

# Gestione domiciliare del paziente pediatrico affetto da SMA con infezione da SARS-CoV-2:

## Background

A Dicembre 2019, sono stati identificati in Cina i primi casi di infezione da Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), definiti come Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Nei mesi a seguire l'infezione si è rapidamente diffusa a livello globale, fino a divenire la prima pandemia del 21° secolo per numero di morti. In età pediatrica l'infezione da SARS-CoV-2 nella maggior parte dei casi decorre in modo asintomatico o paucisintomatico, necessitando solo di terapia di supporto e con tasso di mortalità significativamente più basso e inferiore a 1%. Tuttavia, seppur con bassa incidenza, in età pediatrica possono verificarsi complicanze gravi, come la sindrome infiammatoria multisistemica temporalmente correlata a Covid-19 (MIS-C) ed il rischio di maggior severità nel decorso della malattia può aumentare in soggetti affetti da patologie croniche che comportino una compromissione della funzionalità respiratoria.

Le Atrofie Muscolari Spinali (SMA) sono un gruppo di malattie neuromuscolari ereditarie caratterizzate da degenerazione dei motoneuroni del midollo spinale e del tronco encefalico che si traduce in atrofia progressiva dei muscoli, ipostenia e paralisi, generalmente simmetrica. In virtù della loro grande variabilità fenotipica, le SMA vengono distinte in quattro gruppi in base all'età di esordio, al raggiungimento dei principali *milestones* motori (posizione seduta, deambulazione autonoma) e all'età di sopravvivenza.

3Distinguiamo:

- **SMA di tipo 0:** forma gravissima, ad esordio prenatale, associata a riscontro di riduzione dei movimenti fetali negli ultimi mesi di gestazione;

- **SMA di tipo I o di Werdnig-Hoffmann (non sitters):** l'esordio avviene entro i sei mesi di vita e i pazienti affetti non raggiungono mai la posizione seduta autonoma; l'aspettativa di vita è di due anni. Clinicamente la SMA di tipo 1 è caratterizzata da ipotonia (floppy infant), pianto flebile, interessamento progressivo e simmetrico dei muscoli con ipostenia che interessa maggiormente gli arti inferiori e le estremità prossimali. Sono coinvolti anche i muscoli del collo e del tronco, con conseguente deficit di forza della muscolatura intercostale che, con il progredire della malattia, conferisce il tipico aspetto "a campana" del torace, associato a pattern di respiro paradossale diaframmatico, caratterizzato da distensione dell'addome e retrazione costale in fase di inspirazione. Il muscolo cardiaco è in genere risparmiato. 4 La muscolatura del volto in genere è risparmiata, mentre è solitamente coinvolta quella bulbare, con conseguenti disfunzioni della deglutizione (che spesso rende necessaria alimentazione tramite sondino naso-gastrico o PEG) e aumentato rischio di complicanze respiratorie, tra le principali cause di exitus in questi pazienti.

- **SMA di tipo II:** Esordisce tra il 7° ed il 18° mese di vita; i pazienti in genere raggiungono la terza o quarta decade di vita e riescono ad acquisire la capacità di sedersi autonomamente, ma non di deambulare. Nei pazienti con SMA di tipo 2 sono ugualmente presenti l'ipotonia, la debolezza prossimale e l'areflessia, ma con minor coinvolgimento bulbare e compromissione respiratoria. Gli arti inferiori sono maggiormente interessati, con una progressione della malattia più lenta ed alternata a periodi di apparente stabilità. Frequentemente si verificano contratture e deformità scheletriche.

- **SMA di tipo III o di Sindrome di Kugelberg-Welander:** forma più lieve, a trasmissione autosomica recessiva, associata alla delezione nel gene SMN1 nell'80-90% dei casi. L'esordio avviene dopo i 18 mesi di vita prima dei tre anni di età (tipo IIIa); l'aspettativa di vita non è ridotta; i pazienti riescono ad acquisire la deambulazione, che generalmente viene conservata fino all'età adulta. Nell'ambito di questo gruppo distinguiamo in base all'età di esordio:

- **SMA di tipo IV:** forma adulta. I sintomi compaiono dopo i 30 anni, con aspettativa di vita normale.

Attualmente non sono disponibili valide evidenze sul trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 in pazienti di età pediatrica affetti da patologie neuromuscolari croniche, pertanto i regimi terapeutici non sono stati standardizzati. Al fine di ridurre il rischio di ospedalizzazione appare urgente delineare un protocollo che preveda uno stretto monitoraggio domiciliare del paziente pediatrico con SMA fin dal riscontro di positività al tampone molecolare per SARS-COV 2, volto a seguire l'andamento clinico e ad indirizzare i care-giver nella gestione della malattia.

Il seguente documento ha il fine di guidare i pediatri di base e le famiglie nelle scelte terapeutiche domiciliari in bambini affetti da SMA di tipo I, II e III con infezione da SARS-COV 2, sulla base dei dati disponibili nella letteratura corrente e delle evidenze cliniche ad oggi osservate.

## **Definizioni**

L'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica è stata classificata, adattando i criteri dell'OMS, secondo i seguenti gruppi (WHO-interim guidance, 13 March 2020):

Caso asintomatico: infezione identificata in corso di screening o indagini sui contatti, in assenza di sintomatologia.

Caso lieve: febbre e/o astenia e/o sintomi alte vie respiratorie (rinite, tosse lieve)

Caso moderato: febbre e/o astenia e/o segni/sintomi respiratori (tosse, lieve distress) e/o difficoltà dell'alimentazione

Caso grave:

- Febbre e/o tosse, + almeno uno dei seguenti:

- SpO2 < 92% in aria ambiente

- Grave distress respiratorio (gemiti, alitamento pinne nasali, rientramenti sternali, clavicolari e intercostali), cianosi, episodi di apnea

- Tachipnea valutata in apiressia e assenza di pianto (frequenza respiratoria >60 atti/min < 3 mesi; >50 atti/min 3-12 mesi; > 40 atti/min 1-5 anni; > 30 atti/min >5 anni)

- Segni sistemici di gravità: sopore, letargia, convulsioni, disidratazione

#### Caso critico

- Pediatric acute respiratory distress syndrome (PARDS)

- Disfunzione d'organo associata alla sepsi

- Shock settico

- Coma

#### **Segni di allarme/fattori di rischio:**

- Persistente incremento della frequenza respiratoria ;

- Alterazione dello stato di coscienza;

- Età < 3 mesi;

#### **Indicazioni alla gestione del paziente pediatrico affetto da SMA 1, 2 o 3 con infezione da SARS-COV 2:**

##### **1) Caso asintomatico:**

- nessuna terapia;
- proseguire eventuale terapia di supporto (NIV, macchina della tosse) e/o eventuale terapia farmacologica in corso.
- Proseguire terapia riabilitativa (anche con esercizi svolti dal caregiver).
- Monitorare saturazione, frequenza cardiaca, temperatura e frequenza respiratoria 3 volte al giorno

##### **2) Caso lieve:**

- FANS: ibuprofene 7-10 mg per kg di peso a intervalli di 8 ore (non superare la dose giornaliera di 20-30 mg/kg di peso corporeo);
- proseguire eventuale terapia di supporto (NIV, macchina della tosse) come da precedente prescrizione e/o eventuale terapia farmacologica in corso.
- Proseguire terapia riabilitativa se possibile.
- Monitorare saturazione, frequenza cardiaca, temperatura e frequenza respiratoria 3 volte al giorno

### 3) **Caso moderato:**

- FANS (ibuprofene)+Azitromicina (15 mg/kg il primo giorno, poi 7.5 mg/kg una volta al giorno per 4 giorni) o Amoxicillina (90 mg/kg/die in 3 somministrazioni die);
- proseguire eventuale terapia di supporto (NIV, macchina della tosse) e/o eventuale terapia farmacologica in corso.
- Monitoraggio costante di saturazione, frequenza cardiaca, temperatura e frequenza respiratoria comunicando i parametri registrati al neurologo/neuropsichiatra infantile ed all'equipe multidisciplinare del centro di riferimento

### 4) **Caso grave:** condurre in ospedale

#### **Terapia immunomodulante**

#### **Terapia steroidea**

Può essere indicata in caso di peggioramento della dinamica respiratoria dopo almeno 7

giorni dall'inizio dei sintomi in associazione a marcata alterazione o trend in incremento di IL-6 e/o

Ddimero e/o ferritina e/o Proteina C Reattiva.

In tal caso può essere utilizzato:

- Metilprednisolone 1-2 mg/kg (max 80 mg) una volta al giorno

#### **Anticorpi monoclonali**

Secondo nota AIFA Vers. 4 – Agg. 14/12/2021 gli anticorpi monoclonali disponibili in Italia sono: l'associazione casirivimab/imdevimab, l'associazione bamlanivimab/etesevimab e il sotrovimab. Sono candidabili alle tre terapie soggetti di età pari o superiore a 12 anni (e almeno 40 Kg), positivi al SARS-CoV-2 da non oltre 7 giorni, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato e che sono ad alto rischio di COVID-19 severa. Il trattamento è possibile oltre i sette giorni dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.

L'associazione casirivimab/imdevimab è stata autorizzata dall'EMA, mentre gli anticorpi monoclonali bamlanivimab/etesevimab, e sotrovimab sono stati resi disponibili ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 6 febbraio 2021 e del 12 luglio 2021).

Posologia:

- bamlanivimab (700 mg) + etesevimab (1.400 mg) per via EV in unica somministrazione
- casirivimab (600 mg) + imdevimab (600 mg) per via ev o sc in unica somministrazione
- sotrovimab (500 mg) per via ev in unica somministrazione

La somministrazione deve essere monitorata fino ad un'ora dopo il termine dell'infusione da parte di un operatore sanitario adeguatamente formato ed in grado di gestire eventuali reazioni avverse gravi. Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti a 30 giorni è prevista la compilazione di un registro AIFA.

#### **Indicazioni dopo negativizzazione:**

- Dopo 15 giorni dalla negativizzazione valutazione multidisciplinare comprendente:

-prelievo venoso per esami ematochimici : emocromo con formula, VES, PCR, ferritina, indici di emostasi (PT, PTT, aPTT, fibrinogeno, INR), elettroliti, indici di funzionalità epatica e renale, markers cardiaci (troponina I, pro-BNP).

-valutazione cardiologica

-valutazione pneumologica con pulsiossimetria

-valutazione neurologica/neuropsichiatrica infantile

-valutazione fisiatrica

- Ulteriori controlli in III e IV settimana dalla negativizzazione

## Referenze

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
- Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. Coronavirus Disease 2019 In Children - United States, February 12- April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:422-6.
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review. *JAMA Pediatr* 2020;174:882-9.
- Dong Y, Dong Y, Mo X, et al. Epidemiology of Covid-19 among children in China. *Pediatrics* 145(6):e20200702.
- Götzinger F, Santiago-García B, NogueraJulián A, et al. Covid-19 Study Group. Covid-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal* 2020;4:653-61.
- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20:669-77.
- Zerres K, Davies KE. 59th ENMC International Workshop: Spinal Muscular Atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria 17-19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 1999;9(4):272-278.doi:10.1016/s0960-8966(99)00016-4
- Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *NeuromusculDisord* 1994;4:497-502.
- Bertini E, Burghes A, Bushby K, et al. 134th ENMC International: outcome measures and treatment of spinal muscular atrophy, 11-13 February, 2005, Naarden, The Netherlands. *NeuromusculDisord* 2005;15:802-816.
- Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy: clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *ArchNeurol* 1995;52:518-523.

- Munsat T, Davies K. Spinal muscular atrophy. 32nd ENMC International Workshop. Naarden, The Netherlands, 10–12 March, 1995. *NeuromusculDisord* 1996;6:125–127.
- Munsat TL, Davies KE. "International SMA consortium meeting", *Neuromuscular Disorders*, Vol. 2, no. 5-6, 1992, pp. 423-428.
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-sopening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Accessed 4 Apr 2020.
- Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*. 2020; doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: Interim Guidance 13 March 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed 4 Apr 2020.
- European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal antiinflammatories for COVID-19. March 18, 2020. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidalanti-inflammatories-covid-19\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidalanti-inflammatories-covid-19_en.pdf). Accessed 4 Apr 2020
- Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):1027-1049. doi:10.1177/0883073807305788
- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(2):103-115. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005
- AIFA Nota Vers. 4 – Agg. 14/12/2021

Dott.ssa Ilaria Bitetti

Dott. Paolo Cavaliere

Dott. Luigi Masini

Dott. Antonio Varone