

Dei 30 soggetti con vaccinazione anti-SARS-CoV-2, 23 (77%) avevano ricevuto la vaccinazione prima di contrarre l'infezione da Omicron.

Concentrandosi sui soggetti che hanno contratto il COVID-19 durante l'ondata di Omicron (N=70), la febbre era più comune nei soggetti non vaccinati (N=47) rispetto a quelli che erano stati vaccinati in precedenza (N=23) ($p = 0,042$). Inoltre, i bambini non vaccinati presentavano più sintomi di quelli immunizzati ($p = 0,017$). **(Tab.S1)**

Per valutare meglio l'impatto dell'età sulle caratteristiche cliniche del COVID-19, abbiamo analizzato i sintomi stratificando i soggetti in base a quattro classi d'età (0-2, 3-4, 5-11 e 12-20 anni). **(Tab.4)**

Abbiamo osservato che alcuni sintomi differiscono tra le varie classi d'età.

Rinite ($p = 0,042$), febbre ($p = 0,002$), e diarrea ($p = 0,092$) erano più frequenti nei soggetti di età inferiore ai 2 anni.

In aggiunta, l'alimentazione inadeguata ($p=0,0002$) e il dolore addominale ($p=0,0009$) erano più comuni nei bambini di 0-2 e 3-4 anni, rispettivamente. D'altra parte, nausea/vomito erano riferiti con maggior frequenza dagli adolescenti di 12-20 anni ($p=0,0045$).

Inoltre, mialgia ($p=0,0002$), artralgia ($p=0,0009$), faringodinia ($p<0,0001$), iposmia e/o ageusia ($p<0,0001$), astenia ($p=0,027$) e cefalea ($p<0,0001$) erano più frequenti nelle fasce d'età 5-11 e 12-20 anni. **(Tab.4)**

Un quadro clinico simile è stato osservato stratificando i casi di COVID-19 secondo le varianti Parental, Delta e Omicron. **(Tab.4)**

Al contrario, non sono state osservate differenze significative nel numero e nella durata dei sintomi in base alle classi d'età. **(Tab.4)**

Per stabilire l'impatto della patologia pregressa sulle manifestazioni cliniche del COVID-19 sulla popolazione pediatrica, abbiamo valutato i sintomi in bambini precedentemente sani e li abbiamo confrontati con quelli che avevano almeno una comorbilità. Tra i 509 pazienti, 119 (23%) presentavano almeno una comorbilità. **(Tab.2)**

Nel complesso, abbiamo osservato che i sintomi a carico delle alte e basse vie respiratorie, tra cui la rinite ($p=0,053$), la tosse ($p=0,005$), la dispnea ($p=0,046$) e la polmonite ($p=0,012$), erano più frequenti nei bambini che avevano comorbilità rispetto a quelli sani. **(Tab.S2)**

Un andamento simile è stato osservato stratificando i pazienti in base alla variante virale.

Nell'insieme, nei due gruppi non sono emerse differenze nel numero e nella durata dei sintomi.

Tabella 3: Frequenza delle manifestazioni cliniche di COVID-19, cambiamenti dinamici dei sintomi dalle ondate Parental ad Omicron, e durata dei sintomi nella popolazione in studio (N=509), complessiva e stratificata per variante.

| | Totale (N = 509) | Parental (N = 387) | Delta (N = 52) | Omicron (N = 70) | P - value* | P - Trend* |
|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------|------------|
| Sintomi | | | | | | |
| Rinite | 105 (20.63) | 62 (16.02) | 17 (32.69) | 26 (37.14) | < 0.0001 | < 0.0001 |
| Tosse | 75 (14.73) | 37 (9.56) | 14 (26.92) | 24 (34.29) | < 0.0001 | < 0.0001 |
| Dispnea | 7 (1.38) | 5 (1.29) | 0 (0) | 2 (2.86) | 0.1010 | 0.4687 |
| Febbre | 238 (46.76) | 158 (40.83) | 27 (51.92) | 53 (75.71) | < 0.0001 | < 0.0001 |
| Otalgia | 2 (0.39) | 1 (0.26) | 1 (1.92) | 0 (0) | 0.1557 | 0.8075 |
| Mialgia | 21 (4.13) | 14 (3.62) | 2 (3.85) | 5 (7.14) | 0.0275 | 0.2031 |
| Artralgia | 15 (2.95) | 13 (3.36) | 0 (0) | 2 (2.86) | 0.0558 | 0.5428 |
| Faringodinia | 28 (5.50) | 17 (4.39) | 1 (1.92) | 10 (14.29) | 0.0004 | 0.0045 |
| Iposmia e/o ageusia | 46 (9.04) | 38 (9.82) | 5 (9.62) | 3 (4.29) | 0.3277 | 0.1691 |
| Congiuntivite | 12 (2.36) | 10 (2.58) | 1 (1.92) | 1 (1.43) | 0.1213 | 0.5323 |
| Astenia | 79 (15.52) | 55 (14.21) | 9 (17.31) | 15(21.43) | 0.2871 | 0.1148 |
| Cefalea | 80 (15.72) | 56 (14.47) | 8 (15.38) | 16 (22.86) | 0.2068 | 0.0939 |
| Alterazione della coscienza | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - | - |
| Dolore addominale | 15 (2.95) | 13 (3.36) | 1 (1.92) | 1 (1.43) | 0.0841 | 0.3293 |
| Nausea/vomito | 23 (4.52) | 16 (4.13) | 2 (3.85) | 5 (7.14) | 0.0338 | 0.3206 |
| Diarrea | 39 (7.66) | 31 (8.01) | 4 (7.69) | 4 (5.71) | 0.8018 | 0.5270 |
| Alimentazione inadeguata | 20 (3.93) | 15 (3.88) | 1 (1.92) | 4 (5.71) | 0.0472 | 0.6419 |
| Linfoadenopatia | 1 (0.20) | 1 (0.26) | 0 (0) | 0 (0) | 0.7603 | 0.5970 |
| Rash cutaneo | 12 (2.36) | 11 (2.84) | 1 (1.92) | 0 (0) | 0.0594 | 0.1491 |
| Polmonite | 3 (0.59) | 2 (0.52) | 0 (0) | 1 (1.43) | 0.2393 | 0.4814 |
| Altri sintomi (specificare) | 35 (6.88) | 28 (7.24) | 2 (3.85) | 5 (7.14) | 0.0348 | 0.7681 |
| Durata dei sintomi(giorni) | 3 (1 - 6) | 3 (1 - 6) | 2.5 (2 - 7) | 2.5 (1 - 4) | 0.2499 | |

*Chi - quadro o Fisher come appropriato

#“Altri sintomi” includevano rialzo della temperature corporea tra 37 e 37.4°C, tachicardia, dolore toracico, irrequietezza, vertigini, fotofobia, e geloni.

Tabella S1: manifestazioni cliniche del COVID-19 e durata dei sintomi tra i bambini che avevano precedentemente ricevuto almeno una dose di vaccino COVID-19 e quelli che non l'avevano ricevuto

| | Unvaccinated (N = 47) | Vaccinated (N = 23) | P - Value |
|----------------------------------|--------------------------|------------------------|-----------|
| <i>Sintomi</i> | | | |
| Rinite | 17 (36.17) | 9 (39.13) | 0.8097 |
| Tosse | 17 (36.17) | 7 (30.43) | 0.6349 |
| Dispnea | 1 (2.13) | 1 (4.35) | 0.4476 |
| Febbre | 39 (82.98) | 14 (60.87) | 0.0427 |
| Otalgia | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Mialgia | 3 (6.38) | 2 (8.7) | 0.339 |
| Artralgia | 0 (0) | 2 (8.7) | 0.1048 |
| Faringodinia | 6 (12.77) | 4 (17.39) | 0.2397 |
| Iposmia e/o ageusia | 2 (4.26) | 1 (4.35) | 0.4542 |
| Congiuntivite | 1 (2.13) | 0 (0) | 0.6714 |
| Astenia | 10 (21.28) | 5 (21.74) | 0.2415 |
| Cefalea | 10 (21.28) | 6 (26.09) | 0.6526 |
| Alterazione della coscienza | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Dolore addominale | 1 (2.13) | 0 (0) | 0.6714 |
| Nausea/vomito | 4 (8.51) | 1 (4.35) | 0.339 |
| Diarrea | 4 (8.51) | 0 (0) | 0.1945 |
| Alimentazione inadeguata | 3 (6.38) | 1 (4.35) | 0.4067 |
| Linfoadenopatia | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Rash cutaneo | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Polmonite | 1 (2.13) | 0 (0) | 0.6714 |
| Altri sintomi | 5 (10.64) | 0 (0) | 0.1267 |
| <i>Numero di sintomi</i> | | | |
| 0 | 1 (2.13) | 1 (4.35) | 0.0175 |
| 1 | 9 (19.15) | 5 (21.74) | |
| 2 | 13 (27.66) | 8 (34.78) | |
| ≥ 3 | 24 (51.06) | 9 (39.13) | |
| <i>Durata dei sintomi</i> | | | |
| giorni | 2 (1 - 4) | 3 (1 - 4) | 0.7403 |

Tabella 4: caratteristiche cliniche del COVID-19 tra le diverse classi d'età (0-2, 3-4- 5-11 e 12-20 anni), complessivamente (N=509) e stratificate per variante virale

| | Overall (N = 509) | | | | | P-value | Parental (N = 387) | | | | | Delta (N = 52) | | | | | Omicron (N = 70) | | | | |
|-----------------------------|-------------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|--------------------|------------|------------|-------------|-------------|----------------|------------|------------|-------------|-------------|------------------|------------|------------|-------------|--|
| | 0-2 years | 3-4 years | 5-11 years | 12-20 years | 12-20 years | | 0-2 years | 3-4 years | 5-11 years | 12-20 years | 12-20 years | 0-2 years | 3-4 years | 5-11 years | 12-20 years | 12-20 years | 0-2 years | 3-4 years | 5-11 years | 12-20 years | |
| | n (95% CI) | n (95% CI) | n (95% CI) | n (95% CI) | n (95% CI) | | n (95% CI) | n (95% CI) | n (95% CI) | n (95% CI) | n (95% CI) | n (95% CI) | n (95% CI) | n (95% CI) | n (95% CI) | n (95% CI) | n (95% CI) | n (95% CI) | n (95% CI) | n (95% CI) | |
| Rhinitis | 25 (29.41) | 15 (23.44) | 36 (15.58) | 29 (22.48) | 0.0426 | 15 (22.39) | 9 (19.15) | 16 (9.7) | 22 (20.37) | 22 (20.37) | 3 (37.5) | 4 (57.14) | 8 (27.59) | 2 (2.5) | 2 (2.5) | 7 (7.0) | 2 (2.0) | 12 (32.43) | 5 (38.46) | | |
| Cough | 17 (20) | 12 (18.75) | 26 (11.26) | 20 (15.5) | 0.173 | 9 (13.43) | 7 (14.89) | 9 (5.45) | 12 (11.11) | 12 (11.11) | 5 (62.5) | 1 (14.29) | 5 (17.24) | 3 (37.5) | 3 (37.5) | 3 (3.0) | 4 (4.0) | 12 (32.43) | 5 (38.46) | | |
| Dyspnea | 2 (2.35) | 0 (0) | 2 (0.87) | 3 (2.33) | 0.0197 | 2 (2.99) | 0 (0) | 2 (1.21) | 1 (0.93) | 1 (0.93) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (15.38) | | |
| Fever | 54 (63.53) | 31 (48.44) | 91 (39.39) | 62 (48.06) | 0.002 | 41 (61.19) | 18 (38.3) | 51 (30.91) | 48 (44.44) | 48 (44.44) | 4 (5.0) | 5 (71.43) | 13 (44.83) | 5 (62.5) | 9 (90) | 9 (9.0) | 8 (8.0) | 27 (72.97) | 9 (69.23) | | |
| Oralgia | 1 (1.18) | 1 (1.56) | 0 (0) | 0 (0) | 0.0421 | 1 (1.49) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (14.29) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | | |
| Myalgia | 0 (0) | 1 (1.56) | 10 (4.33) | 10 (7.75) | 0.0002 | 0 (0) | 1 (2.13) | 6 (3.64) | 7 (6.48) | 7 (6.48) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3.45) | 1 (12.5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (8.11) | 2 (15.38) | | |
| Arthralgia | 0 (0) | 3 (4.69) | 5 (2.16) | 7 (5.43) | 0.0009 | 0 (0) | 3 (6.38) | 5 (3.03) | 5 (4.63) | 5 (4.63) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (15.38) | | |
| Sore throat | 1 (1.18) | 1 (1.56) | 13 (5.63) | 13 (10.08) | <0.0001 | 1 (1.49) | 0 (0) | 6 (3.64) | 10 (9.26) | 10 (9.26) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (12.5) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.0) | 7 (18.92) | 2 (15.38) | | |
| Hypostomia and/or ageusia | 0 (0) | 1 (1.56) | 19 (8.23) | 26 (20.16) | <0.0001 | 0 (0) | 1 (2.13) | 16 (9.7) | 21 (19.44) | 21 (19.44) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (6.9) | 3 (37.5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2.7) | 2 (15.38) | | |
| Conjunctivitis | 2 (2.35) | 2 (3.13) | 5 (2.16) | 3 (2.33) | 0.0238 | 2 (2.99) | 1 (2.13) | 4 (2.42) | 3 (2.78) | 3 (2.78) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3.45) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.0) | 0 (0) | 0 (0) | | |
| Asthenia | 5 (5.88) | 8 (12.5) | 40 (17.32) | 26 (20.16) | 0.0274 | 4 (5.97) | 3 (6.38) | 27 (16.36) | 21 (19.44) | 21 (19.44) | 0 (0) | 2 (28.57) | 5 (17.24) | 2 (2.5) | 2 (2.5) | 1 (1.0) | 3 (3.0) | 8 (21.62) | 3 (23.08) | | |
| Headache | 0 (0) | 3 (4.69) | 48 (20.78) | 29 (22.48) | <0.0001 | 0 (0) | 3 (6.38) | 29 (17.58) | 24 (22.22) | 24 (22.22) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (20.69) | 2 (2.5) | 2 (2.5) | 0 (0) | 0 (0) | 13 (35.14) | 3 (23.08) | | |
| Alteration of consciousness | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | | |
| Abdominal pain | 0 (0) | 4 (6.25) | 9 (3.9) | 2 (1.55) | 0.0009 | 0 (0) | 3 (6.38) | 8 (4.85) | 2 (1.85) | 2 (1.85) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3.45) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.0) | 0 (0) | 0 (0) | | |
| Nausea/vomiting | 3 (3.53) | 1 (1.56) | 11 (4.76) | 8 (6.2) | 0.0045 | 3 (4.48) | 0 (0) | 6 (3.64) | 7 (6.48) | 7 (6.48) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (6.9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.0) | 3 (8.11) | 1 (7.69) | | |
| Diarrhea | 12 (14.12) | 5 (7.81) | 13 (5.63) | 9 (6.98) | 0.0918 | 9 (13.43) | 4 (8.51) | 11 (6.67) | 7 (6.48) | 7 (6.48) | 0 (0) | 1 (14.29) | 2 (6.9) | 1 (12.5) | 3 (3.0) | 3 (3.0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7.69) | | |
| Poor feeding | 7 (8.24) | 5 (7.81) | 6 (2.6) | 2 (1.55) | 0.0002 | 6 (8.96) | 4 (8.51) | 3 (1.82) | 2 (1.85) | 2 (1.85) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3.45) | 0 (0) | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 2 (5.41) | 0 (0) | 0 (0) | | |
| Lymphadenopathy | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.43) | 0 (0) | 0.4538 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.61) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | | |
| Skin rash | 1 (1.18) | 3 (4.69) | 4 (1.73) | 4 (3.1) | 0.0081 | 1 (1.49) | 2 (4.26) | 4 (2.42) | 4 (3.7) | 4 (3.7) | 0 (0) | 1 (14.29) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | | |
| Pneumonia | 0 (0) | 0 (0) | 2 (0.87) | 1 (0.78) | 0.1568 | 0 (0) | 0 (0) | 2 (1.21) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7.69) | | |
| Other symptoms | 7 (8.24) | 5 (7.81) | 10 (4.33) | 13 (10.08) | 0.192 | 4 (5.97) | 4 (8.51) | 9 (5.45) | 11 (10.19) | 11 (10.19) | 1 (12.5) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (12.5) | 2 (2.0) | 2 (2.0) | 1 (1.0) | 1 (2.7) | 1 (7.69) | | |
| Number of symptoms | 0 | 15 (17.65) | 20 (31.25) | 76 (32.9) | 28 (21.71) | 12 (17.91) | 19 (40.43) | 67 (40.61) | 26 (24.07) | 26 (24.07) | 3 (37.5) | 0 (0) | 8 (27.59) | 2 (2.5) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.0) | 1 (2.7) | 0 (0) | | |
| | 1 | 30 (35.29) | 13 (20.31) | 58 (25.11) | 33 (25.58) | 27 (40.3) | 8 (17.02) | 43 (26.06) | 32 (29.63) | 32 (29.63) | 1 (12.5) | 3 (42.86) | 6 (20.69) | 0 (0) | 2 (2.0) | 2 (2.0) | 2 (2.0) | 9 (24.32) | 1 (7.69) | | |
| | 2 | 19 (22.35) | 14 (21.88) | 42 (18.18) | 29 (22.48) | 16 (23.88) | 9 (19.15) | 22 (13.33) | 22 (20.37) | 22 (20.37) | 1 (12.5) | 2 (28.57) | 9 (31.03) | 2 (2.5) | 2 (2.0) | 2 (2.0) | 3 (3.0) | 11 (29.73) | 5 (38.46) | | |
| | ≥ 3 | 21 (24.71) | 17 (26.56) | 55 (23.81) | 39 (30.23) | 12 (17.91) | 11 (23.4) | 33 (20) | 28 (25.93) | 28 (25.93) | 3 (37.5) | 2 (28.57) | 6 (20.69) | 4 (5.0) | 6 (6.0) | 4 (4.0) | 16 (43.24) | 7 (53.85) | | | |
| Duration of symptoms | days | 3 (1-6) | 3 (1-7) | 2.5 (1-5) | 3 (1-7) | 3 (1-7) | 3 (1-5) | 3 (1-5) | 3 (1-7) | 3 (1-7) | 5 (3-7) | 7 (7-19) | 2 (1-2) | 7 (2-13) | 2 (0-3.5) | 2 (1-3) | 2 (1-4) | 2 (1-4) | 6 (1-9) | | |

Tabella S2: caratteristiche cliniche dell'infezione da SARS-CoV-2 nei bambini con almeno una malattia di base confrontate con quelle dei soggetti sani, nel complesso, e stratificate in base alla variante virale

| Comorbilità | Totale (N=509) | | P-value | Parental (N = 387) | | Delta (N = 52) | | Omicron (N = 70) | |
|-----------------------------|----------------|---------------|------------|--------------------|---------------|----------------|--------------|------------------|---------------|
| | 0 | Almeno 1 | | 0 | Almeno 1 | 0 | Almeno 1 | 0 | Almeno 1 |
| Sintomi | | | | | | | | | |
| Rinite | 73 (18.72) | 32 (26.89) | 0.053 8 | 47 (15.51) | 15 (17.86) | 10 (24.39) | 7 (63.64) | 16 (34.78) | 10 (41.67) |
| Tosse | 48 (12.31) | 27 (22.69) | 0.005 2 | 24 (7.92) | 13 (15.48) | 11 (26.83) | 3 (27.27) | 13 (28.26) | 11 (45.83) |
| Dispnea | 3 (0.77) | 4 (3.36) | 0.046 2 | 3 (0.99) | 2 (2.38) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (8.33) |
| Febbre | 174 (44.62) | 64 (53.78) | 0.079 4 | 121 (39.93) | 37 (44.05) | 20 (48.78) | 7 (63.64) | 33 (71.74) | 20 (83.33) |
| Otalgia | 2 (0.51) | 0 (0) | 0.586 7 | 1 (0.33) | 0 (0) | 1 (2.44) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Mialgia | 14 (3.59) | 7 (5.88) | 0.107 | 11 (3.63) | 3 (3.57) | 2 (4.88) | 0 (0) | 1 (2.17) | 4 (16.67) |
| Artralgia | 11 (2.82) | 4 (3.36) | 0.221 2 | 10 (3.3) | 3 (3.57) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2.17) | 1 (4.17) |
| Faringodinia | 22 (5.64) | 6 (5.04) | 0.801 9 | 14 (4.62) | 3 (3.57) | 1 (2.44) | 0 (0) | 7 (15.22) | 3 (12.5) |
| Iposmia e/o ageusia | 33 (8.46) | 13 (10.92) | 0.412 1 | 29 (9.57) | 9 (10.71) | 4 (9.76) | 1 (9.09) | 0 (0) | 3 (12.5) |
| Congiuntivite | 9 (2.31) | 3 (2.52) | 0.259 | 8 (2.64) | 2 (2.38) | 0 (0) | 1 (9.09) | 1 (2.17) | 0 (0) |
| Astenia | 65 (16.67) | 14 (11.76) | 0.196 1 | 46 (15.18) | 9 (10.71) | 7 (17.07) | 2 (18.18) | 12 (26.09) | 3 (12.5) |
| Cefalea | 62 (15.9) | 18 (15.13) | 0.839 6 | 44 (14.52) | 12 (14.29) | 5 (12.2) | 3 (27.27) | 13 (28.26) | 3 (12.5) |
| Alterazione della coscienza | 0 (0) | 0 (0) | - | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Dolore addominale | 11 (2.82) | 4 (3.36) | 0.221 2 | 9 (2.97) | 4 (4.76) | 1 (2.44) | 0 (0) | 1 (2.17) | 0 (0) |
| Nausea/vomito | 15 (3.85) | 8 (6.72) | 0.186 | 11 (3.63) | 5 (5.95) | 2 (4.88) | 0 (0) | 2 (4.35) | 3 (12.5) |
| Diarrea | 28 (7.18) | 11 (9.24) | 0.458 7 | 22 (7.26) | 9 (10.71) | 3 (7.32) | 1 (9.09) | 3 (6.52) | 1 (4.17) |
| Alimentazione inadeguata | 16 (4.1) | 4 (3.36) | 0.207 4 | 12 (3.96) | 3 (3.57) | 1 (2.44) | 0 (0) | 3 (6.52) | 1 (4.17) |
| Linfoadenopatia | 1 (0.26) | 0 (0) | 0.766 2 | 1 (0.33) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Rash cutaneo | 9 (2.31) | 3 (2.52) | 0.259 0 | 8 (2.64) | 3 (3.57) | 1 (2.44) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Polmonite | 0 (0) | 3 (2.52) | 0.012 5 | 0 (0) | 2 (2.38) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.17) |
| Altri sintomi | 23 (5.9) | 12 (10.08) | 0.114 2 | 20 (6.6) | 8 (9.52) | 1 (2.44) | 1 (9.09) | 2 (4.35) | 3 (12.5) |
| Numero di sintomi | | | | | | | | | |
| 0 | 117 (30) | 22 (18.49) | | 102 (33.66) | 22 (26.19) | 13 (31.71) | 0 (0) | 2 (4.35) | 0 (0) |
| 1 | 98 (25.13) | 36 (30.25) | 0.090 | 83 (27.39) | 27 (32.14) | 7 (17.07) | 3 (27.27) | 8 (17.39) | 6 (25) |
| 2 | 79 (20.26) | 25 (21.01) | 6 | 53 (17.49) | 16 (19.05) | 10 (24.39) | 4 (36.36) | 16 (34.78) | 5 (20.83) |
| ≥ 3 | 96 (24.62) | 36 (30.25) | | 65 (21.45) | 19 (22.62) | 11 (26.83) | 4 (36.36) | 20 (43.48) | 13 (54.17) |
| Durata dei sintomi | | | | | | | | | |
| giorni | 3 (1 - 5) | 3 (1 - 7) | 0.330 2 | 3 (1 - 5) | 2 (1 - 6.5) | 2 (1.5 - 7) | 7 (2 - 12) | 1.5 (0.5 - 3) | 4 (2 - 7) |

Stato vaccinale non-SARS-CoV-2 e manifestazioni cliniche del COVID-19

Abbiamo analizzato l'impatto delle vaccinazioni infantili di routine sulle caratteristiche cliniche del COVID-19 in 496 soggetti di età compresa tra 6 mesi e 20 anni.

Tra i 509 individui arruolati, 496 (97%) avevano un'età pari o superiore a 3 mesi e sono stati inclusi in questa analisi. Di questi, 419 (85%) erano in regola con le vaccinazioni dell'infanzia; al contrario, 77 soggetti (16%) non avevano effettuato alcun vaccino. **(Tab.2)**

Complessivamente, non sono state osservate differenze significative nelle manifestazioni cliniche tra soggetti vaccinati e non vaccinati, tranne per la diarrea e gli "altri sintomi" che erano più frequenti nei non vaccinati. **(Tab.5)**

Inoltre, non c'erano differenze nel numero e nella durata dei sintomi. **(Tab.5)**

Un'analisi simile è stata condotta per valutare l'impatto delle vaccinazioni contro l'influenza e il rotavirus sulla clinica del COVID-19 nella popolazione pediatrica. Tra i 509 individui, solo 59 (15%) erano in regola con la vaccinazione anti-influenzale stagionale. In più, solo 353 (70%) dei soggetti avevano completato il ciclo vaccinale contro il rotavirus prima dell'infezione da SARS-CoV-2. **(Tab.2)**

Stratificando i pazienti in base alle vaccinazioni anti-influenza e rotavirus, non sono state riscontrate differenze nella presentazione clinica del COVID-19, nel numero e nella durata dei sintomi tra i due gruppi, tranne per la rinite che era più frequente nei bambini immunizzati contro il rotavirus rispetto a quelli che non avevano effettuato quella vaccinazione. **(Tab.S3)**

Tabella 5: Caratteristiche cliniche del COVID-19 nei bambini che erano in regola con le vaccinazioni infantili e tra coloro che non lo erano, complessivamente e stratificati in base alla variante virale

| <i>Vaccinazioni</i> | Totale (N = 496) | | p-value | Parental (N = 387) | | Delta (N = 52) | | Omicron (N = 70) | |
|-----------------------------|------------------|-------------|---------|--------------------|-------------|----------------|-------------|------------------|------------|
| | Non primarie | Primarie | | Non primarie | Primarie | Non primarie | Primarie | Non primarie | Primarie |
| Sintomi | | | | | | | | | |
| Rinite | 18 (23.38) | 82 (19.57) | 0.4442 | 10 (18.52) | 48 (14.91) | 3 (50) | 14 (31.11) | 5 (29.41) | 20 (38.46) |
| Tosse | 14 (18.18) | 59 (14.08) | 0.3506 | 7 (12.96) | 29 (9.01) | 3 (50) | 11 (24.44) | 4 (23.53) | 19 (36.54) |
| Dispnea | 1 (1.3) | 5 (1.19) | 0.4033 | 1 (1.85) | 3 (0.93) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (3.85) |
| Febbre | 41 (53.25) | 187 (44.63) | 0.1632 | 26 (48.15) | 123 (38.2) | 2 (7.41) | 25 (55.56) | 13 (76.47) | 39 (75) |
| Otalgia | 0 (0) | 2 (0.48) | 0.7134 | 0 (0) | 1 (0.31) | 0 (0) | 1 (2.22) | 0 (0) | 0 (0) |
| Mialgia | 1 (1.3) | 20 (4.77) | 0.1082 | 0 (0) | 14 (4.35) | 0 (0) | 2 (4.44) | 1 (5.88) | 4 (7.69) |
| Artralgia | 3 (3.9) | 12 (2.86) | 0.2283 | 3 (5.56) | 10 (3.11) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (3.85) |
| Faringodinia | 4 (5.19) | 24 (5.73) | 0.2129 | 2 (3.7) | 15 (4.66) | 0 (0) | 1 (2.22) | 2 (11.76) | 8 (15.38) |
| Iposmia e/o ageusia | 8 (10.39) | 38 (9.07) | 0.1517 | 6 (11.11) | 32 (9.94) | 1 (16.67) | 4 (8.89) | 1 (5.88) | 2 (3.85) |
| Congiuntivite | 2 (2.6) | 9 (2.15) | 0.2939 | 2 (3.7) | 7 (2.17) | 0 (0) | 1 (2.22) | 0 (0) | 1 (1.92) |
| Astenia | 7 (9.09) | 71 (16.95) | 0.0819 | 6 (11.11) | 49 (15.22) | 0 (0) | 9 (20) | 1 (5.88) | 13 (25) |
| Cefalea | 14 (18.18) | 66 (15.75) | 0.5941 | 8 (14.81) | 48 (14.91) | 3 (50) | 5 (11.11) | 3 (17.65) | 13 (25) |
| Alterazione della coscienza | 0 (0) | 0 (0) | - | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Dolore addominale | 1 (1.3) | 14 (3.34) | 0.2182 | 1 (1.85) | 12 (3.73) | 0 (0) | 1 (2.22) | 0 (0) | 1 (1.92) |
| Nausea/vomito | 3 (3.9) | 20 (4.77) | 0.2310 | 3 (5.56) | 13 (4.04) | 0 (0) | 2 (4.44) | 0 (0) | 5 (9.62) |
| Diarrea | 11 (14.29) | 28 (6.68) | 0.0227 | 7 (12.96) | 24 (7.45) | 1 (16.67) | 3 (6.67) | 3 (17.65) | 1 (1.92) |
| Alimentazione inadeguata | 3 (3.9) | 15 (3.58) | 0.2478 | 3 (5.56) | 10 (3.11) | 0 (0) | 1 (2.22) | 0 (0) | 4 (7.69) |
| Linfoadenopatia | 0 (0) | 1 (0.24) | 0.8448 | 0 (0) | 1 (0.31) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Rash cutaneo | 1 (1.3) | 11 (2.63) | 0.2917 | 1 (1.85) | 10 (3.11) | 0 (0) | 1 (2.22) | 0 (0) | 0 (0) |
| Polmonite | 0 (0) | 3 (0.72) | 0.6022 | 0 (0) | 2 (0.62) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.92) |
| Altri sintomi | 10 (12.99) | 24 (5.73) | 0.0205 | 8 (14.81) | 19 (5.9) | 0 (0) | 2 (4.44) | 2 (11.76) | 3 (5.77) |
| Numero di sintomi | | | | | | | | | |
| 0 | 14 (18.18) | 124 (29.59) | 0.0550 | 12 (22.22) | 112 (34.78) | 2 (3.33) | 10 (22.22) | 0 (0) | 2 (3.85) |
| 1 | 22 (28.57) | 106 (25.3) | | 17 (31.48) | 87 (27.02) | 0 (0) | 10 (22.22) | 5 (29.41) | 9 (17.31) |
| 2 | 23 (29.87) | 78 (18.62) | | 14 (25.93) | 52 (16.15) | 2 (33.33) | 12 (26.67) | 7 (41.18) | 14 (26.92) |
| ≥3 | 18 (23.38) | 111 (26.49) | | 11 (20.37) | 71 (22.05) | 2 (33.33) | 13 (28.89) | 5 (29.41) | 27 (51.92) |
| Durata dei sintomi | | | | | | | | | |
| giorni | 3 (1 - 7) | 3 (1 - 6) | 0.4323 | 3 (2 - 7) | 3 (1 - 6) | 8 (2 - 14) | 2.5 (2 - 7) | 1 (0 - 3) | 3 (1 - 4) |

Tabella S3: Impatto dell'immunizzazione da influenza e rotavirus sulle manifestazioni cliniche del COVID-19

| | Flu Vaccine* | | | Rotavirus** | | |
|-----------------------------|-----------------|----------------|---------|-----------------|-----------------|---------|
| | No (N = 327) | Sì (N = 59) | P-value | No (N = 148) | Sì (N = 353) | P-value |
| Sintomi | | | | | | |
| Rinite | 58 (17.74) | 10 (16.95) | 0.8838 | 22 (14.86) | 80 (22.66) | 0.048 |
| Tosse | 35 (10.7) | 10 (16.95) | 0.1688 | 23 (15.54) | 51 (14.45) | 0.7531 |
| Dispnea | 5 (1.53) | 0 (0) | 0.4343 | 2 (1.35) | 4 (1.13) | 0.3246 |
| Febbre | 144 (44.04) | 24 (40.68) | 0.632 | 69 (46.62) | 164 (46.46) | 0.9734 |
| Otalgia | 2 (0.61) | 0 (0) | 0.7173 | 1 (0.68) | 1 (0.28) | 0.4171 |
| Mialgia | 14 (4.28) | 3 (5.08) | 0.2438 | 3 (2.03) | 18 (5.1) | 0.1175 |
| Artralgia | 11 (3.36) | 0 (0) | 0.1571 | 2 (1.35) | 13 (3.68) | 0.0949 |
| Faringodinia | 15 (4.59) | 4 (6.78) | 0.1794 | 7 (4.73) | 21 (5.95) | 0.5878 |
| Iposmia e/o ageusia | 33 (10.09) | 6 (10.17) | 0.9854 | 11 (7.43) | 35 (9.92) | 0.38 |
| Congiuntivite | 9 (2.75) | 0 (0) | 0.2209 | 3 (2.03) | 8 (2.27) | 0.261 |
| Astenia | 48 (14.68) | 9 (15.25) | 0.9087 | 18 (12.16) | 61 (17.28) | 0.1515 |
| Cefalea | 45 (13.76) | 8 (13.56) | 0.9669 | 20 (13.51) | 60 (17) | 0.3315 |
| Alterazione della coscienza | 0 (0) | 0 (0) | - | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Dolore addominale | 11 (3.36) | 1 (1.69) | 0.2966 | 5 (3.38) | 10 (2.83) | 0.2067 |
| Nausea/vomito | 13 (3.98) | 2 (3.39) | 0.2887 | 8 (5.41) | 15 (4.25) | 0.5727 |
| Diarrea | 25 (7.65) | 2 (3.39) | 0.1262 | 15 (10.14) | 24 (6.8) | 0.2035 |
| Alimentazione inadeguata | 10 (3.06) | 3 (5.08) | 0.1971 | 4 (2.7) | 15 (4.25) | 0.4083 |
| Linfoadenopatia | 1 (0.31) | 0 (0) | 0.8472 | 0 (0) | 1 (0.28) | 0.7046 |
| Rash cutaneo | 9 (2.75) | 3 (5.08) | 0.1783 | 7 (4.73) | 5 (1.42) | 0.0259 |
| Polmonite | 1 (0.31) | 0 (0) | 0.8472 | 2 (1.35) | 1 (0.28) | 0.1843 |
| Altri sintomi | 17 (5.2) | 5 (8.47) | 0.1327 | 12 (8.11) | 22 (6.23) | 0.4463 |
| Numero di sintomi | | | | | | |
| 0 | 104 (31.80) | 18 (30.51) | 0.2463 | 45 (30.41) | 93 (26.35) | 0.7144 |
| 1 | 86 (26.30) | 14 (23.73) | | 39 (26.35) | 91 (25.78) | |
| 2 | 59 (18.04) | 17 (28.81) | | 30 (20.27) | 73 (20.68) | |
| ≥ 3 | 78 (23.85) | 10 (16.95) | | 34 (22.97) | 96 (27.20) | |
| Durata dei sintomi | | | | | | |
| giorni | 3 (1 - 7) | 2 (0 - 4) | 0.0955 | 3 (1 - 7) | 3 (1 - 6) | 0.9879 |

* Pazienti di almeno 6 mesi di vita, 96 valori mancanti sono trattati nell'analisi; **Pazienti con più di 61 giorni di vita

5. DISCUSSIONE

Abbiamo valutato la dinamica del cambiamento nelle caratteristiche cliniche dell'infezione da SARS-CoV-2 nelle varianti Parental, Delta e Omicron in una coorte prospettica di neonati, bambini ed adolescenti afferenti al Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Azienda-Ospedale Università di Padova, che hanno avuto un'infezione principalmente asintomatica o lieve.

Abbiamo dimostrato che le manifestazioni di COVID-19 nei bambini e negli adolescenti cambiano con le diverse varianti del virus in tutte le classi d'età, mostrando un aumento dei casi di febbre e sintomi a carico delle vie respiratorie superiori passando dall'ondata Parental alla Omicron.

Da aprile 2020 a dicembre 2022, abbiamo reclutato prospetticamente 509 soggetti, inclusi neonati, bambini e adolescenti, che hanno avuto l'infezione da COVID-19 all'interno del loro gruppo familiare.

Per quanto a nostra conoscenza, questo è uno dei primi studi prospettici italiani ad aver valutato le differenze nelle manifestazioni cliniche del COVID-19 nella popolazione pediatrica durante le diverse ondate pandemiche.

L'unicità di questa coorte di famiglie permette una valutazione reale delle caratteristiche cliniche dell'infezione da SARS-CoV-2 pediatrica, esplorando le differenze legate alle classi d'età.

Inoltre, lo studio dei gruppi familiari ha permesso di includere nella valutazione bambini asintomatici ma con conferma sierologica di COVID-19.

Oltre a questo, questa coorte, essendo composta da oltre il 95% di casi lievi di malattia, riflette globalmente la situazione epidemiologica dell'infezione da SARS-CoV-2. [51]

L'emergere di nuove varianti SARS-CoV-2 e le eventuali differenze nelle manifestazioni cliniche di COVID-19 tra le diverse varianti nei bambini rimangono poco chiari.

Inoltre, dalla fine del 2021, sono ricomparsi gli altri virus respiratori stagionali, e la co-circolazione del SARS-CoV-2 con altri virus che causano sintomi simil-influenzali ha portato ad una maggiore difficoltà diagnostica vista la somiglianza dei sintomi acuti. [52-54]

Ad oggi, la maggior parte degli studi che descrivono l'impatto clinico delle varianti di SARS-CoV-2 sono stati condotti negli adulti, e quelli che includono i bambini sono limitati ai primi mesi dell'ondata Omicron. [54,55,47,56]

In questa analisi, abbiamo confermato che febbre, sintomi respiratori, diarrea, cefalea, astenia, e alterazioni dell'olfatto e del gusto sono i sintomi più frequenti dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica.

Stratificando invece i pazienti in base alla variante fonte dell'infezione, abbiamo riscontrato che la febbre e i sintomi a carico del tratto respiratorio superiore, tra cui rinite, tosse e faringodinia, hanno mostrato una tendenza crescente dalla variante Parental alla Omicron, confermando che Omicron B.1.1.529 e i suoi sublineaggi hanno una particolare predilezione per le vie respiratorie superiori anche nella popolazione pediatrica.

Abbiamo osservato inoltre che nausea, vomito, alimentazione inadeguata e mialgia erano più comuni durante l'ondata Omicron rispetto alle ondate Parental e Delta.

In aggiunta, gli "altri sintomi", tra cui febbre inferiore a 37,4°C, tachicardia, dolore toracico, vertigini e geloni, erano più frequenti nei bambini che hanno contratto l'infezione durante le ondate Parental e Omicron rispetto a quelli che hanno contratto l'infezione durante l'ondata Delta.

Questi risultati sono in linea con studi precedenti che documentano una maggiore incidenza di sintomi a carico del tratto respiratorio superiore nei bambini ed adolescenti che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2 durante l'era Omicron rispetto alle precedenti ondate pandemiche. [55,57,47,58]

In particolare, Tagarro et al. [47], in uno studio di coorte che comprendeva 109 pazienti pediatrici ambulatoriali che avevano avuto l'infezione durante l'ondata Omicron, hanno osservato un maggior numero di casi aventi febbre e sintomi del tratto respiratorio superiore e un minor numero di casi con polmonite rispetto a 546 pazienti ambulatoriali durante le ondate pre-Omicron. In linea con questi risultati, le ultime evidenze hanno descritto una proporzione significativamente più alta di casi di croup durante l'ondata Omicron rispetto all'ondata Delta nei bimbi piccoli. [55,59,60,61]

La predilezione di Omicron per le vie respiratorie superiori era già stata ampiamente documentata negli adulti, a differenza delle precedenti varianti, che spesso interessavano le basse vie respiratorie. [57,62]

Sempre in linea coi nostri risultati, Taytard et al. [56] e Iijima et al. [55], hanno evidenziato una maggiore frequenza di alimentazione insufficiente e di nausea/vomito durante l'ondata Omicron rispetto a quella Delta.

Invece, nonostante gli studi precedenti abbiano evidenziato la diarrea come sintomo più frequente nell'era Omicron [55,47,56] i nostri risultati non hanno mostrato differenze nelle manifestazioni intestinali tra le tre varianti virali.

Allo stesso modo, la cefalea non ha mostrato caratteristiche differenti tra le diverse varianti, contrariamente agli altri studi precedenti. [47]

6. CONCLUSIONI

I nostri risultati hanno mostrato che i sintomi del COVID-19 possono variare nella popolazione pediatrica a seconda dell'età. Febbre e sintomi del tratto respiratorio superiore sembravano più comuni nei neonati e nei bambini piccoli, mentre mialgia, astenia, faringodinia, iposmia/ageusia e cefalea sono risultati più frequenti nei bambini di età superiore ai cinque anni e negli adolescenti.

Allo stesso modo, autori precedenti hanno riscontrato che cefalea, iposmia/ageusia e faringodinia sono stati i sintomi più riferiti dai bambini di età compresa tra i 5 e gli 11 anni e dagli adolescenti. [63-64]

Nel nostro studio abbiamo registrato un tempo mediano di durata dei sintomi pari a tre giorni senza differenze tra varianti virali e classi d'età. In aggiunta, non sono state rilevate differenze nel numero di sintomi.

Confrontando le caratteristiche cliniche del COVID-19 tra soggetti vaccinati e non vaccinati, abbiamo riscontrato una maggiore frequenza di febbre tra i non vaccinati; inoltre, i bambini non vaccinati sembravano avere più sintomi concomitanti rispetto ai soggetti vaccinati.

Allo stesso modo, in precedenza altri autori hanno dimostrato che gli adulti vaccinati avevano meno sintomi sistemici, come la febbre, rispetto ai non vaccinati. [65]

Infine, abbiamo valutato l'impatto delle vaccinazioni infantili di routine sulle manifestazioni cliniche del COVID-19 in età pediatrica.

Studi pregressi hanno documentato una risposta immunitaria cross-reattiva delle cellule T indotta da alcuni vaccini, come il morbillo-parotite-rosolia (MPR) o il tetano-difterite-pertosse (TdT), che attenuano il COVID-19. [66-67]

I nostri dati non hanno mostrato differenze nelle manifestazioni cliniche, nel numero e nella durata dei sintomi COVID-19 tra i soggetti che erano in regola con le vaccinazioni di routine e i bambini che non lo erano.

Risultati simili sono stati osservati con i vaccini contro l'influenza e il rotavirus.

Il punto di forza del nostro studio è quello di fornire una descrizione delle caratteristiche cliniche del COVID-19 in base alle varianti in un'ampia coorte di bambini di età diverse, affetti principalmente da una malattia asintomatica e lieve che non ha richiesto l'ospedalizzazione.

I nostri risultati forniscono una panoramica dei cambiamenti dinamici delle caratteristiche cliniche del COVID-19 nella popolazione pediatrica generale nel corso dell'attuale pandemia.

Tuttavia, il nostro studio ha molti limiti. In primo luogo, il suo carattere monocentrico ha portato ad un numero ridotto di casi, limitando l'analisi nelle diverse fasce d'età a causa delle dimensioni relativamente ridotte del campione.

Ad oggi comunque, un numero limitato di studi ha descritto le manifestazioni cliniche del COVID-19 nei bambini, compreso il primo anno dell'ondata Omicron.

Oltre a questo, non è stato valutato l'impatto clinico a lungo termine dell'infezione dovuta alle diverse varianti.

Nella stessa coorte pediatrica, abbiamo in precedenza osservato che bambini ed adolescenti che sperimentano il COVID-19 in maniera asintomatica o lieve durante le ondate Parental e Delta potevano sviluppare deformazioni miocardiche persistenti del ventricolo sinistro fino a 148 giorni dopo l'infezione. [68-69]

Al contrario, in una sotto-coorte di individui senza sintomi che hanno avuto l'infezione nell'era pre-Omicron, non abbiamo riscontrato alcun effetto su sintomi respiratori e sulla funzionalità polmonare fino a 10 mesi dopo l'infezione. [70]

In più, gli effetti della vaccinazione contro SARS-CoV-2 non sono stati studiati, anche se il numero relativamente piccolo di soggetti di età compresa tra i 12 e i 20 anni che hanno avuto il COVID-19 durante l'ondata Omicron potrebbe essere attribuibile alla maggiore copertura vaccinale di questo gruppo d'età.

In conclusione, questo studio ha mostrato differenze nella presentazione clinica del COVID-19 tra i neonati, bambini ed adolescenti, ed ha confermato che l'infezione da Omicron è più probabilmente associata a sintomi del tratto respiratorio superiore e gastrointestinali rispetto alle varianti precedenti.

Per supportare questi risultati sono necessari ulteriori studi.

Inoltre, la sorveglianza attiva svolgerà un ruolo cruciale nel valutare la gravità di malattia data dalle future varianti, l'effetto clinico a lungo termine, l'efficacia dei vaccini, e l'impatto clinico di altri virus respiratori sulla gravità della co-infezione con SARS-CoV-2 nonché gli esiti.

7. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Mistry, Priyal, Fatima Barmania, Juanita Mellet, Kimberly Peta, Adèle Strydom, Ignatius M. Viljoen, William James, Siamon Gordon, e Michael S. Pepper. “SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity”. *Front Immunol.* 2022;12:5400
2. Ge, Huipeng, Xiufen Wang, Xiangning Yuan, Gong Xiao, Chengzhi Wang, Tianci Deng, Qiongjing Yuan, e Xiangcheng Xiao. “The Epidemiology and Clinical Information about COVID-19”. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020; 39(6):1011–19.
3. WHO COVID-19 Dashboard. Disponibile al sito: <https://covid19.who.int/>. Dati aggiornati al 17/02/2023
4. Zhukova, Anna, Luc Blassel, Frédéric Lemoine, Marie Morel, Jakub Voznica, e Olivier Gascuel. “Origin, Evolution and Global Spread of SARS-CoV-2”. *C R Biol.* 2020; 344(1):57-75
5. Marta Giovanetti, Domenico Benvenuto, Silvia Angeletti, e Massimo Ciccozzi. “The First Two Cases of 2019-NCoV in Italy: Where They Come From?” *J Med Virol.* 2020; 92(5):518–21
6. Chaoran Chen, Sarah Nadeau, Michael Yared, Philippe Voinov, Ning Xie, Cornelius Roemer, Tanja Stadler, “CoV-Spectrum: analysis of globally shared SARS-CoV-2 data to identify and characterize new variants”, *Bioinformatics.* 2022; 38(6):1735–1737
7. Da Costa, C.H.S., de Freitas, C.A.B., Alves, C.N. Lameira J. “Assessment of mutations on RBD in the Spike protein of SARS-CoV-2 Alpha, Delta and Omicron variants”. *Sci Rep.* 2022; 12(1):8540.
8. Maggialetti, Nicola, Ilaria Villanova, Annalisa Castri, Chiara Noemi Greco, Francesco Inchingolo, Daniele Virgilio, Marco Moschetta, Angela Sardaro, Amato Antonio Stabile Ianora, e Arnaldo Scardapane. “COVID-19 in Italy: Comparison of CT Findings from Time Zero to the Delta Variant”. *Microorganisms.* 2022; 10(4):796

9. Boriani G, Guerra F, De Ponti R, D'Onofrio A, Accogli M, Bertini M, Bisignani G, Forleo GB, Landolina M, Lavallo C, Notarstefano P, Ricci RP, Zanotto G, Palmisano P; for AIAC Ricerca Network Investigators. "Five waves of COVID-19 pandemic in Italy: results of a national survey evaluating the impact on activities related to arrhythmias, pacing, and electrophysiology promoted by AIAC (Italian Association of Arrhythmology and Cardiac Pacing)". *Intern Emerg Med*. 2023; 18(1):137-149.
10. Karim SSA, Karim QA. "Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic". *Lancet*. 2021; 398(10317):2126–8.
11. 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):1239–42.
12. Georgia B. Nikolopoulou, Helena C. Maltezou. "COVID-19 in children: where do we stand?" *Archives of medical research*. 2022; 53(1):1-8
13. COVID-19 Weekly Cases and Deaths per 100,000 Population by Age, Race/Ethnicity, and Sex. USA: Centers for Disease Control and Prevention, 2022. Disponibile al sito: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographicsovertime> [Consultato il 19 Febbraio 2023]
14. Children and COVID-19: State-Level Data Report. USA: American Academy of Pediatrics, 2021. Accessibile al sito: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/> [Consultato il 31 Dicembre 2022]
15. Zhang P, Wei M, Jing P, Li Z, Li J, Zhu F. "COVID-19 in children: epidemic issues and candidate vaccines" *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(11):1314–24
16. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_6-dicembre-2022. Consultato il 3/03/2023

17. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_22-febbraio-2023. Consultato il 3/03/2023
18. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_21-dicembre-2021. Consultato il 3/03/2023
19. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_12-gennaio-2022. Consultato il 3/03/2023
20. Weekly surveillance report on COVID19. Stockholm: ECDC; 2021. Disponibile al sito: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid19/surveillance/weekly-surveillance-report>.
21. Farrar DS, Drouin O, Moore Hepburn C, Baerg K, Chan K, Cyr C, Donner EJ, Embree JE, Farrell C, Forgie S, Giroux R, Kang KT, King M, Laffin Thibodeau M, Orkin J, Ouldali N, Papenburg J, Pound CM, Price VE, Proulx-Gauthier JP, Purewal R, Ricci C, Sadarangani M, Salvadori MI, Thibeault R, Top KA, Viel-Thériault I, Kakkar F, Morris SK. “Risk factors for severe COVID-19 in hospitalized children in Canada: A national prospective study from March 2020-May 2021”. *Lancet Reg Health Am*. 2022;15:100337.
22. Kenneth McIntosh MD. «COVID-19: Clinical features- UpToDate». In UpToDate, Ultimo aggiornamento: 07.12.2022. Consultato il 22.12.2022
23. Lian J, Jin X, Hao S, Jia H, Cai H, Zhang X, Hu J, Zheng L, Wang X, Zhang S, Ye C, Jin C, Yu G, Gu J, Lu Y, Yu X, Xiang D, Li L, Liang T, Sheng J, Yang Y. “Epidemiological, clinical, and virological characteristics of 465 hospitalized cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from Zhejiang province in China”. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14(5):564-574.
24. Xiong S, Liu L, Lin F, Shi J, Han L, Liu H, He L, Jiang Q, Wang Z, Fu W, Li Z, Lu Q, Chen Z, Ding S. “Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study”. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):787.

25. Jaime G Deville, MDEunkyung Song, MDChristopher P Ouellette, MD. «COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children - UpToDate». In UpToDate, Ultimo aggiornamento: 29.11.2022. Consultato il: 22.12.2022
26. Liguoro, Ilaria, Chiara Pilotto, Margherita Bonanni, Maria Elena Ferrari, Anna Pusiol, Agostino Nocerino, Enrico Vidal, e Paola Cogo. “SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review”. *Eur J Pediatr.* 2020;179(7):1029–46
27. Mania A, Mazur-Melewska K, Lubarski K, Kuczma-Napierała J, Mazurek J, Jończyk-Potoczna K, Służewski W, Figlerowicz M. “Wide spectrum of clinical picture of COVID-19 in children - From mild to severe disease”. *J Infect Public Health.* 2021;14(3): 374–9.
28. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, Zhang J, Dong C, Na R, Zheng L, Li W, Liu Z, Ma J, Wang J, He S, Xu Y, Si P, Shen Y, Cai C. “A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19)”. *J Med Virol.* 2021;93(2):1057-1069.
29. Molteni E, Sudre CH, Canas LDS, Bhopal SS, Hughes RC, Chen L, Deng J, Murray B, Kerfoot E, Antonelli M, Graham M, Kläser K, May A, Hu C, Pujol JC, Wolf J, Hammers A, Spector TD, Ourselin S, Modat M, Steves CJ, Absoud M, Duncan EL. “Illness Characteristics of COVID-19 in Children Infected with the SARS-CoV-2 Delta Variant”. *Children (Basel).* 2022;9(5):652.
30. La Rosa G, Iaconelli M, Veneri C, Mancini P, Bonanno Ferraro G, Brandtner D, Lucentini L, Bonadonna L, Rossi M, Grigioni M; SARI network; Suffredini E. “The rapid spread of SARS-COV-2 Omicron variant in Italy reflected early through wastewater surveillance”. *Sci Total Environ.* 2022;837:155767.
31. Setiabudi, Djatnika, Yunia Sribudiani, Kartika Hermawan, Basti Andriyoko, e Heda Melinda Nataprawira. “The Omicron Variant of Concern: The Genomics, Diagnostics, and Clinical Characteristics in Children”. *Front Pediatr.* 2022; 10: 1234
32. Iuliano, A. D., Brunkard, J. M., Boehmer, T. K., Peterson, E., Adjei, S., Binder, A. M., Cobb, S., Graff, P., Hidalgo, P., Panaggio, M. J., Rainey, J. J., Rao, P., Soetebier, K., Wacaster,

S., Ai, C., Gupta, V., Molinari, N. M., & Ritchey, M. D. “Trends in Disease Severity and Health Care Utilization During the Early Omicron Variant Period Compared with Previous SARS-CoV-2 High Transmission Periods - United States, December 2020-January 2022”. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2022;71(4):46–152

33. Holm, M., Espenhain, L., Glenthøj, J., Schmidt, L. S., Nordly, S. B., Hartling, U. B., & Nygaard, U. “Risk and Phenotype of Multisystem Inflammatory Syndrome in Vaccinated and Unvaccinated Danish Children Before and During the Omicron Wave”. *JAMA pediatrics*, 2022;176(8):821–823.

34. Kenney, P. O., Chang, A. J., Krabill, L., & Hicar, M. D. “Decreased Clinical Severity of Pediatric Acute COVID-19 and MIS-C and Increase of Incidental Cases during the Omicron Wave in Comparison to the Delta Wave”. *Viruses*, 2023; 15(1):180.

35. Gentile A, Juárez MDV, Romero Bollon L, Aprea V, Matteucci E, Falaschi A, Brizuela M, Euliarte C, Gregorio G, Della Latta MP, Russ C, Ensinnck GN, Saraceni L, Bruno M, Garnero A, Cohen Arazi L, Melonari P, Pebe Florian V, Bogdanowicz E, Gaiano A, Bellone L, Areso MS; “COVID-19 Pediatric Network. Comparison of Epidemiologic and Clinical COVID-19 Profiles in Children in Argentina, During Circulation of Original and Variant (Alpha, Gamma and Lambda) Strains”. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(2):136-142

36. Zhu F, Ang JY. “COVID-19 Infection in Children: Diagnosis and Management”. *Curr Infect Dis Rep*. 2022;24(4):51–62

37. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [citato il 14 Aprile 2022]. Disponibile dal sito: <https://covid19.who.int/>

38. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China”. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.

39. Wu, Z. & McGoogan, J. M. “Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention”. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2020;323:1239–1242
40. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. “Epidemiology of COVID-19 Among Children in China”. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702.
41. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. “Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic”. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-1608.
42. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, Newburger JW, Kleinman LC, Heidemann SM, Martin AA, Singh AR, Li S, Tarquinio KM, Jaggi P, Oster ME, Zackai SP, Gillen J, Ratner AJ, Walsh RF, Fitzgerald JC, Keenaghan MA, Alharash H, Doymaz S, Clouser KN, Giuliano JS Jr, Gupta A, Parker RM, Maddux AB, Havalad V, Ramsingh S, Bukulmez H, Bradford TT, Smith LS, Tenforde MW, Carroll CL, Riggs BJ, Gertz SJ, Daube A, Lansell A, Coronado Munoz A, Hobbs CV, Marohn KL, Halasa NB, Patel MM, Randolph AG; Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. “Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents”. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-346.
43. Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M, Amoako DG, Everatt J, Bhiman JN, Scheepers C, Tebeila N, Chiwandire N, du Plessis M, Govender N, Ismail A, Glass A, Mlisana K, Stevens W, Treurnicht FK, Makatini Z, Hsiao NY, Parboosing R, Wadula J, Hussey H, Davies MA, Boule A, von Gottberg A, Cohen C. “Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study”. *Lancet*. 2022;399(10323):437-446.
44. Sheikh A, Kerr S, Woolhouse M, McMenamin J, Robertson C. “Severity of Omicron variant of concern and vaccine effectiveness against symptomatic disease: national cohort with nested test negative design study in Scotland”. Pubblicato online il 22 Dicembre, 2021. Consultato il 23 Dicembre, 2021.

45. Report 50 - Hospitalisation risk for Omicron cases in England. Consultato il 23 Dicembre, 2021.
46. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. “COVID infection severity in children under 5 years old before and after Omicron emergence in the US. Preprint”. *medRxiv*. 2022; 2022.01.12.22269179.
Pubblicato il 13 Gennaio 2022. doi:10.1101/2022.01.12.22269179
47. Tagarro A, Coya ON, Pérez-Villena A, Iglesias B, Navas A, Aguilera-Alonso D, Moraleda C. “Features of COVID-19 in Children During the Omicron Wave Compared With Previous Waves in Madrid, Spain”. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(5):e249-e251.
48. Bonfante, F., Costenaro, P., Cantarutti, A., Di Chiara, C., Bortolami, A., Petrara, M. R., Carmona, F., Pagliari, M., Cosma, C., Cozzani, S., Mazzetto, E., Di Salvo, G., Da Dalt, L., Palma, P., Barzon, L., Corrao, G., Terregino, C., Padoan, A., Plebani, M., De Rossi, A., ... Giaquinto, C. “Mild SARS-CoV-2 Infections and Neutralizing Antibody Titers”. *Pediatrics*, 2021;148(3):e2021052173.
49. Di Chiara, C., Cantarutti, A., Costenaro, P., Donà, D., Bonfante, F., Cosma, C., Ferrarese, M., Cozzani, S., Petrara, M. R., Carmona, F., Liberati, C., Palma, P., Di Salvo, G., De Rossi, A., Plebani, M., Padoan, A., & Giaquinto, C. “Long-term Immune Response to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adults After Mild Infection”. *JAMA network open*. 2022;5(7):e2221616.
50. Clinical management. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338871/WHO-2019-nCoV-clinical-web_annex-2021.1-eng.pdf (2021).
51. Children and COVID-19: State Data Report, A joint report from the American Academy of Pediatrics and the Children’s Hospital Association, Versione: 2/2/2023. Disponibile al sito: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/> (consultato il 10/02/2023).

52. Swets, M. C., Russell, C. D., Harrison, E. M., Docherty, A. B., Lone, N., Girvan, M., Hardwick, H. E., ISARIC4C Investigators, Visser, L. G., Openshaw, P., Groeneveld, G. H., Semple, M. G., & Baillie, J. K. “SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenoviruses”. *Lancet (London, England)*, 2022;399(10334):1463–1464.
53. Gomez, G. B., Mahé, C., & Chaves, S. S. “Uncertain effects of the pandemic on respiratory viruses”. *Science (New York, N.Y.)*. 2021; 372(6546):1043–1044.
54. Quintero, A. M., Eisner, M., Sayegh, R., Wright, T., Ramilo, O., Leber, A. L., Wang, H., & Mejias, A. “Differences in SARS-CoV-2 Clinical Manifestations and Disease Severity in Children and Adolescents by Infecting Variant”. *Emerging infectious diseases*, 2022;28(11):2270–2280.
55. Iijima, H., Kubota, M., & Ogimi, C. “Clinical characteristics of pediatric patients with COVID-19 between Omicron era vs. pre-Omicron era”. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 2022;28(11):1501–1505.
56. Taytard, J., Prevost, B., Schnuriger, A., Aubertin, G., Berdah, L., Bitton, L., Dupond-Athenor, A., Thouvenin, G., Nathan, N., & Corvol, H. “SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Causes an Unprecedented Surge in Children Hospitalizations and Distinct Clinical Presentation Compared to the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant”. *Frontiers in pediatrics*. 2022;10:932170
57. Menni, C., Valdes, A. M., Polidori, L., Antonelli, M., Penamakuri, S., Nogal, A., Louca, P., May, A., Figueiredo, J. C., Hu, C., Molteni, E., Canas, L., Österdahl, M. F., Modat, M., Sudre, C. H., Fox, B., Hammers, A., Wolf, J., Capdevila, J., Chan, A. T., ... Spector, T. D. “Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study”. *Lancet (London, England)*. 2022; 399(10335):1618–1624.
58. Shoji, K., Akiyama, T., Tsuzuki, S., Matsunaga, N., Asai, Y., Suzuki, S., Iwamoto, N., Funaki, T., & Ohmagari, N. “Clinical characteristics of COVID-19 in hospitalized children

during the Omicron variant predominant period”. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2022;28(11):1531–1535.

59. Choi, Y. Y., Kim, Y. S., Lee, S. Y., Sim, J., Choe, Y. J., Han, M. S. “Croup as a Manifestation of SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection in Young Children”. *Journal of Korean medical science*, 2022;37(20):e140.

60. Tunç, E. M., Koid Jia Shin, C., Usoro, E., Thomas-Smith, S. E., Trehan, I., Migita, R. T., & Keilman, A. E. “Croup during the Coronavirus Disease 2019 Omicron Variant Surge”. *The Journal of pediatrics*. 2022;247:147–149.

61. Martin, B., DeWitt, P. E., Russell, S., Sanchez-Pinto, L. N., Haendel, M. A., Moffitt, R., & Bennett, T. D. “Acute Upper Airway Disease in Children With the Omicron (B.1.1.529) Variant of SARS-CoV-2-A Report From the US National COVID Cohort Collaborative”. *JAMA pediatrics*, 2022;176(8):819–821

62. Flisiak, R., Rzymiski, P., Zarębska-Michaluk, D., Ciechanowski, P., Dobrowolska, K., Rogalska, M., Jaroszewicz, J., Szymanek-Pasternak, A., Rorat, M., Kozielowicz, D., Kowalska, J., Dutkiewicz, E., Sikorska, K., & Moniuszko-Malinowska, A. “Variability in the Clinical Course of COVID-19 in a Retrospective Analysis of a Large Real-World Database”. *Viruses*, 2023;15(1):149.

63. Berg, S. K., Palm, P., Nielsen, S. D., Nygaard, U., Bundgaard, H., Rotvig, C., & Christensen, A.V. “Acute symptoms in SARS-CoV-2 positive adolescents aged 15-18 years – Results from a Danish national cross-sectional survey study”. *The Lancet regional health. Europe*. 2022;16:100354

64. Molteni, E., Sudre, C. H., Canas, L. S., Bhopal, S. S., Hughes, R. C., Antonelli, M., Murray, B., Kläser, K., Kerfoot, E., Chen, L., Deng, J., Hu, C., Selvachandran, S., Read, K., Capdevila Pujol, J., Hammers, A., Spector, T. D., Ourselin, S., Steves, C. J., Modat, M., ... Duncan, E. L. “Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2”. *The Lancet. Child & adolescent health*, 2021;5(10):708–718.

65. Bramante, C. T., Proper, J. L., Boulware, D. R., Karger, A. B., Murray, T., Rao, V., Hagen, A., Tignanelli, C. J., Puskarich, M., Cohen, K., Liebovitz, D. M., Klatt, N. R., Broedlow, C., Hartman, K. M., Nicklas, J., Ibrahim, S., Zaman, A., Saveraid, H., Belani, H., Ingraham, N.,... Huling, J. D. "Vaccination Against SARS-CoV-2 Is Associated With a Lower Viral Load and Likelihood of Systemic Symptoms". *Open forum infectious diseases*, 2022;9(5):ofac066.
66. Fonte, L., Ginori, M., García, G., Hernández, Y., de Armas, Y., & Calderón, E. J. "Nonspecific Effects of Infant Vaccines Make Children More Resistant to SARS-CoV-2 Infection". *Children (Basel, Switzerland)*. 2022;9(12):1858.
67. Mysore, V., Cullere, X., Settles, M. L., Ji, X., Kattan, M. W., Desjardins, M., Durbin-Johnson, B., Gilboa, T., Baden, L. R., Walt, D. R., Lichtman, A. H., Jehi, L., & Mayadas, T. N. "Protective heterologous T cell immunity in COVID-19 induced by the trivalent MMR and Tdap vaccine antigens". *Med (New York, N.Y.)*. 2021;2(9):1050–1071.e7.
68. Sabatino, J., Di Chiara, C., Di Candia, A., Sirico, D., Donà, D., Fumanelli, J., Basso, A., Pogacnik, P., Cuppini, E., Romano, L. R., Castaldi, B., Reffo, E., Cerutti, A., Biffanti, R., Cozzani, S., Giaquinto, C., & Di Salvo, G. "Mid- and Long-Term Atrio-Ventricular Functional Changes in Children after Recovery from COVID-19". *Journal of clinical Medicine*. 2022;12(1):186.
69. Sirico D, Di Chiara C, Costenaro P, Bonfante F, Cozzani S, Plebani M, Reffo E, Castaldi B, Donà D, Da Dalt L, Giaquinto C, Di Salvo G. "Left ventricular longitudinal strain alterations in asymptomatic or mildly symptomatic paediatric patients with SARS-CoV-2 infection". *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(8):1083-1089.
70. Di Chiara C, Carraro S, Zanconato S, Cozzani S, Baraldi E, Giaquinto C, Ferraro VA, Donà D. "Preliminary Evidence on Pulmonary Function after Asymptomatic and Mild COVID-19 in Children". *Children (Basel)*. 2022;9(7):952

