



ARTICOL DE SINTEZĂ

Infecția SARS-CoV-2 la copii: studiu bibliografic

Gheorghe Plăcintă^{1*}, Tatiana Știrbu¹, Dan Croitoru²

¹Catedra de boli infecțioase, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 04.07.2020
Data acceptării spre publicare: 03.08.2020

Autor corespondent:

Gheorghe Plăcintă, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de boli infecțioase

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: gheorghe.placinta@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Infection with SARS-CoV-2 in children: bibliographic study

Gheorghe Placinta^{1*}, Tatiana Stirbu¹, Dan Croitoru¹

¹Chair of infectious diseases, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 04.07.2020
Accepted for publication on: 03.08.2020

Correspondent author:

Gheorghe Placinta, PhD, univ. prof.

Chair of infectious diseases

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: gheorghe.placinta@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Afectarea la copiii cu infecția SARS-CoV-2 este un aspect puțin studiat, datele existente fiind contraversate.

Ipoteza de cercetare

Sistematizarea și analiza critică a datelor publicate referitoare la infecția la copii cu virusul SARS-CoV-2, ar permite unificarea cunoștințelor acumulate cu formularea recomandărilor practice.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Comparând cu grupurile de vârstă la adulți și copii, studiile consacrate pacientului pediatric cu virusul SARS-CoV-2 sunt mult mai puține, cu toate că, există multe probleme neexplicate privind interacțiunea dintre SARS-CoV-2 și organismul copilului, din care recurg severitatea și evoluția diferită a maladiei, comparativ cu cea a adultului.

What it is not known yet, about the topic

Impairment in children with SARS-CoV-2 infection is a not enough studied aspect, the existing data being controversial.

Research hypothesis

Sistematization and a critical analysis of published data on the infection of children with the SARS-CoV-2 virus, would allow the unification of the knowledge gained with the formulation of practical recommendations.

Article's added novelty on this scientific topic

Compared to adult age groups, studies on pediatric patients with SARS-CoV2 virus are much fewer, although there are many unclear issues, regarding the interaction between SARS-CoV-2 and the child's body, which is reflected in different severity and evolution of this disease, compared to that of the adult.

Rezumat

Introducere. Maladia COVID-19, provocată de virusul nou SARS-CoV-2, atribuit grupului betacoronavirus, a provocat în ultima jumătate de an, un impact enorm, atât la nivel național, cât și mondial. În Republica Moldova, din numărul de cazuri infectate cu virusul SARS-CoV-2, cca 5,1% sunt copii, ceea ce, față de țările care și-au expus datele în acest domeniu, reprezintă o cifră practic dublă. Infecția cu SARS-CoV-2 trebuie să fie suspectată la toți copiii cu semne clinice de patologie respiratorie și / sau la cei care au fost în contact direct sau indirect cu persoanele suspecte sau confirmate cu COVID-19. Boala decurge mai ușor decât la adulți, dar lu-

Abstract

Introduction. COVID-19 disease, caused by the new SARS-CoV-2 virus, attributed to the betacoronavirus group, has caused an enormous impact in the last half year, both nationally and globally. In the Republic of Moldova, of currently confirmed SARS-CoV-2 infected people, of which about 5.1% are children, which, compared to the countries that have presented their data in this field, is a practically double figure. SARS-CoV-2 infection should be suspected in all children with clinical signs of respiratory pathology and / or in those who have been in direct or indirect contact with persons, suspected or confirmed with COVID-19. The dis-

crurile par să se schimbe. Sugarii și copiii de vârstă fragedă suportă mai grav boala, comparativ cu copiii mai mari. Comparând cu grupurile de vârstă la adulți, studiile consacrate pacientului pediatric cu virusul SARS-CoV-2 sunt mult mai puține, cu toate că, există multe probleme neexplicate privind interacțiunea între SARS-CoV-2 și organismul copilului, din care recurg severitatea și evoluția diferită a maladiei, comparativ cu cea a adultului.

Material și metode. În crearea acestui articol au fost selectate 98 de articole de specialitate, dintre care au fost analizate 82, cu un grad divers de importanță clinică: prezentări de caz, serii de caz, date ale unor trialuri clinice, cercetări retrospective și prospective. Principiul de selectare a constat în introducerea cuvintelor cheie „Copil” și „COVID-19” în sistemele de căutare, cu selectarea rezultatelor obținute în funcție de importanța lor.

Rezultate. Rezultatele cercetărilor și realizările obținute la nivel de conlucrări interdisciplinare, interstatale, discutate în comun la nivel mondial, vor permite în final obținerea soluțiilor în apropierea unui rezultat de succes. De aceea, mai mult ca niciodată, este necesară o conlucrare multidirecțională cu studierea fiecărui aspect, cât de mic și nesemnificativ nu ar părea, pentru a acoperi fiecare latură al acestui virus cu multe fețe și aspecte.

Concluzii. Sunt necesare studii epidemiologice complexe, determinarea rolului copilului în menținerea și intensificarea cazurilor de COVID-19, având în vedere reluarea obișnuită, mai devreme sau mai târziu, a activităților preșcolare, învățământului de toate nivelurile. Crearea unei baze de date pediatrice comune, cu includerea fiecărui aspect de manifestare, comorbidități, complicații, terapeutice, ce ar permite o mai bună înțelegere a evoluției COVID-19 la copii cu diferite vârste.

Cuvinte cheie: infecție SARS-CoV-2, COVID-19, copil.

Introducere

Infecția SARS-CoV-2 a atins proporțiile celei mai mari pandemii ale secolului, cu afectarea a 216 țări, un total de cca 24.257.989 persoane afectate și 827.246 de decese. Și dacă copiii sunt afectați mai puțin, procentul acestora variază de la 1,6 la 2%, importanța cunoașterii trăsăturilor comportamentale, clinice, epidemiologice, de laborator și de tratament fiind la fel sau poate mai mari decât în cazul maturilor. Fiecare țară implicată în procesul cunoașterii COVID-19, deține o experiență proprie și poate oferi informație unică și de aceea extrem de valoroasă în acest domeniu. Anume acum, mai mult ca niciodată, întreaga umanitate, probabil pentru prima dată în istorie și-a unit toate forțele pentru a cunoaște și a învinge acest inamic comun.

Analiza acestei baze informaționale permite o înțelegere mai profundă a infecției, cu dezvoltarea unor strategii noi de conduită și de elaborarea unui management comun, eficient și inofensiv al pacientului pediatric.

ease is easier than in adults, but things seem to be changing. Infants and young children are more likely to suffer from the disease than older children. Compared to the age groups in adults, studies on pediatric patients with the SARS-CoV-2 virus are much fewer, although there are many unexplained problems regarding the interaction between SARS-CoV-2 and the child's body, from which the severity and evolution different from the disease compared to the adult.

Material and methods. In the creation of this article were selected 98 specialized articles, of which 82 were analyzed, with a different degree of clinical importance: case presentations, case series, data of clinical trials, retrospective and prospective research. The selection principle consisted in introducing the keywords “Child” and “COVID-19” in the search systems with the selection of the obtained results according to their importance.

Results. The results of researches and achievements obtained at the level of interdisciplinary, interstate collaborations, discussed jointly worldwide, will finally allow obtaining solutions close to a successful outcome. That is why, more than ever, a multidirectional collaboration is needed with the study of every aspect, no matter how small and insignificant it may seem, in order to cover every side of this virus with many faces and aspects.

Conclusions. Complex epidemiological studies are needed, determining the role of the child in maintaining and intensifying cases of COVID-19, given the usual resumption, sooner or later, of preschool activities, education of all levels. Creating a common pediatric database, including every aspect of manifestations, comorbidities, complications, therapeutics, which would allow a better understanding of the evolution of COVID-19 in children of different ages.

Key words: SARS-CoV-2 infection, COVID-19, child.

Introduction

SARS-CoV-2 infection reached the proportions of the largest pandemic of the century, affecting 216 countries, a total of about 24,257,989 people affected and 827,246 deaths. And if children are less affected, their percentage varies from 1.6 to 2%, the importance of knowing the behavioral, clinical, epidemiological, laboratory and treatment features being the same or maybe higher than in the case of adults. Each country involved in the COVID-19 knowledge process has its own experience and can provide unique and therefore extremely valuable information in this field. It is now, more than ever, that all humanity, probably for the first time in history, has joined forces to know and defeat this common enemy.

The analysis of this informational base allows a deeper understanding of the infection, with the development of new conduct strategies and the elaboration of a common, efficient and harmless management of the pediatric patient.

Materiale și metode

În crearea acestui articol au fost selectate 98 de articole de specialitate, dintre care, au fost analizate 82, cu un grad divers de importanță clinică: prezentări de caz, serii de caz, date ale unor trialuri clinice, cercetări retrospective și prospective. Principiul selectării a constat în introducerea cuvintelor cheie „Copil” și „COVID-19” în sistemele de căutare cu selectarea rezultatelor obținute în funcție de importanța acestora.

Rezultate

La trecerea dintre ani, întreaga lume s-a ciocnit cu un pericol nou, necunoscut și de aceea periculos. La 31 decembrie 2019, OMS a fost înștiințată despre un grup de pacienți cu pneumonie de origine necunoscută. Pe data de 7 ianuarie, acest virus nou a fost catalogat ca aparținând grupului betacoronavirusilor, luând numele de SARS-CoV-2, iar boala a primit numele de COVID-19. Primele date au început să vină din China, țara care a fost prima afectată de această infecție [1, 2]. Au apărut primele date despre pacienți, primele descrieri clinice și paraclinice, primele încercări de tratament, primele victorii și primele eșecuri.

Mai mult sau mai puțin, întregul mapamond, bazându-se pe experiența chineză, rând pe rând, ciocnindu-se cu această infecție, a început să-și creeze propria experiență și propria bază de date. Rezultatele cercetărilor și realizările obținute la nivel de conlucrări interdisciplinare, interstatale, discutate în comun la nivel mondial, vor permite, în final, obținerea soluțiilor în apropierea unui rezultat de succes. De aceea, mai mult ca niciodată, este necesară o conlucrare multidirecțională cu studierea fiecărui aspect, cât de mic și nesemnificativ nu ar părea, pentru a acoperi fiecare latură al acestui virus cu multe fețe și aspecte. În întreaga lume, din cauze absolute înțelese, s-a pus un mai mare accent pe studiul grupului aparent cel mai afectat, grupul adult și mai ales vârstnic, neglijându-se oarecum grupul pacienților pediatrici, necătând la impactul enorm psihoemoțional și economic ce-l implică mereu un copil bolnav într-o familie. De aceea, considerăm că sistematizarea datelor mondiale în ceea ce privește pacientul pediatric ne va oferi încă o rază de lumină în întunericul misterului cu numele COVID-19.

Date generale, epidemiologice și statistice

Pe baza datelor epidemiologice inițiale obținute din China se pare că copiii sunt semnificativ mai puțin afectați decât maturii. Au fost expuse mai multe teorii, care au explicat de ce la copii boala decurge mai ușor decât la adulți. Una dintre ele s-a axat pe faptul că vaccinarea copiilor ar duce la crearea unei protecții încrucișate, ceea ce ar micșora severitatea bolii [3]. O altă teorie s-a bazat pe incapacitatea de a sintetiza hormonul regulator al unor citokine antiinflamatoare. Maria Elisabeth Street a elaborat o ipoteză interesantă legată de rolul HMGB1, ce reprezintă o proteină mică cu activitate citokinică și acțiune citozolică, nucleară și extracelulară. HMGB1 a fost studiată mult în domeniul endocrinologiei, fiind implicată în procesul patogenetic al obezității [4], rezistenței insulinice și a diabetului [5]. De asemenea, fiind im-

Material and methods

Writing this article, 98 specialized articles were selected, of which 82 were analyzed, with a varying degree of clinical importance: case presentations, case series, data of clinical trials, retrospective and prospective research. The selection principle consisted in introducing the keywords “Child” and “COVID-19” in the search systems with the selection of the results obtained according to their importance.

Results

As the years passed, the whole world collided with a new danger, unknown and therefore dangerous. On 31 December 2019, the WHO was notified of a group of patients with pneumonia of unknown origin. On January 7, this new virus was classified as belonging to the group of beta-coronaviruses called SARS-CoV-2, and the disease was named COVID-19. The first data began to come from China, the country that was the first to be affected by this infection [1, 2]. The first patient data, the first clinical and paraclinical descriptions, the first treatment trials, the first victories and the first failures appeared.

More or less, the whole world, based on the Chinese experience, one by one, clashing with this infection, began to create its own experience and database. The results of the research and the achievements obtained at the level of interdisciplinary, interstate collaborations, discussed jointly worldwide, will finally allow obtaining solutions close to a successful result. Therefore, more than ever, it is necessary a multidirectional collaboration with the study of each aspect, no matter how small and insignificant it may seem, to cover each side of this virus with many faces and aspects. All over the world, for absolutely understandable reasons, there has been a greater emphasis on the study of the apparently most affected group, the adult group and especially the elderly, somewhat neglecting the group of pediatric patients, despite the enormous psycho-emotional and economic impact that always involves a sick child in a family. Therefore, we believe that the systematization of global data, regarding the pediatric patient will give us another ray of light in the darkness of the mystery called COVID-19.

General, epidemiological and statistical data

Based on initial epidemiological data from China, it appears that children are significantly less affected than adults. Several theories have been presented that have explained why in children the disease is milder than in adults. One of them focused on the fact that vaccinating children would lead to the creation of cross-protection, which would reduce the severity of the disease [3]. Another theory was based on the inability to synthesize the regulatory hormone of anti-inflammatory cytokines. Maria Elisabeth Street developed an interesting hypothesis related to the role of HMGB1, which is a small protein with cytokine and cytosolic activity, nuclear and extracellular action. HMGB1 has been studied extensively in the field of endocrinology being involved in the pathogenetic process of obesity [4], insulin resistance and

plicată în procesul de autofagie [6], poate fi considerată un marker al afectării acute pulmonare [7]. Știind că autofagia este unul din mecanismele declanșate în infecția COVID-19 în cazurile severe, HMGB1 poate fi, după părerea autorului, inclusă în spectrul investigațiilor necesare în cazurile severe COVID-19 [8]. De asemenea, HMGB1 apare crescut în patologia cu afinitate trombotică [9, 10]. Un fapt interesant este că, această proteină este asociată cu hipertensiunea în populația chineză [11], ceea ce, de asemenea, ar putea servi drept un indicator de prognostic al bolii. În suportul acestor considerații, în epidemia SARS-CoV din 2003, rolul patogen al HMGB1 a fost luat în considerație [12]. Tot aici se poate adăuga că, diabetul este considerat a fi un factor de prognostic nefavorabil, iar HMGB1 este crescut în această maladie [5]. Desigur, doar introducerea acestei proteine în spectru de analize al pacienților severi / critici poate demonstra / infirma rolul acesteia.

O alta teorie, care trebuie să fie luată în considerație, este teoria imună. O dată cu vârsta sistemul imun al persoanei se schimbă cu diminuarea capacității de a reacționa la stimuli noi. Acest proces include involuția normală a timusului, ce se începe în imediată apropiere a primului an de viață [13]. După deceniul 4-5 de viață, involuția timusului duce la un declin semnificativ al populației celulelor T. Aceasta la rândul său duce la schimbarea numărului CD4 și CD8 periferice și are o influență negativă asupra imunității adaptive și este considerată o cauză de frunte a morbidității și mortalității la vârstnici [14].

Afectarea mai redusă a copiilor vs adulți a fost reflectată chiar de la început în rapoartele generale, copiii reprezentând aproximativ 2% din numărul total [15], absența cazurilor letale la copiii mai mici de 10 ani, dar acestea au fost datele rapoartelor preliminare (februarie 2020, China) [16]. Careva date au fost oglindite ulterior în rapoartele din Europa și SUA cu un procent de afectare al copiilor de 2,4-2,7%, dintre care 1/3 erau reprezentați de adolescenți [17]. Datele statistice expuse inițial au anunțat îngrijorări conform cărora, numărul mic al pacienților pediatriei s-ar datora testării selective, însă rezultatele Coreei de Sud și a Islandei, în care s-a practicat testarea în masă a populației, au arătat de asemenea cifre joase ale afectării populației pediatrie, mai ales la copiii mai mici de 10 ani [18].

La începutul epidemiei a fost efectuat un studiu într-un oraș din Italia, unde a fost efectuat un *screening* general al populației. La primul *screening*, după închiderea completă a orașului, din numărul general al populației cercetate, persoane COVID-19 pozitive au fost 2,6%, dintre care nu a fost niciun copil infectat cu vârsta mai mică de 10 ani, iar peste 2 săptămâni procentul infectării a constituit 1,2%, cu doar 2 copii infectați. Acest lucru a aruncat o nouă lumină asupra modalității de infecție (la primul *screening* au existat numeroase familii cu doar un singur membru infectat, ceilalți rămânând negativi, chiar după un contact strâns în familie) [19]. Datele cu privire la afectarea populației pediatrie prezintă variații în funcție de țară, vârstă, etnie [17].

diabetes [5]. Also, being involved in the autophagy process [6], it can be considered a marker of acute lung damage [7]. Knowing that autophagy is one of the mechanisms triggered in COVID-19 infection in severe cases, HMGB1 can, in the author's opinion, be included in the spectrum of investigations required in severe COVID-19 cases [8]. HMGB1 also appears elevated in pathology with thrombotic affinity [9, 10]. An interesting fact is that this protein is associated with hypertension in the Chinese population [11], which could also serve as a prognostic indicator of the disease. In support of these considerations, in the SARS-CoV epidemic of 2004, the pathogenic role of HMGB1 was taken in consideration [12]. Also, here it can be added, that diabetes is considered to be an unfavorable prognostic factor, and HMGB1 is increased in this disease [5]. Of course, only the introduction of this protein into the spectrum of analysis of severe / critical patients can demonstrate / deny its role.

Another theory that must be taken into consideration is immune theory. With age person's immune system changes with diminished ability to respond to new stimuli. This process includes the normal involution of the thymus that begins in the immediate approach of the first year of life [13]. After the 4-5th decade of life, the involution of the thymus leads to a significant decline in the T cell population. This in turn leads to a change in the number of peripheral CD4 and CD8 and has a negative influence on adaptive immunity and is considered a leading cause of morbidity and mortality in the elderly [14].

The lower impact on children versus adults was reflected from the onset in the general reports, with children affection account for about 2% of the total number [15], with no fatalities in children under 10, but these were preliminary reports (February 2020, China) [16]. Some data were later mirrored in European reports and in the USA reports with a percentage of children affected by 2.4-2.7%, of which 1/3 were represented by adolescents [17]. Initial statistics revealed concerns that the small number of pediatric patients was due to selective testing, but the results of South Korea and Iceland in which mass testing was performed also showed low figures for the pediatric population, especially in children under 10 years of age [18].

At the beginning of the epidemic, a study was conducted in a city in Italy, where a general screening of the population was performed. At the first screening, after the complete closure of the city, from the general number of the researched population, COVID-19 positive people were 2.6%, of which there were no infected children under the age of 10, and over 2 weeks the percentage of infection was 1.2%, with only 2 infected children. This shed new light on the mode of infection (at the first screening there were many families with only one infected member, and after 2 weeks the other members remained negative, even after close family contact) [19]. The data that were collected, according to the affected pediatric population represented variations depending on the country, age and ethnicity [17].

Mult mai multe informații sunt prezente despre severitatea acestei boli în populația pediatrică. Un număr mult mai mare de copii par a dezvolta boala într-o formă asimptomatică. Forme critice de boală tind să dezvolte mai puțin de 1%. Rata de spitalizare diferă de la o țară la alta, sugarii și nou născuții fiind spitalizați în toate cazurile. Trebuie să menționăm că, în Republica Moldova, la momentul actual, absolut toți copiii sunt spitalizați, indiferent de severitatea bolii. Rata mortalității rămâne, din fericire, foarte mică, cu un număr foarte redus de cazuri letale în întreaga lume [20].

Rolul copilului în transmiterea acestei infecții nu poate fi, deocamdată, pe deplin definit, fără un studiu global al seroprevalenței, mai ales din cauza unui număr foarte mare de cazuri asimptomatice, studiile prezente în acest domeniu având rezultate destul de contradictorii. Astfel, un studiu realizat în Shenzhen, China a remarcat un procent egal al maturilor și copiilor în transmiterea acestei infecții, datele fiind infirmate de alte 3 studii realizate în Guangzhou, Wuhan, Shanghai din China și un studiu în Japonia [21, 22, 23, 24, 25], în care a fost prezentat un procent cu mult mai mic al implicării copiilor în transmiterea generală. De notat că, China nu a putut demonstra pe deplin transmiterea acestei infecții de la copil la adult. În susținerea acestei ipoteze trebuie de menționat analiza unui *cluster* din Alpii francezi, în care un copil SARS-CoV-2 nu a transmis infecția nimănui, chiar dacă a avut contact cu mai mult de 100 persoane. Mai multe studii au arătat că, SARS-CoV-2 a putut fi detectat în scaunul sugarilor infectați multe săptămâni după ce semnele clinice au fost rezolvate, ceea ce a ridicat întrebarea unei posibile transmiteri fecal-orale [26]. Cercetările făcute în acest context în Germania au eșuat în a detecta copii viabile de virus în probele de materii fecale în poftida unui PCR pozitiv.

Manifestări clinice

O bună parte din copiii infectați nu au prezentat simptome clinice sau acestea au fost minime. Cel mai detaliat studiu chinez a prezentat 13% persoane asimptomatice în rândul populației pediatrice testate pozitiv [16]. Într-o analiză comună a persoanelor suspecte și confirmate, 32% dintre copiii cu vârsta între 6 și 10 ani au fost asimptomatici. Datele departamentelor de urgență italiene au arătat 21% dintre copiii testați pozitiv ca fiind asimptomatici [17].

Manifestările clinice la copiii simptomatici sunt oarecum diferite de adulți [27]. Copiii tind să suporte mai ușor boala. Cele mai frecvente caracteristici de prezentare sunt tusea și febra, care apar la peste jumătate din pacienții simptomatici. Semne clinice de afectare al tractului respirator superior, cum ar fi rinoreea și durerile de gât sunt, de asemenea, relativ frecvente, apar la 30-40% dintre pacienți. Destul de frecvent se întâlnește diaree și vomă (aproximativ în 10% din cazuri), iar în unele cazuri, ca singură manifestare clinică. În câteva serii de cazuri au fost descrise manifestări cutanate asemănătoare cu expunerea la frig (care apar adesea pe picioare / degetele de la picioare) fiind raportate din Europa, asociate cu focarele COVID-19. Unul din aceste rapoarte, efectuat pe baza studierii a 63 copii din Italia cu vârsta

Much more information is present about the severity of this disease in the pediatric population. A much larger number of children appear to develop the disease in an asymptomatic form. Critical forms of the disease tend to develop less than 1%. The hospitalization rate differs from one country to another, infants and newborns being hospitalized in all cases. We must mention that in the Republic of Moldova, at present, absolutely all children are hospitalized, regardless of the severity of the disease. Fortunately, the mortality rate remains very low, with a very low number of fatal cases worldwide [20].

The child's role in the transmission of this infection cannot be fully defined without a global study of seroprevalence, especially due to a very large number of asymptomatic cases, the present studies in this field having quite contradictory results. Thus, a study conducted in Shenzhen, China noted an equal percentage of adults and children in the transmission of this infection, the data being refuted by 3 other studies conducted in Guangzhou, Wuhan, Shanghai and a study from Japan [21, 22, 23, 24, 25], in which was presented a much lower percentage of children's involvement in general transmission. We have to note that China couldn't fully prove the transmission of this infection from a child to an adult. To sustain this hypothesis, we have to mention the analysis of a cluster in the French Alps, where a child with SARS-CoV-2 haven't transmitted this infection to anyone, even though he had contact with more than 100 people. Several studies have shown that SARS-CoV-2 could be detected in the stool of infected infants many weeks after the clinical signs were resolved, which raised the question of possible fecal-oral transmission [26]. Research done in this context in Germany failed to detect viable copies of the virus in faecal samples despite a positive PCR.

Clinical manifestations

A good part of infected children showed no or minimal clinical symptoms. The most detailed Chinese study showed 13% asymptomatic people among the pediatric population tested positive [16]. In a common analysis of suspected and confirmed cases, 32% of children aged 6 to 10 years were asymptomatic. Italian emergency department data showed 21% of children tested positive as asymptomatic [17].

The clinical manifestations in symptomatic children are somehow different from adults [27]. Children tend to tolerate the disease more easily. The most common symptoms are cough and fever, which occur in more than half of symptomatic patients. Clinical signs of upper respiratory tract damage, such as rhinorrhea and sore throat, are also relatively common and occur in 30-40% of patients. Diarrhea and vomiting are quite common (in about 10% of cases), and in some cases, as the only clinical manifestation. In some case series that have been reported in Europe, were described the so called chilblains as cutaneous manifestations associated with COVID-19 outbreaks (with a frequent localisation on the feet / toes) One of these reports, based on the study of 63 children in Italy with a an average age of 14 years with

medie de 14 ani cu manifestari cutanate similare a pus, cel mai mult, în discuție posibilitatea manifestărilor cutanate în infecția COVID-19 [28]. Totuși, rămâne foarte puternică și teoria coincidenței, din cauza a doar câtorva probe pozitive SARS-CoV-2 în rândul celor implicați în studiu. O informație, descrisă la un grup minor de copii infectați cu virusul SARS-CoV-2, a fost prezența semnelor clinice de conjunctivită, confirmată prin probe conjunctivale ARN pozitive [29, 30].

Într-un studiu retrospectiv din China, au fost implicați 171 copii testați pozitiv în perioada 28 ianuarie 26 februarie 2020 [31]. Dintre aceștia, 60% erau băieți. La capitolul tablou clinic 83 prezentau febră, 79 aveau durere la deglutiție, 15 au avut diaree, 13 rinoree, 49 au prezentat tahipnee la internare și 72 tahicardie. Doar 4 au avut saturația cu $O_2 < 92\%$. Din acest grup 31 de copii au avut o vârstă mai mică de 1 an, nimeni nu a fost asimptomatic. Șase copii din acest grup de vârstă au dezvoltat pneumonie. În hemoleucogramă, doar la șase din ei s-a depistat limfopenie. Trei pacienți au necesitat spitalizare în secția terapie intensivă. Toți trei aveau comorbidități: hidronefroză, leucemie și invaginație intestinală. Copilul cu invaginație intestinală a dezvoltat MODS și a decedat după 4 săptămâni [32].

În Italia, în perioada 3-27 martie, au fost colectate datele a 100 copii, din 7 unități de primire urgente pediatrie [17]. Vârsta medie a acestora a fost de 3,3 ani, 57 din 100 au fost băieți. 40% din întregul număr a fost reprezentat de copii mai mici de 1 an, alte 24% de copiii mai mari de 10 ani. Cursul bolii a fost clasificat ca asimptomatic în 21% cazuri, ușor 58%, moderat 19%, sever 1% și critic 1%. Doar 4% din pacienți au avut $SPO_2 < 94\%$. Tabloul clinic a fost reprezentat de febră 54%, tuse 44%, dificultate de alimentare 23%, durere la deglutiție 4%, rinoree 22%, diaree 9%, vomă 10%. Radiografia cutiei toracice a fost efectuată la 35 copii, dintre care la 14 s-a remarcat modificari interstițiale, la 6 focare infiltrative și la unul pleurezie. Hemoleucograma pe larg a rămas nemodificată. Dintre copiii incluși în grup, la 27 au fost înregistrate comorbidități, cu toate că aceștia au avut un curs ușor al bolii. Nici un copil nu a decedat.

Qui *et al.* au analizat retrospectiv un grup din 36 copii cu infecție COVID-19 [33]. La aceștia în 47% a fost înregistrată febră $38^\circ C$ și mai sus, tuse în 24% cazuri, vomă sau diaree în 10% cazuri, cefalee în 10%. 28% din pacienți au fost clasificați ca fiind asimptomatici. La CT pulmonar s-au înregistrat modificari de tip „sticlă mată” în 53% de cazuri. Autorii au analizat cohorta lor și la a 16-a zi de boală ajungând la concluzia că, copiii mai mari tind mai frecvent să fie limfopenici și să raspândească virusul mai mult timp (11 zile vs 9 zile).

Practic aceleași rezultate au fost înregistrate la un grup de 10 copii cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 15 ani în Guangzhou, China. Șase copii au prezentat febră mai mare de $38^\circ C$, 5 au avut tuse, 4 durere de gât și 2 diaree. În jumătate din cazuri la CT pulmonar s-a înregistrat tablou de „sticlă mată”.

Un alt studiu prospectiv a inclus 31 pacienți pediatrici [34] cu o vârstă medie de 6,75 ani (0-4 ani – 32,2%, 5-9 ani – 41,9%, și 10-14 ani – 19,4%), 41,9% fiind băieți. Doisp-

similar skin manifestations, most questioned the possibility of skin manifestations in COVID-19 infection [28]. However, the theory of coincidence also remains very strong due to only a few positive SARS-CoV-2 samples among those involved in the study. A very unique information described in a minor group of children infected with SARS-CoV-2 virus was the presence of clinical signs of conjunctivitis, confirmed by RNA positive conjunctival samples [29, 30].

A retrospective study from China involved 171 children tested positive between January 28 and February 26, 2020 [31]. Of these, 60% were boys. In terms of clinical picture: 83 had fever, 79 had pain when swallowing, 15 had diarrhea, 13 – rhinorrhea, 49 had tachypnea at admission and 72 – tachycardia. Only 4 had O_2 saturation $< 92\%$. Of this group, 31 children were less than 1 year old, none were asymptomatic. Six children in this age group developed pneumonia. There was lymphopenia in only six children. Three patients required hospitalization in the intensive care unit. All three had comorbidities: hydronephrosis, leukemia and intestinal invagination. The child with intestinal invagination developed MODS and died after 4 weeks [32].

In Italy, between March 3-27, from 7 pediatric emergency units were collected the data of 100 children [17]. Their average age was 3.3 years, 57 out of 100 were boys. 40% of the entire number was represented by children under 1 year, another 24% – by children over 10 years. The course of the disease was classified as asymptomatic in 21% of cases, mild – 58%, moderate – 19%, severe – 1% and critical – 1%. Only 4% of patients had $SPO_2 < 94\%$. The clinical picture was represented by: fever – 54%, cough – 44%, difficulty in feeding – 23%, pain when swallowing – 4%, rhinorrhea – 22%, diarrhea – 9%, vomiting – 10%. Chest radiography was performed in 35 children, of which 14 had interstitial pulmonary changes, 6 – infiltrative modifications and one had pleurisy. The blood count was largely unchanged. Of the children included in this analysis, 27 had different comorbidities, all of whom had a mild course of the disease. No children died.

Qui *et al.* retrospectively analyzed a group of 36 children with COVID-19 infection [33]. In 47% of those cases was registered fever – $38^\circ C$ and above, cough in 24% of cases, vomiting or diarrhea in 10% of cases, headache – in 10%. 28% of patients were classified as asymptomatic. In pulmonary CT, “ground-glass” opacities occurred in 53% of cases. The authors also analyzed their cohort on the 16th day of illness, concluding that older children are more likely to be lymphopenic and to spread the virus longer (11 days vs 9 days).

Practically the same results were recorded in a group of 10 children aged between 2 months and 15 years in Guangzhou, China. Six children had a fever higher than $38^\circ C$, 5 had cough, 4 – sore throat and 2 – diarrhea. In half of the cases, pulmonary CT showed “ground-glass” opacities [26].

Another prospective study included 31 pediatric patients [34] with an average age of 6.75 years (0-4 years – 32.2%, 5-9 years – 41.9%, and 10-14 years – 19.4%), 41.9% being boys.

zece copii erau asimptomatici, febra s-a observat la 14 / 31 copii, tuse la 13 / 31 copii, durere în gât la deglutiție și diaree la 2 copii, rinoree la 22 / 31 copii. Durata medie a febrei a constituit 2 zile cu minime și maxime de 1-9 zile. Limfopenie nu s-a înregistrat. Limfocitoză a apărut la 17 / 31 copii. La CT pulmonar – 25% copii au prezentat pneumonie unilaterală, iar 9,7% – bilaterală.

În SUA, New York, în perioada 12 februarie 2 aprilie au fost analizate datele a 2.572 copii (1,7% din numărul total de infectați). Datele au fost răzlețe și în multe locuri incomplete, totuși au putut oferi anumite date despre structura acestor pacienți. Copii mai mici de un an au fost aproximativ 15%, 1-4 ani – 11%, 5-9 ani – 15%, 10-14 ani – 26%, iar 33% au avut între 15 și 17 ani. Vârsta medie a fost de 11 ani, mai mult de jumătate băieți (57%). Dintre copiii la care s-a putut colecta tabloul clinic (11%) semnele clinice au fost febra (56%), tuse (54%) și tahipnoe (13%), rinoree (7,2%), durere de gât la deglutiție (24%), vomă (11%), diaree (13%). Cel mai frecvent (62%) au fost spitalizați sugarii. În 23% de cazuri au fost înregistrate comorbidități, pe locul întâi aflându-se astmul bronșic, urmat de afecțiuni cardiace și stări de imunosupresie [36]. Aceste date sunt asemenea celor din China și ale altor țări cu privire la cursul și evoluția bolii la copii.

O echipă din Spania a încercat să clasifice manifestările cutanate asociate cu infecția COVID-19 [36]. În perioada 3-16 aprilie, au colectat 375 de probe din întreaga țară cu manifestări cutanate apărute într-o perioadă de 2 săptămâni de la stabilirea diagnosticului COVID-19. Au fost descrise 5 tipuri de manifestări cutanate vezicule sau pustule în zonele acrale în 19% din cazuri și alte erupții veziculare în 9%, localizate pe membre, uneori cu conținut hemoragic, ce poate crește ca dimensiune leziuni urticariene în 19%, mai des localizate pe trunchi sau difuz pe corp, în câteva cazuri au fost situate palmar; alte erupții maculopapulare în 47%, unele au prezentat distribuție perifoliculară cu diferite grade de descuamare, unele au fost descrise ca fiind similare cu *ptyriasis rosea*; zone de necroză cutanată în 6% [36]. Spre regret în acest studiu nu a fost specificat vârsta pacientului ceea ce micșorează importanța lui pediatrică.

În China a fost efectuat un studiu comparativ adulți vs copii pe câteva grupuri de familie ce au inclus 32 persoane dintre care 25 adulți și 7 copii [37]. Zece maturi au înregistrat comorbidități. Copiii au prezentat febră în 71,4%, adulții în 96%; tusea la copii a fost prezentă în 71,4% cazuri, iar la adulți în 76%. Pe locul trei la copii s-a situat diareea și voma în 57,1% cazuri, pe când la adulți mialgia sau fatigabilitatea – 52%. Adulții mai frecvent au înregistrat leucopenie, pe când copiii – leucocitoza. Cu mult mai mulți copii au înregistrat creșterea creatinkinazei (57,1% vs 4,0%).

Rezultate de laborator

Testele de sânge la copii arată, de asemenea, caracteristici ușor diferite față de adulți. Limfocitopenia este relativ rară la copii [38], majoritatea având valori limfocitare normale sau uneori crescute. La unii pacienți, cresc enzimele hepatici

Twelve children were asymptomatic, fever was observed in 14 / 31 children, cough in 13 / 31 children, sore throat when swallowing and diarrhea in 2 children, rhinorrhea in 22 / 31 children. The average duration of the fever was 2 days with minimums and maximums of 1-9 days. Lymphopenia was not recorded. Lymphocytosis occurred in 17 / 31 children. In pulmonary CT – 25% of children had unilateral pneumonia, and 9.7% – bilateral.

In the USA, New York, between February 12 and April 2, the data of 2,572 children (1.7% of the total number of infected) were analyzed. The information was in many places incomplete, however was able to provide some data on the structure of these patients. Children under one year were about 15%, 1-4 years – 11%, 5-9 years – 15%, 10-14 years – 26%, and 33% were between 15 and 17 years old. The average age was 11 years, more than half boys (57%). Among the children in whom the clinical picture could be collected (11%) the clinical signs were: fever (56%), cough (54%) and tachypnea (13%), rhinorrhea (7.2%), sore throat when swallowing 24%), vomiting (11%), diarrhea (13%). Most frequently (62%) infants were hospitalized. In 23% of cases, comorbidities were recorded, with asthma in the first place followed by heart disease and immunosuppression [36]. These data are similar to those in China and other countries regarding the course and evolution of the disease in children.

A team from Spain tried to classify the cutaneous manifestations associated with COVID-19 infection [36]. Between April 3-16, they collected 375 samples from all over the country with skin manifestations that appeared in a period of 2 weeks from the diagnosis of COVID-19. 5 types of skin manifestations were described: blisters or pustules in the acral areas in 19% of cases; other vesicular eruptions in 9% located on the limbs, sometimes with hemorrhagic content that can increase in size; urticarial lesions in 19%, more often located on the trunk or diffuse on the body, in some cases were located palmar; other maculopapular eruptions in 47%, some showed perifollicular distribution with different degrees of desquamation, some were described as similar to pityriasis rosea; areas of skin necrosis in 6% [36]. Unfortunately, the age of the patient was not specified in this study, which reduces its pediatric importance.

In China, a comparative study of adults vs. children was conducted on several family groups that included 32 people, including 25 adults and 7 children [37]. Ten adults reported comorbidities. Children presented fever in 71.4%, adults in 96%; cough in children was present in 71.4% of cases, in adults in 76%. On the third place in children was diarrhea / vomiting in 57.1% of cases, while in adults myalgia or fatigue – 52%. Adults more often have leukopenia, while children – leukocytosis. Many more children increased creatine kinase (57.1% vs 4.0%).

Laboratory results

Blood tests in children also show slightly different characteristics than in adults. Lymphocytopenia is relatively rare in

ce, LDH, nivelul miohemoglobinei. Nivelele troponinelor pot crește la pacienții severi. Markerii inflamatori precum PCR și procalcitonina sunt adesea crescuți, doar că ușor. Poate crește și viteza de sedimentare a eritrocitelor. Pacienții severi pot înregistra nivel crescut al D-dimerilor și al feritinei cu o descreștere progresivă a limfocitelor. În formele severe și critice se mai înregistrează și nivele crescute de IL-6, IL-4, IL-10, TNF- α [39, 40, 41, 42].

Caracteristicile radiografice la copii sunt, de asemenea, oarecum diferite de ale adulților. Foarte frecvent radiografiile toracice sunt în limitele normalului [43, 44]. Cu toate că, numărul formelor ușoare la copii este mult mai mare, totuși, un număr rezonabil de copii au pneumonie bilaterală. Modificări pot fi găsite pe CT chiar și la copiii asimptomatici. Caracteristicile obișnuite în tomografiile anormale includ opacități bilaterale ușoare, dar cu o predominanță periferică mai mică, decât se observă la adulți [45]. Acest lucru a fost descris într-un studiu timpuriu în China, în care au fost incluși 12 copii, dintre care la 10 a fost tablou imagistic de „sticlă mată”. Dintre aceștia, limfopenie a fost prezentă doar la doi copii [38].

Și dacă copiii tind să suporte forme ușoare, dovezile timpurii sugerează un risc semnificativ crescut pentru copiii cu imunosupresie, dar sunt necesare date suplimentare. Necesită de a fi menționat și clarificat fenomenul descris în Londra la un grup de copii, cu istoric COVID-19, la care a apărut un sindrom hiperinflamator asemănător sindromului Kawasaki [45]. La jumătatea lunii aprilie 2020 opt copii cu vârsta între 4 și 14 ani au fost identificați într-un serviciu de recuperare pediatrică cu sediul la Londra. Dintre cei 8 copii, 7 au avut greutate crescută, 6 erau descendenți afro-caraibieni și 2 asiatici. Cinci dintre opt erau băieți. Patru copii au făcut parte din clustere de familie COVID-19 pozitivi. Prezentarea clinică a fost similară cu boala Kawasaki, cu febră, erupții cutanate, conjunctivită, edem periferic și durere extremă, de rând cu simptomele gastro-intestinale. Toți copiii au necesitat sprijin inotrop. Șapte copii au necesitat ventilație mecanică. Au fost, de asemenea, observate mici efuzii pleurale, pericardice și ascitice, în concordanță cu un proces inflamator difuz. Implicarea vasculară a fost demonstrată prin prezența arterelor coronare ecou-luminoase observate la toți copiii, cu un anevrism coronarian gigant la un pacient. Un copil a murit în urma unui infarct cerebrovascular mare. Enzimele miocardice au fost semnificativ crescute. Această prezentare clinică poate reprezenta un nou fenomen asociat cu infecția SARS-CoV-2 la copii, având similitudini remarcabile cu boala Kawasaki. După publicarea acestei serii de cazuri, Evelina London Children's Hospital a gestionat peste 20 de cazuri similare la copii [45]. Zece dintre acești copii au fost pozitivi prin prezența de anticorpi către SARS-CoV-2 (nu se știe ce anticorp sau ce test a fost utilizat).

Gravide și nou născuți

Un grup foarte specific este reprezentat de gravidele COVID-19 pozitive și nou-născuții lor. Majoritatea studiilor arată lipsa transmiterii verticale [46, 47], puține fiind acelea

children [38], most of children having normal or sometimes elevated lymphocyte levels. In some patients, liver enzymes, LDH, myohemoglobin levels increase. Troponin levels may increase in severe patients. Inflammatory markers such as CRP and procalcitonin are often slightly elevated. The erythrocyte sedimentation rate may also increase. Severe patients may experience elevated levels of D-dimers and ferritin with a progressive decrease in lymphocytes. In severe and critical forms, elevated levels of IL-6, IL-4, IL-10, TNF- α are also recorded [39, 40, 41, 42].

Radiographic features in children are also somehow different from those in adults. Very often chest radiography are within normal limits [43, 44]. Although the number of mild forms in children is much higher, however, a reasonable number of children have bilateral pneumonia. Changes can be found on CT even in asymptomatic children. Common features in abnormal tomography include mild bilateral opacity, but with a lower peripheral predominance than seen in adults [45]. This was described in an early study in China, which included 12 children, 10 of whom recorded a “ground-glass” picture. Of these, only 2 children had lymphopenia [38].

Although children tend to have mild forms, early evidence suggests a significantly increased risk for children with immunosuppression, but additional data are needed. It is necessary to mention and clarify the phenomenon described in London in a group of children with a history of COVID-19, in which a hyperinflammatory syndrome similar to Kawasaki syndrome appeared [45]. In mid-April 2020, eight children aged 4 to 14 were identified in a London-based pediatric recovery service. Of the 8 children, 7 were overweight, 6 were of African-Caribbean descent and 2 were Asian. Five of the eight were boys. 4 children were part of positive COVID-19 family clusters. The clinical picture was similar to Kawasaki disease, with fever, rash, conjunctivitis, peripheral edema and extreme pain, along with gastrointestinal symptoms. All children needed inotropic support. Seven children needed mechanical ventilation. Small pleural, pericardial, and ascitic effusions were also observed, consistent with the diffuse inflammatory process. Vascular involvement was demonstrated by the presence of echo-luminous coronary arteries observed in all children with a giant coronary aneurysm in one patient. One child died of a major stroke. Myocardial enzymes were significantly increased. This clinical presentation may represent a new phenomenon associated with SARS-CoV-2 infection in children, with remarkable similarities to Kawasaki disease. After the publication of this cases, Evelina London Children's Hospital received and studied over 20 similar cases in children [45]. Ten of these children had antibodies to SARS-CoV-2 (it is not known which antibody or test was used).

Pregnant and newborns

A very special group is represented by COVID-19 positive pregnant women and their newborns. Most studies show a lack of vertical transmission [46, 47], with few showing evi-

care demonstrează date contrare [48, 49, 50]. Rezultatele studiilor precoce sugerează că, atât mamele infectate, cât și sugarii nu sunt mai grav afectate decât alte grupuri [48, 51, 52, 53]. Au fost și câteva rapoarte care au prezentat date despre evoluția severă a maladiei COVID-19 la gravide chiar și finalizate prin decese maternale [54], la fel ca și moarte intrauterină, sarcină stagnată și moarte neonatală [56]. Într-un studiu histologic al placentelor gravidelor COVID-19 pozitive, realizat de către Mengmeng Li *et al.* [57] au fost evidențiate semne de tromboză ale vaselor mari în circulația fetală. Din fericire, toți copiii au fost născuți sănătoși și externati la domiciliu în stare satisfăcătoare, autorii presupunând un rol minor al disfuncției placentare la un termen avansat de sarcină. Chiar dacă, rolul virusului în dezvoltarea fătului nu a fost demonstrat, au fost expuse îngrijorări cu privire la efectul hipoperfuziei în dezvoltarea fătului la un termen mai mic de sarcină [58]. Până în prezent, au fost raportate aproximativ 50 cazuri de sugari COVID-19 pozitivi. Mamele și bebelușii lor, în general, par să se descurce bine [59]. De obicei, nou-născuții suportă boala asimptomatic sau forme ușoare.

Totuși, într-o serie de 10 nou-născuți din mame COVID-19 pozitive, 6 au prezentat semne respiratorii, unul vomă și un copil a dezvoltat CID cu sindrom MODS și deces. Toți nou-născuții au fost testați negativ, atât din probele orofaringiene, precum și din probele de placenta [31, 32]. În martie, 2020 în New-York au fost spitalizați doi sugari cu febră. Niciunul nu a prezentat semne respiratorii. Ambii au primit tratament empiric, cu suport respirator minim. Recuperarea a fost rapidă și fără complicații [60]. Până în prezent, probele prelevate cu implicarea sângelui de cordon, lichidului amniotic și tampoanele placentare sunt negative pentru SARS-CoV-2. Au existat câteva cazuri de sugari cu mame cu COVID-19, la care au crescut anticorpii IgM către SARS-CoV-2. Acest lucru putea indica posibilitatea transmiterii intrauterine, totuși, PCR-ul tampon de la acești copii a fost negativ, iar rezultatele serologice fals pozitive nu sunt o raritate. Marea majoritate a nou-născuților nu au dobândit COVID-19 în sine. Au existat rapoarte de caz despre nou-născuți și sugari foarte mici, care au fost testați pozitivi (unul la vârsta de 36 de ore), cu toate acestea nu au suferit complicații și au necesitat un suport respirator minim. Într-o serie de cazuri s-au descris 10 copii născuți prematur prin cezariană de urgență, care au avut un curs neonatal mai dificil, inclusiv un deces, ca rezultat al sindromului de coagulare intravasculară diseminată. Toți acești sugari au fost negativi pentru SARS-CoV-2, iar motivul nașterii lor premature nu este clar din raportul prezentat [60].

În Italia, Roma, au fost descrise cazurile clinice ale 2 nou-născuți din mame pozitive în luna martie 2020 [61]. În primul caz, mama a fost internată cu semne respiratorii cu inițierea tratamentului cu hidroxiclороchină în săptămâna 37 de sarcină. În săptămâna 38 a fost efectuată intervenția cezariană (cauza nu este clară). Frotiul nasofaringian al nou-născutului era negativ în ziua 1 și 5. Sângele neonatal a prezentat IgM negativ și valori ușor crescute ale IgG anti

dence to the contrary [48, 49, 50]. The results of early studies suggest that both infected mothers and infants are not more severely affected than other groups [48, 51, 52, 53]. There have been several reports that have presented data on the severe evolution of COVID-19 disease in pregnant women finished even by maternal death [54], as well as intrauterine death, stagnant pregnancy and neonatal death [56]. In a histological study of placentas of COVID-19 positive pregnant women performed by Mengmeng Li *et al.* [57] there discovered signs of thrombosis of large vessels in the fetal circulation. Fortunately, all children were born healthy and discharged at home in a satisfactory condition, the authors assuming a minor role of placental dysfunction at an advanced term of pregnancy. Although the role of the virus in fetal development has not been demonstrated, concerns have been raised about the effect of hypoperfusion on fetal development at a shorter term of pregnancy [58]. To date, approximately 50 cases of COVID-19 positive infants have been reported. Mothers and their babies generally seem to be doing well [59]. Usually, newborns suffer from the disease asymptotically or in mild forms.

However, in a series of 10 newborns with COVID-19 positive mothers, 6 showed respiratory signs, one had vomiting and one child developed CID with MODS syndrome and death. All newborns were tested negative in both oropharyngeal and placental samples [31, 32]. In March 2020, two infants with fever were hospitalized in New York. None showed respiratory signs. Both received empirical treatment with minimal respiratory support. Recovery was rapid and uncomplicated [60]. At this moment of time, samples taken from cord blood, amniotic fluid and placental swabs are negative for SARS-CoV-2. There have been several cases of infants with COVID-19 mothers in whom IgM antibodies to SARS-CoV-2 increased. This could indicate the possibility of intrauterine transmission, however, the PCR tests from these children were negative, and false positive serological results are not uncommon. The vast majority of newborns did not acquire COVID-19 on its own. There were few case reports of newborns and very young infants who tested positive (one at the age of 36 hours), however they did not suffer complications and required minimal respiratory support. In a series of cases, 10 children born prematurely by emergency cesarean section were described. They had a more difficult neonatal course, including a death, as a result of disseminated intravascular coagulation syndrome. All these infants were negative for SARS-CoV-2, and the reason for their premature birth is not clear from the report presented [60].

In Italy, Rome, in March 2020 have been described the clinical cases of 2 newborns from positive mothers [61]. In the first case, the mother was hospitalized with respiratory signs with the initiation of hydroxychloroquine treatment in the 37th week of pregnancy. In week 38, the cesarean section was performed (the cause is not clear). The nasopharyngeal swab of the newborn was negative on days 1 and 5. Neonatal

SARS-CoV-2. Laptele matern a fost testat negativ. După 5 zile, mama și copilul au fost externați la domiciliu, mama fiind încă pozitivă. Copilul a fost alimentat la sân următoarele zile, mama purtând mască. În ziua 15 de viață, copilul a fost testat pozitiv, starea generală rămânând a fi satisfăcătoare.

În cazul numărul doi, mama a fost admisă în spital pentru terapie cu oxigen, primind același tratament ca și în cazul 1. Peste o săptămână a fost efectuată intervenția cezariană de urgență din cauza instalării bradicardiei fetale la săptămâna 35-36 de sarcină. Frotiul nasofaringian a fost negativ în ziua 1 și 3. Laptele matern a fost testat pozitiv în ziua 1, 2 și 4. Copilul și mama au fost externați la domiciliu în ziua 13, mama fiind negativă. În ziua 18 de viață, atât frotiul nasofaringian la nou-născut cât și laptele matern au fost testate negativ. Starea generală a copilului a rămas satisfăcătoare. În ambele cazuri mamele și copiii au fost separați de la naștere și copiii au fost alimentați prin formule lactate pe întreaga perioadă de spitalizare.

Într-un alt studiu retrospectiv, realizat în Italia, în perioada 1-25 martie, au fost incluse 42 gravide testate pozitiv COVID-19, dintre care, 5 în primele 36 ore după naștere [62]. Din întregul număr – 18 au născut prin intermediul intervenției chirurgicale, zece din acestea din cauza înrăutățirii manifestărilor respiratorii. Trei nașteri au fost premature, dintre acestea una la termen de 34 săptămâni ca rezultat al hemoragiei uterine. Au fost născuți 42 copii dintre care, 3 au fost internați în terapie intensivă (2 din cauza prematurității și unul din cauza dezvoltării detresei respiratorii). Ultimul a dezvoltat semne gastrointestinale în ziua 1 și insuficiență respiratorie în ziua 3 cu necesitatea ventilării mecanice. Rezultatul acestuia a fost neclar în ziua 1, dar pozitiv în ziua 3. Cu excepția acestuia, au mai fost testați pozitiv doar alți 2 copii. Starea celorlalți – 41 copii născuți din mame pozitive a fost satisfăcătoare [62].

Într-un studiu similar, realizat în 2 spitale din New York au fost incluse 43 de femei gravide pozitive COVID-19 [63]. Dintre copiii născuți doar 2 au fost pozitivi. Trei copii au fost internați în terapie intensivă (1 copil – naștere prematură la 34 săptămâni, al 2-lea copil – rinichi displastic multicistic, al 3-lea copil cu detresă respiratorie și suspexie la sepsis cu frotiu SARS-CoV-2 negativ). Toți ceilalți copii au fost alimentați la sân cu respectarea măsurilor de siguranță, fiind externați la domiciliu în stare satisfăcătoare.

Într-un mic studiu îndreptat spre determinarea anticorpilor la mame și nou-născuții lor au fost incluse 6 femei [49]. Toți copiii născuți au avut un scor bun la naștere. Toți au avut cifre crescute ale IgG, dar în mod surprinzător, doi copii au prezentat cifre crescute ale IgM către SARS-CoV-2 (39,9 UI/ml și 16,25 UI/ml). Acest lucru ar putea indica transmiterea intrauterină, dar rezultatele acestui studiu trebuie tratate cu mare atenție.

Copiii cu comorbidități

Există puține date clinice care să ne ofere informații asupra efectului COVID-19 la copiii cu alte comorbidități. Anumite date au fost publicate de la o unitate de transplant de

blood showed negative IgM, and slightly elevated anti-SARS-CoV-2 IgG values. Breast milk was tested negative. After 5 days, the mother and the child were discharged at home, the mother being still positive. The baby was breastfed for the next few days, the mother wearing a mask. On day 15 of life, the child was tested positive, the general condition remaining satisfactory.

In the second case, the mother was admitted to the hospital for oxygen therapy, receiving the same treatment as in first case. In a week, an emergency cesarean section was performed due to the installation of fetal bradycardia at week 35-36 of pregnancy. The nasopharyngeal swab was negative on days 1 and 3. Breast milk was tested positive on days 1, 2 and 4. The baby and mother were discharged at home on day 13, the mother being negative. On day 18, both the nasopharyngeal swab of the newborn and breast milk were tested negative. The general condition of the child remained satisfactory. In both cases, the mothers and children were separated at birth and the children were fed with milk formulas throughout the hospitalization period.

Another retrospective study conducted in Italy between March 1 and 25 included 42 pregnant women, who tested positive for COVID-19, of which 5 in the first 36 hours after birth [62]. Out of the total number – 18, gave birth through surgery, ten of them due to worsening respiratory manifestations. Three births were premature, one of them at 34 weeks as a result of uterine bleeding. 42 children were born, of which 3 were admitted to intensive care (2 due to prematurity and one due to the development of respiratory distress). The last one developed gastrointestinal signs in the first day and respiratory failure on the third day, with the need for mechanical ventilation. Its result was inaccurate on day 1, but positive on day 3. Except for this, only 2 other children were tested positive. The condition of the others – 41 children born to positive mothers was satisfactory [62].

In a similar study conducted in 2 hospitals in New York, 43 positive COVID-19 pregnant women were included [63]. Of the children born, only 2 were positive. Three children were admitted to intensive care (1 child – premature birth at 34 weeks, 2nd child – multicystic dysplastic kidney, 3rd child with respiratory distress and suspicion of sepsis with SARS-CoV-2 negative sample). All other children were breastfed in compliance with safety measures, being discharged at home in a satisfactory condition.

In a small study aimed at determining antibodies in mothers and their newborns, 6 women were included [49]. All children born had a good score at birth. All had elevated IgG levels, but surprisingly, two children showed elevated IgM levels to SARS-CoV-2 (39.9 IU/ml and 16.25 IU/ml). This may indicate intrauterine transmission, but the results of this study should be treated with great care.

Children with comorbidities

There are few clinical data that can provide information on the effect of COVID-19 in children with other comorbidities. Some data were published from a liver transplant unit

ficat din Lombardia, Italia, care a prezentat 3 cazuri de COVID-19 la pacienții post-transplant, dintre care toți au avut simptome foarte ușoare. O serie de 9 cazuri de copii cu boală inflamatorie a intestinului, însoțită de imunosupresie, au suportat boala ușor. De remarcat că, în SUA după datele CDC, o proporție ridicată a cazurilor, care au necesitat internare, au avut cel puțin 1 comorbiditate (cel mai frecvent fiind comorbiditatea respiratorie); lucru care s-a repetat și în Italia. Nu se cunoaște dacă motivul primar al adresării a fost comorbiditatea sau infecția COVID-19.

În mai 2020 a fost descris cazul clinic al unei fete de 16 ani din Paris, Franța cu anemie falciformă, care a fost internată în UTI cu pneumonie bilaterală COVID-19, complicată cu embolie pulmonară. Clinic în debut a prezentat febră, peste 7 zile a apărut durere puternică în piept asociată cu sindrom respirator sever (SpO_2 – 85%). Embolia pulmonară a fost confirmată prin CT angiotoracic. A urmat oxigenare prin ventilare noninvasivă, terapie anticoagulantă, transfuzie de masă eritocitară și de sânge (cea mai joasă hemoglobină a fost 64 g/L). S-a administrat o singură infuzie de tolicizumab 8 mg/kg. Autorii au raportat o ameliorare rapidă a stării pacientei, iar CT repetat la a 5 zi a demonstrat rezoluția completă a emboliei pulmonare și a consolidării pe dreapta și o regresie a procesului pathologic pe stânga [64].

O unitate pediatrică hematologică a raportat 5 cazuri de pacienți pediatrici cu patologie malignă care, fiind infectați cu SARS-CoV-2, au făcut formă ușoară de COVID-19, 3 copii s-au tratat la domiciliu și 2 în condiții de staționar [65].

Mulți pediatri își manifestă îngrijorarea că pandemia COVID-19 ar avea și un impact colateral major asupra copiilor cu comorbidități severe [66].

Turner D. *et al.* [67] au atras atenția și asupra fenomenului colateral pandemiei și anume întreruperea tratamentului imunosupresiv în unele centre din Asia și Europa în cazul sindromului inflamator al intestinului la copii, care ulterior, s-au soldat cu numeroase recăderi și complicații ale acestei boli [68, 69, 70]. De menționat că, în Coreea de Sud, grupul PORTO IBD și anumite Centre din Canada și Israel, unde tratamentul imunosupresiv nu a fost oprit, au fost înregistrate doar 7 cazuri cu copii infectați cu SARS-CoV-2, toți au suportat forme ușoare de COVID-19, fără complicații și prognostic nefavorabil.

Același lucru a fost realizat și de Liga Internațională Contra Epilepsiei (LICE), care a atenționat, că copiii cu sindrom Dravet și copiii ce urmează everolimus sau alt tip de imunoterapie, sunt în grupul de risc în a dezvolta complicații în COVID-19. În același timp, din cauza măsurilor de izolare, mulți copii cu epilepsie din întreaga lume, sunt la risc de a fi lipsiți de tratamentul lor de bază, ceea ce poate duce la înrăutățirea stării lor și la recăderi [71]. Aceeași atenționare a fost făcută și în cazul diverselor maladii neuromusculare, în care terapia cu steroizi este obligatorie. În acest caz, experții recomandă continuarea tratamentului, chiar dacă copilul se infectează cu virusul SARS-CoV-2. De asemenea, s-a atenționat

in Lombardy, Italy, which registered 3 cases of COVID-19 in post-transplant patients, all of whom had very mild symptoms. In a series of 9 cases of children with inflammatory bowel disease accompanied by immunosuppression all of them endured the disease easily. It should be noted that, in the USA, according to CDC data, a high proportion of cases that required hospitalization had at least 1 comorbidity (the most common being respiratory comorbidity); this fact was also reflected in Italy. It is not known whether the primary cause of the addressability was comorbidity or COVID-19 infection.

In May 2020, was described the clinical case of a 16-year-old girl from Paris, France with sickle cell anemia, who was hospitalized in the ICU with COVID-19 bilateral pneumonia complicated by pulmonary embolism. Clinically in the beginning she presented fever, after 7 days appeared severe chest pain associated with severe respiratory syndrome (SpO_2 – 85%). Pulmonary embolism was confirmed by angiotoracic CT. She received oxygenation through noninvasive ventilation, anticoagulant therapy, erythrocyte mass transfusion and blood (the lowest hemoglobin was 64 g/L). A single infusion of Tolicizumab 8 mg/kg was administered. The authors reported a rapid improvement in the patient's condition. The CT that was repeated on day 5 showing a complete resolution of pulmonary embolism and infiltration on the right side and a regression of the pathological process on the left side [64].

A pediatric hematology unit reported 5 cases of pediatric patients with malignant pathology who, being infected with SARS-CoV-2, had a mild form of COVID-19, 3 children were treated at home and 2 in inpatient conditions [65].

Many pediatricians are concerned that the COVID-19 pandemic would also have a major side impact on children with severe comorbidities [66].

Turner D. *et al.* [67] also drew attention to the collateral impact of the pandemic, in their case at the interruption of immunosuppressive treatment in some centers in Asia and Europe in the case of inflammatory bowel disease in children, which subsequently resulted in numerous relapses and complications of this disease [68, 69, 70]. It should be noted that in South Korea, the PORTO IBD group and in some Centers in Canada and Israel where immunosuppressive treatment was not stopped, only 7 cases were reported with children infected with SARS-CoV-2, all of whom suffered mild forms of COVID-19, without complications and unfavorable prognosis.

The same was done by the International League Against Epilepsy (ILAE) which warned that children with Dravet syndrome and children undergoing everolimus or other immunotherapy are at risk of developing complications in COVID-19. At the same time, due to isolation measures, many children with epilepsy around the world are at risk of being deprived of their basic treatment, which may lead to worsening of their condition and relapses [71]. The same warning has been given for various neuromuscular diseases, in which steroid therapy is mandatory. In this cases, experts

nat că, hidroxichlorochina trebuie să fie utilizată cu precauție la adolescenți, din cauza unor efecte neuropsihiatrice deja raportate [72].

Un exemplu demn de urmat este cel al Chinei, care în cazul copiilor cu insuficiență renală și cu necesitate în hemodializă, au creat un protocol cu măsuri de protecție a acestor copii fără a stopa sau a încetini procesul terapeutic [73].

Tratament

Fiecare țară își crează propriile protocoale de conduită al pacientului pediatric. Acestea diferă în funcție de experiență proprie, spectrul de medicamente acceptate în acea regiune. În cazul infecției COVID-19, lucrurile se schimbă de la o zi la alta. Totuși, câteva principii rămân neschimbate. Principalul accent se pune pe saturația cu O₂, care și dictează în principiu spectrul terapeutic. Oxigenoterapia rămâne a fi pe prim plan, fiind urmată de terapia antipiretică și antiinflamatoare [74]. Când apar primele semne de hipoxie, oxigenul trebuie administrat prin metoda cea mai eficientă (canule nazale, masca). Ventilarea noninvasivă sau invazivă mecanică se va iniția doar la necesitate [75]. Tratamentul antiviral și antibacterian, cât și tipul medicației utilizate, depinde de vârstă, țară, eficacitate și inofensivitate [76, 77, 78]. Un anume consens în cazul terapiei antivirale a fost atins doar în cazul interferoanelor- α , ce s-au dovedit a fi cele mai inofensive. În cazuri severe și critice trebuie să fie luată în considerație terapia anticoagulantă, imunoterapia și transfuzia de plasmă convalescentă [79, 80, 81, 82].

Concluzii

1) Cu toate că, copiii suportă mai ușor boala, studiile recente demonstrează complexitatea pacientului pediatric și impun derularea cercetărilor în țară în stabilirea particularităților clinico-epidemiologice și de evoluție COVID-19, inclusiv, în contextul depășirii, practic dublu, a procentului de copii infectați, comparativ cu statisticile medii pe glob.

2) Sunt necesare studii epidemiologice complexe, determinarea rolului copilului în menținerea și intensificarea cazurilor de COVID-19, având în vedere reluarea obișnuită, mai devreme sau mai târziu, a activităților preșcolare, învățământului de toate nivelurile.

3) Crearea unei baze de date pediatrice comune, cu includerea fiecărui aspect de manifestare, comorbidități, complicații, terapie, care ar permite o mai bună înțelegere a evoluției COVID-19 la copii cu diferite vârste.

4) Impactul infecției COVID-19 este multiprezent la orice nivel al vieții, de la cel direct, vizibil, împotriva căruia au fost aruncate toate forțele medicinei moderne, la cel indirect și colateral, cu care ne vom ciocni încă mult timp de acum încolo.

Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

recommmend continuing steroid treatment, even if the child becomes infected with the SARS-CoV-2 virus. It has also been noted that hydroxychloroquine should be used with caution in adolescents due to already reported neuropsychiatric effects [72].

An example worth following is that of China, which, in the case of children with kidney failure and hemodialysis-needs, has created a protocol with measures to protect these children without stopping or slowing down the therapeutic process [73].

Treatment

Each country creates its own pediatric patient conduct protocols. They differ depending on their own experience, the spectrum of drugs accepted in that region. In case of COVID-19 infection, the things are changing from day to day. Some principles remain unchanged. The main accent is on the SpO₂ that dictates in fact the therapeutic spectrum. Oxygenotherapy remains the main treatment option, followed by antipyretic / anti-inflammatory therapy [74]. When the first signs of hypoxia appear, oxygen should be administered by the most effective method (nasal cannulas, mask). Non-invasive or mechanical invasive ventilation will be initiated only when necessary [75]. Antiviral and antibacterial treatment and the type of medication used depends on age, country, efficacy and harmlessness [76, 77, 78]. A certain consensus in the case of antiviral therapy was reached only in the case of Interferon- α which proved to be the most harmless. In severe and critical cases, anticoagulant therapy, immunotherapy and plasma transfusion from a convalescent patient should be considered [79, 80, 81, 82].

Conclusions

1) Although the children have a milder disease course, the recent studies prove the complexity of the pediatric patient and require progress in research via the establishment of the clinico-epidemiological particularities and the evolution of COVID-19, taking into consideration the overcoming context, with a double coefficient, the percent of the infected children, compared to the average global statistics.

2) Complex epidemiological studies are necessary, to determine the child's role in the maintaining and intensification of the COVID-19 cases, taking into consideration the usual resumption, earlier or later, of the education at the all levels.

3) It is necessary to create a database with complex pediatric data, including all the aspects of manifestation, comorbidities, complications, therapy, that will allow us to understand better the evolution of COVID-19 for children of different ages.

4) The impact of COVID-19 infection is present at any level of life, from the direct, visible, against which all the forces of modern medicine have been thrown, to the indirect and collateral which we will have to face for a long time.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Toți autorii au contribuit la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

Referințe / references

- Lu R., Zhao X., Li J *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020; 395: 565-574. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Yu P., Zhu J., Zhang Z., Han Y. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period [Epub ahead of print]. *J Infect Dis.*, 2020; Doi: 10.1093/infdis/jiaa077.
- Yu Y., Jin H., Chen Z. *et al.* Children's vaccines do not induce cross reactivity against SARSCoV-2. *J Clin Pathol.*, 2007; 60 (2): 208-11.
- Zhang J., Zhang L., Zhang S. *et al.* HMGB1, an innate alarmin, plays a critical role in chronic inflammation of adipose tissue in obesity. *Mol Cell Endocrinol.*, 2017 Oct; 454: 103-11.
- Biscetti F., Rando M., Nardella E. *et al.* High mobility group box-1 and diabetes mellitus complications: state of the art and future perspectives. *Int J Mol Sci.*, 2019; 20 (24): E6258.
- Sun X., Tang D. HMGB1-dependent and independent autophagy. *Autophagy*, 2014; 10: 1873-6.
- Qu L., Chen C., Chen Y. *et al.* High-Mobility Group Box 1 (HMGB1) and autophagy in acute lung injury (ALI): a review. *Med Sci Monit.*, 2019 Mar; 25: 1828-37.
- Yang N., Shen H. Targeting the endocytic pathway and autophagy process as a novel therapeutic strategy in COVID-19. *Int J Biol Sci.*, 2020 Mar; 16 (10): 1724-31.
- Cai J., Yuan H., Wang Q. *et al.* HMGB1-driven inflammation and intimal hyperplasia after arterial injury involves cell-specific actions mediated by TLR4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2015 Dec; 35 (12): 2579-93.
- Pittet J., Koh H., Fang X. *et al.* HMGB1 accelerates alveolar epithelial repair via an IL-1 β and α v β 6 integrin-dependent activation of TGF- β 1. *PLoS One*, 2013 May; 8 (5): e63907.
- Yao Y., Guo D., Yang S. *et al.* HMGB1 gene polymorphism is associated with hypertension in Han Chinese population. *Clin Exp Hypertens.* 2015; 37 (2): 166-71.
- Chen G., Chen D., Li J. *et al.* Pathogenic role of HMGB1 in SARS. *Med Hypotheses*, 2004; 63 (4): 691-5.
- Bodey B., Bodey B., Siegel S. *et al.* Involution of the mammalian thymus, one of the leading regulators of aging. *In Vivo.*, 1997; 11 (5): 421-40.
- Rezzani R., Nardo L., Favero G. *et al.* Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview. *Age*, 2014; 36 (1): 313-5.
- Livingston E., Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Published Online First*: 17 March 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4344.
- Dong Y., Mo X., Hu Y. *et al.* Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*, 2020; e.20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
- Parri N., Lenge M., Buonsenso D. Coronavirus infection in pediatric emergency departments (CONFIDENCE) research group. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy [published online ahead of print, 2020 May 1]. *N Engl J Med.*, doi:10.1056/NEJMc2007617.
- Gudbjartsson D., Helgason A. *et al.* Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N. Engl. J. Med.*, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2006100.
- Enrico L., Elisa F., Constanze C. *et al.* Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy. *medRxiv*, 2020.04.17.20 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20053157.20>.
- Dong Y., Mo X., Hu Y. *et al.* Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 Coronavirus disease in China. *Pediatrics*. March., 2020. doi: 10.1542/peds.2020-070.
- Bi Q., Wu Y., Mei S. *et al.* Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infectious Disease*, April 27th 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5).
- Mizumoto K., Omori R., Nishiura H. Age specificity of cases and attack rate of novel 1 coronavirus disease (COVID-19). doi:10.1101/2020.03.09.20033142.
- Qin-L., Ming J., Jun Y. *et al.* Household secondary attack rate of COVID-19 and Associated Determinants. *medRxiv*, 11th, April 2020. doi.org/10.1101/2020.04.11.20056010.
- Zhang J., Litvinova M., Liang Y. *et al.* Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science*, 29th April 2020. doi: 10.1126/science.abb8001.
- Li W., Zhang B., Lu J. *et al.* The characteristics of household transmission of COVID-19. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2020. doi.org/10.1093/cid/ciaa450.
- Xu Y., Li X., Zhu B. *et al.* Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*, 2020; doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4.
- Jonas F. *et al.* Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. doi: 10.1111/apa.15270.
- Piccolo V., Neri I., Filippeschi C. *et al.* Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, published online 24th April 2020. doi.org/10.1111/jdv.16526.
- Wu P., Duan F., Luo C. *et al.* Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*, doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
- Wu P., Liang L., Chen C. A child confirmed COVID-19 with only symptoms of conjunctivitis and eyelid dermatitis. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2020. doi.org/10.1007/s00417-020-04708-6.
- Lu X., Zhang L. *et al.* SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*, 2020; NEJMc2005073. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
- Zhu H., Wang L., Fang C. *et al.* 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.
- Qiu H. *et al.* Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 0, Issue 0. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
- Chen C. Coronavirus Disease-19 among children outside Wuhan, China [Internet]. *Lancet Child and Adolescent Medicine*. <https://>

- papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3546071.
35. Coronavirus Disease 2019 in Children United States, February 12 – April 2, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.*, 6 April 2020: doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4.
 36. Galván C., Català C., Carretero A. *et al.* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.*, 2020: doi: 10.1111/bjd.19163.
 37. Yanan H., Zhanwei F., Lina S. *et al.* A comparative descriptive analysis of clinical characteristics in 2019 coronavirus infected children and adults. 27 April 2020, DOI: 10.1002/jmv.25835.
 38. Chen, J., Zhang Z., Chen K. *et al.* The clinical and immunological features of pediatric COVID-19 patients in China. *Genes and Diseases*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.03.008>.
 39. Shen K., Yang Y., Wang T. *et al.* Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*, 2020. doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7.
 40. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment plan of novel coronavirus pneumonia (Version 7). https://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/20203/46c92_94a7dfe4ce_f80dc7f5912eb1989.html (accessed 4.03.2020).
 41. Zhang R., Li J. The way to reduce the "false negative results" of 2019 novel coronavirus nucleic acid detection. *Natl Med J China*, 2020; 100: E008-E00808.
 42. Jiang Y., Xu B., Jin R. Diagnosis, treatment and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement (First Edition). *Chin J Appl Clin Pediatr.*, 2020; 35: 81-5.
 43. Chinese Society of Radiology. Radiological diagnosis of new coronavirus infected pneumonitis: expert recommendation from the Chinese Society of Radiology (First Edition). *Chin J Radiol.* 2020; 54: E001.
 44. Ma H., Shao J., Wang Y. *et al.* High resolution CT features of novel coronavirus pneumonia in children. *Chin J Radiol.* 2020; 54: E002.
 45. Riphagen, Shelley *et al.*, Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic, *The Lancet*, May 7th 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
 46. Liu Y. *et al.* Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *Journal of Infection*, Volume 0, Issue 0. doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028.
 47. Panahi L., Amiri M., Pouy S. Risks of novel coronavirus disease (COVID-19) in pregnancy: a narrative review. *Arch Acad Emerg Med*, 2020; 8: e34.
 48. Dong L., Tian J., Songming H. *et al.* Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4621.
 49. Zeng H., Xu C., Fan J. *et al.* Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA*. Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4861.
 50. Wang S., Guo L., Chen L. *et al.* A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis* 2020: ciaa 225.
 51. Zeng L., Xia S., Yuan W. *et al.* Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*. Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
 52. Yu N. *et al.* Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. Volume 0, Issue 0. March 24, 2020 doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6.
 53. Chen H., Guo J., Wang C. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, 2020; 395: 809-15. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
 54. Karimi-Zarchi M., Neamatzadeh H., Dastgheib S. *et al.* Vertical transmission of coronavirus disease 19 (COVID-19) from infected pregnant mothers to neonates: a review. *Fetal Pediatr Pathol*, 2020: 1-5.
 55. Li W., Cui H., Li K. *et al.* Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection. *Pediatr Radiol.*, 2020. doi.org/10.1007/s00247-020-04656-7.
 56. Mullins E., Evans D., Viner R. *et al.* Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020. doi:10.1002/uog.22014.
 57. Complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19-19 patients'. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2020; 46: 151529. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020>.
 58. Li M., Chen L., Zhang Z. *et al.* The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One*, 2020; 15 (4): e0230295. doi.org/10.1371/journal.pone.0230295.
 59. Han M., Seong M., Heo Y. *et al.* Sequential analysis of viral load in a neonate and her mother infected with SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis*, 2020. doi.org/10.1093/cid/ciaa447.
 60. Paret M., Lighter J., Pellett Madan R. *et al.* SARS-CoV-2 infection (COVID-19) in febrile infants without respiratory distress [published online ahead of print, 2020; Apr 17]. *Clin Infect Dis*. 2020; 452. doi:10.1093/cid/ciaa452.
 61. Buonsenso S., Costa M. *et al.* Neonatal late onset infection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *American Journal of Perinatology*, 2nd May 2020.
 62. Ferrazzi E *et al.* Vaginal delivery in SARS-CoV-2 infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis. *BJOG: Int J Obstet Gy*, 2020. doi:10.1111/1471-0528.16278.
 63. Breslin C., Baptiste C. *et al.* Coronavirus Disease 2019 among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospital. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 9th April 2020.
 64. Odièvre M., Marcellus C., Ducou L. *et al.* Dramatic improvement after Tocilizumab of a severe COVID-19 in a child with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Am J Hematol*, 2020; doi.org/10.1002/ajh.25855.
 65. Balduzzi A., Brivio E. *et al.* Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and hematology center embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. *Estote Parati. (Be Ready.)* (3/19/2020). Available at: <https://ssrn.com/abstract=3559560>.
 66. Lazzerini M. *et al.* Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *The Lancet Child & Adolescent Health*, Volume 0, Issue 0, Published April 9th 2020. doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30108-5.
 67. Turner D., Huang Y., Martín-de-Carpi J. *et al.* COVID-19 and paediatric inflammatory bowel diseases: global experience and provisional guidance (March 2020) from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020; doi:10.1097/MPG.0000000000002729.
 68. Turner D., Huang Y., Martín-de-Carpi J. *et al.* COVID-19 and paediatric inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020: 1.
 69. Norsa L., Indriolo A., Sansotta N. *et al.* Uneventful course in IBD patients during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy uneventful course in IBD patients during SARS-CoV-2 outbreak in north-

- ern Italy. *Gastroenterology*, 2020.
70. Kennedy N., Jones G., Lamb C. *et al.* British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut*, 2020. doi:10.1136/gutjnl-2020-321244.
 71. Concerns About COVID-19 (Coronavirus) and Epilepsy. Epilepsy Found. Available at: <https://www.epilepsy.com/article/2020/3/concerns-about-covid-19-coronavirus-and-epilepsy> (accesat la 05.04.2020).
 72. Yazdany J., Kim A. Use of hydroxychloroquine and chloroquine during the COVID-19 pandemic: what every clinician should know. *Ann Intern Med.*, 2020; <https://doi.org/10.7326/M20-1334>.
 73. Shen Q. *et al.* Consensus recommendations for the care of children receiving chronic dialysis in association with the COVID-19 epidemic. *Pediatric Nephrology*, April 2020, doi: 10.1007/s00467-020-04555-x.
 74. Simonds A., Hanak A., Chatwin M. *et al.* Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol Assess.*, 2010; 14:131-72.
 75. Shen K., Yang Y., Wang T. *et al.* Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.*, 2020. doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7.
 76. Liu J., Cao R., Xu M. *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Cell Discov*, 2020; 6: 1-4.
 77. Gautret P., Lagier J., Parola P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, 2020. doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
 78. Cao B., Wang Y., Wen D. *et al.* Atrialo flopinavir-ritonavirin adults hospitalized with severe Covid-19. *NengljMed*, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
 79. National Health Commission of the People's Republic of China. Nursing standards for severe and critically ill patients of coronavirus disease 2019. <https://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/8235a35f35574ea79cdb7c261b1e666e.shtml> (accesat la 15.03.202).
 80. National Health Commission of the People's Republic of China. Clinical treatment plan for plasma recovery in patients recovering from coronavirus disease 2019 (Trial second edition). <https://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7658/202003/61d608a7e8bf49fca418a6074c2bf5a2.shtml> (accesat la 10.03.2020).
 81. Zhou G., Chen S., Chen Z. Back to the spring of Wuhan: facts and hope of COVID-19 outbreak. *Front. Med.* 2020. doi.org/10.1007/s11684-020-0758-9 [Epub ahead of print].
 82. Endoscopy Committee, Pediatric Section of Chinese Medical Doctor Association; Pediatric Respiratory Endoscopy Committee, Endoscopists Section of Chinese Medical Doctor Association; Bronchoscopy Collaboration Subgroup of Respiratory Group, Pediatric Section of Chinese Medical Association *et al.* Recommendations on the pediatric flexible bronchoscopy during the outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARSCoV-2) infection in China (Trial Edition). *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2020; 35: 92-6.