

Infekcija SARS-CoV-2 (COVID-19) u djece

Srđan Roglič, Lorna Stemberger Marić*

Od pojave u prosincu 2019. pandemija uzrokovana SARS-om -CoV-2 veliki je javnozdravstveni problem u svim zemljama svijeta. Virus se prenosi prvenstveno inhalacijom kapljica respiratornih sekreta od bolesnika ili asimptomatskog nositelja i visoko je zarazan. Klinički je bolest u djece slična drugim akutnim respiratornim infekcijama uz predominantne simptome gornjeg dišnog sustava, a katkad može progredirati i do pneumonije s razvojem akutnog respiratornog distres sindroma i multiorganskog zatajenja. Bolest je blaža u djece nego u odraslih s niskom smrtnošću, a čini se da dojenčad i mala djeca imaju nešto težu kliničku sliku. Dijagnoza se postavlja dokazom virusnoga genetičkog materijala u respiratornim uzorcima (uglavnom brisevi nazofarinksa i orofarinksa) metodom lančane reakcije polimeraze. Liječenje je većinom simptomatsko, a kod teških i kritičnih oblika može se razmotriti uporaba nekog od antivirusnih lijekova (lopinavir-ritonavir, remdesivir, hidroksiklorokin).

Ključne riječi: SARS-COV-2; COVID-19; DJECA; LIJEČENJE

UVOD

Koronavirusi su velika skupina virusa koji mogu uzrokovati bolest u ljudi i životinja. Imaju sposobnost rekombinacije i mutacije, što može dovesti do nastanka novog koronavirusa koji se može proširiti sa životinja na ljude. U posljednja dva desetljeća dogodile su se dvije velike epidemije uzrokovane novim koronavirusima: SARS-CoV 2002. i MERS-CoV 2012. U prosincu 2019. u Kini se pojavio klaster pacijenata s pneumonijom koji su bili epidemiološki povezani s tržnicom morske hrane i životinja u gradu Wuhanu, provincija Hubei. Ubrzo je otkriveno da je uzročnik novi beta-koronavirus, SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory coronavirus 2*), kojemu je genetička sekvenca najbližnja koronavirusu izoliranom iz šišmiša. Bolest koju uzrokuje SARS-CoV-2 nazvana je COVID-19 (engl. *coronavirus disease*), a Svjetska zdravstvena organizacija je 11. ožujka 2020. proglasila pandemiju. Do danas se bolest proširila u gotovo sve države na svim kontinentima. Broj zabilježenih slučajeva COVID-a-19 podcjenjuje pravu veličinu problema, s obzirom na nedostupnost testova i značajan udio ljudi koji su asimptomatski ili imaju toliko blagu bolest da ostaju neprepoznati/nedijagnosticirani. Stoga bi smrtnost (case fatality rate - CFR), koja se procjenjuje na manje od 5%, vjerojatno bila i niža kad bi se znao pravi broj oboljelih. Baš su zato zanimljive studije seroprevalencije u različitim populacijama i dobnim skupinama koje mnoge zemlje trenutno provode. S obzirom na brzo širenje (određeno s engl. *basic reproduction number* - R₀, koji je na

početku epidemije bio 2,38 (95%CI: 2,04-2,77)), veliki broj hospitaliziranih i smrtnost među "naivnim" populacijama, kao i nepostojanje cjepiva, pandemija COVID-19 uzrokuje najveću ugrozu javnom zdravstvu vezanu za respiratorne virusne infekcije još od pandemije influence A H1N1 1918. godine (1–3).

EPIDEMIOLOGIJA

Virus se može prenijeti od bolesnika ili asimptomatskog nositelja i visoko je zarazan. Neki su radovi pokazali kako i prijenos s asimptomatske osobe može izazvati tešku kliničku sliku (4). Glavni način prijenosa je kapljicama respiratornih sekreta tijekom bliskog međuljudskog kontakta. Izlučeni virus može dugo preživjeti na predmetima, pogotovo metalnim i plastičnim, što implicira mogući prijenos rukama (5). Može se zadržati u zraku u sitnim kapljicama aerosola, no čini se da je taj oblik prijenosa nije značajan (6). Postoje dokazi o izlučivanju virusa stolicom, čak i tjednima nakon

* Klinika za infektivne bolesti „Dr Fran Mihaljević“ Zagreb, Mirogojska 8, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Lorna Stemberger Marić, dr. med.,
Klinika za infektivne bolesti „Dr Fran Mihaljević“,
Mirogojska 8, 10000 Zagreb,
e-mail: lorna.stemberger@gmail.com

Primljeno/Received: 26. 5. 2020., Prihvaćeno/Accepted: 03. 7. 2020.

zaraze, što upućuje na postojanje virusne replikacije u gastrointestinalnom sustavu i mogućnost feko-oralnog prijenosa (7).

U ovom je trenutku važno utvrditi ulogu djece u širenju virusa. Mnoge su studije utvrdile da je značajna proporcija pedijatrijskih COVID-19 slučajeva asimptomatska ili blago simptomatska (1–4). Unatoč tome što nemaju simptome, ta djeca imaju visoke titrove virusa u nazofarinku, a i izlučuju virus stolicom dulje vrijeme (7-9). Dugo izlučivanje virusa u nazalnim sekretima i stolici ima implikacije za zajednicu zbog mogućeg širenja u predškolskim i školskim ustanovama i potrebe poduzimanja novih javnozdravstvenih mjera (10, 11).

Studije koje su ispitivale rizik *in utero* prijenosa nisu pronašle dokaze za postojanje kongenitalne infekcije SARS-CoV-2 u novorođenčadi rođene od majki s COVID-19 pneumonijom (12, 13). Pozitivitet u novorođenčadi najvjerojatnije je posljedica bliskog kontakta s oboljelim odraslim osobama neposredno nakon porođaja. Dvije nedavne studije pokazale su zanimljive rezultate - prva je uputila na prisutnost specifičnih IgM i IgG protutijela u serumu dva novorođenčeta čije su majke imale pneumoniju COVID-19, a u drugoj su opisana tri novorođenčeta s ranim SARS-CoV-2 infekcijom (14, 15). Iako se u ovom trenutku ne može utvrditi mogu li majke mlijekom prenijeti SARS-CoV-2, dojenje se potiče uz pridržavanje mjera opreza (upotreba maski za vrijeme dojenja, pranje ruku sapunom i vodom prije i nakon kontakta s djetetom, dezinfekcija površina) (16). Premda je vjerojatnost perinatalnog prijenosa s majke na dijete izuzetno mala, novorođenčad pozitivnih majki treba pomno pratiti zbog moguće pojave bolesti (17, 18).

Dosad objavljeni podatci pokazuju kako su stariji, osobito oni s kroničnim bolestima, pod povišenim rizikom za nastanak teške bolesti i smrti uzrokovane SARS-om -CoV-2 u odnosu na mlađe odrasle, adolescente i djecu (19). Podatci iz Kine i Sjedinjenih Američkih Država (SAD) upućuju na to da se 80% smrti javlja u starijih od 85 godina (20, 21). U Italiji je 1,1% smrti prijavljeno u mlađih od 50 godina, a nije zabilježena ni jedna smrt u djece (22, 23). Izviješteno je o smrti 12-godišnjakinje u Belgiji, 13-godišnje i 5-godišnje djece u Velikoj Britaniji, 16-godišnjakinje u Francuskoj, 14-godišnjaka u Portugalu i dva dojenčeta u SAD-u. Nasreću, broj umrlih u ukupnom broju oboljelih je za djecu oko 0,1%, što je značajno manje nego u odraslih (2,3%) (24). Pregled 45 radova pokazao je da djeca obuhvaćaju 1-5% COVID-19 slučajeva i da imaju blažu bolest koja iznimno završava smrću (19). U SAD-u 5% COVID-19 slučajeva (i manje od 1% od ukupnog broja hospitaliziranih) čine djeca (21).

Brojni pedijatrijski slučajevi vjerojatno prolaze nedijagnosticirano zbog blage kliničke slike, što može pridonositi trenutno niskoj zabilježenoj incidenciji bolesti u ovoj populaciji.

PATOGENEZA

Neriješeno je pitanje uzroka velikoj razlici u težini bolesti između djece i odraslih. Neke hipoteze uzrok nalaze u razlici u imunološkom odgovoru u različitim dobnim skupinama. Odrasli zaraženi SARS-om-CoV-2 skloniji su razvoju nebalansirano imunološkog odgovora s pojavom citokinske oluje koja uzrokuje oštećenje pluća (akutni respiratorni distress sindrom - ARDS) i drugih organa s posljedično lošijim ishodom. Dojenčad i djeca imaju bolje razvijenu nespecifičnu imunost i učinkovitiji T-stanični odgovor potreban za čišćenje (engl. *clearance*) virusa. Križna zaštita stečena tijekom prethodnih infekcija drugim koronavirusima (ili nedavna infekcija virusom influence, parainfluence, adenovirusa, respiratornog sincicijskog virusa (RSV) i rinovirusa) te protutijela nastala nakon nedavne infekcije tim virusima možda pružaju djelomičnu križnu zaštitu od koronavirusa. Uvjerljivo djeluje i hipoteza da je uzrok razlika u ekspresiji, distribuciji, sazrijevanju i funkcioniranju virusnih receptora na alveolarnim epitelnim stanicama tipa 2 (25). ACE2 (engl. *angiotensin-converting enzyme*) receptor je koji SARS-CoV-2 rabi za ulazak u stanicu, čime počinje virusna replikacija (26). Osobito ga mnogo ima u alveolama, što objašnjava visoku incidenciju pneumonije u COVID-u-19. Muškarci imaju više razine ACE2 receptora u alveolarnim stanicama u odnosu na žene, što je jedno od mogućih objašnjenja teže kliničke slike kod muškaraca (20, 21, 25, 27). Slična je razlika u spolu zamijećena i kod djece (8, 28). Mogući razlozi blaže bolesti u djece su i to što ona imaju manje kontakata i manje putuju te su samim time manje izložena infekciji, imaju zdraviji respiratorni sustav (manje cigaretnog dima) te manje predležalih bolesti. Daljnje su studije potrebne kako bi se potvrdilo što točno uzrokuje razlike u kliničkim manifestacijama djece i odraslih (29, 30).

KLINIČKA SLIKA

Inkubacija infekcije je 1-14 dana, no većinom se bolest javlja unutar 3-7 dana nakon kontakta.

Klinički djeca su ili bez simptoma ili imaju blaže simptome poput kašlja (48,5%), grlobolje (46,2%) i vrućice (41,5%), a učestalost pojedinog simptoma razlikuje se od studije do studije (19). Vrućica većinom traje 1-2 dana, a izostanak febriliteta ne isključuje COVID-19, više od 40% djece s COVID-om-19 nije febrilno. Do sada dostupni podatci upućuju na to da djeca češće imaju simptome infekcije gornjeg nego donjeg dišnog sustava. Rjeđi simptomi (u manje od 10% slučajeva) su proljev i umor. Gastrointestinalni simptomi zamjećuju se češće nego u odraslih bolesnika, pa čak mogu biti i dominantni simptomi infekcije, posebice u dojenčadi. U djece je bolest većinom blaža i ozdravljenje nastupa u roku od tjedan dana. Rijetko i u pedijatrijskih bole-

snika može doći do pogoršanja, uglavnom u drugom tjednu bolesti s razvojem dispneje, cijanoze, pojavom limfopenije, trombocitopenije, porastom kreatin-kinaze ili laktat dehidrogenaze (LDH) te razvojem ARDS-a, septičkog šoka ili multiorganskog zatajenja (31).

Klinička se klasifikacija COVID-a-19 dijeli u pet stupnjeva težine (28, 32):

1. asimptomatska infekcija - SARS-CoV-2 test je pozitivan, ali nema kliničkih simptoma i radiološka obrada daje uredne rezultate.
2. akutna infekcija gornjeg dišnog sustava: vrućica, kašalj, grlobolja, začepjenost nosa, glavobolja, umor, mialgije; nema znakova pneumonije na radiogramu pluća.
3. blaža pneumonija: respiratorni simptomi poput kašlja s vrućicom ili bez nje; radiološki se verificira pneumonija, ali ne opsežna.
4. teška pneumonija - bilo što od navedenog:
 - a) respiratorna frekvencija ≥ 70 /min u mlađih od 1 godine ili ≥ 50 /min u starijih od godinu dana (u mirovanju i afibilitetu)
 - b) oksigenacija periferne krvi kisikom $<92\%$ pri udisanju okolišnog zraka
 - c) znakovi respiratornog distresa – stenjanje, širenje nosnica, uvlačenje juguluma/interkostalnih prostora, cijanoza, apneje
 - d) poremećaj svijesti/konvulzije
 - e) odbijanje obroka ili poteškoće hranjenja i znakovi dehidracije
5. životno ugroženo dijete
 - a) respiratorna insuficijencija s potrebom mehaničke ventilacije
 - b) šok
 - c) kombinacija s disfunkcijom ostalih organa.

U najvećoj dosad provedenoj pedijatrijskoj studiji, analizirajući podatke 2 143-je djece u Kini, *Dong i sur.* su pokazali da nema velike razlike među spolovima (28). Medijan dobi bio je sedam godina (1 dan-18 godina), oko 4% djece je bilo asimptomatsko, 51% je imalo blagu bolest, 39% umjereno tešku bolest, a oko 6% njih bilo je kritično bolesno (u usporedbi s 18,5% odraslih). Umrlo je jedno dijete, 14-godišnji dječak. U spomenutoj studiji 11% dojenčadi je bilo kritično bolesno, u usporedbi sa 7% djece u dobi od 1-5 godina, 4% onih u dobi od 6-10 godina, 4% onih od 11-15 godina i 3% onih starijih od 16 godina. No u bolesnika prikazanih u ovom istraživanju testiranje na ostale respiratorne viruse nije bilo standardizirano, i 2/3 slučajeva zapravo nije uopće bilo virološki potvrđeno, što je veliki nedostatak ove studije. Nadalje, baš su ta djeca (bez virološke potvrde bolesti) bila teže bolesna od onih s potvrđenim COVID-om-19 i pripada-

la su najmlađoj dobnoj skupini (10,6% je bilo mlađe od godine dana) te je vjerojatno da su njihovi (teški) simptomi bili uzrokovani drugim patogenima (moguće RSV-om?). Među potvrđenim slučajevima (731 dijete), 13% je bilo bez simptoma, 43% je imalo blage, 41% umjerene simptome, dok je 2,5% bilo teško, a 0,4% kritično bolesno, što je značajno manje u odnosu na odrasle bolesnike. Među simptomatskom djecom 5% je imalo dispneju ili hipoksemiju, a 0,5% je progrediralo do ARDS-a (28).

U studiji koja je ispitala kliničke karakteristike 36-ero djece s COVID-om-19 u Kini autori su izvijestili kako je čak oko polovice bolesnika bilo asimptomatsko ili je imalo blaže simptome gornjeg respiratornog trakta, dok su ostali imali umjereno tešku bolest s pneumonijom (33). Djeca s COVID-om-19 imala su blaže simptome od odraslih, a u usporedbi s oboljelima od influence, bilo je više asimptomatskih slučajeva, dok su COVID-19 bolesnici češće imali pneumoniju. Oskudni su podatci o utjecaju komorbiditeta na težinu bolesti u djece. U radu *Xiaoxia Lu i sur.* od 171-og djeteta s potvrđenim COVID-om-19, sve troje kojima je bilo potrebno intenzivno liječenje i mehanička ventilacija, imalo je predležće bolesti (hidronefroza, leukemija na kemoterapiji i intususcepcija) (34).

U Španjolskoj su djeca činila oko 0,8% ukupnog broja zaraženih (41/4695) (35). Od 25-ero djece 41 dijete s potvrđenim COVID-om (60%) je hospitalizirano, a četvero (9,7%) je primljeno u jedinicu intenzivnog liječenja i trebalo je respiratornu potporu. Samo je jedno imalo predležću bolest - rekurentne bronhoopstrukcije. Nisu zabilježeni smrtni ishodi. Dva bolesnika imala su koinfekciju s gripom tip B (5%). U ovoj su studiji potvrđeni COVID-19 bolesnici činili samo 11% testiranih sa simptomima koji odgovaraju ovoj infekciji. Šesnaestero (39%) bolesnika je imalo kontakt s potvrđenim slučajem COVID-a-19 (35).

Studija *Wei Xia i sur.* je pokazala kako većina oboljele djece ima uredan auskultacijski nalaz nad plućima, 15% ima krepitacije, a oko 5% cijanozu (24). Među teško oboljelim bolesnicima u drugoj studiji svi su imali patološki auskultacijski nalaz nad plućima (hropce i krepitacije) (36).

Laboratorijski nalazi su nespecifični. U djece je većinom (čak u do 70% slučajeva) broj leukocita (i limfocita) uredan, tj. nema limfocitne deplecije viđene u odraslih (samo 20% ima leukopeniju), što sugerira manji stupanj imunološke disfunkcije u odnosu na odrasle bolesnike. *Henry i sur.* saželi su 12 studija na 66-ero djece i analizirali laboratorijske nalaze ovih bolesnika (37); 69,2% djece je imalo normalan broj leukocita, a neutrofilija (4,6%) i neutropenija (6%) bile su rijetke (37). U ovoj je studiji samo 3% djece imalo limfopeniju, a CRP i PCT su bili povišeni u 13,6% i 10,6% slučajeva (37). Prema nekim je studijama čak do 80% djece imalo povišeni

prokalcitonin (PCT), što se ne vidi u odraslih COVID-19 bolesnika. To može upućivati na potrebu liječenja antibioticima, s obzirom na to da je bakterijska superinfekcija prisutna (prema nekim studijama) u čak do 40% bolesnika (37, 38). Povišene C-reaktivni protein (CRP), PCT i LDH češće imaju teže oboljeli, kao i snižene vrijednosti CD16 + CD56+ limfocita te povišene razine IL-6, IL-10 i IFN- γ (36).

Što se tiče radioloških pretraga, nalazi rendgena i kompjuterizirane tomografije (CT) pluća slični su onima kod odraslih bolesnika. Tipične manifestacije su unilateralni ili bilateralni subpleuralni opaciteti tipa mliječnoga stakla i konsolidacije s okolnim halo-znakom. Budući da su konsolidati s okolnim halo-znakom bili prisutni u više od 50% pedijatrijskih slučajeva, trebali bi se smatrati tipičnim znakom COVID-a-19 u pedijatrijskoj populaciji (24, 28).

Među teško oboljelima koji su zahtijevali intenzivno liječenje, svi su imali patološki nalaz na CT-u pluća, njih šestoro je imalo obostranu pneumoniju, a dvoje jednostranu (36).

U izvještajima o kliničkim značajkama teško oboljelih pedijatrijskih bolesnika iz pokrajine *Wuhan, Sun i sur.* su u jedinici za intenzivno liječenje liječili osmero bolesnika (troje kritičnih, a petero teško bolesnih) u dobi od dva mjeseca do 15 godina (36). Trajanje bolesti bilo je više od 20 dana za kritično bolesne. Najčešći simptom bila je tahipneja, zatim vrućica, kašalj, iskašljavanje, mučnina/povraćanje, proljev, umor/mijalgije, glavobolja i konstipacija. Šestero je trebalo suplementaciju kisika, a dvoje mehaničku ventilaciju. Najčešće komplikacije bile su septički šok i multiorgansko zatajenje. Kritično bolesnih muškog spola bilo je 75%, a pola su bila dojenčad i mala djeca (36).

Klinički i laboratorijski markeri težine bolesti i lošeg ishoda u odraslih su bolesnika prisutnost ARDS-a kod prijma, limfopenija, povišene razine IL-6, IL-10 i TNF-alfa kao i D-dimera te smanjena ekspresija CD4 T limfocita, dok studije koje su ispitivale markere težine bolesti u djece izostaju (37, 39).

Nedavni izvještaji iz Europe i Amerike opisali su klustere djece i adolescenata koji su zahtijevali prijem u jedinicu za intenzivno liječenje zbog multisistemnog hiperinflamatornog sindroma s kliničkim karakteristikama sličnima Kawasaki-voj bolesti i toksičnom šok sindromu (40, 41). Osim što su zabilježeni u vrijeme epidemije COVID-a-19, u dijelu djece dokazan je SARS-CoV-2, dio je imao pozitivnu serologiju, a neki epidemiološki podatak o kontaktu s oboljelim od COVID-a-19 (42). Ipak, neka djeca nisu imala ni epidemiološki podatak o izloženosti SARS-u-CoV-2 ni laboratorijski dokaz infekcije (40). U sve je djece obavljena mikrobiološka obrada bila negativna, a gotovo su svi ozdravili nakon primjene imunomodulatorne terapije (intravenski imunoglobulini, kortikosteroidi, tocilizumab, infliksimab) (40, 41).

S kliničkog i epidemiološkog aspekta problem je u razlikovanju COVID-a-19 od drugih respiratornih infekcija u djece, jer se klinička slika ovih infekcija značajno ne razlikuje, a nema ni značajnih odstupanja u laboratorijskim nalazima. Katkad su nam ključan nalaz radiološke obrade, no one se često ne rade zbog blage bolesti. Baš su stoga u djece od posebnog značenja epidemiološki podaci, jer oko 65% (prema nekim studijama i do 84%) ima dokazan kontakt s oboljelim (uglavnom članom obitelji) (24, 35).

DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza COVID-a-19 postavlja se na temelju pozitivnog nalaza lančane reakcije polimerazom (engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) na SARS-CoV-2 iz obriska/aspirata nazofarinksa i/ili orofarinksa. Potvrđenim slučajem COVID-a-19 smatra se svako dijete u kojeg je SARS-CoV-2 dokazan metodom lančane reakcije polimeraze iz relevantnog uzorka (dišni putovi, krv, stolica, cerebrospinalni likvor), bez obzira na kliničke simptome (43). Serološka dijagnostika detektira prisutnost protutijela, no dijagnoza se može postaviti samo u kasnijem tijeku bolesti, jer osjetljivost testa (IgM) značajno raste nakon sedmog dana bolesti. U uzorcima sakupljenim u prvih sedam dana bolesti osjetljivost PCR-a je u jednoj studiji bila 66,7%, a serologije 38,3%, a u drugom tjednu bolesti 54% za PCR i 89,6% za serološke testove (44). Postoji mnogo različitih komercijalnih testova koji se razlikuju u svojoj osjetljivosti i specifičnosti. Još se i danas ne zna jesu li protutijela nastala nakon infekcije SARS-om-CoV-2 uopće zaštitna i ako jesu, koliko zaštita traje te postoji li kolektivni imunitet (45).

LIJEČENJE

Liječenje COVID-19 u djece još i sad sadrži nepoznanice, prvenstveno zbog činjenice da je bitno manje oboljele djece nego odraslih i da je infekcija u djece blaža nego u odraslih. Stoga se kliničari u odluci o antivirusnom i imunomodulatornom liječenju djece uglavnom oslanjaju na iskustva s odraslim bolesnicima kao i na spoznaje stečene liječenjem bolesti uzrokovanih prethodnim epidemijskim koronavirusima (SARS-CoV i MERS-CoV).

S obzirom na to da većina djece ima blagu bolest, liječenje je u većini slučajeva isključivo simptomatsko i ne razlikuje se bitno od liječenja djece s drugim respiratornim infekcijama. Ono uključuje adekvatnu hidraciju, primjenu antipiretika/analgetika i aspiraciju gornjih dišnih putova u mlađe djece. Iako je postavljena sumnja da nesteroidni antireumatici djeluju nepovoljno na tijek COVID-a-19, to zasad nije potvrđeno (46). Ipak, kao i tijekom drugih infekcija, preporučuje se za antipirezu u djece prvenstveno primjenjivati paraceta-

mol. Lijekovi za ublažavanje ili pospješivanje kašlja nisu učinkoviti u djece, pa ih treba izbjegavati (47). Respiratorna potpora provodi se kao i kod drugih respiratornih infekcija i uključuje suplementaciju kisika (obično se započinje ako saturacija periferne krvi kisikom padne ispod 92%), neinvazivnu i invazivnu mehaničku ventilaciju te u rijetkim slučajevima izvantjelesnu membransku oksigenaciju.

Tijekom epidemije primjenjivani su različiti lijekovi za koje se smatra da imaju antivirusni (oseltamivir, lopinavir/ritonavir, remdesivir, azitromicin, klorokin i hidrosiklorokin) ili imunomodulatorni učinak (kortikosteroidi, intravenski imunoglobulini, tocilizumab, anakinra). U tijeku su brojna klinička ispitivanja, no u ovom trenutku ni za jedan lijek nije potvrđena djelotvornost. Stoga svjetske smjernice preporučuju antivirusno i imunomodulatorno liječenje provoditi u sklopu kliničkog istraživanja (48, 49). Nažalost, trenutno u Republici Hrvatskoj nema niti jedno kliničko istraživanje potencijalnih lijekova za COVID-19 koje uključuje djecu, pa nam preostaje samo primjena navedenih lijekova izvan odobrene indikacije. S obzirom na navedeno kao i na činjenicu da se većina djece s COVID-om-19 spontano oporavi, antivirusno i imunomodulatorno liječenje preporučuje se samo u djece s teškom pneumonijom ili kritičnom bolešću (50). Pri donošenju odluke o hospitalizaciji i modalitetu liječenja treba uzeti u obzir i rizične čimbenike za težu bolest.

Djecu s multisistemskim upalnim odgovorom uglavnom se liječi po protokolu za Kawasakijevu bolest – intravenskim imunoglobulinima uz acetylsalicilnu kiselinu. Terapijske opcije primijenjene u djece s perzistiranjem simptoma uključuju IVIG i/ili kortikosteroide te biološku terapiju (tocilizumab, anakinra, rituksimab) (40, 41).

Preporuča se testirati djecu s epidemiološkim indikacijama (kontakt s pozitivnim bolesnikom, najčešće u obiteljskoj epidemiji) ili uz kliničke manifestacije poput respiratornih simptoma i vrućice ili radioloških znakova sugestivnih za COVID-19. Zbog svoje blaže kliničke slike, pedijatrijski bolesnici rjeđe se testiraju te se mogu lako previdjeti i tako biti važni (neprepoznati) izvor zaraze.

ZAKLJUČAK

Unatoč generalno blažoj kliničkoj slici i nižoj smrtnosti infekcije sa SARS-om-CoV-2 u djece, ostaje važnim utvrditi ulogu pedijatrijske populacije u transmisiji i širenju bolesti, jer su djeca vjerojatno važan rezervoar virusa i mogla bi biti značajan faktor u širenju epidemije. Implikacije ove bolesti sežu i izvan respiratornog sustava. Budući da infekcija SARS-CoV-2 uzrokuje ozbiljnu socijalnu ugrozu i utječe na obavljanje svakodnevnih aktivnosti, rano otkrivanje, liječenje i izolacija bolesnika, kako odraslih tako i pedijatrijskih, trenutno su glavni ciljevi.

Kratice:

SARS-CoV-2 – severe acute respiratory coronavirus 2
 COVID-19 – coronavirus disease
 CFR – case fatality rate
 SAD – Sjedinjene Američke Države
 ARDS – akutni respiratorni distres sindrom
 RSV – respiratorni sincicijski virus
 ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2
 LDH – laktat dehidrogenaza
 PCT – prokalcitonin
 CRP – C-reaktivni protein
 CT – kompjuterizirana tomografija
 RT-PCT – reverse transcription polymerase chain reaction

LITERATURA

1. Safadi MAP. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:265-8. doi:10.1016/j.jpeds.2020.04.001
2. Li R, Pei S, Chen B i sur. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020;368:489-93. doi:10.1126/science.abb3221
3. Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G i sur. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. *ImperialAcUk*. 2020:3-20. <https://doi.org/10.25561/77482>
4. Hu Z, Song C, Xu C i sur. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020;63:706-11. doi:10.1007/s11427-020-1661-4
5. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH i sur. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382:1564-7. doi:10.1056/NEJMc2004973
6. Park SY, Kim YM, Yi S i sur. Coronavirus disease outbreak in Call Center, South Korea. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:10.3201/eid2608.201274. doi:10.3201/eid2608.201274
7. Zhang T, Cui X, Zhao X i sur. Detectable SARS-CoV-2 viral RNA in feces of three children during recovery period of COVID-19 pneumonia. *J Med Virol*. 2020;92:909-14. doi:10.1002/jmv.25795
8. Kam KQ, Yung CF, Cui L i sur. A well infant with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with high viral load. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa201. doi:10.1093/cid/ciaa201
9. Tang A, Tong ZD, Wang HL i sur. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:1337-9. doi:10.3201/eid2606.200301.
10. Zou L, Ruan F, Huang M i sur. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020;382:1177-9. doi:10.1056/NEJMc2001737
11. Liu Y, Yan LM, Wan L i sur. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:656-7. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2
12. Chen H, Guo J, Wang C i sur. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records [published correction appears in *Lancet*. 2020;395:1038. [published correction appears in *Lancet*. 2020;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10226):809-15. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
13. Zhu H, Wang L, Fang C i sur. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9:51-60. doi:10.21037/tp.2020.02.06
14. Zeng H, Xu C, Fan J i sur. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA*. 2020;323:1848-9. doi:10.1001/jama.2020.4861

15. Dong L, Tian J, He S i sur. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020;323:1846-8. doi:10.1001/jama.2020.4621
16. World Health Organization (WHO). Breastfeeding advice during the COVID-19 outbreak [Internet]. 2020 [cited 2020 May 22]. Available from: <http://www.emro.who.int/nutrition/nutrition-infocus/breastfeeding-advice-during-covid-19-outbreak.html>
17. Chen D, Yang H, Cao Y i sur. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection [published correction appears in *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Jul;150:136]. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(2):130-6. doi:10.1002/ijgo.13146
18. Canarutto D, Priolo A, Russo G, Pitea M, Vigone MC, Barera G. COVID-19 infection in a paucisymptomatic infant: raising the index of suspicion in epidemic settings. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55:E4-E5. doi:10.1002/ppul.24754
19. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109:1088-95. doi:10.1111/apa.15270
20. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648. doi:10.1001/jama.2020.2648
21. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:343-6. doi:10.15585/mmwr.mm6912e2
22. Livingston E, Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.4344. doi:10.1001/jama.2020.4344.
23. Epicentro – Istituto Superiore di Sanità. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy. Report based on available data on May 14th, 2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 22]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/sars-cov-2-analysis-of-deaths>
24. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55:1169-74. doi:10.1002/ppul.24718
25. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46:586-90. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
26. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S i sur. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-80.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
27. Wang D, Hu B, Hu C i sur. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585
28. Dong Y, Mo X, Hu Y i sur. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145:e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702
29. Yonker LM, Shen K, Kinane TB. Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55:1085-6. doi:10.1002/ppul.24748
30. Shen Q, Guo W, Guo T i sur. Novel coronavirus infection in children outside of Wuhan, China. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55:1424-9. doi:10.1002/ppul.24762
31. Zheng F, Liao C, Fan Q i sur. Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci*. 2020;40:275-80. doi:10.1007/s11596-020-2172-6
32. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected [Internet]. [cited 2020 May 21]. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
33. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:689-96. doi:10.1016/S1473-3099(20)30198-5
34. Lu X, Zhang L, Du H i sur. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;382:1663-5. doi:10.1056/NEJMc2005073
35. Tagarro A, Epalza C, Santos M i sur. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2020;e201346. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346
36. Sun D, Li H, Lu XX i sur. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr*. 2020;16:251-9. doi:10.1007/s12519-020-00354-4
37. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1135-8. doi:10.1515/cclm-2020-0272
38. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;505:190-1. doi:10.1016/j.cca.2020.03.004
39. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. 2020;130:2202-5. doi:10.1172/JCI137647
40. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395:1607-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1
41. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A i sur. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395:1771-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X
42. Jones VG, Mills M, Suarez D i sur. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr*. 2020;10:537-40. doi:10.1542/hpeds.2020-0123
43. World Health Organization (WHO). Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance [Internet]. [cited 2020 May 24]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-covid-19-caused-by-human-infection-with-covid-19-virus-interim-guidance>
44. Zhao J, Yuan Q, Wang H i sur. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa344. doi:10.1093/cid/ciaa344
45. CDC. Serology Testing for COVID-19 at CDC | CDC [Internet]. 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/serology-testing.html>
46. World Health Organization (WHO). The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19: Scientific Brief [Internet]. 2020 [cited 2020 May 22]. Available from: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19)
47. De Sutter A. There is no good evidence for the effectiveness of commonly used over-the-counter medicine to alleviate acute cough. *Evid Based Med*. 2015;20:98. doi:10.1136/ebmed-2014-110156
48. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW i sur. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;piaa045. doi:10.1093/jpids/piaa045.
49. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH i sur. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa478. doi:10.1093/cid/ciaa478
50. HDIB. Kliničko zbrinjavanje djece s COVID-19. 2020.

SUMMARY

SARS-CoV-2 infection (COVID-19) in children

Srđan Roglić, Lorna Stemberger Marić

Since the outbreak in December 2019, the SARS-CoV-2 pandemic virus has been a major public health problem in all countries of the world. The virus is transmitted by inhalation of respiratory droplets from the patient or asymptomatic carrier and is highly contagious. The clinical disease in children is similar to any acute respiratory infection with predominant upper respiratory symptoms, but occasionally can progress to pneumonia with acute respiratory distress syndrome and multiorgan failure. The disease is milder in children than in adults, with low mortality, and it appears that infants and young children have a somewhat more severe clinical course. Diagnosis is made by detecting the virus from respiratory samples (mainly nasopharyngeal and oropharyngeal swabs) using polymerase chain reaction. Treatment is usually symptomatic, and in severe and critical forms, the use of one of the antiviral drugs (lopinavir-ritonavir, remdesivir, hydroxychloroquine) may be considered.

Key words: SARS-COV-2; COVID-19; CHILDREN; THERAPEUTICS