



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**  
**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Direttore: Ch.mo Prof. Giorgio Perilongo

U.O.C. DI NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

Direttore: Ch.ma Prof.ssa Michela Gatta

**TESI DI LAUREA**

**STUDIO SULLE SEQUELE NEUROPSICOLOGICHE  
ED EMOTIVO-COMPORTAMENTALI  
DELL'INFEZIONE DA SARS-COV2  
IN ETÀ EVOLUTIVA**

RELATRICE: Prof.ssa Michela Gatta

CORRELATRICE: Dott.ssa Martina Ferrarese

LAUREANDA: Anna Letizia Tibaldo

ANNO ACCADEMICO 2021/2022







# INDICE

## RIASSUNTO - ABSTRACT

1. INTRODUZIONE .....	7
1.1. La pandemia da Sars-Cov2.....	9
1.1.1. La pandemia in età evolutiva.....	12
1.2. Long-Covid.....	17
1.3. Long-Covid in età evolutiva .....	24
1.3.1. Sequele sistemiche .....	27
1.3.2. Sequele cardio-polmonari .....	28
1.3.3. Altre sequele .....	30
1.3.4. Sequele neurologiche, neuropsicologiche e psichiatriche .....	31
2. SCOPO DELLO STUDIO.....	40
3. MATERIALE E METODI.....	41
3.1. Disegno dello studio e partecipanti .....	41
3.2. Definizioni .....	42
3.3. Strumenti .....	43
3.3.1. Test standardizzati per bambini e adolescenti .....	45
3.3.2. Test standardizzati per i genitori .....	47
3.4. Analisi dei dati .....	48
4. RISULTATI.....	49
4.1. Caratteristiche socio-demografiche e cliniche.....	49
4.2. Confronto tra i punteggi dei test TSCYC e TSCC nella fascia d'età 8-12 anni	51
4.3. Prevalenza dei sintomi di stress .....	52
4.4. Differenza della sintomatologia tra soggetti negativi, positivi asintomatici e positivi sintomatici .....	54
4.5. Correlazione tra durata della quarantena e sintomi.....	56
4.6. Modificazione della sintomatologia nel tempo .....	56
4.7. Impatto neuropsicologico in relazione alle comorbidità organiche preesistenti .....	59
5. DISCUSSIONE.....	62
6. CONCLUSIONI.....	67
BIBLIOGRAFIA.....	69

Ringraziamenti









---

## RIASSUNTO

**Presupposti dello studio:** A partire dall'inizio del 2020, l'Italia e il resto del mondo stanno fronteggiando la nuova sfida rappresentata dal virus Sars-CoV-2 e dai provvedimenti adottati per prevenire la diffusione del virus e della malattia COVID-19. Oltre alla malattia acuta, è stato osservato lo sviluppo in adulti e bambini di sequele post-acute, note come sindrome post-COVID-19, come alterazioni delle funzioni cardio-respiratorie, disfunzioni cognitive, stress post-traumatico e disturbi psichiatrici (ansia, depressione, lamentele somatiche). Poiché gli studi sulla sindrome post-COVID-19 sono stati finora focalizzati principalmente sulla popolazione adulta, ci sono ancora ridotte evidenze sulle sequele neuropsicologiche ed emotivo-comportamentali nei pazienti pediatrici, e non esistono studi che indagano nello specifico gli effetti psicologici in bambini e adolescenti che hanno sperimentato l'infezione da Sars-CoV-2.

**Scopo dello studio:** 1) Studiare le manifestazioni neuropsicologiche e le sequele emotivo-comportamentali relate all'isolamento per infezione da Sars-CoV-2 dei minori e altri membri del nucleo familiare. 2) Verificare la concordanza della percezione dell'esperienza traumatica per bambini e genitori. 3) Evidenziare una correlazione tra lo stato socio-economico e l'entità del disagio psicologico dei genitori. 4) Evidenziare differenze delle variabili considerate tra casi positivi a Sars-CoV-2 e casi negativi. 5) Evidenziare differenze delle variabili considerate tra soggetti negativi, positivi asintomatici e positivi sintomatici. 6) Valutare la correlazione tra durata della quarantena e manifestazioni psico-comportamentali. 7) Valutare possibili modifiche nell'andamento delle variabili considerate in relazione al tempo. 8) Valutare la presenza di una relazione tra patologia organica pregressa e manifestazioni psico-comportamentali emerse durante l'isolamento.

**Materiali e metodi:** Questo è uno studio trasversale monocentrico di coorte. Sono stati analizzati dati relativi a 42 famiglie (73 genitori e 71 pazienti di età compresa tra 0 e 18 anni) valutate dal 17 Dicembre 2021 al 2 Settembre 2022 c/o l'ambulatorio integrato di follow-up post-COVID-19 del Dipartimento SDB

---

dell'AOUPD. Sono stati somministrati un'apposita scheda di raccolta dati e i questionari Child Behavior Checklist (CBCL) 1.5-5 e 6-18, Trauma Symptom Checklist for Young Children (TSCYC), Trauma Symptom Checklist for Children (TSCC) e Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS 21). Le analisi statistiche descrittive sono state effettuate riportando medie e deviazioni standard delle variabili continue, frequenze assolute e percentuali per le variabili categoriali. Queste variabili sono state confrontate utilizzando il test del chi quadrato e il rispettivo test esatto di Fisher quando appropriato; le correlazioni sono state valutate tramite l'indice di correlazione non parametrica di Spearman. La significatività statistica è stata fissata ad un p-value a due code  $<0,05$ .

**Risultati:** Nell'ottica di una valutazione familiare globale, è stato riscontrato un numero minore di sintomi di depressione, ansia e stress nei genitori con stati socio-economici più elevati. Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, è stata verificata la concordanza tra la percezione del trauma da parte di bambini (test TSCC) e genitori (test TSCYC) per la fascia d'età 8-12 anni. In merito alle manifestazioni psico-comportamentali, oltre l'88% dei pazienti ha riferito almeno 1 sintomo stress-correlato, in particolare i sintomi più frequenti sono quelli di tipo emozionale (55/69, 79.71%), fisico (37/69, 53.62%) e cognitivo (33/69, 47.83%); la prevalenza di sintomi di stress inoltre è maggiore rispetto a quella riscontrata in una popolazione pediatrica con disturbi neuropsichiatrici. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra soggetti negativi, positivi asintomatici e positivi sintomatici, mentre tra soggetti positivi e negativi si è rilevata una differenza, anche se non statisticamente significativa, per la frequenza di sintomi di stress di tipo comportamentale (36.21% vs 18.18%) e fisico (58.62% vs 27.27%). La durata della quarantena non è risultata correlata con il numero e il tipo di sintomi. Analizzando i pazienti in relazione al timing infezione-valutazione neuropsichiatrica, è stata rilevata una differenza statisticamente significativa tra soggetti con timing  $\leq 4$  mesi e soggetti con timing  $>4$  mesi per quanto riguarda la numerosità dei sintomi stress-correlati (p-value di 0.0304). Infine, emergono differenze statisticamente significative tra soggetti con e senza comorbidità organica fisica preesistente in merito a Problemi somatici

---

del questionario CBCL 6-18 ( $p = 0.0428$ ), sintomi di stress di tipo fisico ( $p = 0.0073$ ), comportamentale ( $p = 0.0236$ ) ed emozionale ( $p = 0.0067$ ).

**Conclusioni:** L'infezione da Sars-CoV-2 e l'isolamento sono causa di disagio psicologico nella popolazione pediatrica, indipendentemente dalla durata della quarantena e con manifestazioni di carattere emozionale e fisico principalmente; si assiste ad un adattamento della sintomatologia riportata con l'aumentare del tempo trascorso dalla malattia. La categoria di pazienti con comorbidità organica fisica preesistente in particolare accusa un maggior impatto dell'infezione sulla sfera psichica.

## ABSTRACT

**Background:** Since the beginning of 2020, Italy and the world have been dealing with the novelty of Sars-CoV-2 infection and the security measures implemented to contain the spread of the virus and the COVID-19 disease. Beyond the acute illness, the onset of post-acute sequelae known as post-COVID-19 conditions, such as cardiac and respiratory dysfunction, brain fog, post-traumatic stress disorder and mental health problems (anxiety, depression, somatic complaints) has been observed in adults and children. Since the study of post-COVID-19 conditions have so far been focused mainly on the adult population, there is still limited evidence of neuropsychological and emotional-behavioral sequelae in pediatric patients, and no specific study investigating the psychological effect on children and adolescents that experienced the Sars-CoV-2 infection are reported.

**Purpose of the study:** 1) To study the neuropsychological manifestations and the emotional-behavioral sequelae of quarantine and Sars-CoV-2 infection in children and their parents. 2) To evaluate the consistency of trauma perception seen by children and parents. 3) To study the association between socioeconomic status and parents' distress. 4) To evaluate differences in the considered variables with respect to a negative or positive history of Sars-CoV-2 infection. 5) To evaluate differences in the considered variables with respect to a history of symptomatic or asymptomatic COVID-19 disease. 6) To study the association between the extent of the isolation and the symptoms. 7) To evaluate the change over time in clinical manifestations. 8) To study the association between pre-existing organic comorbidity and neuropsychological manifestations.

**Materials and methods:** The study is of a monocentric transversal cohort design. Data relating to 42 families (73 parents and 71 patients aged between 0 and 18) evaluated from 17<sup>th</sup> December 2021 to 2<sup>nd</sup> September 2022 by the COVID-19 Family Clusters Follow-up Clinic set up in the W&CHD of Padua were analysed. An ad hoc data sheet, Child Behavior Checklist (CBCL) 1.5-5 and 6-18, Trauma Symptom Checklist for Young Children (TSCYC), Trauma Symptom Checklist for

---

Children (TSCC) and Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS 21) were administered. The categorical data were presented in the form of counts and percentages; continuous data were presented as means and standard deviations. Categorical data were compared using the chi-squared test or Fisher's exact test when appropriate; the Spearman correlation index was used as statistical measure of non-parametric correlation. The level of statistical significance was set at  $p \leq 0.05$ .

**Results:** In order to carry out a global family evaluation, less symptoms of depression, anxiety and stress were found in parents with higher socioeconomic status. Pertaining to the pediatric population, this study verified the consistency of trauma perception seen by children (TSCC) and parents (TSCYC) in children aged 8-12. Concerning the psycho-behavioral manifestations, more than 88% of patients reported at least 1 stress-related symptom, the most recurring of were the emotional (55/69, 79.71%), physical (37/69, 53.62%) and cognitive (33/69, 47.83%) ones; moreover, the prevalence of stress-related symptoms is greater than the one found in a pediatric population with neuropsychiatric disorders. No significant differences were found with respect to the history of symptomatic or asymptomatic COVID-19 disease, whereas a difference, although not statistically significant, was observed in the frequency of behavioral (36.21% vs 18.18%) and physical (58.62% vs 27.27%) stress-related symptoms between positive and negative patients. Quarantine extent turned out to be not associated with the number and type of symptoms. Evaluating the patients based on the timing infection-to-neuropsychiatric visit, a significant difference ( $p$ -value = 0.0304) in stress-related symptoms' amount was found between patients with timing  $\leq 4$  months and those with timing  $>4$  months. Lastly, significant differences were found between children with and without pre-existing organic physical comorbidity in regards to Somatic problems of CBCL 6-18 ( $p = 0.0428$ ), physical ( $p = 0.0073$ ), behavioral ( $p = 0.0236$ ) and emotional ( $p = 0.0067$ ) stress-related symptoms.

**Conclusions:** Sars-CoV-2 infection and isolation are reasons behind psychological distress in the pediatric population, regardless of the extent of quarantine and mainly displayed with emotional and physical manifestations; an adaptation of

---

the symptomatology is observed over time. Patients with pre-existing organic physical comorbidity especially experience a greater effect of the infection on mental health.

---

## 1. INTRODUZIONE

Il 31 dicembre 2019 le autorità sanitarie della Repubblica Popolare Cinese hanno notificato all'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) un focolaio di casi di polmonite virale ad eziologia sconosciuta identificato nella città di Wuhan, nella provincia di Hubei.

In seguito, il 9 gennaio 2020 il CDC (Center for Disease Control and Prevention) cinese ha dichiarato che l'eziologia di tale patologia era imputabile ad un nuovo coronavirus, provvisoriamente denominato 2019-nCoV e successivamente classificato con il nome di Sars-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome CoronaVirus 2) dal Gruppo di Studio sul Coronavirus del Comitato internazionale per la tassonomia dei virus. <sup>(1)</sup>

Sars-CoV-2 è un betacoronavirus, famiglia di virus che nella maggior parte dei casi causa patologie respiratorie con quadri lievi o moderati nell'essere umano; questa nuova entità presenta elevata trasmissibilità ed è in grado di infettare le cellule umane attraverso il legame delle glicoproteine virali Spike al recettore ACE2, espresso prevalentemente a livello degli pneumociti di tipo 2 delle vie respiratorie, dando ragione delle principali manifestazioni acute della malattia. Il periodo di incubazione è variabile tra 1 e 14 giorni (mediamente 4-5) e il contagio interumano può avvenire con diverse modalità: <sup>(2)</sup>

- Inalazione di droplets (goccioline di saliva) o aerosol emesse dal tratto respiratorio di individui infetti parlando o tossendo;
- Deposizione di droplets respiratorie su mucose esposte di bocca, naso e occhi;
- Infezione delle mucose mediante le mani entrate in contatto con superfici contaminate, su cui il virus può rimanere stabile fino a 72 ore;
- Nonostante sia stato riscontrato SARS-CoV-2 vitale in altre matrici, come feci e sangue, queste vie di trasmissione non sembrano essere un fattore rilevante nella diffusione dell'infezione. <sup>(3)</sup>

---

L'11 febbraio 2020 la patologia causata da Sars-CoV-2 è stata ufficialmente denominata COVID-19 (CoronaVirus Disease).<sup>(1)</sup> L'infezione stessa si può manifestare con una varietà di quadri clinici diversi, da una forma lieve e paucisintomatica fino alla malattia critica, gravata da mortalità elevata.

La malattia moderata, definita come infezione da Sars-CoV-2 senza evidenze di polmonite o con polmonite lieve, presenta un corteo sintomatologico che, con diverse percentuali in base alle casistiche, comprende:

- Febbre;
- Tosse;
- Astenia;
- Insorgenza improvvisa di anosmia, disgeusia o ageusia;
- Mal di gola;
- Espettorazione di muco;
- Mialgia;
- Cefalea;
- Diarrea;
- Rinorrea;
- Nausea e vomito;
- Congiuntivite.

In alcuni casi, e specialmente in soggetti anziani o con patologie preesistenti, si può sviluppare una malattia severa che si manifesta con dispnea, tachipnea con frequenza respiratoria maggiore di 30 atti respiratori al minuto, saturazione dell'ossigeno  $\leq 93-90\%$  in aria ambiente ed evidenza di infiltrato polmonare; a questi sintomi di coinvolgimento polmonare si possono accompagnare anche dolore toracico e confusione o deficit del movimento e dell'eloquio.

Questa condizione può evolvere fino al quadro di malattia critica, caratterizzato da complicanze come insufficienza respiratoria, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), tromboembolismo, sepsi, shock settico e insufficienza multiorgano, fino a comportare per tali pazienti la necessità di cure intensive. <sup>(4-7)</sup>



---

### **1.1. La pandemia da Sars-Cov2**

Successivamente alla divulgazione della notizia del focolaio cinese, già a partire dal 13 gennaio 2020 sono stati identificati casi confermati di portatori di infezione da Sars-CoV-2 anche al di fuori della Cina (inizialmente in Thailandia, Giappone, Stati Uniti d'America e Francia); il 30 gennaio 2020 il Direttore Generale dell'WHO ha quindi dichiarato il focolaio internazionale "un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale" (PHEIC), ossia "un evento straordinario che può costituire una minaccia sanitaria per altri Stati membri attraverso la diffusione di una malattia e richiedere potenzialmente una risposta coordinata a livello internazionale" (International Health Regulations, IHR, 2005).<sup>(1)</sup>

L'11 marzo 2020, in considerazione dei livelli preoccupanti di diffusione (anche in virtù della ormai accertata trasmissione interumana) e di gravità della malattia COVID-19 a livello globale, WHO ha dichiarato che l'epidemia da Sars-CoV-2 può essere caratterizzata come pandemia. Ad inizio aprile 2020 a livello mondiale il numero di casi confermati di COVID-19 superava 1 milione, con un incremento superiore a 10 volte rispetto ai dati del mese precedente.<sup>(1)</sup>

Il 13 marzo il Direttore Generale della WHO ha annunciato che l'Europa è diventato l'epicentro dell'epidemia, con un numero di casi e di decessi superiore al resto del mondo complessivamente, ad esclusione della Repubblica Popolare Cinese.<sup>(1)</sup>

In Italia i primi due casi di Sars-CoV-2 confermati risalgono al 30 gennaio 2020; a partire da tale data vengono adottate le prime misure di carattere precauzionale per evitare il diffondersi del contagio. In seguito al riscontro dei primi focolai nel Nord Italia, in particolare in Veneto e Lombardia, vengono implementati i provvedimenti di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica, come l'obbligo di segnalazione dei casi positivi e l'isolamento quarantenario obbligatorio per i "contatti stretti"; successivamente queste disposizioni sono state potenziate, ad esempio con la sospensione delle attività didattiche per le scuole di ogni ordine e grado.<sup>(8)</sup>

---

Contestualmente, il 31 gennaio viene istituito lo stato di emergenza “in conseguenza del rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili”. Il 9 marzo 2020 il Consiglio dei Ministri decreta l'estensione della quarantena su tutto il territorio Nazionale come strategia di prevenzione rispetto ad un'ulteriore diffusione dell'infezione <sup>(8)</sup>: i casi confermati superano i 7000, con più di 350 decessi. <sup>(9)</sup>

I provvedimenti adottati comprendono la sospensione delle attività sportive, di manifestazioni ed eventi, la chiusura di luoghi di cultura e centri sportivi, la proroga della sospensione delle attività didattiche in presenza, la chiusura delle attività produttive non essenziali, il divieto di spostarsi in un altro Comune se non per comprovati motivi (di salute o di lavoro); per i luoghi esterni è stato introdotto l'obbligo di mantenere la distanza interpersonale e di indossare mascherine a protezione delle vie aeree.

Il numero dei contagi in Italia ha avuto un andamento ad ondate: con l'inizio della stagione estiva del 2020 l'incidenza dei casi è diminuita, e di pari passo sono state allentate le disposizioni precedentemente emanate; tuttavia ad ottobre 2020 si è verificata una brusca impennata della curva epidemica, a cui è conseguita la decisione del Governo Italiano di suddividere le Regioni in tre diverse zone al fine di mettere in atto restrizioni differenziate sulla base della gravità della situazione. <sup>(8)</sup> Successivamente, con l'avvento di nuove varianti di Sars-CoV-2 caratterizzate da contagiosità più elevata, nei primi mesi del 2021 si è assistito ad un nuovo aumento dei casi di positività e di malattia.

Nello stesso periodo gli Enti di farmacovigilanza hanno autorizzato la somministrazione dei primi vaccini: in Italia la campagna vaccinale ha avuto inizio il 13 marzo 2021, anche se l'autorizzazione alla somministrazione dei vaccini per le fasce d'età 12-15 anni e 5-11 anni è stata più tardiva (rispettivamente a maggio e a dicembre 2021) <sup>(10)</sup>; la possibilità di raggiungere una buona copertura vaccinale ha permesso di effettuare una graduale riduzione dei provvedimenti di prevenzione, tanto che il 31 marzo 2022 è terminato lo stato di emergenza sanitaria che era stato progressivamente prorogato in conseguenza dell'evoluzione della situazione epidemiologica. <sup>(8)</sup>

---

Allo stato attuale le disposizioni messe in atto dal Governo sono state sostanzialmente mitigate, permanendo soltanto in circostanze particolarmente a rischio di contagio come sui mezzi di trasporto pubblici e nelle strutture sanitarie; l'incidenza di nuovi contagi è drasticamente calata, tuttavia al 26 settembre 2022 il numero di casi complessivi dall'inizio della pandemia ammonta a 22.303.606, con 176.880 decessi totali. <sup>(9)</sup>

Nonostante siano state efficaci per il contenimento dei contagi, le misure intraprese hanno determinato una condizione di isolamento sociale che, unitamente al clima di incertezza dato dalle scarse conoscenze scientifiche in merito al Sars-CoV-2 e alle sue ripercussioni sulla salute, oltre che all'assenza di terapie specifiche per contrastare la malattia COVID-19, ha certamente avuto ripercussioni sul benessere psico-fisico della popolazione: situazioni simili erano state studiate in occasione delle epidemie di SARS, MERS ed Ebola, e sono state successivamente confermate da nuovi studi. <sup>(11)</sup>

In particolare, una review di Lancet <sup>(12)</sup> evidenzia un'elevata prevalenza di sintomi di stress post-traumatico e depressione nei soggetti posti in regime di quarantena; i principali fattori di stress identificati sono:

- La durata della quarantena;
- La paura dell'infezione;
- Frustrazione e noia, legati all'isolamento sociale e alla perdita della routine quotidiana;
- Inadeguate risorse o alloggio;
- Insufficiente ed ambivalente informazione da parte delle Autorità, a cui consegue una scarsa compliance per incomprendimento delle motivazioni della quarantena;
- Preoccupazioni finanziarie e stigma da altre persone nel periodo post-quarantena.

Le problematiche legate alla pandemia sono state prese in considerazione anche in Italia dall'Istituto Superiore di Sanità che, mediante il Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute mentale, ha avviato un'indagine sulla

---

popolazione di gemelli per valutare gli effetti sulla salute mentale: ad ottobre 2020 avevano partecipato allo studio circa 2700 gemelli adulti (con età media di 45 anni, di cui il 64% donne) e 878 famiglie con gemelli minorenni (con età media di 9 anni). L'85% dei rispondenti o dei loro conviventi non ha avuto sintomi ricollegabili a infezione da SARS-CoV-2 durante il lockdown, tuttavia emerge un chiaro impatto in termini di stress percepito e presenza di sintomi ansiosi e depressivi: nella popolazione adulta sono stati riscontrati sintomi da stress o depressivi rispettivamente nel 14% e nell'11% del campione; per quanto riguarda invece i gemelli tra gli 11 e i 17 anni, nonostante solo il 4% abbia mostrato una forte preoccupazione per la propria salute fisica e mentale, il 16% ha dormito peggio, il 13% ha dichiarato di essersi sentito abbastanza spesso triste e l'11% di essersi sentito abbastanza spesso solo durante il periodo della quarantena. <sup>(13)</sup>

Inoltre, uno studio coordinato dal Dipartimento di Salute Mentale dell'Università della Campania "Luigi Vanvitelli" in collaborazione con l'ISS su un campione di 20.720 italiani ha osservato un impatto negativo del lockdown rilevato come peggioramento dei sintomi di ansia, depressione e stress. <sup>(14)</sup>

Oltre ai sintomi sopracitati, una review ha riscontrato come esiti negativi della quarantena anche sintomi di disturbo da stress post-traumatico, paura aumentata, stigmatizzazione, bassa autostima, ridotto autocontrollo e disturbi del sonno. <sup>(15)</sup> Un ulteriore studio svolto in Cina a marzo 2020 ha esaminato un campione di soggetti con COVID-19 clinicamente stabile prima della dimissione da regimi di quarantena, individuando una prevalenza di sintomi da stress post-traumatico pari al 96.2% (95% IC 94.8–97.6%). <sup>(16)</sup>

### **1.1.1. La pandemia in età evolutiva**

L'infezione da Sars-CoV-2 nei bambini e nei ragazzi è stato un fenomeno inizialmente sottovalutato, anche a causa dell'importante incidenza e severità della patologia negli individui più anziani durante la prima ondata. Oltre a questo, la quarantena, la chiusura delle scuole e la limitazione delle attività ludico-ricreative ha limitato la diffusione del virus nelle fasce d'età più giovani.

Infatti da una review di Zimmermann e Curtis emerge che, almeno nelle prime fasi della pandemia, la maggior parte dei casi di infezione da Sars-CoV-2 nei bambini erano imputabili esclusivamente a cluster familiari, con una percentuale variabile dall'82% al 100%; la malattia si manifestava quindi quasi sempre in seguito all'insorgenza di sintomi in altri membri della famiglia, generalmente con un periodo di incubazione di 5-6 giorni. <sup>(17)</sup>

In quanto alla prevalenza, i primi resoconti del CDC Cinese stimano che a febbraio 2020 soltanto nel 2% dei casi riportati i soggetti avevano un'età inferiore a 19 anni <sup>(18)</sup>; questi dati corrispondono con quelli italiani del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità, secondo cui fino a maggio 2020 i pazienti pediatrici (<18 anni) rappresentavano l'1,8% delle infezioni totali. <sup>(19)</sup>

Successivamente all'allentamento delle misure restrittive e alla ripresa delle attività didattiche in presenza si è assistito ad un repentino aumento dei casi pediatrici; in seguito, con l'avvento della variante Delta e in maniera ancor più preponderante della variante Omicron, nei primi mesi del 2022 i casi hanno subito un'ulteriore impennata: in particolare nel mese di maggio 2022 i pazienti pediatrici in Italia rappresentavano il 17,7% del totale, di cui la maggior parte (44%) nella fascia 12-19 anni. <sup>(20)</sup>

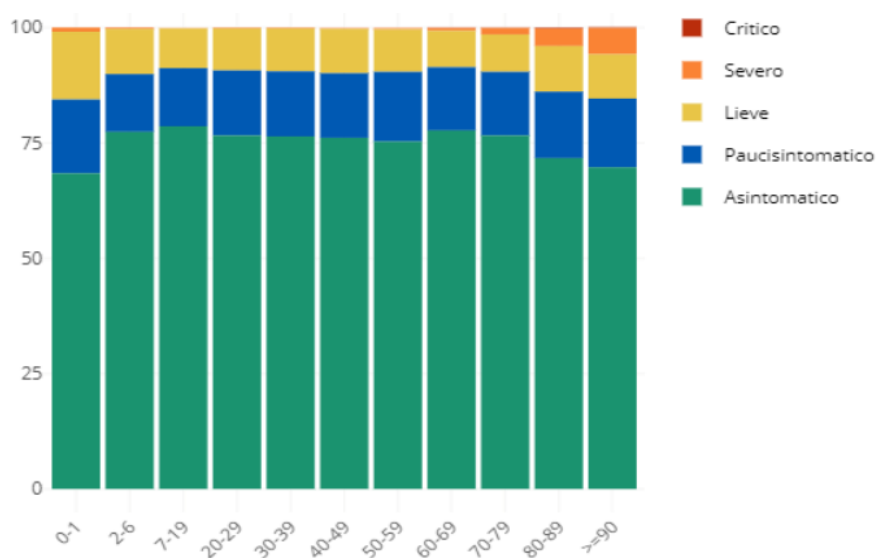


Figura 1 – Distribuzione per età e gravità dei casi di COVID-19 in Italia negli ultimi 30 giorni. Versione: 30/05/2022.

Fonte: Infografica web - Dati della Sorveglianza integrata COVID-19 in Italia.

---

La mortalità fortunatamente si è sempre mantenuta contenuta: al 19 settembre 2022, a livello mondiale, nella fascia d'età 0-19 anni risultano 55.351.826 casi e 7.028 decessi da inizio pandemia, pari rispettivamente al 18,7% e allo 0,3% del totale. <sup>(21)</sup>

Le percentuali di incidenza potrebbero tuttavia essere sottostimate a causa della minor frequenza di diagnosi con test molecolari o antigenici; uno studio di sieroprevalenza americano ha infatti dimostrato come l'infezione tra adulti e soggetti di età compresa tra 0 e 17 anni sia quantitativamente simile, ma che nei bambini possa essere non rilevata in quanto più spesso clinicamente asintomatica (12% [4%-25% con IC 95%] negli adulti rispetto al 47% [33%-62% con IC 95%];  $P < .001$ ). <sup>(22)</sup>

In un'altra review condotta su un ampio campione di soggetti di età inferiore a 18 anni negli Stati Uniti d'America, con infezione da Sars-CoV-2 confermata nel periodo compreso tra marzo 2020 e dicembre 2021, il 66% dei pazienti risultava infatti asintomatico, mentre il 27% presentava sintomi lievi da COVID-19. <sup>(23)</sup>

Le cause della minor gravità del COVID-19 nei bambini non sono ancora chiare, le ipotesi attualmente più accreditate depongono a favore di una ridotta risposta immunitaria adattativa rispetto agli adulti, associata tuttavia ad una più rapida e intensa risposta innata a livello mucosale: ciò potrebbe determinare una ridotta carica virale, conseguente anche ad un'interferenza al passaggio virale nelle vie respiratorie dei bambini. Altre teorie includono una diversa espressione del recettore di ACE-2 nel tratto respiratorio, la presenza di anticorpi cross-reattivi preesistenti, un effetto protettivo off-target dei vaccini attenuati somministrati nei primi anni di vita e differenze età-correlate del microbioma nasofaringeo e dell'integrità dei capillari sanguigni. <sup>(24)</sup>

La sintomatologia può essere molto variegata: i principali sintomi sono febbre, tosse, dispnea, mialgia, rinorrea, mal di gola, cefalea, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, ageusia o anosmia. La frequenza varia con l'età: mal di gola e problematiche neurologiche (cefalea, mialgia, ageusia o anosmia) sono più frequenti negli adolescenti; nei bambini di età inferiore ai 12 mesi sono invece

---

più tipici difficoltà ad alimentarsi, febbre, invaginazione intestinale, bronchiolite ed episodi di apnea.

Nello specifico bambini e ragazzi possono manifestare:

- Sintomi del tratto respiratorio: soprattutto febbre, brividi e tosse all'inizio della pandemia, mentre con le varianti Delta e Omicron sono diventati predominanti rinorrea e mal di gola.
- Sintomi gastrointestinali: possono essere presenti anche in assenza di sintomi respiratori, con dolore addominale, diarrea e vomito; sono noti anche casi di colestasi acuta, pancreatite ed epatite.
- Sintomi neurologici: cefalea, mialgia, anosmia, ageusia, convulsioni febbrili e non febbrili.
- Manifestazioni cutanee: non ben caratterizzate, includono eruzioni maculo-papulari, orticarioidi e vescicolari; in particolare la presenza di noduli rosso-violacei a livello delle falangi distali è stata descritta principalmente in bambini e giovani adulti.
- Disfunzioni cardiovascolari (aritmie, miocardite, pericardite, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno, embolismo polmonare) e renali (acute kidney injury) sono più sporadiche e perlopiù associate a COVID-19 di grado critico o alla MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children).<sup>(24)</sup>

Per quanto riguarda le forme più severe di COVID-19, nel 5% la malattia presenta gravità moderata, con polmonite, gastroenterite o disidratazione, e nel 2% necessita di cure intensive o di ventilazione meccanica per condizione clinica instabile.<sup>(23)</sup>

Anche per bambini e adolescenti, come avviene per i soggetti adulti, le evidenze finora esistenti dimostrano che le misure di quarantena ed isolamento messe in atto in corso della pandemia da Sars-CoV-2, come la chiusura delle scuole con il passaggio alla didattica a distanza, l'interruzione delle attività sportive e nel complesso la limitazione delle interazioni sociali, hanno generato sofferenza emotiva, depressione, irritabilità, disturbi del sonno, inattenzione, paura e ansia.

<sup>(25)</sup>

Questi effetti sulla salute mentale sono stati già dimostrati in corso di altre pandemie o disastri salute-correlati: ad esempio, uno studio ha evidenziato che circa il 30% dei bambini in isolamento o quarantena durante la pandemia di influenza H1N1 negli Stati Uniti d'America raggiungeva i criteri per la diagnosi per il disordine da stress post-traumatico; inoltre questa diagnosi era applicabile anche al 25% dei genitori, indicando che l'ansia e i disturbi mentali dei genitori possono avere ripercussioni sugli altri membri della famiglia. <sup>(26)</sup>

L'impatto di tali sintomi ha la potenzialità di creare le condizioni per uno stress tossico che, insorgendo in un periodo delicato per lo sviluppo psicofisico come è l'età evolutiva, può essere associato a esiti infausti a breve termine o con manifestazione durante la vita adulta. <sup>(27)</sup>

I principali fattori di stress legati alla pandemia che possono influire sul benessere psicofisico di bambini e ragazzi sono riassunti nell'immagine sottostante. <sup>(28)</sup>

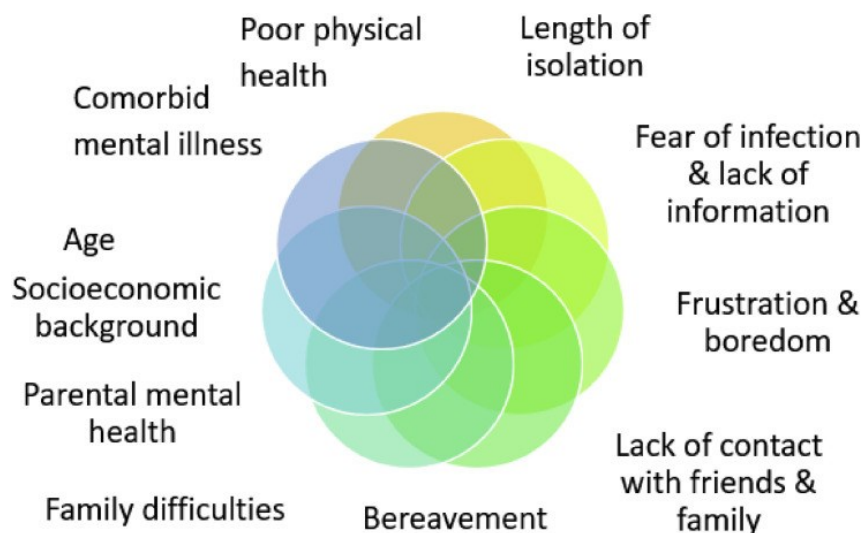


Figura 2 – Fattori di stress che possono condizionare la salute mentale di bambini e adolescenti.

Fonte: Ashikkali L, Carroll W, Johnson C. The indirect impact of COVID-19 on child health. *Paediatrics and Child Health*. 1 dicembre 2020;30(12):430–7



---

## 1.2. Long-Covid

Molti pazienti affetti da COVID-19 guariscono senza sequele, tuttavia nel corso della pandemia da Sars-CoV-2 è stata riscontrata la presenza di effetti a lungo termine in diversi sistemi, come il sistema respiratorio, cardiovascolare e nervoso, oltre a conseguenze sul piano psicologico.

Data la relativa novità di questa condizione, all'epoca dei primi studi riguardanti questa tematica non esisteva una definizione condivisa a livello internazionale, anche se già nel settembre 2020, in risposta alle richieste di alcuni Stati Membri, la WHO aveva introdotto un codice ICD-10 per identificare in modo univoco per tutte le strutture sanitarie la diagnosi delle condizioni che avvengono nel contesto della malattia COVID-19. <sup>(29)</sup>

Tra le prime definizioni rientra quella del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), secondo cui l'espressione Long-COVID Syndrome comprende "ongoing symptomatic COVID-19", cioè sintomi persistenti dopo 4-12 settimane dalla risoluzione dell'infezione acuta, e "post COVID-19 syndrome", che si riferisce a sintomi insorti durante o dopo l'infezione da Sars-CoV-2 e persistenti per più di 12 settimane. <sup>(30)</sup>

Un altro termine coniato inizialmente è l'acronimo PASC (Post-Acute Sequelae of COVID-19), che identifica in particolare gli effetti diretti del virus sulla salute. In una review sistematica pubblicata su Jama Network erano state distinte PASC a breve termine se presenti ad 1 mese dalla diagnosi di COVID-19 o dalla dimissione dall'ospedale, a medio termine se presenti tra 2 e 5 mesi, a lungo termine se presenti oltre i 6 mesi dalla diagnosi di COVID-19 o dalla dimissione dall'ospedale. La mediana dei pazienti con almeno 1 PASC è del 54% a lungo termine (31.0% - 67.0% su 9 studi), con un trend stabile rispetto alle manifestazioni nei mesi precedenti e con considerevole impatto sociale, economico o di salute. <sup>(31)</sup>

Questi dati risultano compatibili con quanto pubblicato su Nature Medicine <sup>(32)</sup>, a cui fa riferimento anche l'Istituto Superiore di Sanità, secondo cui il 61% dei pazienti in follow-up, su un campione di soggetti non ospedalizzati che presentavano una clinica lieve o moderata, manifesta sintomi persistenti a 6

---

mesi dall'iniziale malattia COVID-19, in maniera indipendente dalla severità del quadro iniziale e dalla necessità di ospedalizzazione.

Il 6 ottobre 2021, al fine di superare le controversie generate dalla presenza di molte denominazioni diverse, mediante un consensus di Delphi l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha infine formulato la definizione di "sindrome post COVID-19", anche nota come "Long-Covid", come una condizione che si presenta in soggetti con storia di probabile o confermata infezione da Sars-CoV2 solitamente 3 mesi dopo l'insorgenza dei sintomi da COVID-19, con sintomi che permangono per almeno 2 mesi e che non possono essere spiegati da una diagnosi alternativa. Tali sintomi hanno generalmente un impatto sul funzionamento globale della persona e possono persistere dalla malattia iniziale, presentarsi come nuovo esordio in seguito ad un'iniziale guarigione dalla malattia acuta, fluttuare o recidivare nel tempo.<sup>(33)</sup> Diversi studi <sup>(34,35)</sup> evidenziano come la presenza di questi sintomi impatti negativamente e in modo continuativo sulla qualità di vita dei pazienti a distanza di più di 12 settimane dall'infezione.

Per quanto la sindrome post-COVID-19 possa interessare tutti i soggetti infetti da Sars-CoV-2, uno studio del King's College di Londra, basato su un campione di 4 milioni di persone positive ai test diagnostici e con malattia da COVID-19, rileva che il più significativo fattore di rischio per sintomi persistenti è l'età avanzata, seguito dal numero di sintomi nella fase acuta dell'infezione, da un elevato indice di massa corporea e dal sesso femminile (nonostante gli uomini abbiano maggior probabilità di andare incontro ad exitus durante la malattia acuta); anche i soggetti affetti da asma risultano avere un rischio maggiore. Tra gli individui over-70 i sintomi maggiormente predittivi sono anosmia, raucedine, febbre ad insorgenza precoce e comorbidità soprattutto cardio-polmonari. <sup>(30)</sup>

Sono state proposte diverse ipotesi patogenetiche alla base del Long-Covid, tra cui la presenza di un danno tissutale diretto con conseguenze a lungo termine (es.: fibrosi secondaria alla presenza del virus nei tessuti positivi per il recettore di ACE2, come polmone, cuore e neuroni e cellule gliali a livello del SNC <sup>(36)</sup>) e una risposta infiammatoria patologica da parte dell'organismo a causa della

---

persistenza del virus, di una dis-regolazione immunitaria e per fenomeni di autoimmunità slatentizzati dall'infezione stessa. <sup>(37,38)</sup>

Non è inoltre da escludere il ruolo potenzialmente predominante di aspetti psicologici e neuropsichiatrici come lo stress post-traumatico: infatti la sintomatologia fisica e psicologica della sindrome post-COVID-19 è paragonabile ad altre sindromi post-traumatiche, come la sindrome della Guerra del Golfo. <sup>(39)</sup>

Nonostante le basi fisiopatologiche non siano ancora state del tutto chiarite, gli effetti sistemici conseguenti all'infezione da Sars-Cov-2 sono stati ampiamente documentati. Le principali manifestazioni possono essere categorizzate in sintomi costituzionali, sintomi organo-specifici e deterioramento della mobilità funzionale.

I sintomi costituzionali includono astenia, dolori articolari, mialgia, calo ponderale, febbre persistente e altri sintomi simil-influenzali <sup>(31)</sup>; frequenti sono anche ridotta tolleranza allo sforzo e il malessere post-sforzo (PEM, post-exertional malaise), definito come il peggioramento dei sintomi 12-48 ore dopo uno sforzo fisico, cognitivo, mentale, sociale o emotivo, con persistenza anche per giorni o settimane. <sup>(40)</sup>

Per quanto riguarda i sintomi organo-specifici, si riconoscono sintomi cardio-respiratori, soprattutto con dolore toracico e cardiopalmo, tachicardia posturale ortostatica (POTS), dispnea e tosse persistenti; il coinvolgimento di questi sistemi può anche essere evidenziato mediante imaging radiologico come persistenza di pattern restrittivo alla spirometria, anormalità di diffusione polmonare o opacità a ground-glass per fibrosi interstiziale. Sono invece più sporadici i sintomi gastrointestinali (dolore addominale, riduzione dell'appetito, diarrea e vomito) e dermatologici (rash cutanei, perdita di capelli). <sup>(31,38)</sup> Una recente metanalisi ha documentato anche casi di esordio di diabete mellito di tipo I fino al 14,4% dei pazienti, probabilmente mediato dalla presenza di recettori di ACE2 a livello delle isole pancreatiche. <sup>(30)</sup>

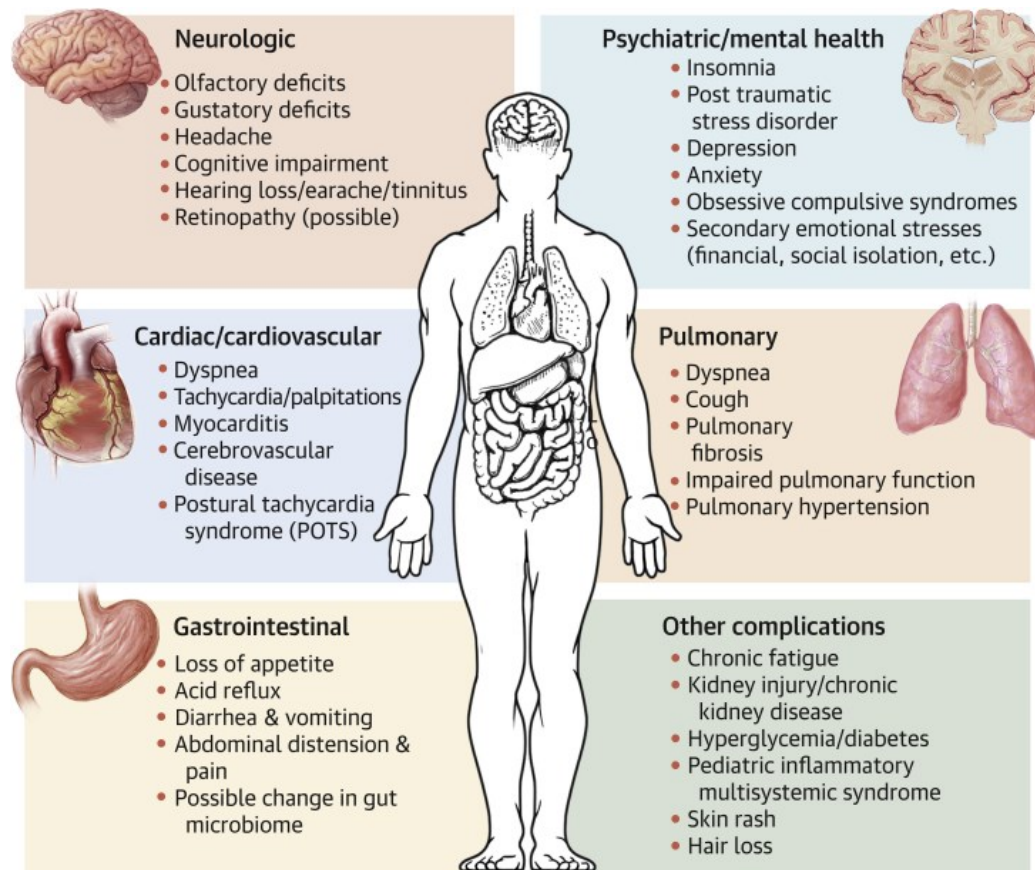


Figura 3 – Manifestazioni multiorgano di PASC (Post-Acute Sequelae of COVID-19) rappresentate per sistemi corporei. POTS=postural tachycardia syndrome. Fonte: Jiang DH, Roy DJ, Gu BJ, Hassett LC, McCoy RG. Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A State-of-the-Art Review. *JACC: Basic to Translational Science*. 1 settembre 2021;6(9):796–811.

Uno studio osservazionale, condotto su una popolazione giovane (età media di 44 anni) e con bassa prevalenza di condizioni di rischio preesistenti, ha verificato la persistenza di sintomi 4 mesi dopo la guarigione dal COVID-19, in particolare con almeno 4 sintomi nel 99% e con 10 o più sintomi nel 42% del campione; i più frequentemente riportati sono astenia (98%), mialgie (88%), dispnea (87%) e cefalea (83%), ma erano comuni anche manifestazioni cardiopolmonari (92%) e gastrointestinali (73%) nel complesso. Attraverso esami ematochimici e valutazione con risonanza magnetica è stata osservata l'alterazione di almeno un singolo organo nel 66% dei pazienti e multiorgano nel 25%, nello specifico con evidenza di danno moderato a livello di:

- Polmoni nel 33%;
- Cuore nel 32% (disfunzione sistolica nel 23%, miocardite nell'11%);

- 
- Pancreas nel 17%;
  - Reni nel 12%;
  - Fegato nel 10%;
  - Milza nel 6% (come splenomegalia). <sup>(41)</sup>

Oltre a quanto sopra descritto, risultano essere molto importanti le conseguenze neurologiche, cognitive e psichiatriche: anosmia e ageusia-disgeusia, considerati sintomi caratteristici dell'infezione attiva da Sars-CoV-2, possono persistere a lungo per effetto del virus sui nervi cranici per cross-reattività con il recettore di ACE2; sono riportati anche casi di riduzione dell'udito, tinnito e retinopatia. <sup>(31,40,42)</sup>

La cefalea, probabilmente causata dall'ipersensibilizzazione del sistema trigemino-vascolare per invasione diretta del virus o per cascata infiammatoria, è un sintomo riferito molto frequentemente (dal 17% al 91% in diversi studi), con caratteristiche di emicrania severa fino al 25% dei casi. Più raramente sono riportati parestesie e capogiri.

Una complicanza che sembra essere particolarmente caratteristica della sindrome post-COVID-19 è l'impairment cognitivo, spesso menzionato come "nebbia mentale" e contraddistinto da problemi di memoria e difficoltà di concentrazione, linguaggio recettivo e funzioni esecutive. <sup>(31,40,42)</sup>

In particolare, secondo uno studio <sup>(43)</sup> svolto su una coorte internazionale con follow-up a 7 mesi l'85,1% dei partecipanti ha manifestato deficit cognitivi come calo dell'attenzione, riduzione delle funzioni esecutive, difficoltà di problem solving e nel prendere decisioni; quasi il 73% ha avvertito disturbi della memoria sia a breve che a lungo termine. La probabilità di riferire questi sintomi risulta aumentata nei primi 3 mesi per poi mantenersi stabile durante il follow-up. L'impatto di tali sintomi è tale per cui l'86,2% dei soggetti lavoratori ha dichiarato di sentirsi lievemente o severamente inabile a lavorare e in oltre il 60% sono state riferite difficoltà nel dialogare con altre persone o esprimere i propri pensieri.

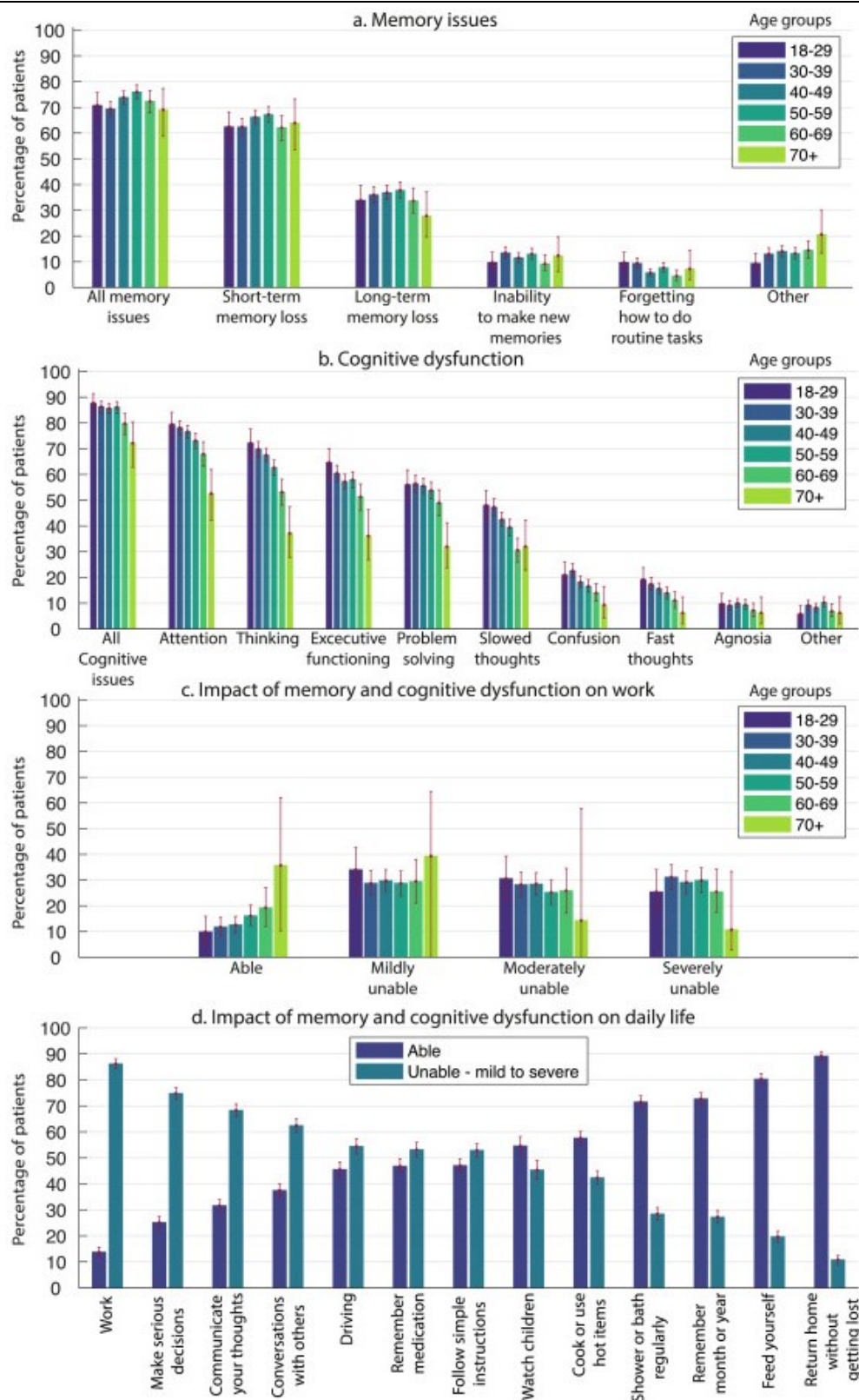


Figura 4 – Deficit cognitivi e di memoria. a) Percentuale dei partecipanti in 6 fasce d'età con diversi tipi di deficit di memoria. b) Come (a) per i deficit cognitivi. c) Impatto dei deficit cognitivi e di memoria sul lavoro nelle diverse fasce d'età. d) Impatto complessivo dei deficit cognitivi e di memoria sulla vita quotidiana. Fonte: Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *eClinicalMedicine* [Internet]. 1 agosto 2021

Oltre il 78% dei pazienti ha riportato disturbi del sonno, di cui sono particolarmente rilevanti le casistiche di insonnia, sudorazioni notturne, risvegli per sensazione di apnea e restless legs.

Table 5 Prevalence of sleep issues before and during illness.

Sleep Symptom	Experienced During Illness (of all participants)	Had Symptom Before Illness (of those who experienced the symptom)
Insomnia	60% (67.1 to 70.1%)	21%
Night Sweats	41% (39.2 to 42.4%)	16%
Awakened Feeling Unable to Breathe	36% (34.5 to 37.6%)	N/A
Restless Legs	18% (16.6 to 19%)	14%
Sleep Apnea	10% (9.5 to 12.8%)	34%
Vivid Dreams	33% (31.5 to 34.5%)	23%
Nightmares	26% (24.3 to 27.1%)	20%
Lucid dreams	15% (14.2 to 16.6%)	34%

*Tabella I – Prevalenza dei disturbi di sonno prima e durante la malattia.*

*Fonte: Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. eClinicalMedicine [Internet]. 1 agosto 2021*

Per quanto riguarda altri disturbi neuropsichiatrici, da un'analisi condotta su 144 pazienti emerge un'associazione del COVID-19 con ansia (35%) e depressione (28%) <sup>(44)</sup>; diversi studi riportano che l'incidenza di ansia (7%-46%), stress post-traumatico (6%-43%) e depressione (3%-20%) possa essere anche maggiore e significativamente più elevata rispetto alla popolazione di controllo senza COVID-19, con o senza una diagnosi di influenza o di altre infezioni del tratto respiratorio. <sup>(45-47)</sup>

Attualmente non esistono terapie specifiche in grado di agire alla base della sindrome post-COVID-19; l'unica azione percorribile è la prevenzione mediante la vaccinazione, la cui efficacia nella riduzione del rischio di sviluppare la sintomatologia del Long-COVID è provata da numerosi studi.

Tra questi, uno studio caso-controllo pubblicato su Lancet ha dimostrato che i soggetti vaccinati, oltre ad avere maggior probabilità di avere un'infezione asintomatica o paucisintomatica e un ridotto rischio di ospedalizzazione per

---

COVID-19, meno frequentemente sviluppavano sintomi persistenti oltre i 28 giorni. <sup>(48)</sup>

Un altro recente studio multicentrico ha in aggiunta osservato che il numero di dosi vaccinali correla inversamente con la prevalenza di Long-COVID, che infatti si riscontrava nel 41,8% (37,0%-46,7% con IC 95%) dei pazienti non vaccinati, nel 30,0% (6,7%-65,2% con IC 95%) dei vaccinati con 1 dose, nel 17,4% (7,8%-31,4% con IC 95%) dei vaccinati con 2 dosi e nel 16,0% (11,8%-21,0% con IC 95%) degli individui con ciclo vaccinale completo e dose booster (3 dosi complessive). <sup>(49)</sup>

### **1.3. Long-Covid in età evolutiva**

Anche in conseguenza della diversa epidemiologia dell'infezione, al giorno d'oggi ci sono pochi studi riguardanti i soggetti in età evolutiva, infatti le pubblicazioni orientate allo studio del Sars-CoV-2 sono state condotte in gran parte sulla sola popolazione adulta. Dalle evidenze attuali comunque emerge che l'evoluzione della patologia COVID-19 nei bambini, anche nei casi asintomatici o paucisintomatici, può implicare lo sviluppo di due condizioni che devono essere differenziate in quanto richiedono una diversa gestione: la MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) e la sindrome post-COVID-19.

La MIS-C è una patologia rara, caratterizzata da marcata attivazione della risposta immunitaria secondaria a molti potenziali meccanismi di immunopatogenesi, che si presenta in meno di 0,1% dei casi pediatrici di COVID-19 generalmente da 2 a 6 settimane dopo l'infezione acuta con:

- febbre persistente;
- sintomi gastrointestinali come dolore addominale, vomito, diarrea;
- rash cutaneo e coinvolgimento delle mucose (es.: lingua a fragola);
- congiuntivite;
- ipotensione;
- compromissione cardio-respiratoria con danno miocardico, aritmie e dispnea;
- sintomi neuro-cognitivi come cefalea, confusione, letargia e irritabilità.

<sup>(50,51)</sup>



---

Il decorso può essere severo e richiedere cure intensive per insorgenza di shock, disfunzione ventricolare sinistra, danno renale acuto e insufficienza respiratoria. Malgrado ciò la prognosi sembra essere positiva con completa restitutio ad integrum, tuttavia è necessario seguire dei protocolli di follow-up per indagare le possibili complicanze cardiovascolari a lungo termine. <sup>(52)</sup>

Per quanto concerne la sindrome post-COVID-19, come già accennato per definizione della WHO, applicabile anche alla popolazione pediatrica secondo un consensus del 2022 della Società Italiana di Pediatria <sup>(51)</sup>, la sintomatologia deve essere presente almeno 3 mesi dopo l'infezione da Sars-CoV-2.

I primi riferimenti a questa entità nei bambini derivano da un report svedese che ha descritto 5 ragazzi con un'età media di 12 anni che presentavano sintomi persistenti a 6-8 mesi dopo l'infezione da Sars-CoV-2 (con malattia lieve che non aveva necessitato di ospedalizzazione), talmente debilitanti da impedire il ritorno a scuola a tempo pieno <sup>(53)</sup>; da un successivo studio preliminare italiano condotto tra marzo a novembre 2020 emerge che il 51,5% dei bambini presenta almeno un sintomo a 120 giorni o più dalla diagnosi (30,9% con 1 o 2 sintomi, 20,6% con 3 o più sintomi), rappresentando una causa di distress nel 42,6% dei pazienti. <sup>(54)</sup>

La prevalenza della sindrome post-COVID-19 pediatrica è comunque non molto chiara e pare sia compresa tra 1% e 51,5%, con frequenze più alte riportate da coorti più ristrette; questo ampio intervallo è dovuto a limiti metodologici e all'eterogeneità delle pubblicazioni per dimensione dei campioni, criteri di inclusione ed esclusione (come pazienti con infezione da Sars-CoV-2 non confermata con dati di laboratorio), durata del follow-up e tipo di valutazione delle manifestazioni a lungo termine (solo con questionari o con parametri obiettivi e clinici). <sup>(51)</sup>

A differenza degli adulti, gli studi al momento indicano che la presenza di sintomi persistenti possa essere associata alla severità e al numero dei sintomi durante l'infezione iniziale, il numero di organi e sistemi coinvolti dalla malattia, l'assenza di vaccinazione contro il Sars-CoV-2 e un indice di massa corporea superiore all'85° percentile per età e sesso. <sup>(24)</sup> Si è notato inoltre un maggior rischio negli adolescenti <sup>(55,56)</sup>; anche la comorbidità con affezioni allergiche rappresenta un

---

fattore di rischio, con un OD di 1,67 (1,04–2,67 con IC 95%) di sviluppare la sindrome post-COVID-19 rispetto ai soggetti senza tali patologie. <sup>(55)</sup>

I sintomi più tipici comprendono astenia, cefalea, disturbi del sonno, dolori muscolari e articolari, cardiopalmo, problemi respiratori, anosmia e ageusia. In particolare, un'analisi del CDC americano, condotto nel periodo tra marzo 2020 e gennaio 2021 su oltre 750.000 soggetti di età inferiore ai 18 anni con positività al COVID-19, ha identificato alcuni sintomi e condizioni particolarmente frequenti che sono invece usualmente più blandi o rari nella popolazione di controllo:

- Tromboembolia polmonare;
- Miocardite e cardiomiopatia;
- Eventi tromboembolici venosi;
- Insufficienza renale acuta (o non specificata);
- Diabete mellito di tipo I;
- Disordini emorragici o della coagulazione;
- Disturbi dell'olfatto e del gusto;
- Diabete mellito di tipo II;
- Disturbi del ritmo cardiaco.

L'incidenza di tali sintomi differisce nei diversi gruppi d'età. Nella fascia 2-4 anni sono stati riscontrati HR più alti per miocarditi e cardiomiopatie (aHR = 2,39), insufficienza renale acuta o non specificata (1,52), disordini emorragici o della coagulazione (1,47); in questo gruppo inoltre vi è la più elevata incidenza di diagnosi di asma (1,12) e di segni e sintomi respiratori (1,07) dopo il COVID-19.

Nella fascia 5-11 anni gli HR più significativi sono quelli relativi a miocarditi e cardiomiopatie (aHR = 2,84), eventi tromboembolici venosi (2,69) e insufficienza renale acuta o non specificata (1,38); nel gruppo 12-17 anni invece sono più rilevanti quelli per embolia polmonare acuta (2,03), miocarditi e cardiomiopatie (1,66) ed eventi tromboembolici venosi (1,52). <sup>(57)</sup>

Queste evidenze sono state successivamente confermate da un ulteriore studio che in modo retrospettivo ha indagato il ricorso alle strutture sanitarie a 6 mesi dall'infezione da Sars-CoV-2: nella popolazione di età inferiore ai 18 anni i

---

principali motivi di accesso sono embolia polmonare o trombosi venosa profonda, aritmie, dispnea e disturbi otorinolaringoiatrici come anosmia e ageusia. <sup>(58)</sup>

Di seguito saranno analizzati più nel dettaglio i principali segni e sintomi della sindrome post-COVID-19 e la loro possibile patogenesi.

### **1.3.1. Sequele sistemiche**

Tra i sintomi sistemici dovuti al Long-Covid emergono come preponderanti febbre persistente (2–40%), mialgia e artralgia (1-61%), perdita di appetito e calo ponderale (2–50%)<sup>(59)</sup> anche superiore al 5% del peso corporeo. <sup>(60)</sup>

Il sintomo di gran lunga più riportato nelle diverse casistiche è l'astenia a lungo termine, con una frequenza variabile che può arrivare all'87% dei pazienti. <sup>(59)</sup>

Uno studio italiano, su una coorte di 510 pazienti di età compresa tra 1-18 anni e sintomi persistenti per 8,2 mesi di media dalla malattia acuta da COVID-19, ha rilevato che il 30,2% dei bambini praticava attività fisica occasionale avvertendo tuttavia in seguito un peggioramento dei sintomi, mentre il 21,2% non era in grado di ritornare ai livelli di attività fisica pre-COVID-19. <sup>(61)</sup>

L'ipotesi patogenetica più probabile per l'astenia, come illustrato nella figura, vede l'interazione di meccanismi centrali, periferici e psicologici: a livello del sistema nervoso centrale l'infezione da Sars-CoV-2 per via ematogena o neuronale retrograda può coinvolgere anche la barriera ematoencefalica, determinando l'instaurarsi di una neuro-infiammazione cronica; a questo quadro potrebbe aggiungersi un effetto dato dalla "tempesta di citochine" pro-infiammatorie a livello sistemico, anche se attualmente è molto più spesso descritto nel contesto della MIS-C.

A livello periferico è stata proposta la possibilità di un danno neuromuscolare, potenzialmente a carico del sarcolemma; fattori eziologici su base psicologica, nonostante siano molto probabili, non sono ancora stati ben determinati. <sup>(59)</sup>

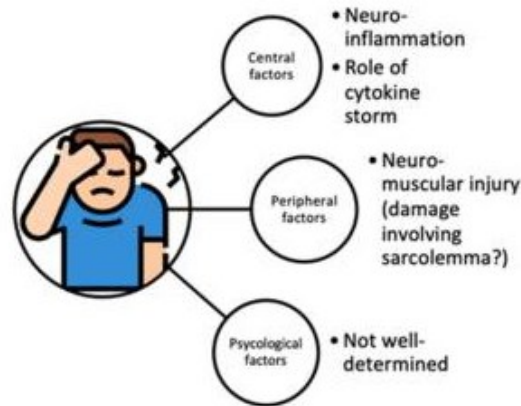


Figura 5 – Ipotesi di meccanismi di danno alla base dell’astenia da Long-Covid.

Fonte: Fainardi V, Meoli A, Chiopris G, Motta M, Skenderaj K, Grandinetti R, et al. Long COVID in Children and Adolescents. *Life*. febbraio 2022;12(2):285.

### 1.3.2. Sequele cardio-polmonari

La dispnea è il sintomo respiratorio più frequente, con una prevalenza del 40-50%, associata in modo più significativo con un’età superiore a 11 anni. <sup>(59,60)</sup> Altri comuni sintomi polmonari o delle prime vie respiratorie sono tosse (1–30%), mal di gola (4–70%) e rinorrea (1–12%). <sup>(59)</sup>

Riguardo all’apparato cardiovascolare, tralasciando le complicanze più gravi ma rare menzionate in precedenza (eventi tromboembolici, miocarditi, cardiomiopatie), le manifestazioni più tipiche sono dolore toracico (1–31%) <sup>(59)</sup>, cardiopalmo (4–18%) <sup>(59)</sup> e sintomi vasomotori (14,4%) <sup>(60)</sup>.

Le sequele cardio-polmonari possono essere evidenziate anche oggettivamente con test funzionali: uno studio longitudinale su 90 soggetti di età inferiore ai 18 anni con sintomi compatibili con la sindrome post-COVID-19, valutati in modo multidisciplinare presso una clinica specifica per il Long-Covid tra novembre 2020 e aprile 2021, ha rilevato un pattern ostruttivo alla spirometria nel 45% dei pazienti sottoposti a prove di funzionalità respiratoria; per tutti i 51 pazienti che hanno effettuato la prova da sforzo cardiaco la frequenza massima raggiunta è risultata inferiore alla media età-specifica, e in particolare per il 66,7% di questi il valore era più basso del limite inferiore di norma, indicando l’insorgenza di una possibile incompetenza cronotropa. <sup>(60)</sup>

Per quanto riguarda la patogenesi, negli alveoli polmonari, dopo un iniziale danno della membrana alveolo-capillare causato dall'invasione del virus mediante i recettori di ACE2, si instaura una condizione di infiammazione cronica con produzione e liberazione in circolo e nel tessuto polmonare circostante di citochine pro-infiammatorie e ROS (Reactive Oxygen Species); ciò induce l'attivazione del sistema del complemento e l'interazione di piastrine e leucociti con conseguenti potenziamento dello stato infiammatorio e alterazione della coagulazione. Lo stato pro-coagulativo aumenta il rischio di microtrombosi specialmente nei capillari alveolari, con comparsa di ipossiemia, ipossia tissutale e dispnea. <sup>(59)</sup> Questi meccanismi sono stati evidenziati in particolare nel caso di una ragazza di 14 anni con sintomi persistenti per 7 mesi dopo un'iniziale infezione da Sars-CoV-2 paucisintomatica: dalle analisi di laboratorio è emersa la presenza di uno stato infiammatorio, mentre le indagini di imaging e di funzionalità polmonare hanno rilevato difetti di perfusione imputabili a danni endoteliali e microvascolari. <sup>(62)</sup>

In una ridotta percentuale di pazienti si assiste anche allo sviluppo di uno stato pro-fibrotico derivato dall'attivazione dei fibroblasti polmonari in seguito al danno acuto, con deposizione di collagene e fibronectina che giustifica le alterazioni fibrotiche a lungo termine. <sup>(59)</sup>

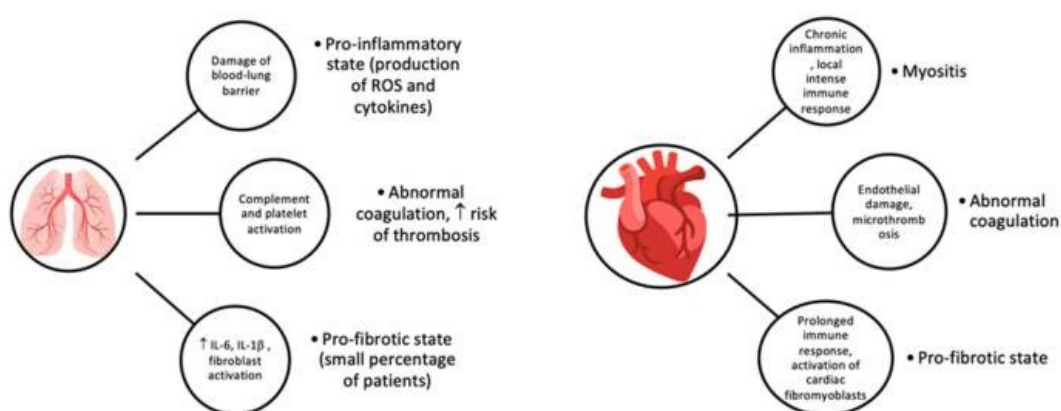


Figura 6 – Ipotesi di meccanismi di danno da Long-Covid a livello polmonare e cardiovascolare.

Fonte: Fainardi V, Meoli A, Chiopris G, Motta M, Skenderaj K, Grandinetti R, et al. Long COVID in Children and Adolescents. *Life*. febbraio 2022;12(2):285.

---

Simili meccanismi possono essere responsabili degli effetti a livello cardiovascolare: l'infiammazione cronica dei cardiomiociti può portare a miosite e conseguente necrosi, il danno endoteliale unitamente agli eventi microtrombotici rendono conto dei disordini coagulativi. A questo si aggiunge una prolungata risposta immune, con attivazione e aumento dei miofibroblasti cardiaci e alterazioni fibrotiche del tessuto. <sup>(59)</sup>

Altri sintomi invece, come il cardiopalmo e la tachicardia posturale ortostatica, sono da ricondurre a disfunzioni del sistema nervoso autonomo afferente, in questo caso determinate da danno diretto del virus, risposta pro-infiammatoria del sistema nervoso e fenomeni di autoimmunità. <sup>(63)</sup>

### **1.3.3. Altre sequele**

Anche il tratto gastrointestinale può essere interessato dalla sindrome post-COVID-19: i principali sintomi riportati sono:

- Epigastralgia (5-70%);
- Dolore addominale (1-76%);
- Diarrea (2-24%);
- Vomito (2-24%).

Questo apparato è infatti un bersaglio frequente dell'infezione da Sars-CoV-2 a causa della diffusa espressione dei recettori di ACE2 a livello della mucosa del tubo digerente e anche di altri organi (pancreas, fegato e milza) come esplicitato nella figura a pagina seguente.

La possibile patogenesi della persistenza della sintomatologia comprende, oltre al danno diretto dato dall'invasione virale, danno tissutale con desquamazione degli enterociti, edema e distensione del piccolo intestino, dis-regolazione immune con infiltrazione linfocitaria, microtrombosi e necrosi. <sup>(59)</sup>

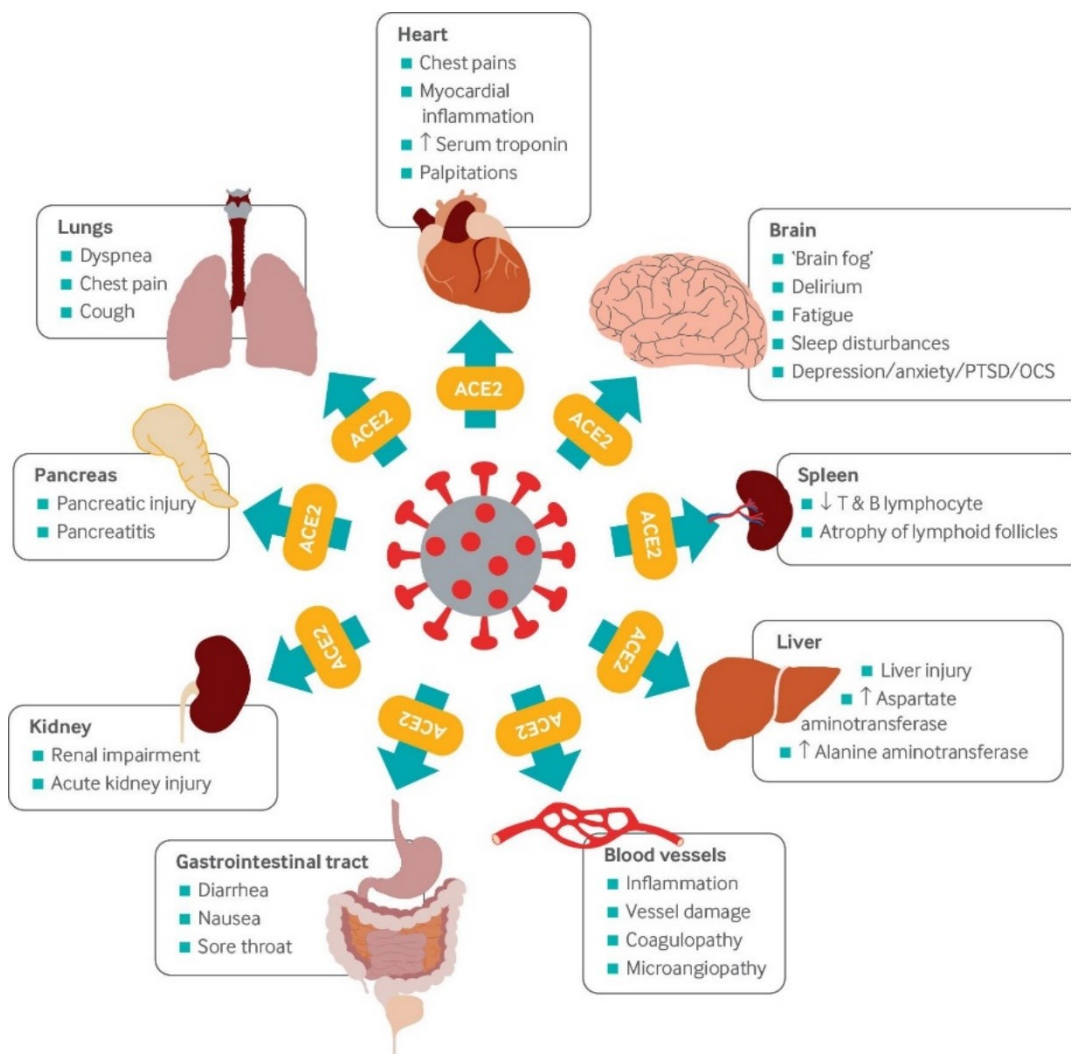


Figura 7 – Complicanze multi-organo caratteristiche del Long-Covid.

Fonte: Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 26 luglio 2021;374:n1648.

### 1.3.4. Sequele neurologiche, neuropsicologiche e psichiatriche

I sintomi neurologici e neuropsichiatrici nel complesso sono in assoluto i più frequentemente riferiti dai pazienti con sindrome post-COVID-19.

Il primo case report di Ludvigsson et al. <sup>(53)</sup> illustra che a 8 mesi dall'infezione 4 pazienti su 5 lamentavano cefalea, difficoltà di concentrazione e capogiri, 3 bambini riportavano deficit di memoria e depressione, in 2 casi erano riferiti iperestesia e disturbi del sonno. Inoltre 2 dei 5 pazienti avevano in programma dei colloqui psicologici e 1 aveva intrapreso una terapia con antidepressivi.

---

In un successivo studio, su 510 pazienti con sintomi persistenti per 8,2 mesi in media dalla fase acuta di COVID-19, è stata dimostrata una prevalenza significativa di sintomi neuropsichiatrici: in particolare il 10,6% presentava un disturbo, l'8,8% due disturbi e il 54,7% almeno tre disturbi nella sfera della salute mentale; solo il 28,7% dei bambini senza comorbidità pre-COVID non aveva riscontrato affezioni cognitive o di salute mentale in seguito all'infezione da Sars-CoV-2.

Nel 25,3% dei casi tali sintomi erano riferiti come persistenti, nel 49,4% i sintomi erano recidivati dopo un'apparente guarigione dalla malattia acuta e nel 19% i sintomi erano insorti dopo un lungo periodo di benessere.

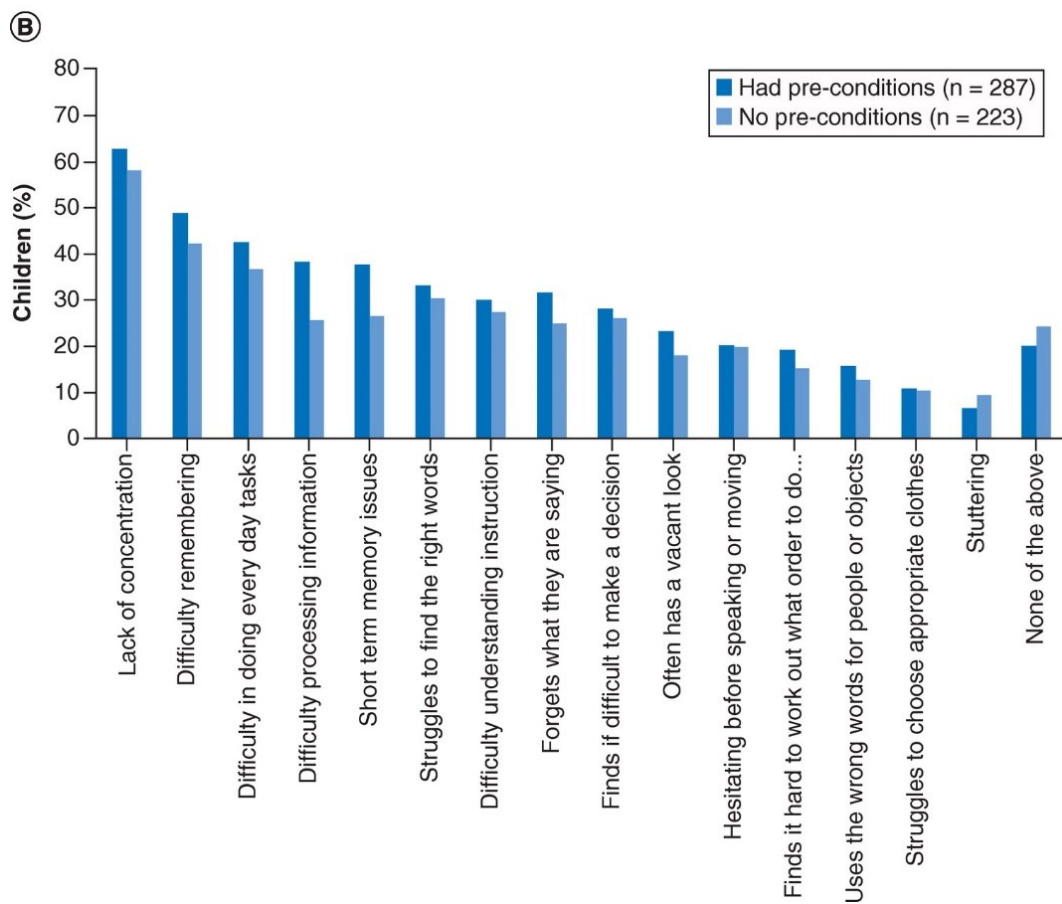
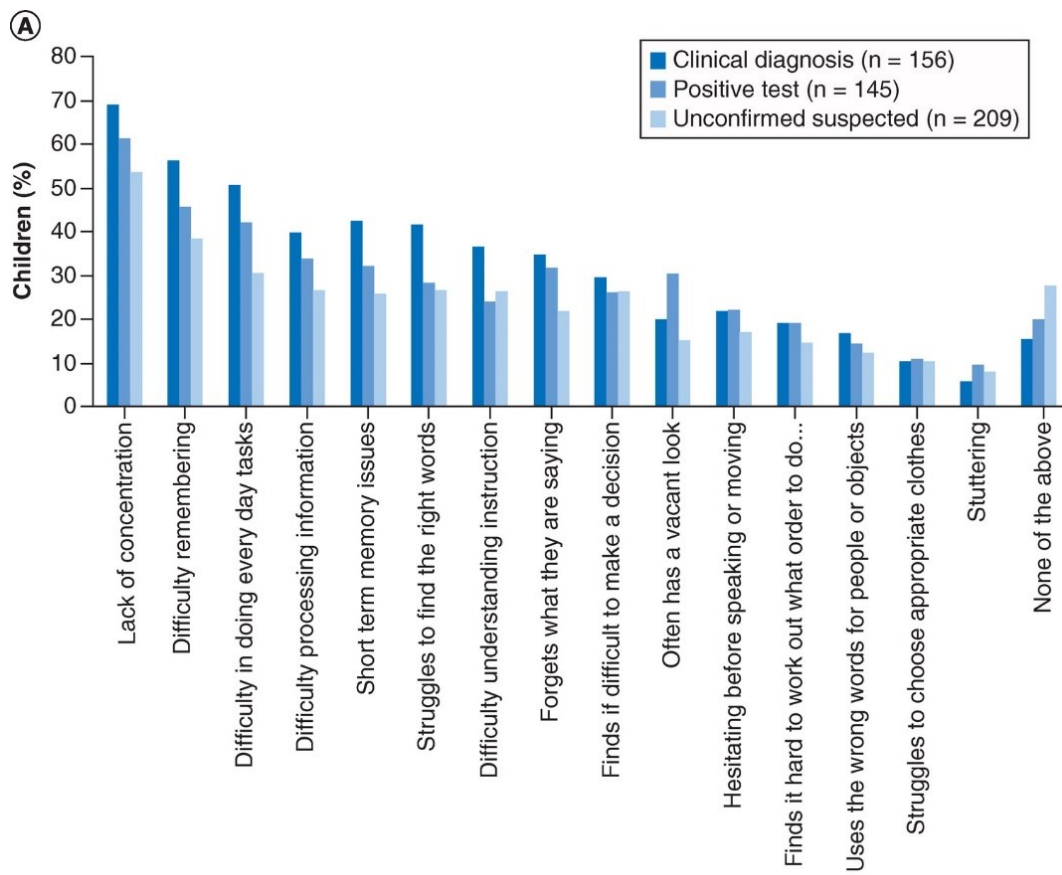
Le principali manifestazioni individuate sono cefalea (78.6%), ridotta concentrazione (60.6%), irritabilità inspiegata (51.4%), vertigini (48%), difficoltà nel richiamare informazioni (45.9%), difficoltà nelle attività quotidiane (40%), difficoltà nel processare informazioni (32.7%) e deficit della memoria a breve termine (32.7%). Oltre a ciò, la maggior parte dei genitori dei pazienti ha riportato modifiche nei livelli di energia (83.3%), nell'umore (58.8%), sonno (56.3%) e appetito (49.6%). <sup>(61)</sup>

Un'indagine di Brackel et al. ha poi indentificato 89 bambini di età compresa tra 2 e 18 anni con vari disturbi attribuibili al Long-Covid: di questi molti hanno descritto deficit cognitivi come difficoltà di concentrazione (45%), cefalea (38%), perdita di memoria (13%) e "nebbia mentale" (2%). Inoltre nel 48% e 36% dei casi questi sintomi determinavano rispettivamente moderate o severe limitazioni nelle attività quotidiane e nella frequenza scolastica, e il 16% del campione era seguito da uno psicologo. <sup>(64)</sup>

*Figura 8 (pagina seguente) – Problemi cognitivi e di salute mentale conseguenti al COVID-19, in base a (a) modalità di conferma dell'avvenuta infezione e (b) sussistenza di condizioni preesistenti.*

*Fonte: Buonsenso D, Pujol FE, Munblit D, Pata D, McFarland S, Simpson FK. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. Future Microbiology. maggio 2022;17(8):577–88.*





Attualmente si ipotizza che la varietà degli effetti neurologici e neuropsichiatrici possa avere una patogenesi multifattoriale: una disfunzione della barriera ematoencefalica dovuta all'infezione può consentire l'infiltrazione del parenchima cerebrale da parte di leucociti e citochine, inoltre la neuro-infiammazione cronica secondaria all'attivazione della microglia potrebbe essere alla base delle disfunzioni autonome per coinvolgimento del tronco encefalico, oltre ad essere causa di neurodegenerazione. A questi meccanismi si aggiunge un aumentato rischio di eventi trombotici per alterazioni della coagulazione e attivazione delle cellule gliali, con danno neuronale cronico, secondaria al mantenimento di una risposta immune a lungo termine. <sup>(59)</sup> L'attivazione di cellule gliali è stata inoltre correlata alla sintomatologia ansiosa nei pazienti con sindrome post-COVID-19. <sup>(65,66)</sup>

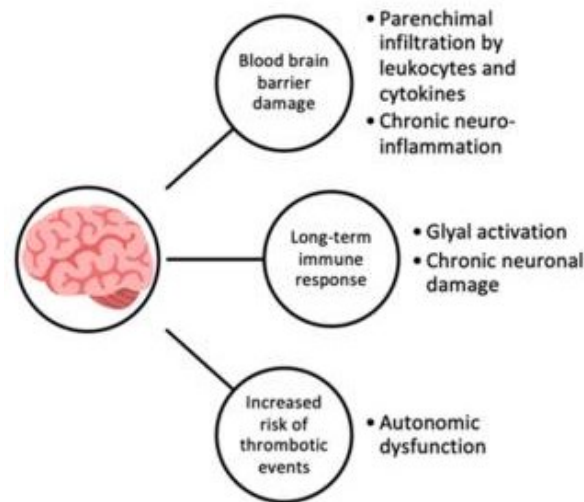


Figura 9 – Ipotesi di meccanismi di danno da Long-Covid a livello neurologico e neuropsicologico.

Fonte: Fainardi V, Meoli A, Chiopris G, Motta M, Skenderaj K, Grandinetti R, et al. Long COVID in Children and Adolescents. *Life*. febbraio 2022;12(2):285.

Alterazioni strutturali a livello cerebrale sono state evidenziate anche mediante confronto tra imaging baseline e in follow-up, in media 141 giorni dopo l'infezione: rispetto ai controlli, nei pazienti con ridotta performance a test cognitivi in seguito a COVID-19 sono state riscontrate maggiori riduzioni delle connessioni funzionali e della struttura, identificate come spessore della sostanza grigia a livello orbitofrontale e della corteccia para-ippocampale e come dimensione cerebrale globale. <sup>(67)</sup>

---

È stata suggerita anche un'associazione tra l'infezione virale stessa, per effetti neurotropici diretti o mediati da una spiccata risposta immune e infiammatoria, e l'insorgenza di sintomi psichiatrici: il livello di citochine pro-infiammatorie circolanti e l'espressione dell'enzima indoleamina 2,3-diossigenasi (IDO), che degrada il triptofano e quindi limita la sintesi della serotonina, sono correlati ad alterazioni del signaling serotoninergico cerebrale e allo sviluppo di sintomi depressivi. <sup>(68)</sup>

Per quanto riguarda l'aspetto neuropsicologico e neuropsichiatrico comunque le evidenze sono ancora poco chiare, in quanto si suppone che gran parte delle manifestazioni possano essere una conseguenza dell'isolamento sociale piuttosto che di effetti diretti del Sars-CoV-2. A favore di questa ipotesi depone uno studio condotto su un gruppo di ragazzi di 11-17 anni, con un totale di 3065 casi confermati per infezione da SARS-CoV-2 e 3793 controlli con test negativo per SARS-CoV-2: a distanza di 3 mesi i sintomi più riportati erano attinenti a salute mentale, benessere e qualità della vita, tuttavia avevano uguale frequenza tra i soggetti con COVID-19 e i controlli. <sup>(69)</sup>

Le stesse conclusioni emergono dallo studio di Blankenburg et al. su 1560 studenti con età media di 15 anni, di cui l'88% sieronegativi e il 12% sieropositivi, a 3 mesi dall'infezione da Sars-CoV-2: ogni sintomo neurocognitivo e dell'umore indagato è stato documentato in circa il 35% degli studenti senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi. I più comuni risultano essere infelicità (98.7%), tensione (86.4%), apatia (80.7%) e difficoltà di concentrazione (79.3%). <sup>(70)</sup>

La quarantena ha avuto un impatto anche sul ritmo sonno-veglia e sulle abitudini del sonno; uno studio italiano su più di 4000 bambini e adolescenti ha individuato per tutti i gruppi di età uno spostamento in avanti dell'orario in cui si coricavano e si risvegliavano, con un lieve ma significativo aumento delle ore di sonno nelle fasce 4-5, 6-12 e 13-18 anni.

Il cambiamento delle abitudini del sonno è stato accompagnato da un aumento della latenza di addormentamento: la percentuale di soggetti che impiega più di 30 minuti per addormentarsi è risultata quasi raddoppiata rispetto all'epoca pre-

COVID-19. Mentre ciò non sembra aver avuto ripercussioni sul gruppo degli adolescenti, probabilmente perché le modifiche introdotte hanno reso il loro ritmo sonno-veglia più rispettoso del fisiologico bisogno di sonno, nelle altre fasce di età è stata osservata un'aumentata prevalenza di disordini del sonno, in particolare difficoltà e ansia al momento di addormentarsi, risvegli notturni, incubi, terrori notturni, sonnolenza diurna. <sup>(71)</sup>

		1–3 years	4–5 years	6–12 years	13–18 years	Total
Difficulties falling asleep	before	<b>212 (16.8%)</b>	<b>119 (13.3%)</b>	<b>214 (11.6%)</b>	<b>38 (12.3%)</b>	<b>583 (13.5%)</b>
	during	<b>373 (29.5%)</b>	<b>231 (25.9%)</b>	<b>489 (26.5%)</b>	<b>68 (21.9%)</b>	<b>1161 (26.9%)</b>
Anxiety at bedtime	before	<b>59 (4.7%)</b>	<b>66 (7.4%)</b>	<b>129 (7.0%)</b>	6 (1.9%)	<b>260 (6.0%)</b>
	during	<b>161 (12.7%)</b>	<b>171 (19.1%)</b>	<b>280 (15.2%)</b>	15 (4.8%)	<b>627 (14.5%)</b>
Hypnic jerks	before	<b>57 (4.5%)</b>	43 (4.8%)	92 (5.0%)	14 (4.5%)	<b>206 (4.8%)</b>
	during	<b>116 (9.2%)</b>	69 (7.7%)	105 (5.7%)	17 (5.5%)	<b>307 (7.1%)</b>
Rhythmic movement disorder	before	43 (3.4%)	12 (1.3%)	21 (1.1%)	4 (1.3%)	80 (1.9%)
	during	60 (4.8%)	16 (1.8%)	28 (1.5%)	9 (2.9%)	113 (2.6%)
Night awakenings >2	before	<b>249 (19.7%)</b>	<b>63 (7.1%)</b>	<b>65 (3.5%)</b>	9 (2.9%)	<b>386 (8.9%)</b>
	during	<b>331 (26.2%)</b>	<b>115 (12.9%)</b>	<b>138 (7.5%)</b>	16 (5.2%)	<b>600 (13.9%)</b>
Restless sleep	before	554 (43.9%)	338 (37.8%)	453 (24.5%)	50 (16.1%)	1395 (32.3%)
	during	595 (47.1%)	357 (40.0%)	443 (24.0%)	46 (14.8%)	1441 (33.4%)
Snoring/apneas	before	46 (3.6%)	45 (5.0%)	55 (3.0%)	11 (3.5%)	157 (3.6%)
	during	41 (3.2%)	41 (4.6%)	47 (2.5%)	9 (2.9%)	138 (3.2%)
Sleepwalking	before	<b>50 (4.0%)</b>	32 (3.6%)	56 (3.0%)	4 (1.3%)	142 (3.3%)
	during	<b>89 (7.0%)</b>	39 (4.4%)	55 (3.0%)	3 (1.0%)	186 (4.3%)
Sleep terrors	before	<b>43 (3.4%)</b>	<b>19 (2.1%)</b>	20 (1.1%)	1 (0.3%)	<b>83 (1.9%)</b>
	during	<b>84 (6.7%)</b>	<b>40 (4.5%)</b>	31 (1.7%)	2 (0.6%)	<b>157 (3.6%)</b>
Bruxism	before	50 (4.0%)	128 (14.3%)	<b>209 (11.3%)</b>	23 (7.4%)	410 (9.5%)
	during	64 (5.1%)	128 (14.3%)	<b>160 (8.7%)</b>	14 (4.5%)	366 (8.5%)
Nightmares	before	<b>23 (1.8%)</b>	<b>76 (8.5%)</b>	<b>132 (7.1%)</b>	3 (1.0%)	234 (5.4%)
	during	<b>56 (4.4%)</b>	<b>183 (20.5%)</b>	<b>297 (16.1%)</b>	13 (4.2%)	549 (12.7%)
Daytime sleepiness	before	<b>19 (1.5%)</b>	<b>17 (1.9%)</b>	<b>86 (4.7%)</b>	25 (8.1%)	<b>147 (3.4%)</b>
	during	<b>53 (4.2%)</b>	<b>53 (5.9%)</b>	<b>186 (10.1%)</b>	40 (12.9%)	<b>332 (7.7%)</b>

*Tabella II – Disturbi del sonno prima e durante il lockdown. In grassetto i valori con significatività statistica ( $p < 0.001$ ).*

*Fonte: Bruni O, Malorgio E, Doria M, Finotti E, Spruyt K, Melegari MG, et al. Changes in sleep patterns and disturbances in children and adolescents in Italy during the Covid-19 outbreak. Sleep Medicine. 1 marzo 2022;91:166–74.*

Queste alterazioni del ritmo sonno-veglia sono imputabili anche all'aumento dello "screen time", valutato escludendo il tempo dedicato alle lezioni online: nel gruppo 13-18 anni il 93,1% ha trascorso davanti ad uno schermo più di 3 ore al giorno, rispetto al 31,5% del periodo precedente; questo incremento è osservabile anche per le fasce d'età più giovani, ad esempio tra i bambini di 1-3 anni la percentuale di soggetti con screen time superiore alle 3 ore al giorno è passata dal 2,3% al 30,8% durante il lockdown. <sup>(71)</sup>

Da studi precedenti era già noto che l'uso prolungato di Internet e dei social media per più di 3 ore al giorno correla con un incrementato rischio relativo di sviluppare problemi del comportamento internalizzante in modo isolato (RRR = 1,60; 1,11-2,31 con IC 95%) o in comorbidità con problemi del comportamento esternalizzante (RRR = 2,01; 1,51-2,66 con IC 95%); il rischio inoltre aumenta con

---

un uso superiore alle 6 ore quotidiane, rispettivamente con un rischio relativo di 1,78 (1,15-2,77 con IC 95%) e di 2,44 (1,73-3,43 con IC 95%). <sup>(72)</sup>

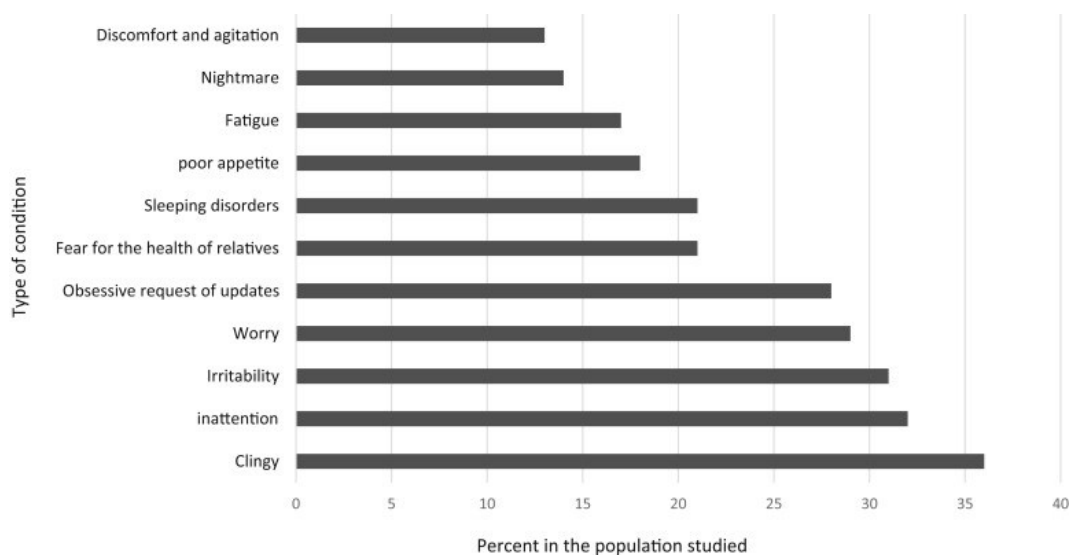
Un ulteriore studio ha osservato, nei bambini di età compresa tra 6 e 10 anni, la correlazione tra le modifiche delle abitudini e della qualità del sonno durante il lockdown e il peggioramento dei sintomi da emotività, iperattività e inattenzione e dei problemi di condotta. <sup>(73)</sup>

In relazione invece ai disturbi dell'umore, diversi studi ne hanno indagato la possibile evoluzione nel corso dei mesi successivi all'inizio della pandemia: in particolare uno studio ha analizzato le conseguenze sulla salute mentale degli adolescenti, osservando significativi aumenti dei sintomi di depressione e ansia, accompagnati da un'importante riduzione della qualità di vita; questi cambiamenti sono risultati più evidenti nei soggetti di sesso femminile e correlati in modo considerevole con la presenza di distress psicologico associato al COVID-19, come la preoccupazione che familiari o amici potessero essere infetti, sviluppare malattia grave o morire per il COVID-19. <sup>(74)</sup>

Uno studio preliminare cinese ha dimostrato invece che sono i bambini nella fascia d'età più giovane (3-6 anni) ad avere più probabilità di manifestare attaccamento e paura che un membro della famiglia possa contrarre l'infezione e sviluppare il COVID-19, mentre nella fascia d'età 6-18 anni sono più frequenti atteggiamenti richiestivi in merito all'evoluzione della situazione pandemica, oltre a inattenzione. I sintomi più riportati da tutti i gruppi di età sono rappresentati nell'immagine presente a pagina seguente. <sup>(75)</sup>

Una metanalisi pubblicata su *Jama Pediatrics* ha considerato 29 studi per un totale più di 80.000 individui con età media di 13 anni (in un intervallo di 4,1 e 17,6 anni); la prevalenza complessiva di sintomi di ansia clinicamente rilevante che emerge è compresa tra 0,21 e 20,5%, con un trend in crescita nel corso dei mesi e nel sesso femminile.

In merito ai sintomi clinicamente elevati di depressione, la prevalenza globale è risultata tra 0,25% e 25,2%, con frequenza maggiori all'incrementare dell'età e nel sesso femminile; anche in questo caso la prevalenza aumentava con il passare dei mesi dall'inizio della raccolta dei dati. <sup>(76)</sup>



*Figura 10 – Condizioni psicologiche studiate in una popolazione di età compresa tra 3-18 anni durante l’epidemia da COVID-19 nella provincia di Shaanxi in Cina.*

*Fonte: Jiao WY, Wang LN, Liu J, Fang SF, Jiao FY, Pettoello-Mantovani M, et al. Behavioral and Emotional Disorders in Children during the COVID-19 Epidemic. The Journal of Pediatrics. 1 giugno 2020;221:264-266.e1*

In Italia, l’Autorità Garante per l’Infanzia e l’Adolescenza e l’Istituto Superiore di Sanità tra settembre e novembre 2021 hanno realizzato un’indagine per stimare gli effetti della pandemia e delle misure governative messe in atto per arginarla sul neurosviluppo e sulla salute mentale delle persone di minore età. I risultati hanno messo in luce una vera e propria “emergenza della salute mentale” sia in termini di nuovi esordi, sia in termini di slatentizzazione e peggioramento di situazioni croniche; si è notato un particolare coinvolgimento di preadolescenti e adolescenti, specialmente di coloro che si trovano nelle fasi di transizione scolastica, oltre a soggetti con disabilità, provenienti da situazioni di svantaggio socio-culturale ed economico o provenienti da percorsi migratori.

I disturbi e sintomi più frequentemente riportati, dai genitori o dagli adolescenti stessi, sono i disturbi del comportamento alimentare, l’ideazione suicidaria (tentato suicidio e suicidio), gli episodi di autolesionismo, le alterazioni del ritmo sonno-veglia e il ritiro sociale. Altri sintomi di cui è stato osservato un aumento durante la pandemia sono riassunti nell’immagine. <sup>(77)</sup>

In modo simile, uno studio osservazionale retrospettivo ha analizzato le caratteristiche cliniche dei pazienti ricoverati presso il Reparto di

Neuropsichiatria Infantile dell’Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, rilevando come, rispetto al periodo pre-COVID-19, ci sia stato un incremento degli accessi per emergenze psichiatriche rispetto ai ricoveri programmati, con particolare aumento dei casi per disturbi del comportamento alimentare, oltre a ideazione e comportamenti anticonservativi. Un altro dato riscontrato è stato un preoccupante aumento (dal 12,2% al 35,0%) delle ospedalizzazioni per recidive.

(78)



Figura 11 – Sintomi e disturbi di cui è stato osservato dai professionisti un aumento durante la pandemia.

Fonte: Tamburlini G, Marchetti F. *Pandemia, neurosviluppo e salute mentale di bambini e ragazzi*. 28 giugno 2022;41(6):361–4.

## 2. SCOPO DELLO STUDIO

A partire da tali premesse, lo studio intende indagare le manifestazioni neuropsicologiche e le potenziali sequele emotivo-comportamentali relate alle misure di isolamento causa infezione da Sars-CoV-2 del minore o di altri membri del nucleo familiare; con questo proposito saranno osservati in particolare i sintomi indicativi di esperienze traumatiche e le alterazioni nel profilo psico-comportamentale rispetto ai valori normativi della popolazione generale pediatrica e adulta.

Nello specifico, obiettivi dello studio sono:

- Verificare se esiste una concordanza tra la percezione dell'esperienza traumatica da parte dei bambini e dei genitori;
- Evidenziare una possibile correlazione tra lo stato socio-economico e l'entità del disagio psicologico dei genitori;
- Evidenziare differenze nelle manifestazioni psico-comportamentali tra in base alla contrazione dell'infezione: tra casi confermati di infezione da Sars-CoV-2 e casi negativi sottoposti a regime di quarantena precauzionale;
- Evidenziare differenze nelle manifestazioni psico-comportamentali in base alla presenza di sintomi: tra soggetti risultati negativi all'infezione da Sars-CoV-2, soggetti positivi asintomatici e soggetti positivi sintomatici;
- Valutare se è presente una correlazione tra durata della quarantena e manifestazioni psico-comportamentali;
- Valutare possibili modifiche nell'andamento delle variabili considerate in relazione al tempo, considerando l'intervallo intercorso tra la malattia e la nostra valutazione neuropsichiatrica;
- Valutare se è presente una relazione tra la presenza di patologia organica pregressa e manifestazioni psico-comportamentali emerse durante l'isolamento.



---

## 3. MATERIALE E METODI

### 3.1. Disegno dello studio e partecipanti

Questo studio è di tipo trasversale monocentrico di coorte, e si inserisce all'interno della valutazione globale svolta presso l'ambulatorio integrato di follow-up post-COVID-19 ("COVID-19 Family Clusters Follow-up Clinic, CovFC), avviato presso il Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino (SDB) dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova da Marzo 2020, con lo scopo di effettuare un assessment pediatrico integrato dei bambini e delle loro famiglie colpite dalla malattia da COVID-19.

I cluster familiari sono stati selezionati con i seguenti criteri:

- Famiglie con figli in età pediatrica ( $\leq 18$  anni);
- Almeno un membro del nucleo familiare con anamnesi positiva per COVID-19;
- Consenso informato scritto fornito dai genitori o dai tutori legali, in seguito alla spiegazione degli scopi dello studio, per l'uso dei dati dei pazienti a scopi di ricerca.

I pazienti sono stati arruolati presso tale ambulatorio come segue:

- Su invio da parte del Pediatria di Libera Scelta (PLS);
- In seguito ad accesso al Pronto Soccorso pediatrico del Dipartimento SDB;
- In seguito a ricovero nelle unità dedicate al COVID-19 del Dipartimento SDB.

La valutazione dei bambini e dei loro genitori presso tale ambulatorio includeva la raccolta dati socio-demografici e raccordo anamnestico, la valutazione clinica di bambini di età compresa tra 0-18 anni e la raccolta di un campione di sangue per una caratterizzazione della risposta immunitaria al SARS-CoV-2.

A partire dal Dicembre 2021 a queste famiglie è stata proposta anche l'adesione, su base volontaria e previa sottoscrizione di uno specifico consenso informato,

alla valutazione neuropsichiatrica infantile e psicologica. Tutti i nostri pazienti sono stati reclutati dopo almeno 4 settimane dall'infezione.

### 3.2. Definizioni

Nel periodo compreso tra il 17 dicembre 2021 e il 2 settembre 2022 hanno partecipato allo studio 42 famiglie, per un totale di 144 persone, 71 figli minorenni e 73 genitori. Ogni individuo è stato identificato dal punto di vista clinico secondo la classificazione della gravità della malattia COVID-19 della WHO (in Tabella III)<sup>(79)</sup>.

Malattia lieve	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pazienti sintomatici che soddisfano la definizione di COVID-19, senza evidenza di polmonite virale o di ipossia.</li> </ul>
Malattia moderata	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pazienti con segni clinici di polmonite non severa (compresa SpO<sub>2</sub> ≥90% in aria ambiente).</li> </ul>
Malattia severa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adolescenti e adulti: pazienti con segni clinici di polmonite e almeno 1 tra: frequenza respiratoria &gt;30 atti/min; severo distress respiratorio; SpO<sub>2</sub> &lt;90% in aria ambiente.</li> <li>- Bambini: pazienti con segni clinici di polmonite e almeno 1 tra: cianosi centrale o SpO<sub>2</sub> &lt;90% o severo distress respiratorio o segni generali di pericolo (incapacità di allattamento o idratazione, letargia o incoscienza, convulsioni); tachipnea.</li> </ul>
Malattia critica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)</li> <li>- Sepsi</li> <li>- Shock settico</li> </ul>

Tabella III – Gravità della malattia COVID-19

Fonte: WHO. *Clinical management of COVID-19. Interim guidance, 27 May 2020.* 2020;1-62.

---

I soggetti sono stati considerati “casi COVID-19” se è stata riscontrata una positività virologica per Sars-CoV-2 confermata da real-time RT-PCR e/o se sono risultati positivi ad almeno uno dei test sierologici utilizzati dallo studio. Per ogni caso COVID-19 confermato è stata determinata una data baseline, definita come:

- per i casi sintomatici, la prima data tra quella del tampone nasofaringeo positivo e quella dell’esordio dei sintomi dell’infezione;
- per i casi asintomatici, la data del tampone nasofaringeo positivo o, in caso di tampone negativo o non eseguito, la prima data di baseline tra i membri della famiglia.

Per i soggetti con re-infezione è stata considerata come baseline la data dell’infezione più prossima temporalmente alla valutazione presso l’ambulatorio. I soggetti asintomatici e senza evidenza analitica di infezione da Sars-CoV-2 sono stati considerati casi “non-COVID-19”; in questi casi il baseline è determinato dalla prima data di baseline tra i membri COVID-19 della famiglia.

### **3.3. Strumenti**

Per la raccolta dei dati sono stati utilizzati sia questionari standardizzati compilati durante la visita, sia questionari inviati alle famiglie via link mediante la piattaforma Qualtrics XM® e compilabili su dispositivi mobili.

Per la raccolta dei dati anagrafici, sociodemografici e clinici è stata utilizzata una Scheda informativa e di raccolta dati, predisposta ad hoc c/o U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile e contenente informazioni personali, familiari e cliniche, oltre a dati riguardanti sintomi e variazioni delle abitudini quotidiane dei partecipanti durante la quarantena per COVID-19.

In particolare sono state raccolte le seguenti variabili:

- Dati personali e socio-familiari dei pazienti e dei genitori: data di nascita e sesso, situazione familiare (stato civile, numero di figli).
- Livello socio-economico (SES): ottenuto attraverso la compilazione del Four Factor Index of Social Status di Hollingshead, che consente di determinare lo stato socio-economico di una persona (e del paziente,

---

come media dei punteggi dei genitori) attribuendo da 1 a 7 punti al grado di istruzione e da 1 a 9 punti alla professione svolta sulla base della qualifica e della retribuzione. Sulla media ponderata dei punteggi si individuano 5 livelli:

1. Livello socio-economico basso con punteggio compreso tra 8 e 19;
  2. Livello socio-economico medio-basso con punteggio compreso tra 20 e 29;
  3. Livello socio-economico medio con punteggio compreso tra 30 e 39;
  4. Livello socio-economico medio-alto con punteggio compreso tra 40 e 54;
  5. Livello socio-economico alto con punteggio compreso tra 55 e 66. <sup>(80)</sup>
- Anamnesi familiare: eventuale familiarità per patologie neurologiche o psichiatriche, eventuale storia di traumi pregressi.
  - Anamnesi generale: per ogni paziente sono stati indagati decorso della gravidanza e parto, tappe dello sviluppo fisico e psico-motorio, anamnesi fisiologica, dati clinici relativi ad eventi critici di salute o eventuali patologie del neurosviluppo.
  - Anamnesi COVID-19 correlata: per ogni famiglia coinvolta nello studio sono stati esaminati i casi di positività per Sars-CoV-2 e di ricovero per COVID-19, la durata, il luogo e i membri della famiglia coinvolti nella quarantena.
  - Variazione delle funzioni biologiche e delle attività durante la pandemia, in particolare in merito a ritmo sonno-veglia, appetito, peso corporeo, utilizzo di devices e abitudini come attività fisica, tipologia di gioco, svolgimento di lezioni/compiti online.
  - Sintomi di stress sperimentati nel periodo pandemico, riferiti ai pazienti e ai genitori.

In merito ai sintomi di stress, sono state individuate quattro categorie distinte:

- Sintomi di stress di tipo fisico: mal di testa, dolore allo stomaco, difficoltà a respirare, tachicardia, sudorazione delle mani, dolore toracico, agitazione, problemi di sonno, stanchezza, capogiri, perdita di appetito,

---

irritazione cutanea, fischi alle orecchie; per i genitori anche ipertensione e problemi sessuali.

- Sintomi di stress di tipo comportamentale: digrignare i denti, alimentazione compulsiva, atteggiamento critico verso gli altri, comportamenti prepotenti, difficoltà a portare a termine i compiti; per i genitori anche più frequente assunzione di alcolici e errori professionali.
- Sintomi di stress di tipo emozionale: tensione, rabbia, irrequietezza, nervosismo, ansia, malumore e pianto frequente, tristezza e infelicità, demotivazione, predisposizione ad agitarsi; per i genitori anche senso di impotenza e predisposizione a sentirsi sconvolti.
- Sintomi di stress di tipo cognitivo: difficoltà a pensare in maniera chiara, problemi nel prendere decisioni, distrazione/disattenzione, preoccupazione costante, perdita del senso dell'umorismo, pessimismo, confusione e turbolenza mentale, mancanza di creatività; per i genitori anche difficoltà a stabilire le priorità.

### **3.3.1. Test standardizzati per bambini e adolescenti**

Per valutare l'eventuale presenza di sintomatologia riconducibile allo stress post-traumatico su bambini e adolescenti sono stati usati i test Trauma Symptom Checklist for Young Children (TSCYC)<sup>(81,82)</sup>, compilato dal genitore per bambini di età compresa tra 3 e 12 anni, e Trauma Symptom Checklist for Children (TSCC)<sup>(82,83)</sup>, compilato direttamente dal ragazzo di età compresa tra 8 e 18 anni. Questi sono due test standardizzati sviluppati con l'obiettivo di fornire una specifica sensibilità ai sintomi del trauma e alle difficoltà ad esso associate; consentono di effettuare una dettagliata valutazione dei sintomi da stress post-traumatico (e una diagnosi provvisoria di PTSD), e di fornire informazioni su altri sintomi che possono derivare da traumi, come ansia, depressione, aggressività e comportamenti atipici.

Per questo studio sono state considerate le scale relative allo stress post-traumatico, con le sottoscale corrispondenti ai sintomi di intrusività, evitamento e iperattivazione, e alla dissociazione, con le sottoscale della dissociazione aperta

---

e della fantasia di dissociazione. I punteggi T sono considerati in range subclinico se compresi tra 60 e 64, in range clinico se pari o superiori a 65.

Per la valutazione emotivo-comportamentale globale di bambini ed adolescenti è stato usato il questionario proxy report Child Behavior Checklist (CBCL), differenziato per due fasce d'età (1.5-5 anni, 6-18 anni) e compilato dai genitori con una scala di Likert a 3 punti (0 = affermazione non vera; 1 = affermazione in parte o qualche volta vera; 2 = molto vero o spesso vero); dagli items si ottengono punteggi valutabili come normali, borderline (se compresi tra il 95° e il 98° percentile) o clinici (oltre il 98° percentile).

- Per la fascia d'età compresa tra 1.5 e 5 anni il questionario è costituito da 99 items che riguardano diverse aree comportamentali del bambino. <sup>(84)</sup>

Dallo scoring emergono tre profili:

1. Scale sindromiche = Reattività emozionale, Ansia/Depressione, Lamentele somatiche, Ritiro, Problemi del sonno, Problemi di attenzione e Comportamento aggressivo;
  2. Scale principali per Problemi internalizzanti, Problemi esternalizzanti e Problemi totali;
  3. Scale orientate al DSM = Problemi di stress, Problemi affettivi, Problemi di ansia, Problemi pervasivi dello sviluppo, ADHD e Problemi da disturbo oppositivo/provocatorio.
- Per la fascia d'età compresa tra 6 e 18 anni <sup>(85)</sup> si compone di un questionario di 113 elementi che fornisce 3 profili:
    1. Scale relative alle competenze, riguardanti il livello di autonomia personale e abilità sociali e prestazioni nello sport, negli hobby e nella scuola = Attività, Funzionamento sociale, Rendimento scolastico, Competenze totali;
    2. Scale sindromiche, relative a problemi comportamentali ed emotivi: Ansia/Depressione, Ritiro/Depressione, Lamentele somatiche, Problemi sociali, Problemi di Pensiero, Problemi di Attenzione, Comportamento di Trasgressione delle Regole, Comportamento Aggressivo. Dalle scale sindromiche si ricavano informazioni sul

---

funzionamento globale del bambino/ragazzo sotto forma delle scale dei Problemi internalizzanti, Problemi esternalizzanti e Problemi totali.

3. Scale orientate al DSM = Problemi Affettivi, Problemi d'Ansia, Problemi da Deficit di Attenzione/Iperattività, Problemi di Oppositività-Provocazione, Problemi Somatici, Problemi di Condotta, Problemi Ossessivi-compulsivi, Problemi di Stress Post-Traumatico, Ritmo Cognitivo Rallentato.

Per questo studio sono state considerate le seguenti scale:

- Scala delle "Competenze totali" (solo per la CBCL 6-18);
- Scale dei Problemi internalizzanti, Problemi esternalizzanti e Problemi totali;
- Scale orientate al DSM.

### **3.3.2. Test standardizzati per i genitori**

Per valutare sintomi riconducibili a depressione, ansia e stress dei genitori è stato usato il Depression Anxiety Stress Scale 21 (DASS 21)<sup>(86)</sup>, test psicométrico americano standardizzato e validato anche per la popolazione italiana, composto da 21 elementi che compongono tre sottoscale per fornire una misura del livello di stress, ansia e depressione di un individuo. È somministrato singolarmente ad ogni genitore, che assegna la frequenza e la gravità dei sintomi mediante una scala di Likert a 4 punti da 0 a 3: 0 = mai, 1 = qualche volta, 2 = spesso, 3 = quasi sempre. In base ai punteggi ottenuti si delineano diversi profili di gravità per ogni sottoscala:

- Scala della depressione (D): lieve se 10-13, moderato se 14-20, severo se 21-27, molto severo se  $\geq 28$ ;
- Scala dell'ansia (A): lieve se 8-9, moderato se 10-14, severo se 15-19, molto severo se  $\geq 20$ ;
- Scala dello stress (S): lieve se 15-18, moderato se 19-25, severo se 26-33, molto severo se  $\geq 34$ .

---

### **3.4. Analisi dei dati**

Sono state effettuate analisi statistiche descrittive riportando medie e deviazioni standard delle variabili continue delle caratteristiche cliniche e socio-demografiche, mentre sono state riportate le frequenze assolute e le percentuali delle variabili di interesse (sintomi di stress e punteggi clinici ottenuti dalle scale dei questionari) per presenza o meno dell'infezione da Sars-Cov-2, classificazione WHO-stage (pazienti negativi, positivi asintomatici e positivi sintomatici) e timing tra la data di infezione e la valutazione neuropsichiatrica. Sono stati utilizzati il test del chi quadrato e il rispettivo test esatto di Fisher qualora le frequenze attese fossero  $<5$ .

Inoltre, la correlazione tra il numero di sintomi overall e nelle categorie di interesse sopra descritte, valutato per ogni paziente incluso nella coorte, e la durata della quarantena è stata valutata tramite l'indice di correlazione non parametrica di Spearman.

Si è scelto come valore di riferimento per la significatività statistica un p-value a due code  $<0,05$ .

Le analisi statistiche sono state svolte tramite l'utilizzo del software SAS.



## 4. RISULTATI

### 4.1. Caratteristiche socio-demografiche e cliniche

Nel periodo compreso tra il 17 dicembre 2021 e il 2 settembre 2022 hanno partecipato allo studio 42 famiglie, 73 genitori e 71 pazienti; di questi ultimi, due ragazzi sono stati esclusi dall'analisi statistica in quanto la loro testistica risultava incompleta. 52 genitori e 58 bambini e ragazzi, rispettivamente pari al 71.2% e all'84.1%, sono stati definiti casi COVID-19 (in base ai criteri riportati nel capitolo precedente).

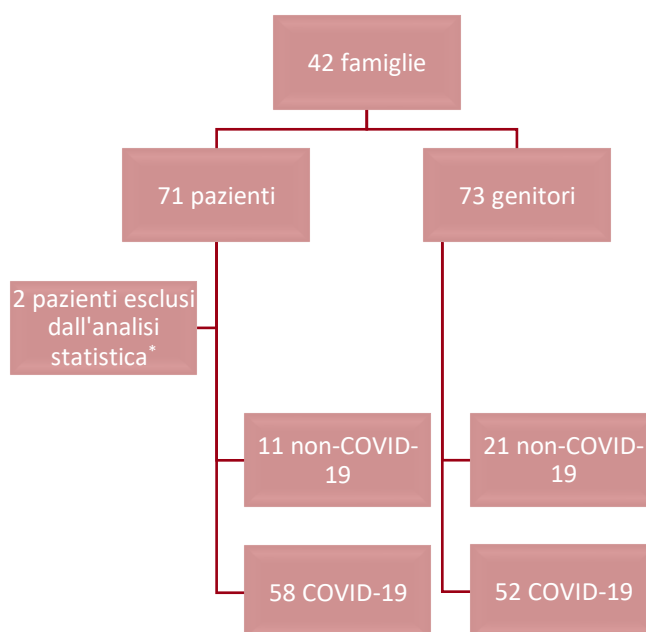


Figura 12 – Flowchart delle famiglie valutate tra il 17 dicembre 2021 e il 2 settembre 2022 dall'ambulatorio Long-COVID NPI presso il Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova.

\* Due pazienti COVID-19 sono stati esclusi dall'analisi statistica per testistica incompleta.

La popolazione pediatrica è rappresentata per il 39.13% (27/69) da femmine, con età media complessiva di 7.95 anni (DS 3.86). In virtù dei test utilizzati nell'analisi statistica, i soggetti sono stati stratificati in due fasce d'età, con 22 e 47 individui rispettivamente per le fasce d'età 1.5-5 anni e 6-18 anni.

La coorte dei genitori è caratterizzata da età media di 42.79 anni (DS 7.08), per il 53.43% (39/73) da soggetti di sesso femminile.

Inoltre, il 27.40% (20/73) dei genitori e il 49.27% (34/69) dei bambini presenta familiarità per patologie neuropsichiatriche. Ulteriori statistiche cliniche e socio-demografiche sono riportate nella Tabella IV, in cui i partecipanti allo studio sono distinti in base alla definizione di casi COVID-19 e non-COVID-19.

	TOTALE (n = 142)		Pazienti (n = 69)		Genitori (n = 73)	
	COVID-19 +	COVID-19 -	COVID-19 +	COVID-19 -	COVID-19 +	COVID-19 -
	(n = 109)	(n = 32)	(n = 58)	(n = 11)	(n = 52)	(n = 21)
<b>Sesso F (%)</b>	55 (50.5)	12 (37.5)	25 (43.1)	3 (27.3)	30 (57.7)	9 (42.9)
<b>Età media (DS)</b>	24.7 (18.4)	30.0 (18.0)	8.1 (3.7)	7.0 (4.7)	43.1 (7.3)	42.1 (6.7)
<b>SES</b>	40.47	41.02	40.43	39.95	40.51	41.55
<b>Familiarità NPI</b>	46 (42.20%)	8 (25.00%)	29 (50.00%)	5 (45.45%)	17 (32.69%)	3 (14.29%)
<b>Comorbidità non NPI</b>	36 (33.03%)	7 (21.88%)	20 (34.48%)	0 (0.00%)	16 (30.77%)	7 (33.33%)
<b>Pazienti &lt;6 anni (n)</b>	16	6	16	6	-	-
<b>Pazienti 6- 18 anni (n)</b>	42	5	42	5	-	-

*Tabella IV – Caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti COVID-19 e non-COVID-19.*

Il 28.99% (20/69) dei soggetti pediatrici presenta comorbidità non neuropsichiatriche, nello specifico si tratta di asma (n = 4), malattie ematologiche (n = 4), allergie (n = 3), malattie gastrointestinali (n = 2), patologie oculari (n = 2), endocrinopatie (n = 1), epilessia (n = 1), alterazioni anatomiche congenite (n = 1), nefro-/uropatie (n = 1), prolasso della valvola mitrale (n = 1).

Nel complesso, il campione presenta uno stato socio-economico di livello medio-alto, infatti il punteggio medio di SES è 40.50 (DS 14.38). Nella tabella V, che valuta se il livello socio-economico rappresenti una variabile di moderazione per lo stress genitoriale (definito mediante le sottoscale del test DASS 21 effettuato dai genitori), si nota una tendenza a ridotti livelli di depressione, ansia e stress per i livelli socio-economici più elevati: infatti, valori normali per la scala della

depressione sono stati riferiti dal 23.3% dei soggetti con SES alto e solo dal 10.0% dei soggetti con SES basso; la tendenza si presenta in modo analogo anche per i punteggi delle scale dell'ansia (27.1% con SES alto vs 10.2% con SES basso) e dello stress (18.5% con SES alto vs 9.3% con SES basso).

SES	DASS21 - Depressione				DASS21 - Ansia				DASS21 - Stress			
	0	1	2	3	0	1	2	4	0	1	2	3
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
0	6 (10.0)	.	.	.	6 (10.2)	.	.	.	5 (9.3)	.	.	1 (50.0)
1	12 (20.0)	.	.	.	10 (16.9)	1 (25.0)	1 (50.0)	.	11 (20.4)	.	1 (20.0)	.
2	11 (18.3)	.	.	1 (100.0)	10 (16.9)	1 (25.0)	1 (50.0)	.	10 (18.5)	.	2 (40.0)	.
3	17 (28.3)	1 (50.0)	.	.	17 (28.8)	.	.	1 (100.0)	18 (33.3)	.	.	.
4	14 (23.3)	1 (50.0)	3 (100.0)	.	16 (27.1)	2 (50.0)	.	.	10 (18.5)	5 (100.0)	2 (40.0)	1 (50.0)

*Tabella V - Tabella di contingenza dei punteggi delle sottoscale di DASS 21 e livello socio-economico (SES). Livelli SES: 0 = basso, 1 = medio-basso, 2 = medio, 3 = medio-alto, 4 = alto. Punteggi scala D: 0 = normale, 1 = lieve, 2 = moderato, 3 = severo. Punteggi scala A: 0 = normale, 1 = lieve, 2 = moderato, 4 = molto severo. Punteggi scala S: 0 = normale, 1 = lieve, 2 = moderato, 3 = severo.*

#### **4.2. Confronto tra i punteggi dei test TSCYC e TSCC nella fascia d'età 8-12 anni**

In merito ai test relativi al trauma e ai sintomi di dissociazione di bambini e adolescenti, sono stati confrontati i punteggi ottenuti dal test effettuato dai genitori (TSCYC) e quelli ottenuti dal test compilato dai pazienti stessi (TSCC). In particolare nella Tabella VI sono riportate le scale che sono state confrontate, con il relativo p-value.

Scale del test TSCYC	TSCC – PTS	TSCC – DIS-TOT	TSCC – DIS-A	TSCC – DIS-F
PTS-I	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
PTS-E	1.0000	1.0000	1.0000	0.5031
PTS-AR	1.0000	1.0000	1.0000	0.4916
PTS-TOT	1.0000	1.0000	1.0000	0.5031
DIS	1.0000	1.0000	1.0000	0.2772

*Tabella VI – Significatività della differenza tra i punteggi delle scale relative al trauma e alla dissociazione per i test TSCYC e TSCC. Scale del test TSCYC: PTS-I = sintomi di intrusività da PTS; PTS-E = sintomi di evitamento da PTS; PTS-AR = sintomi di iperattivazione da PTS; DIS = sintomi di PTS-TOT = punteggio complessivo dei sintomi da PTS; DIS = sintomi di dissociazione. Scale del test TSCC: PTS = sintomi da stress post-traumatico; DIS-TOT = sintomi totali di dissociazione; DIS-A = sintomi di dissociazione aperta; DIS-F = sintomi di fantasia di dissociazione.*

*PTS = stress post-traumatico*

Tutte le associazioni tra le scale considerate sono risultate non essere statisticamente significative, infatti tutti i p-value sono >0.05; non emergono quindi differenze tra i due test confrontati.

### **4.3. Prevalenza dei sintomi di stress**

Per quanto riguarda i sintomi di stress, 61/69 soggetti hanno riportato almeno 1 sintomo di stress (88.41%); in particolare, 20/69 (28.99%) tra bambini e ragazzi hanno presentato sintomi in una sola categoria (sintomi fisici, comportamentali, emozionali o cognitivi), 12/69 (17.39%) in due categorie, 12/69 (17.39%) in tre categorie e 17/69 (24.64%) hanno lamentato almeno 1 sintomo in tutte e 4 le categorie.

Stratificando i sintomi secondo la numerosità, 39/69 soggetti (56.52%) hanno riportato da 1 a 5 sintomi, 11/69 (15.94%) da 6 a 10 sintomi e 11/69 (15.94%) più di 10 sintomi, indipendentemente dalla categoria di appartenenza del sintomo.

Considerando invece singolarmente le diverse categorie, il 53.62% dei bambini (37/69) ha riferito almeno 1 sintomo di stress fisico, il 33.33% (23/69) almeno 1 sintomo di stress comportamentale, il 79.71% (55/69) almeno 1 sintomo di stress emozionale e il 47.83% (33/69) almeno 1 sintomo di stress cognitivo.

Tra soggetti COVID-19 e non-COVID-19 non emergono differenze statisticamente significative per quanto riguarda la frequenza dei sintomi stress-correlati ( $p = 0.0968$  per sintomi fisici;  $p = 0.3139$  per sintomi comportamentale;  $p = 0.2152$  per sintomi emozionale;  $p = 0.5176$  per sintomi cognitivo); inoltre, l'81.82% degli individui non-COVID-19 (vs 89.66% dei pazienti COVID-19) ha manifestano almeno 1 sintomo di stress.

Si evidenzia tuttavia che la percentuale di frequenza dei sintomi di tipo fisico nei soggetti COVID-19 (58.62%) è superiore al doppio della percentuale dei casi non-COVID-19 (27.27%).

	TOTALE (n = 69)	COVID-19 + (n = 58)	COVID-19 – (n = 11)	p-value
Sintomi di stress di tipo fisico (n, %)	37 (53.62%)	34 (58.62%)	3 (27.27%)	0.0968
Sintomi di stress di tipo comportamentale (n, %)	23 (33.33%)	21 (36.21%)	2 (18.18%)	0.3139
Sintomi di stress di tipo emozionale (n, %)	55 (79.71%)	48 (82.76%)	7 (63.64%)	0.2152
Sintomi di stress di tipo cognitivo (n, %)	33 (47.83%)	29 (50.00%)	4 (36.36%)	0.5176

*Tabella VII – Frequenza e percentuale del numero dei sintomi di stress distinti nelle 4 categorie (tipo fisico, comportamentale, emozionale, cognitivo) nei pazienti COVID-19 e nei pazienti non-COVID-19.*

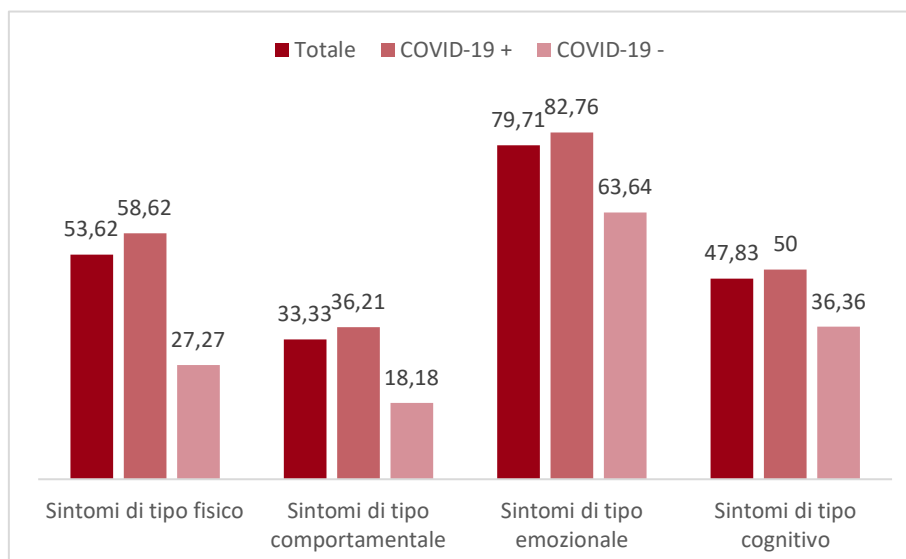


Figura 13 –Percentuale del numero dei sintomi di stress distinti nelle 4 categorie (tipo fisico, comportamentale, emozionale, cognitivo) nei pazienti COVID-19 e nei pazienti non-COVID-19.

#### 4.4. Differenza della sintomatologia tra soggetti negativi, positivi asintomatici e positivi sintomatici

Le successive analisi sono state effettuate per valutare se esiste una differenza tra le manifestazioni psico-comportamentali tra soggetti negativi (casi non-COVID-19), soggetti positivi asintomatici (WHO-stage = 1) e soggetti positivi sintomatici (WHO-stage = 2). Come variabili sono stati considerati i punteggi delle scale dei test dei pazienti (CBCL 6-18, CBCL 1.5-5, TSCYC, TSCC) e la numerosità dei sintomi stress-correlati con le relative categorie, come illustrato nelle Tabelle VIII e IX.

SINTOMI DI STRESS	p-value
Numero di sintomi di stress	0.1357
Sintomi di stress di tipo fisico	0.8547
Sintomi di stress di tipo comportamentale	0.2725
Sintomi di stress di tipo emozionale	0.4037
Sintomi di stress di tipo cognitivo	0.9289

Tabella VIII – Significatività delle differenze tra numero dei sintomi di stress complessivo e distinti nelle 4 categorie (tipo fisico, comportamentale, emozionale, cognitivo) nei soggetti negativi, positivi asintomatici e positivi sintomatici.

SCALE DEI TEST	p-value
Competenze totali - CBCL 6-18	-
Problemi internalizzanti - CBCL 6-18	-
Problemi esternalizzanti - CBCL 6-18	-
Problemi totali - CBCL 6-18	-
Problemi di ansia - CBCL 6-18	-
ADHD - CBCL 6-18	-
DOP - CBCL 6-18	-
Problemi somatici - CBCL 6-18	-
Problemi di condotta - CBCL 6-18	-
Problemi ossessivo-compulsivi - CBCL 6-18	-
Problemi di stress - CBCL 1.5-15	-
Problemi affettivi - CBCL 1.5-15	-
Problemi di ansia - CBCL 1.5-15	-
Problemi pervasivi dello sviluppo - CBCL 1.5-15	-
ADHD - CBCL 1.5-15	-
DOP - CBCL 1.5-15	-
Sintomi di intrusività da PTS - TSCYC	-
Sintomi di evitamento da PTS - TSCYC	-
Sintomi di iperattivazione da PTS - TSCYC	-
Sintomi totali da PTS - TSCYC	-
Sintomi di dissociazione - TSCYC	-
Sintomi di PTS - TSCC	-
Sintomi totali di dissociazione - TSCC	-
Sintomi di dissociazione aperta -TSCC	-
Sintomi di fantasia di dissociazione - TSCC	-

*Tabella IX – Significatività della differenza dei punteggi dei test ottenuti dalle scale relative a bambini e adolescenti in soggetti negativi, positivi asintomatici e positivi sintomatici.*

*ADHD = disturbo da disattenzione e iperattività. DOP = disturbo del comportamento oppositivo-provocatorio. PTS = stress post-traumatico.*

Per quanto riguarda i sintomi di stress, nessuna delle analisi effettuate ha rilevato differenze statisticamente significative tra soggetti negativi, asintomatici e sintomatici (tutti i p-value sono  $> 0.50$ ). Per quanto riguarda i punteggi dei test, la numerosità del campione non è stata sufficiente per calcolare il p-value.

#### 4.5. Correlazione tra durata della quarantena e sintomi

È stata poi valutata la presenza di una correlazione tra la durata della quarantena (media = 3.08 settimane, DS = 1.49) e il tipo e numero di sintomi stress-correlati; la correlazione di Spearman non ha rilevato correlazioni significative né per la frequenza di sintomi ( $p = 0.2289$ ), né per ognuna delle categorie dei sintomi ( $p = 0.0893$  per stress fisico,  $p = 0.0679$  per stress comportamentale,  $p = 0.7412$  per stress emozionale,  $p = 0.0727$  per stress cognitivo).

Correlazione tra durata della quarantena e sintomi di stress	Coefficiente di Spearman	p-value
Numero di sintomi di stress	-0.14676	0.2289
Sintomi di stress di tipo fisico	-0.20613	0.0893
Sintomi di stress di tipo comportamentale	-0.22113	0.0679
Sintomi di stress di tipo emozionale	-0.04047	0.7412
Sintomi di stress di tipo cognitivo	-0.21747	0.0727

*Tabella X – Correlazione tra il numero dei sintomi di stress complessivamente e distinti nelle 4 categorie (tipo fisico, comportamentale, emozionale, cognitivo) con la durata della quarantena in settimane.*

#### 4.6. Modificazione della sintomatologia nel tempo

Al fine di valutare la persistenza dei sintomi di stress e delle alterazioni dei punteggi dei test nel tempo è stata effettuata una distinzione dei pazienti in base all'intervallo trascorso dal baseline dell'infezione alla data della visita neuropsichiatrica, individuando 40 pazienti con un timing inferiore o pari a 4 mesi e 29 pazienti con timing superiore ai 4 mesi.



Per effettuare questa analisi i sintomi di stress sono stati organizzati in 4 gruppi di frequenza, utilizzando come riferimento i percentili della distribuzione del numero di sintomi per ottenere delle numerosità comparabili, come illustrato nella Tabella XI. Il p-value riscontrato è pari a 0.0040 per la frequenza di sintomi nei pazienti con timing  $\leq 4$  mesi rispetto ai pazienti valutati dopo più di 4 mesi dall'infezione.

Frequenza dei sintomi di stress per numerosità (%)	TIMING		
	$\leq 4$ mesi	$> 4$ mesi	Totale
$\leq 2$ sintomi	9 (25.00%)	16 (55.17%)	26
3-4 sintomi	8 (20.00%)	7 (24.14%)	15
5-8 sintomi	12 (30.00%)	3 (10.34%)	15
$\geq 9$ sintomi	10 (25.00%)	3 (10.34%)	13
<b>Totale</b>	<b>40</b>	<b>29</b>	<b>69</b>
<b>p-value</b>	0.0304		

Tabella XI – Frequenza e percentuale del numero dei sintomi di stress nei pazienti con timing  $\leq 4$  mesi e timing  $> 4$  mesi dall'infezione alla visita NPI.

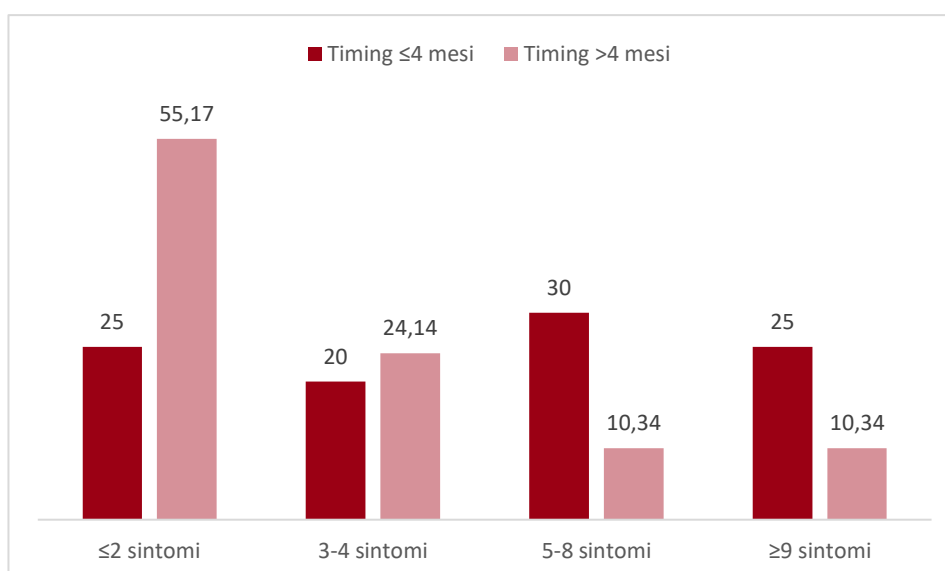


Figura 14 – Percentuale del numero dei sintomi di stress nei pazienti con timing  $\leq 4$  mesi e timing  $> 4$  mesi dall'infezione alla visita NPI.

Con la stessa distinzione temporale sono stati analizzati anche i punteggi ottenuti dalle scale dei questionari CBCL 6-18, CBCL 1.5-5 e i test relativi al trauma di bambini e adolescenti (TSCYC e TSCC), come riportato in tabella XII; per nessuna di queste scale il p-value è risultato statisticamente significativo, per alcune scale la numerosità del campione è stata insufficiente per poter calcolare il p-value.

SCALE DEI TEST	p-value
Competenze totali - CBCL 6-18	1.0000
Problemi internalizzanti - CBCL 6-18	0.1638
Problemi esternalizzanti - CBCL 6-18	0.0731
Problemi totali - CBCL 6-18	1.0000
Problemi di ansia - CBCL 6-18	1.0000
ADHD - CBCL 6-18	0.1836
DOP - CBCL 6-18	0.2791
Problemi somatici - CBCL 6-18	0.2996
Problemi di condotta - CBCL 6-18	0.2791
Problemi ossessivo-compulsivi - CBCL 6-18	0.5478
Problemi di stress - CBCL 1.5-15	-
Problemi affettivi - CBCL 1.5-15	-
Problemi di ansia - CBCL 1.5-15	-
Problemi pervasivi dello sviluppo - CBCL 1.5-15	1.0000
ADHD - CBCL 1.5-15	-
DOP - CBCL 1.5-15	-
Sintomi di intrusività da PTS - TSCYC	-
Sintomi di evitamento da PTS - TSCYC	-
Sintomi di iperattivazione da PTS - TSCYC	-
Sintomi totali da PTS - TSCYC	-
Sintomi di dissociazione - TSCYC	-
Sintomi di PTS - TSCC	-
Sintomi totali di dissociazione - TSCC	-
Sintomi di dissociazione aperta - TSCC	-
Sintomi di fantasia di dissociazione - TSCC	-

Tabella XII – Significatività della differenza dei punteggi dei test ottenuti dalle scale relative a bambini e adolescenti rispetto al timing  $\leq 4$  mesi o  $>4$  mesi. ADHD = disturbo da disattenzione e iperattività. DOP = disturbo del comportamento oppositivo-provocatorio. PTS = stress post-traumatico.

#### 4.7. Impatto neuropsicologico in relazione alle comorbidità organiche preesistenti

Sono state considerate le diverse frequenze di sintomi, distinti nelle 4 categorie di appartenenza, in relazione alla presenza o meno di comorbidità fisica (non neuropsichiatrica) preesistente nella popolazione pediatrica; relativamente ai pazienti con comorbidità fisica emergono differenze statisticamente significative per le frequenze dei sintomi stress-correlati di tipo fisico (p-value = 0.0073), comportamentale (p-value = 0.0236) ed emozionale (p-value = 0.0067).

Frequenza dei sintomi di stress per categoria (%)	TOTALE (n = 69)	Senza comorbidità (n = 49)	Con comorbidità (n = 20)	p-value
No sintomi di stress di tipo fisico (n, %)	32 (46.38%)	28 (57.14%)	4 (20.00%)	
Con sintomi di stress di tipo fisico (n, %)	37 (53.62%)	21 (42.86%)	16 (80.00%)	0.0073
No sintomi di stress di tipo comportamentale (n, %)	46 (66.67%)	37 (75.51%)	9 (45.00%)	
Con sintomi di stress di tipo comportamentale (n, %)	23 (33.33%)	12 (24.49%)	11 (55.00%)	0.0236
No sintomi di stress di tipo emozionale (n, %)	14 (20.29%)	14 (28.57%)	0 (0.00%)	
Con sintomi di stress di tipo emozionale (n, %)	55 (79.71%)	35 (71.43%)	20 (100.00%)	0.0067
No sintomi di stress di tipo cognitivo (n, %)	36 (52.17%)	28 (57.14%)	8 (40.00%)	
Con sintomi di stress di tipo cognitivo (n, %)	33 (47.83%)	21 (42.86%)	12 (60.00%)	0.2883

*Tabella XIII – Frequenza e percentuale del numero dei sintomi di stress distinti nelle 4 categorie (tipo fisico, comportamentale, emozionale, cognitivo) nei pazienti senza e con comorbidità non neuropsichiatriche.*

La stessa analisi è stata condotta sui punteggi ottenuti dalle scale dei test CBCL 6-18, CBCL 1.5-5, TSCYC e TSCC, la cui significatività è riportata in Tabella XIV.

SCALE DEI TEST	p-value
Competenze totali - CBCL 6-18	0.1650
Problemi internalizzanti - CBCL 6-18	0.0950
Problemi esternalizzanti - CBCL 6-18	0.5349
Problemi totali - CBCL 6-18	0.2153
Problemi di ansia - CBCL 6-18	0.2377
ADHD - CBCL 6-18	1.0000
DOP - CBCL 6-18	1.0000
Problemi somatici - CBCL 6-18	<b>0.0428</b>
Problemi di condotta - CBCL 6-18	1.0000
Problemi ossessivo-compulsivi - CBCL 6-18	0.2751
Problemi di stress - CBCL 1.5-15	-
Problemi affettivi - CBCL 1.5-15	-
Problemi di ansia - CBCL 1.5-15	-
Problemi pervasivi dello sviluppo - CBCL 1.5-15	1.0000
ADHD - CBCL 1.5-15	-
DOP - CBCL 1.5-15	-
Sintomi di intrusività da PTS - TSCYC	0.0672
Sintomi di evitamento da PTS - TSCYC	0.3038
Sintomi di iperattivazione da PTS - TSCYC	0.2810
Sintomi totali da PTS - TSCYC	0.3440
Sintomi di dissociazione - TSCYC	0.1425
Sintomi di PTS - TSCC	0.6982
Sintomi totali di dissociazione - TSCC	0.4892
Sintomi di dissociazione aperta - TSCC	1.0000
Sintomi di fantasia di dissociazione - TSCC	0.2661

*Tabella XIV – Significatività della differenza dei punteggi dei test ottenuti dalle scale relative a bambini e adolescenti nei pazienti senza e con comorbidità fisiche (non neuropsichiatriche).*

*ADHD = disturbo da disattenzione e iperattività. DOP = disturbo del comportamento oppositivo-provocatorio. PTS = stress post-traumatico.*

Da questa analisi emerge che per la quasi totalità delle scale considerate non risultano differenze statisticamente significative (i p-value sono  $>0.50$ ) tra pazienti senza e con comorbidità fisiche; per alcune scale la numerosità del campione non è stata sufficiente a calcolare il p-value.

Emerge una differenza statisticamente significativa tra soggetti con e senza comorbidità per quanto riguarda i punteggi della scala CBCL 6-18 orientata al DSM relativa ai Problemi somatici, con un p-value di 0.0428 (per questa analisi la dimensione campionaria è pari a 43 soggetti poiché il questionario è compilabile solo dai pazienti nella fascia d'età 6-18 anni (47/69 soggetti), di cui 4 pazienti non hanno effettuato il test).

<b>Frequenza dei problemi somatici CBCL 6-18 (%)</b>	<b>TOTALE (n = 43)</b>	<b>Senza comorbidità (n = 28)</b>	<b>Con comorbidità (n = 15)</b>	<b>p-value</b>
<b>Problemi somatici – punteggi normali-borderline</b>	38 (88.37%)	27 (96.43%)	11 (73.33%)	
<b>Problemi somatici – punteggi clinici</b>	5 (11.63%)	1 (3.57%)	4 (26.67%)	0.0428

*Tabella XV – Frequenza e percentuale dei problemi somatici (da punteggi di CBCL 6-18) nei pazienti senza e con comorbidità fisiche (non neuropsichiatriche).*

## 5. DISCUSSIONE

Questo studio ha lo scopo di indagare il disagio psichico e l'impatto emotivo-comportamentale relato all'infezione da Sars-CoV-2 in bambini e ragazzi che hanno sperimentato la quarantena nell'ambito familiare.

Per quanto riguarda la valutazione del nucleo familiare nel complesso, è stato possibile evidenziare come i genitori con stati socio-economici più elevati abbiano riportato meno sintomi in range clinico o subclinico per depressione, ansia e stress: da ciò è possibile inferire che il livello socio-economico potenzialmente influenza il grado di resilienza e il benessere psicologico dei genitori. Questa ipotesi trova conferma in dati di letteratura <sup>(12)</sup> che sottolineano il fatto che a livelli socio-economici più bassi vi sia un maggior disagio genitoriale sul piano psicosociale, in quanto al fattore di stress rappresentato dal COVID-19 si sommano preoccupazioni di carattere finanziario ed occupazionale.

In merito allo stato socio-economico di questo campione è opportuno aggiungere un'ulteriore considerazione, infatti mediamente i soggetti facenti parte dello studio presentano un livello socio-economico medio-alto: ciò è probabilmente dovuto ad un bias di campionamento, essendo che l'adesione allo studio è su base volontaria e che per partecipare al follow-up clinico pediatrico è necessario un certo impiego di risorse (ad esempio assenza dal lavoro, trasporti, gestione del bambino nella giornata di assenza scolastica, ecc.) che potrebbero essere meno usufruibili per i livelli SES più bassi.

Un ulteriore elemento da considerare è che la partecipazione allo studio si basa anche sulla sensibilità e la consapevolezza di aver vissuto la quarantena e la malattia dei figli come un fattore di stress.

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, dalle analisi effettuate sui questionari relativi al trauma non sono emerse evidenze di disturbi da stress post-traumatico. In particolare per la fascia d'età 8-12 anni, che prevede la compilazione dei test TSCYC e TSCC rispettivamente da parte dei genitori e del

---

paziente stesso, confrontando i punteggi ottenuti non si rilevano differenze statisticamente significative, ad indicare che l'esperienza vissuta è stata percepita allo stesso modo sia dai ragazzi che dai genitori. Possiamo confrontare questo risultato con i dati dell'unico altro studio presente in letteratura che utilizza entrambi questi due test per la stessa fascia d'età, condotto tuttavia su popolazioni pediatriche vittime di abuso: l'impiego di entrambi gli strumenti può dunque dimostrarsi utile per ottenere maggiori informazioni cliniche per lo stesso individuo, in quanto fornite da fonti differenti. <sup>(87)</sup>

In merito invece ai sintomi stress-correlati sperimentati durante e dopo l'infezione da Sars-CoV-2 (o durante e dopo la quarantena per i soggetti negativi), oltre l'88% dei soggetti ha manifestato almeno un sintomo, con una percentuale pari quasi al 25% che ha lamentato almeno 1 sintomo per ognuna delle quattro categorie prese in esame (sintomi di stress di tipo fisico, comportamentale, emozionale e cognitivo).

Complessivamente la categoria di sintomi di stress maggiormente sperimentati da bambini e ragazzi è quella dei sintomi di tipo emozionale (55/69, 79.71%), seguita dai sintomi di tipo fisico (37/69, 53.62%) e di tipo cognitivo (33/69, 47.83%).

Stratificando i sintomi stress-correlati in base alla numerosità, 39 soggetti su 69 (56.52%) hanno riportato da 1 a 5 sintomi, 11 su 69 pazienti (15.94%) da 6 a 10 sintomi e 11 su 69 soggetti (15.94%) più di 10 sintomi, indipendentemente dalla categoria di appartenenza del sintomo.

Questi dati differiscono da quelli di un altro studio <sup>(88)</sup> già pubblicato, condotto su una coorte di pazienti neuropsichiatrici della U.O. di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedale-Università di Padova, che ha utilizzato la stessa scheda di raccolta dati per i sintomi di stress: i dati di prevalenza rilevavano che il 53.6% dei pazienti non aveva riferito alcun sintomo (rispetto all'11.59% di questo studio), mentre erano riferiti da 1 a 5 sintomi, da 6 a 10 sintomi e più di 10 sintomi rispettivamente dal 23.2% (vs 56.52%), 17.9% (vs 15.94%) e 5.4% (vs 15.94%) dei pazienti con psicopatologia.

---

La maggiore prevalenza di sintomi legati allo stress in un campione senza disturbo psichiatrico sembra suggerire una minore tolleranza alle situazioni incerte e mutevoli, cui peraltro pazienti psichiatrici e loro familiari sono più avvezzi ad affrontare in termini di condizioni ambientali svantaggiose o stimoli stressogeni di tipo psico-emotivo. La paura della malattia, l'instabilità e il senso di insicurezza derivante dalla situazione in continuo cambiamento sono elementi che influenzano, sebbene nel periodo pandemico potrebbero aver mitigato le disparità derivanti dalla presenza di una psicopatologia, invertendo così anche alcune tendenze nel modo in cui le persone percepiscono e rispondono ad eventi negativi: mentre per i soggetti con psicopatologia l'isolamento sociale può implicare una riduzione dell'esposizione a fattori di stress, per la popolazione pediatrica generale la quarantena limita la normale interazione con i pari necessaria per un adeguato benessere psico-fisico. <sup>(89)</sup>

Tra soggetti COVID-19 e non-COVID-19 non sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda la prevalenza dei sintomi, inoltre oltre l'81% dei soggetti negativi ha lamentato almeno 1 sintomo stress-correlato; tuttavia la non significatività del risultato potrebbe essere dovuta alla ridotta numerosità del campione.

In merito a questo, si evidenziano delle differenze tra le percentuali di frequenze dei sintomi tra soggetti COVID-19 e soggetti non-COVID-19 per quanto riguarda lo stress di tipo comportamentale (36.21% vs 18.18%) e in modo ancora più evidente quelle dei sintomi di stress di tipo fisico (58.62% vs 27.27%): ciò potrebbe indicare che queste categorie di sintomi siano rappresentative di una manifestazione di stress correlato alla malattia COVID-19, e non soltanto di una reazione alle misure di contenimento della malattia stessa.

Sono state inoltre ricercate eventuali differenze nella sintomatologia stress-correlata e nei punteggi clinici ottenuti dai test relativi ai bambini e adolescenti tra soggetti risultati negativi all'infezione da Sars-CoV-2, soggetti risultati positivi ma asintomatici e soggetti sintomatici (in base alla classificazione della gravità della malattia COVID-19 stabilita dalla WHO <sup>(79)</sup>). Dall'analisi della sintomatologia non sono emerse differenze statisticamente significative. Da considerare la



---

ridotta dimensione del campione, ulteriormente categorizzato per questa analisi in base alla positività dei tamponi e alla presenza di sintomi dati dall'infezione da Sars-CoV-2, che potrebbe influire sull'assenza di significatività statistica.

Da un'ulteriore analisi è emerso che non esiste una correlazione diretta tra sintomatologia (numerosità e il tipo di sintomi stress-correlati) e durata della quarantena, calcolata in settimane: si può perciò supporre che le manifestazioni psico-comportamentali riferite dai pazienti non siano influenzate dall'estensione temporale dell'isolamento, ma soltanto dalla presenza del fattore stressante (infezione COVID-19 per i soggetti positivi e/o quarantena per i soggetti negativi).

Il campione valutato è stato successivamente diviso in due gruppi in base all'intervallo trascorso dall'infezione alla visita neuropsichiatrica (timing), individuando quindi pazienti con un timing dal baseline inferiore o maggiore di 4 mesi. Il primo gruppo presenta una frequenza complessiva di sintomi stress-correlati superiore e una maggiore numerosità di sintomi (25.00% vs 10.34% con  $\geq 9$  sintomi), con un p-value di 0.0304.

Valutando i punteggi clinici ottenuti dalle scale dei questionari riguardanti i pazienti, tra questi due gruppi non si evidenziano altre differenze statisticamente significative.

Questi dati mettono in luce un'attenuazione dei sintomi di stress all'aumentare del tempo trascorso dall'infezione; quindi, mentre nei pazienti valutati nei primi 4 mesi il numero dei sintomi stress-correlati elevati sono indicativi di uno stress reattivo ad uno stimolo stressogeno ancora recente, nei pazienti valutati a più di 4 mesi dal COVID-19 si assiste ad una diminuzione di queste variabili conseguente all'adattamento dei pazienti per azione delle funzioni di coping e per abitudine al fattore di stress.

Un dato interessante emerge infine dalle analisi sui bambini e ragazzi con comorbidità fisica preesistente, che rappresentano il 29% (20/69) del campione: si è infatti rilevata una differenza statisticamente significativa rispetto ai soggetti senza comorbidità per quanto riguarda i punteggi clinici della scala orientata al DSM relativa ai Problemi somatici (p-value = 0.0428); tale dato è concorde con la

---

letteratura che indica come la presenza di condizioni cliniche croniche sia correlata ad aspetti di somatizzazione <sup>(90-92)</sup>.

Tuttavia, osservando i risultati pertinenti ai sintomi stress-correlati, oltre a quelli di tipo fisico (p-value = 0.0073) risultano statisticamente rilevanti anche le frequenze dei sintomi di tipo comportamentale (p-value = 0.0236) e soprattutto di tipo emozionale (p-value = 0.0067): appare perciò ipotizzabile che, nel contesto della malattia COVID-19 e dell'isolamento, la presenza di una comorbidità fisica possa incidere sulla sfera psichica rappresentando un possibile fattore di rischio per ripercussioni psicopatologiche.

---

## 6. CONCLUSIONI

In conclusione, questo studio ha indagato le manifestazioni neuropsicologiche e le sequele emotivo-comportamentali relate all'infezione da Sars-CoV-2 e alla misura di isolamento per il suo contenimento, considerando bambini e adolescenti inseriti nel contesto familiare.

Per quanto riguarda la valutazione familiare globale, livelli socio-economici più elevati sembrano rappresentare un fattore protettivo rispetto al disagio psicologico dei genitori, con possibili implicazioni anche sul benessere dell'intera famiglia.

In merito alla valutazione di bambini e adolescenti, questi dati preliminari hanno dimostrato che l'esperienza della malattia COVID-19 e della quarantena, in maniera indipendente dalla durata, ha rappresentato un importante fattore di stress per quasi tutti i soggetti in età evolutiva, i quali hanno manifestato lo stress attraverso sintomi di tipo emozionale e fisico principalmente.

Inoltre, dal confronto con la letteratura su pazienti pediatrici psichiatrici ambulatoriali emerge che la popolazione pediatrica generale ha reagito con maggiore disagio emotivo-comportamentale ai cambiamenti di abitudini e allo stress legati alla contrazione dell'infezione e all'isolamento.

Tra soggetti risultati positivi e risultati negativi si delineano delle differenze, sebbene non statisticamente significative, per quanto riguarda il tipo di sintomi di stress riferiti. Sono auspicabili ulteriori studi, su campioni più ampi di popolazione, al fine di evidenziare possibili differenze delle sequele psichiche in relazione non solo alla negatività o positività al Sars-CoV-2, ma anche alla possibile influenza della sintomatologia fisica COVID-19-correlata tra i pazienti positivi.

La riduzione della sintomatologia nel tempo è prova che si verifichi un fenomeno di adattamento all'infezione da Sars-CoV-2 intesa come evento di stress: sarebbe in tal senso utile effettuare ulteriori studi al fine di discriminare sintomi inerenti alla sindrome post-COVID-19 da sintomi reattivi all'evento acuto.

---

Da ultimo, l'impatto sulla sfera psichica a manifestazione comportamentale, fisica ed emozionale si è rivelato essere particolarmente evidente nei soggetti con comorbidità organica fisica preesistente: questi pazienti si configurano perciò come una categoria a rischio per un più significativo discomfort psicologico, a cui sarebbe opportuno prestare maggior considerazione al fine di prevenire possibili sequele psicopatologiche a lungo termine.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Timeline: WHO's COVID-19 response [Internet]. [citato 2 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
2. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 17 settembre 2020;M20-5008.
3. McIntosh K. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention - UpToDate. In: UpToDate [Internet]. Aggiornamento 15.08.2022; Disponibile su: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention/>
4. Coronavirus [Internet]. [citato 2 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
5. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* agosto 2020;288(2):192–206.
6. Krishnan A, Hamilton JP, Alqahtani SA, A.Woreta T. A narrative review of coronavirus disease 2019 (COVID-19): clinical, epidemiological characteristics, and systemic manifestations. *Intern Emerg Med.* 2021;16(4):815–30.
7. McIntosh K. COVID-19: Clinical features - UpToDate. In: UpToDate [Internet]. 2022. Disponibile su: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features>
8. Coronavirus, le misure adottate dal Governo [Internet]. [www.governo.it](http://www.governo.it). 2020 [citato 2 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.sitiarcheologici.palazzochigi.it/www.governo.it/febbraio%2021/it/coronavirus-misure-del-governo.html>
9. Italy: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [citato 27 settembre 2022]. Disponibile su: <https://covid19.who.int>

- 
10. Comunicazioni su COVID-19 [Internet]. [citato 3 settembre 2022]. Disponibile su: <https://aifa.gov.it/comunicazioni-su-covid-19>
  11. Heanoy EZ, Nadler EH, Lorrain D, Brown NR. Exploring People's Reaction and Perceived Issues of the COVID-19 Pandemic at Its Onset. *Int J Environ Res Public Health*. 14 ottobre 2021;18(20):10796.
  12. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*. marzo 2020;395(10227):912–20.
  13. EpiCentro. L'impatto della pandemia COVID-19 sulla salute mentale: l'impegno in ISS [Internet]. [citato 4 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-salute-mentale>
  14. Fiorillo A. The impact of lockdown measures on the mental health of the general population: Results from a national multicentric study. *European Psychiatry*. aprile 2021;64(S1):S48–S48.
  15. Hossain MM, Sultana A, Purohit N. Mental health outcomes of quarantine and isolation for infection prevention: a systematic umbrella review of the global evidence. *Epidemiol Health* [Internet]. 2 giugno 2020 [citato 4 settembre 2022];42. Disponibile su: <http://www.e-epih.org/journal/view.php?doi=10.4178/epih.e2020038>
  16. Bo HX, Li W, Yang Y, Wang Y, Zhang Q, Cheung T, et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychological Medicine*. aprile 2021;51(6):1052–3.
  17. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. maggio 2020;39(5):355–68.
  18. 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*. 7 aprile 2020;323(13):1239–42.

- 
19. Bellino S, Punzo O, Rota MC, Del Manso M, Urdiales AM, Andrianou X, et al. COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics*. 1 ottobre 2020;146(4):e2020009399.
  20. EpiCentro. Infografica web - Dati della Sorveglianza integrata COVID-19 in Italia [Internet]. [citato 4 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-dashboard>
  21. WHO COVID-19 detailed surveillance data dashboard [Internet]. [citato 27 settembre 2022]. Disponibile su: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojYWVWRiZWVhNWUtNmM0Ni00MDAwLTIjYWMtN2EwNTM3YjQzYmRmliwidCI6ImY2MTBjMGI3LWJkMjQtNGIzOS04MTBiLTNkYzI4MGFmYjU5MCI6ImMiOjh9>
  22. Dawood FS, Porucznik CA, Veguilla V, Stanford JB, Duque J, Rolfes MA, et al. Incidence Rates, Household Infection Risk, and Clinical Characteristics of SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adults in Utah and New York City, New York. *JAMA Pediatrics*. 1 gennaio 2022;176(1):59–67.
  23. Forrest CB, Burrows EK, Mejias A, Razzaghi H, Christakis D, Jhaveri R, et al. Severity of Acute COVID-19 in Children <18 Years Old March 2020 to December 2021. *Pediatrics*. 1 aprile 2022;149(4):e2021055765.
  24. Deville JG, Song E, Ouelette CP. COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children - UpToDate. In: UpToDate [Internet]. 2022. Disponibile su: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children>
  25. Shah K, Mann S, Singh R, Bangar R, Kulkarni R. Impact of COVID-19 on the Mental Health of Children and Adolescents. *Cureus* [Internet]. 26 agosto 2020 [citato 4 settembre 2022];12(8). Disponibile su: <https://www.cureus.com/articles/38703-impact-of-covid-19-on-the-mental-health-of-children-and-adolescents>
  26. Sprang G, Silman M. Posttraumatic Stress Disorder in Parents and Youth After Health-Related Disasters. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. febbraio 2013;7(1):105–10.
  27. Munblit D, Sigfrid L, Warner JO. Setting Priorities to Address Research Gaps in Long-term COVID-19 Outcomes in Children. *JAMA Pediatrics*. 1 novembre 2021;175(11):1095–6.

- 
28. Ashikkali L, Carroll W, Johnson C. The indirect impact of COVID-19 on child health. *Paediatrics and Child Health*. 1 dicembre 2020;30(12):430–7.
  
  29. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak [Internet]. [citato 3 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>
  
  30. Rajan S, Khunti K, Alwan N, Steves C, Greenhalgh T, MacDermott N, et al. Policy Brief 39 - In the wake of the pandemic. Preparing for Long COVID [Internet]. WHO Regional Office for Europe; 2021. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339629/Policy-brief-39-1997-8073-eng.pdf>
  
  31. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Network Open*. 13 ottobre 2021;4(10):e2128568.
  
  32. Blomberg B, Mohn KGI, Brokstad KA, Zhou F, Linchausen DW, Hansen BA, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med*. settembre 2021;27(9):1607–13.
  
  33. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Internet]. [citato 4 settembre 2022]. Disponibile su: [https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1)
  
  34. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med*. 1 settembre 2021;114(9):428–42.
  
  35. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *Journal of Infection*. 1 marzo 2021;82(3):378–83.
  
  36. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 26 luglio 2021;374:n1648.



- 
37. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases*. 3 ottobre 2021;53(10):737–54.
  38. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Annals of Medicine*. 31 dicembre 2022;54(1):1473–87.
  39. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung*. 1 aprile 2021;199(2):113–9.
  40. CDC. Post-COVID Conditions: Overview for Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citato 4 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
  41. Dennis A, Wamil M, Kapur S, Alberts J, Badley AD, Decker GA, et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID [Internet]. medRxiv; 2020 [citato 4 settembre 2022]. pag. 2020.10.14.20212555. Disponibile su: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.14.20212555v1>
  42. Jiang DH, Roy DJ, Gu BJ, Hassett LC, McCoy RG. Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A State-of-the-Art Review. *JACC: Basic to Translational Science*. 1 settembre 2021;6(9):796–811.
  43. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *eClinicalMedicine* [Internet]. 1 agosto 2021 [citato 4 settembre 2022];38. Disponibile su: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00299-6/fulltext#](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00299-6/fulltext#)
  44. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*. 1 luglio 2020;7(7):611–27.

- 
45. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*. 1 maggio 2021;8(5):416–27.
  
  46. Frontera JA, Simon NM. Bridging Knowledge Gaps in the Diagnosis and Management of Neuropsychiatric Sequelae of COVID-19. *JAMA Psychiatry*. 1 agosto 2022;79(8):811–7.
  
  47. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLOS Medicine*. 28 settembre 2021;18(9):e1003773.
  
  48. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 gennaio 2022;22(1):43–55.
  
  49. Azzolini E, Levi R, Sarti R, Pozzi C, Mollura M, Mantovani A, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. *JAMA*. 16 agosto 2022;328(7):676–8.
  
  50. Son MBF, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis - UpToDate. In: UpToDate [Internet]. 2022. Disponibile su: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?sectionName=Differentiating%20MIS-C%20and%20acute%20COVID-19&search=long%20covid&topicRef=127488&anchor=H3359371996&source=see\\_link#H2589496221](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?sectionName=Differentiating%20MIS-C%20and%20acute%20COVID-19&search=long%20covid&topicRef=127488&anchor=H3359371996&source=see_link#H2589496221)
  
  51. Esposito S, Principi N, Azzari C, Cardinale F, Di Mauro G, Galli L, et al. Italian intersociety consensus on management of long covid in children. *Italian Journal of Pediatrics*. 9 marzo 2022;48(1):42.
  
  52. Son MBF, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome - UpToDate. In: UpToDate [Internet]. 2022. Disponibile su: <https://www.uptodate.com/contents/covid->

---

19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome?sectionName=FOLLOW-UP&search=long%20covid&topicRef=128389&anchor=H999319060&source=see\_link#H999319060

53. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatrica*. 2021;110(3):914–21.
54. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatrica*. 2021;110(7):2208–11.
55. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, Gamirova A, Shikhaleva A, Andreeva M, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *European Respiratory Journal* [Internet]. 1 febbraio 2022 [citato 4 settembre 2022];59(2). Disponibile su: <https://erj.ersjournals.com/content/59/2/2101341>
56. Denina M, Pruccoli G, Scolfaro C, Mignone F, Zoppo M, Giraud I, et al. Sequelae of COVID-19 in Hospitalized Children: A 4-Months Follow-Up. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. dicembre 2020;39(12):e458.
57. Kompaniyets L. Post–COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents — United States, March 1, 2020–January 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 [citato 4 settembre 2022];71. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7131a3.htm>
58. Tartof SY, Malden DE, Liu ILA, Sy LS, Lewin BJ, Williams JTB, et al. Health Care Utilization in the 6 Months Following SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 12 agosto 2022;5(8):e2225657.
59. Fainardi V, Meoli A, Chiopris G, Motta M, Skenderaj K, Grandinetti R, et al. Long COVID in Children and Adolescents. *Life*. febbraio 2022;12(2):285.
60. Ashkenazi-Hoffnung L, Shmueli E, Ehrlich S, Ziv A, Bar-On O, Birk E, et al. Long COVID in Children: Observations From a Designated Pediatric Clinic. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. dicembre 2021;40(12):e509.

- 
61. Buonsenso D, Pujol FE, Munblit D, Pata D, McFarland S, Simpson FK. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. *Future Microbiology*. maggio 2022;17(8):577–88.
  
  62. Buonsenso D, Giuda DD, Sigfrid L, Pizzuto DA, Sante GD, Rose CD, et al. Evidence of lung perfusion defects and ongoing inflammation in an adolescent with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 1 settembre 2021;5(9):677–80.
  
  63. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clinical Medicine*. 1 gennaio 2021;21(1):e63–7.
  
  64. Brackel CLH, Lap CR, Buddingh EP, van Houten MA, van der Sande LJM, Langereis EJ, et al. Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatric Pulmonology*. 2021;56(8):2495–502.
  
  65. Hanson BA, Visvabharathy L, Ali ST, Kang AK, Patel TR, Clark JR, et al. Plasma Biomarkers of Neuropathogenesis in Hospitalized Patients With COVID-19 and Those With Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* [Internet]. 1 maggio 2022 [citato 4 settembre 2022];9(3). Disponibile su: <https://nn.neurology.org/content/9/3/e1151>
  
  66. Lyra e Silva NM, Barros-Aragão FGQ, De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive deficits and depression. *Neuropharmacology*. 15 maggio 2022;209:109023.
  
  67. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. aprile 2022;604(7907):697–707.
  
  68. Orsini A, Corsi M, Santangelo A, Riva A, Peroni D, Foadelli T, et al. Challenges and management of neurological and psychiatric manifestations in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *Neurol Sci*. 1 settembre 2020;41(9):2353–66.
  
  69. Stephenson T, Pereira SMP, Shafran R, Stavola BL de, Rojas N, McOwat K, et al. Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLoCK): a national matched cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 1 aprile 2022;6(4):230–9.

- 
70. Miller F, Nguyen V, Navaratnam AM, Shrotri M, Kovar J, Hayward AC, et al. Prevalence of persistent symptoms in children during the COVID-19 pandemic: evidence from a household cohort study in England and Wales [Internet]. medRxiv; 2021 [citato 4 settembre 2022]. pag. 2021.05.28.21257602. Disponibile su: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.28.21257602v1>
71. Bruni O, Malorgio E, Doria M, Finotti E, Spruyt K, Melegari MG, et al. Changes in sleep patterns and disturbances in children and adolescents in Italy during the Covid-19 outbreak. *Sleep Medicine*. 1 marzo 2022;91:166–74.
72. Riehm KE, Feder KA, Tormohlen KN, Crum RM, Young AS, Green KM, et al. Associations Between Time Spent Using Social Media and Internalizing and Externalizing Problems Among US Youth. *JAMA Psychiatry*. 1 dicembre 2019;76(12):1266–73.
73. Cellini N, Di Giorgio E, Mioni G, Di Riso D. Sleep and Psychological Difficulties in Italian School-Age Children During COVID-19 Lockdown. *Journal of Pediatric Psychology*. 1 marzo 2021;46(2):153–67.
74. Magson NR, Freeman JYA, Rapee RM, Richardson CE, Oar EL, Fardouly J. Risk and Protective Factors for Prospective Changes in Adolescent Mental Health during the COVID-19 Pandemic. *J Youth Adolescence*. 1 gennaio 2021;50(1):44–57.
75. Jiao WY, Wang LN, Liu J, Fang SF, Jiao FY, Pettoello-Mantovani M, et al. Behavioral and Emotional Disorders in Children during the COVID-19 Epidemic. *The Journal of Pediatrics*. 1 giugno 2020;221:264-266.e1.
76. Racine N, McArthur BA, Cooke JE, Eirich R, Zhu J, Madigan S. Global Prevalence of Depressive and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents During COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*. 1 novembre 2021;175(11):1142–50.
77. Tamburlini G, Marchetti F. Pandemia, neurosviluppo e salute mentale di bambini e ragazzi. *Medico e Bambino*. 28 giugno 2022;41(6):361–4.
78. Gatta M, Raffagnato A, Mason F, Fasolato R, Traverso A, Zanato S, et al. Sociodemographic and clinical characteristics of paediatric patients admitted to a neuropsychiatric care hospital in the COVID-19 era. *Italian Journal of Pediatrics*. 5 febbraio 2022;48(1):23.

- 
79. WHO. Clinical management of COVID-19. Interim guidance, 27 May 2020. 2020;1-62 [Internet]. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
80. Hollingshead AB. Four Factor Index of Social Status. *Yale journal of Sociology*. 8, 2011:197.
81. Pollio ES, Glover-Orr LE, Wherry JN. Assessing Posttraumatic Stress Disorder Using the Trauma Symptom Checklist for Young Children. *Journal of Child Sexual Abuse*. 4 aprile 2008;17(1):89–100.
82. Wherry J, Dunlop C. TSCC and TSCYC Screening Forms in a Clinical Sample: Reliability, Validity, and Creating Local Clinical Norms. *Child Maltreatment*. 17 agosto 2017;23:107755951772520.
83. Wu J. Trauma Symptom Checklist for Children [Internet]. The National Child Traumatic Stress Network. 2017 [citato 20 settembre 2022]. Disponibile su: <https://www.nctsn.org/measures/trauma-symptom-checklist-children>
84. Frigerio A, Cozzi P, Pastore V, Massimo M, Borgatti R, Montiroso R. La valutazione dei problemi emotivo comportamentali in un campione italiano di bambini in età prescolare attraverso la CBCL. *Infanzia e Adolescenza*. 1 gennaio 2006;12:26–33.
85. Frigerio A, Cattaneo C, Cataldo M, Schiatti A, Massimo M, Battaglia M. Behavioral and Emotional Problems Among Italian Children Aged 4 to 18 years as Reported by Parents and Teachers. *European Journal of Psychological Assessment*. 1 gennaio 2004;
86. Bottesi G, Ghisi M, Altoè G, Conforti E, Melli G, Sica C. The Italian version of the Depression Anxiety Stress Scales-21: Factor structure and psychometric properties on community and clinical samples. *Comprehensive Psychiatry*. 1 luglio 2015;60:170–81.
87. Lanktree CB, Gilbert AM, Briere J, Taylor N, Chen K, Maida CA, et al. Multi-informant assessment of maltreated children: Convergent and discriminant validity of the TSCC and TSCYC. *Child Abuse & Neglect*. 1 giugno 2008;32(6):621–5.

- 
88. Raffagnato A, Iannattone S, Tascini B, Venchiarutti M, Broggio A, Zanato S, et al. The COVID-19 Pandemic: A Longitudinal Study on the Emotional-Behavioral Sequelae for Children and Adolescents with Neuropsychiatric Disorders and Their Families. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. gennaio 2021;18(18):9880.
  
  89. Conti E, Sgandurra G, De Nicola G, Biagioni T, Boldrini S, Bonaventura E, et al. Behavioural and Emotional Changes during COVID-19 Lockdown in an Italian Paediatric Population with Neurologic and Psychiatric Disorders. *Brain Sciences*. dicembre 2020;10(12):918.
  
  90. Määttä H, Honkanen M, Hurtig T, Taanila A, Ebeling H, Koivumaa-Honkanen H. Childhood chronic condition and subsequent self-reported internalizing and externalizing problems in adolescence: a birth cohort study. *Eur J Pediatr*. 1 settembre 2022;181(9):3377–87.
  
  91. Qvist E, Närhi V, Apajasalo M, Rönholm K, Jalanko H, Almqvist F, et al. Psychosocial adjustment and quality of life after renal transplantation in early childhood. *Pediatric Transplantation*. 2004;8(2):120–5.
  
  92. Balottin U, Maffioletti E, Antonaci E, Mensi MM, Chiappedi M. Emotive and Behavior Problems in Adolescents with Chronic Daily Headache. *Journal of Headache & Pain Management* [Internet]. 25 novembre 2015 [citato 30 settembre 2022];1(1). Disponibile su: <http://headache.imedpub.com/abstract/emotive-and-behavior-problems-in-adolescents-with-chronic-daily-headache-7703.html>





## **Ringraziamenti**

Questa tesi di laurea rappresenta la fine e allo stesso tempo un nuovo inizio del lungo percorso che ho scelto di intraprendere anni fa. Colgo quindi questa occasione per ringraziare quanti mi hanno accompagnata su questa strada.

Tutta la mia riconoscenza va a mamma, papà, Roberto e Chiara (e a tutta la mia grande famiglia) per esserci stati sempre, spronandomi, sopportandomi e amandomi: senza di loro sicuramente non sarei riuscita ad arrivare fino a qui.

Sono particolarmente grata a Matteo, specialmente per aver avuto fiducia in me anche quando io stessa non ne avevo.

Non voglio dilungarmi troppo, tuttavia non posso non menzionare alcune persone per me essenziali: i ragazzi e la Comunità Capi del gruppo Chiampo 1; Francesca e Beatrice, amiche presenti malgrado le mie assenze; le dottoresse Giulia, Martina e Elena, che hanno condiviso con me dolori e gioie di questi sei anni.