

DỊCH TỄ, CHẨN ĐOÁN, ĐIỀU TRỊ COVID-19 TRẺ EM

Nguyễn Công Khanh

TÓM TẮT

Bệnh coronavirus 2019 (COVID-19) là bệnh nhiễm khuẩn hô hấp do virus corona mới SARS-CoV-2. Sau khi bệnh bùng phát đầu tiên ở Trung Quốc, bệnh lan rộng ra nhiều nước trên thế giới, kể cả Việt Nam. COVID-19 là bệnh nhiễm khuẩn mới nổi lên, gây nhiều thách thức lớn về kiểm soát, chẩn đoán, chăm sóc, điều trị, nhất là trẻ em. Bài tổng quan này nhằm tổng hợp một số vấn đề về dịch tễ, chẩn đoán và điều trị COVID-19 trẻ em qua y văn, các hướng dẫn, đồng thuận của một số tổ chức quốc tế. Bệnh xảy ra ở mọi lứa tuổi, kể cả trẻ sơ sinh, và chỉ chiếm khoảng 2% tổng số người mắc COVID-19. Phần lớn trẻ mắc COVID-19 không có triệu chứng và là thể nhẹ đến vừa, chỉ 2% cần phải hồi sức tích cực, tử vong rất thấp, điều này còn chưa có giải thích đầy đủ. Nghi ngờ mắc COVID-19 khi có triệu chứng hô hấp với một yếu tố dịch tễ. Trẻ sơ sinh, nghi nhiễm bệnh khi sinh từ mẹ nhiễm COVID-19 trong 14 ngày trước sinh hay 28 ngày sau sinh. Chẩn đoán xác định khi xét nghiệm PCR dịch hô hấp SARS-CoV-2 dương tính. Điều trị COVID-19 trẻ em, chủ yếu là cách ly dự phòng lây truyền sang người khác, điều trị hỗ trợ là chính. Điều trị đặc hiệu phải được cân nhắc, dựa vào tình trạng nặng của bệnh, tuổi, và các yếu tố nguy cơ.

Từ khóa: COVID-19, SARS-CoV-2, Tiếp cận COVID-19 trẻ em.

ABSTRACT

EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTIC AND MANAGEMENT OF COVID-19 IN CHILDREN

Coronavirus disease (COVID-19) is a viral infectious disease caused by a newly discovered coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). After the outbreak of 2019 novel coronavirus infection in China, COVID-19 has spread rapidly across the globe, including Vietnam. COVID-19 is a new emerging disease with great challenge on control, diagnosis and management, especially in children. This review aims to verify the main epidemiologic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of COVID-19 in children. Based on published medical literatures, some international guidelines, and expert's consensus. The new pandemic COVID-19 has affected all children, including neonates, who comprise of approximately 2% of total confirmed cases. Most children are asymptomatic or have mild disease, only under 2% have severe diseases requiring intensive care and much lower mortality compared to adults for yet unknown reasons. Suspect case is a child with respiratory signs or symptoms and one any epidemiological criteria. Confirmed case is a child with RT-PCR SARS-CoV-2 positive, irrespective clinical signs or symptoms. Treatment of COVID-19 in children mostly isolation, supportive therapy. The specific therapy should be assessed based on illness severity, age, and the presence of risk factors.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Approach to COVID-19 in children.

Nhận bài: 20-3-2021; Chấp nhận: 15-4-2021
Người chịu trách nhiệm: Nguyễn Công Khanh
Địa chỉ: nguyen.congkhanh@yahoo.com.vn

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

COVID-19 là bệnh nhiễm khuẩn hô hấp do nhiễm Coronavirus mới SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome 2). Bệnh bùng phát đầu tiên tháng 12- 2019 từ Vũ Hán, Trung Quốc [1]. Tổ chức Y tế thế giới (TCYTTG) gọi là bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19), tác nhân gây hội chứng hô hấp cấp là Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vào tháng 2-2020 [2]. Vài tuần sau bệnh lan rộng ra nhiều nước trên thế giới, được TCYTTG thông báo là đại dịch toàn cầu ngày 11-3-2020 [3].

Bệnh khởi phát đầu tiên ở Việt Nam từ 2020, hiện đang bùng phát đợt dịch thứ tư, và đang diễn biến phức tạp. Số trường hợp mắc bệnh ngày càng tăng, thay đổi từng ngày. Hiện chưa có số liệu đầy đủ về COVID-19 ở trẻ em. COVID-19 là bệnh mới nổi lên, gây nhiều thách thức lớn. Bài tổng quan nhằm tổng hợp một số vấn đề về dịch tễ, chẩn đoán và xử trí COVID-19 trẻ em, dựa trên y văn, các hướng dẫn và đồng thuận của nhiều tổ chức quốc tế.

2. DỊCH TỄ HỌC

Coronavirus là những virus có chuỗi RNA đơn lớn. Trên bề mặt virus có những tua nhô lên (projections) trông giống như quang tán mặt trời (solar corona), được gọi là Coronavirus. Coronavirus được lan truyền chủ yếu từ người sang người do tiếp xúc gần, qua giọt bắn (droplets) từ dịch hô hấp người bệnh khi ho hay hắt hơi, hay qua tay sờ vào bề mặt đồ dùng có nhiễm mầm bệnh, rồi đưa vào mắt, mũi, miệng. Hiện chưa có đủ bằng chứng lây truyền dọc từ mẹ có thai, hay từ sữa mẹ. Nghiên cứu của Dumitriu D. và cs, trong 101 sơ sinh của 100 sản phụ nhiễm COVID-19, chỉ có 2 trẻ dương tính với SARS-CoV-2, còn lại đều bình thường, mặc dù được ở cùng mẹ, cùng phòng với các biện pháp phòng bệnh và được bú mẹ [4]. Bệnh lây truyền từ người bệnh không có triệu chứng, hay có triệu chứng trong thời gian ủ bệnh từ 1 đến 14 ngày (trung

bình 5 ngày). Khoảng 95% người mắc bệnh khởi phát triệu chứng 12,5 ngày sau khi phơi nhiễm nguồn bệnh. [5,6]

Tất cả mọi lứa tuổi đều có thể mắc bệnh, kể cả sơ sinh, tuổi trung bình mắc bệnh ở trẻ em đã thấy là 7-11 tuổi. Số liệu từ Trung tâm kiểm soát bệnh tật và phòng bệnh Hoa Kỳ, cũng như từ nhiều trung tâm các nước cho thấy tần số mắc COVID-19 trẻ em ít hơn và bệnh nhẹ hơn người lớn [5,6,7]. Một nghiên cứu lớn ở Trung Quốc cho thấy, trong số 72.314 người COVID-19 có 2% là trẻ em (n=4.212), chỉ có 5,3% diễn biến nặng, và 0,6% nguy kịch [5]. Nghiên cứu khác ở Hàn Quốc, trong 89.069 người mắc COVID-19 thì có 4,8% là trẻ em [8]. Tại Hoa Kỳ, COVID-19 trẻ em chiếm 1,7% tổng số người mắc, trong đó 15% dưới 1 tuổi, 26% từ 1-9 tuổi, và 59% từ 10-17 tuổi [9]. Trong 20.084 bệnh nhân COVID-19 tại Pakistan, 7,1% là trẻ em, tử vong 0,6% [10].

Tại sao tần số mắc COVID-19 trẻ em thấp hơn người lớn, bệnh nhẹ hơn, tỷ lệ tử vong thấp hơn, cho đến nay vẫn còn là điều bí ẩn [11]. Song, điều mặc nhiên là có sự khác biệt về sự biểu hiện, chức năng của thụ thể tế bào và đáp ứng miễn dịch giữa trẻ em và người lớn. Một số lý thuyết được đề xuất để giải thích như sau:

- Để xâm nhiễm tế bào, đầu mút protein của SARS-CoV-2 phải gắn được vào thụ thể enzyme chuyển angiotensin II (ACE2: Angiotensin-converting enzyme II). Thụ thể ACE2 có ở bề mặt tế bào biểu mô phế nang, cơ tim, thực quản, hồng-đại tràng, và có vai trò trong hệ thống đông máu. Sự biểu hiện và chức năng của thụ thể ACE2 ở trẻ em tương đối ít, đó là một giả thuyết giải thích tại sao trẻ em có thể bảo vệ khỏi COVID-19 nặng.

- Đáp ứng miễn dịch và viêm nhiễm khác nhau tùy theo lứa tuổi. Số lượng bạch cầu lympho ở trẻ em thực chất cao hơn, tỷ lệ giảm bạch cầu lympho do COVID-19 ở trẻ em chỉ khoảng 3%, nhưng ở người lớn tới 80% ở những bệnh nhân nguy kịch. Giảm bạch cầu lympho góp phần làm giảm khả năng loại bỏ tình trạng nhiễm COVID-19.

- Giả thuyết khác là hiệu quả chống oxy hóa của melatonin làm giảm thương tổn viêm do virus. Melatonin không làm giảm được sự nhân lên của virus, nhưng có tác dụng gián tiếp điều hòa ACE2, góp phần làm giảm sự xâm nhập của SARS-CoV-2. Nồng độ melatonin ban đêm ở trẻ em cao hơn ở người lớn rất nhiều.

Phải chăng những ưu thế kể trên có hiệu quả bảo vệ trẻ em với nhiễm SARS-CoV-2 [13,14,15,16].

Khoảng 1/4 (23%) bệnh nhi có bệnh nền, là nguy cơ làm bệnh nặng lên. Yếu tố nguy cơ cao ở trẻ em là trẻ < 1 tuổi, trẻ thành niên lớn, có bệnh tim-phổi mạn tính, bệnh máu, suy giảm miễn dịch, bệnh thận mạn, bệnh gan và phổi [8,12].

3. BIỂU HIỆN BỆNH

3.1. Lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng rất khác nhau, có thể từ không triệu chứng, có triệu chứng từ nhẹ đến nặng, viêm đường hô hấp trên, viêm phổi nhẹ, viêm phổi nặng. Phần lớn COVID-19 ở trẻ em là thể bệnh không triệu chứng và nhẹ, biến chứng nặng rất ít so với người lớn (<2% so với 5%) [14,15]. Lu X. và cs nghiên cứu 1391 trẻ COVID-19 tại Vũ Hán cho biết 16% không có triệu chứng, 19% viêm đường hô hấp trên, và 65% viêm phổi, có ít viêm phổi nặng [14]. Dong Y. và cộng sự nghiên cứu 2135 trẻ COVID-19 cho biết >90% là không có triệu chứng và bệnh nhẹ đến vừa [16]. Nhiều nghiên cứu cho thấy chỉ khoảng 0,6% COVID-19 trẻ em tiến triển nguy kịch, tử vong thấp 0,05-0,07% [14,15].

Trong số COVID-19 trẻ em có triệu chứng, phần lớn biểu hiện sốt (98%), ho (76%), chảy nước mũi, đau mình mẩy (44%), thở nhanh, tim đập nhanh. Biểu hiện ít phổ biến hơn là nôn, đau bụng và tiêu chảy (10%). Khám thực thể thấy họng đỏ, thở nhanh, phổi có nhiều ran ẩm, khó thở khi viêm phổi nặng hơn. Diễn biến lâm sàng liên quan nhiều đến tuổi, tình trạng sức khỏe của trẻ. Trẻ có nhiều nguy cơ bệnh nặng là những trẻ có bệnh tim-phổi mạn tính, suy giảm miễn dịch,

thiếu dinh dưỡng, béo phì, bệnh bẩm sinh, di truyền, trẻ < 1 tuổi và trẻ lớn.

Diễn biến nặng biểu hiện như bão cytokine, có thể là sốc, hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), rối loạn chức năng đa tạng, hội chứng viêm nhiều hệ thống [13,14,15]. Rối loạn chức năng đa tạng là hậu quả của nhiễm virus máu. Các rối loạn chức năng bao gồm suy hô hấp cấp, rối loạn chuyển hóa và nội môi, suy thận cấp, thương tổn tim cấp, thương tổn gan cấp, rối loạn đông máu, làm bệnh chuyển biến nguy kịch, đòi hỏi phải hồi sức tích cực. Hội chứng viêm nhiều hệ thống là biến chứng do đáp ứng miễn dịch muện với SARS-CoV-2. Biểu hiện lâm sàng gồm triệu chứng giống Kawasaki (ban đỏ, đau mắt đỏ, sưng nề bàn tay, bàn chân, nứt kẽ môi, nổi gai lú, hạch cổ), triệu chứng của sốc nhiễm độc (sốt, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, ban giống bỏng nắng), triệu chứng tiêu hóa (tiêu chảy, nôn, đau bụng, chướng bụng), và triệu chứng hô hấp (ho kéo dài, khó thở).

Biểu hiện lâm sàng COVID-19 ở trẻ sơ sinh thường nhẹ, không điển hình, chưa có bằng chứng chính xác về lây truyền dọc từ bào thai, phần lớn do phơi nhiễm trong và sau sinh. Biểu hiện bệnh trong 14 ngày sau sinh, có thể không có triệu chứng đến có triệu chứng nhẹ hay nặng. Triệu chứng thường thấy ở sơ sinh là thân nhiệt không ổn định, kích thích, vật vã, bú kém, thở nhanh, khò khè, tím, nôn trớ, tiêu chảy, và chướng bụng.

3.2. Hình ảnh tổn thương phổi và xét nghiệm

Chụp Xquang phổi: có thể bình thường hay không đặc hiệu, phổ biến thấy hình ảnh viêm phổi (65%), có nhiều đốm mờ đục rải rác ở chu vi, thùy dưới, thương ở cả hai bên phổi, nhiều đốm mờ tụ lại thành vùng đông đặc, có thể có hình ảnh tràn dịch, khối trung thất [12].

Chụp CT phổi, có nhiều đám mờ đục ở ngoại vi hai bên phổi, hay hình thâm nhiễm đông đặc một hay nhiều phân thùy phổi. Trẻ COVID-19 không có triệu chứng lâm sàng cũng có thể có hình ảnh bất thường trên CT phổi [14,15].

Công thức máu có thể bình thường, giảm bạch

cầu, giảm lympho, giảm tiểu cầu.

Xét nghiệm sinh hóa: tăng CRP, procalcitonin, lactate dehydrogenase.

Trường hợp bệnh tiến triển nặng, có thể tăng ferritin, tăng enzyme gan do suy chức năng gan, tăng ure, creatinin do suy chức năng thận, tăng creatin kinase [12].

3.3. Xét nghiệm xác định chẩn đoán

Có hai bằng chứng nhiễm SARS-CoV-2:

- Xét nghiệm RNA SARS-CoV-2, kỹ thuật RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) với bệnh phẩm dịch hô hấp từ mũi họng hay miệng họng, đờm, dịch rửa khí quản hay phế quản [17].

- Xét nghiệm phát hiện kháng thể IgG, IgM đặc hiệu với SARS-CoV-2 ở huyết thanh.

Chẩn đoán xác định khi có một bằng chứng về mầm bệnh hay huyết thanh.

4. TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN

Dựa theo TCVTTG và Hội đồng sức khỏe Trung Quốc, cũng như nhiều hướng dẫn khác, để chẩn đoán cần dựa vào yếu tố dịch tễ và biểu hiện lâm sàng [18,19].

4.1. Nghi ngờ COVID-19

- Bệnh nhi nhiễm khuẩn hô hấp cấp, với một yếu tố dịch tễ sau:

+ Có tiếp xúc với người đã xác định hay người có khả năng mắc COVID-19 trong 14 ngày trước khi có triệu chứng.

+ Có tiền sử đã đến hay cư trú ở vùng/quanh vùng có lây truyền COVID-19 trong 14 ngày trước khi có triệu chứng.

+ Có tiếp xúc với người có sốt hay có nhiễm khuẩn hô hấp ở vùng/quanh vùng có lây truyền COVID-19 khoảng 14 ngày trước khi có triệu chứng; HAY

- Bệnh nhi có nhiễm khuẩn hô hấp cấp nặng phải nhập viện mà không có nguyên nhân nào đủ để giải thích hết các biểu hiện lâm sàng.

- Nghi ngờ COVID-19 ở trẻ sơ sinh:

+ Sơ sinh từ mẹ nhiễm SARS-CoV-2 trong 14 ngày trước sinh hay 28 ngày sau sinh.

+ Sơ sinh phơi nhiễm với người mắc COVID-19 (trong gia đình, người chăm sóc, nhân viên y tế, người thăm hỏi).

4.2. Chẩn đoán xác định

Trẻ có xét nghiệm COVID-19 dương tính, không kể đến triệu chứng lâm sàng.

4.3. Phân loại lâm sàng

Để chăm sóc, điều trị phù hợp, cần phân loại thể bệnh như sau: [20,21,22]

- Thể không có triệu chứng

- Thể nhẹ: Triệu chứng hô hấp trên (sốt, ho, chảy nước mũi, họng đỏ), không có dấu hiệu hay hình ảnh viêm phổi.

- Thể vừa: Triệu chứng hô hấp dưới (sốt, ho, phổi có ran), không thiếu oxy, có hình ảnh Xquang viêm phổi.

- Thể nặng, có bất cứ dấu hiệu nào sau đây:

+ Thở nhanh (>60 lần/phút với trẻ < 2 tháng tuổi, >50 lần/phút với trẻ 2- 12 tháng tuổi, >40 lần/phút với trẻ 1-5 tuổi, và >30 lần/phút với trẻ >5 tuổi, không kể sốt, quấy khóc).

+ Thở gắng sức (thở hổn hển, đập cánh mũi, co kéo khoang liên sườn, co lõm trên ức, trên đòn), tím, ngừng thở ngắt quãng.

+ Bão hòa oxy < 92%, đo ở đầu ngón tay lúc yên tĩnh.

+ Li bì, co giật.

+ Khó ăn uống, dấu hiệu mất nước.

- Thể nguy kịch, có bất cứ triệu chứng sau đây:

+ Suy hô hấp, cần thở máy.

+ Sốc

+ Suy chức năng đa tạng cần hồi sức, như suy tim, suy thận, suy gan, rối loạn đông máu.

+ Viêm nhiều hệ thống

Nhiều nghiên cứu cho thấy hầu hết COVID-19 ở trẻ em là thể không triệu chứng và nhẹ, thể

nặng và nguy kịch rất ít. Theo Dong Y, và cs (2020), trong 2143 trẻ COVID-19 ở Trung Quốc, thể không triệu chứng là 4,4%, thể nhẹ chiếm là 50,9%, thể vừa là 38,8%, thể nặng là 5,3%, thể nguy kịch chỉ có 0,6% [16]. Nghiên cứu của Lu X. và cs (2020) nghiên cứu 171 trẻ COVID-19 tại Vũ Hán, nơi khởi phát bệnh đầu tiên, cho biết thể không triệu chứng là 15,8%, thể nhẹ là 19,3%, thể vừa và nặng là 64,9%, chỉ có 3 trường hợp nguy kịch, tử vong 1 trường hợp [14].

5. TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ

Hiện chưa có đủ bằng chứng về phương pháp điều trị hay thuốc đặc hiệu nào cho COVID-19 trẻ em. Phần lớn COVID-19 trẻ em là thể nhẹ và vừa, ít khi tiến triển thành thể nặng, chỉ 6-20% bệnh nhi cần thở oxy, 0,58% cần hồi sức tích cực, thở máy [14, 17]. Nhiều hướng dẫn cũng như đồng thuận quốc gia của nhiều nước cho rằng, điều trị COVID-19 trẻ em chủ yếu là dự phòng lây truyền cho người khác, điều trị hỗ trợ. Điều trị đặc hiệu phải được cân nhắc cho các trường hợp tiến triển nguy kịch nhanh, dựa vào đánh giá mức độ bệnh, tuổi, và yếu tố nguy cơ [15,20,21,22,23,24].

* Trước hết cần dự phòng lây truyền bệnh, tất cả bệnh nhi đã xác định chẩn đoán, hay nghi ngờ phải được cách ly. Tùy theo tình trạng bệnh phải nhập khu cách ly của bệnh viện hay hồi sức tích cực.

* Điều trị hỗ trợ bao gồm hạ thân nhiệt nếu sốt cao, hồi phục cân bằng nước, điện giải bằng đường uống hay tĩnh mạch, tăng cường dinh dưỡng, cung cấp oxy nếu có biểu hiện thiếu oxy, và kháng sinh khi nghi có nhiễm khuẩn thứ phát hay kết hợp. Tùy tình trạng thiếu oxy máu, cung cấp oxy qua gọng mũi, thông khí lưu lượng oxy cao qua nội khí quản, thở máy, hay ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation).

* Điều trị đặc hiệu: Hiện chưa có nhiều bằng chứng về thuốc đặc hiệu kháng virus với COVID-19 trẻ em.

- Thuốc kháng virus Lapinovir, Ritonavir,

Remdesivir được chỉ định cho:

+ Trẻ COVID-19 từ 12 tuổi trở lên có yếu tố nguy cơ bệnh nặng, đòi hỏi phải tăng nhu cầu bổ sung oxy; hay

+ Trẻ COVID-19 từ 16 tuổi trở lên đòi hỏi phải tăng nhu cầu bổ sung oxy, không kể đến yếu tố nguy cơ.

- Kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2, hiện chưa đủ bằng chứng để khuyến cáo dùng hay không dùng cho trẻ em. Dựa vào kinh nghiệm người lớn, bamlanivimab + etecevimab, hay casirivimab + imdevimab có thể cho trẻ > 16 tuổi có nguy cơ bệnh nặng.

- Corticosteroid không sử dụng thường quy, chỉ định cho trẻ COVID-19 phải sử dụng oxy lưu lượng cao, thông khí xâm nhập và ECMO.

- Immunoglobulin tĩnh mạch chỉ sử dụng cho sốc nhiễm độc, hội chứng viêm nhiều hệ thống trẻ em (MSI-C), lâm sàng giống Kawasaki. IGIV và/ hay corticosteroid được coi là liệu pháp hàng đầu cho MSI-C.

- Thuốc điều hòa miễn dịch Tocilizumab, hiện chưa đủ bằng chứng để khuyến cáo dùng hay không dùng đối với COVID-19 trẻ em.

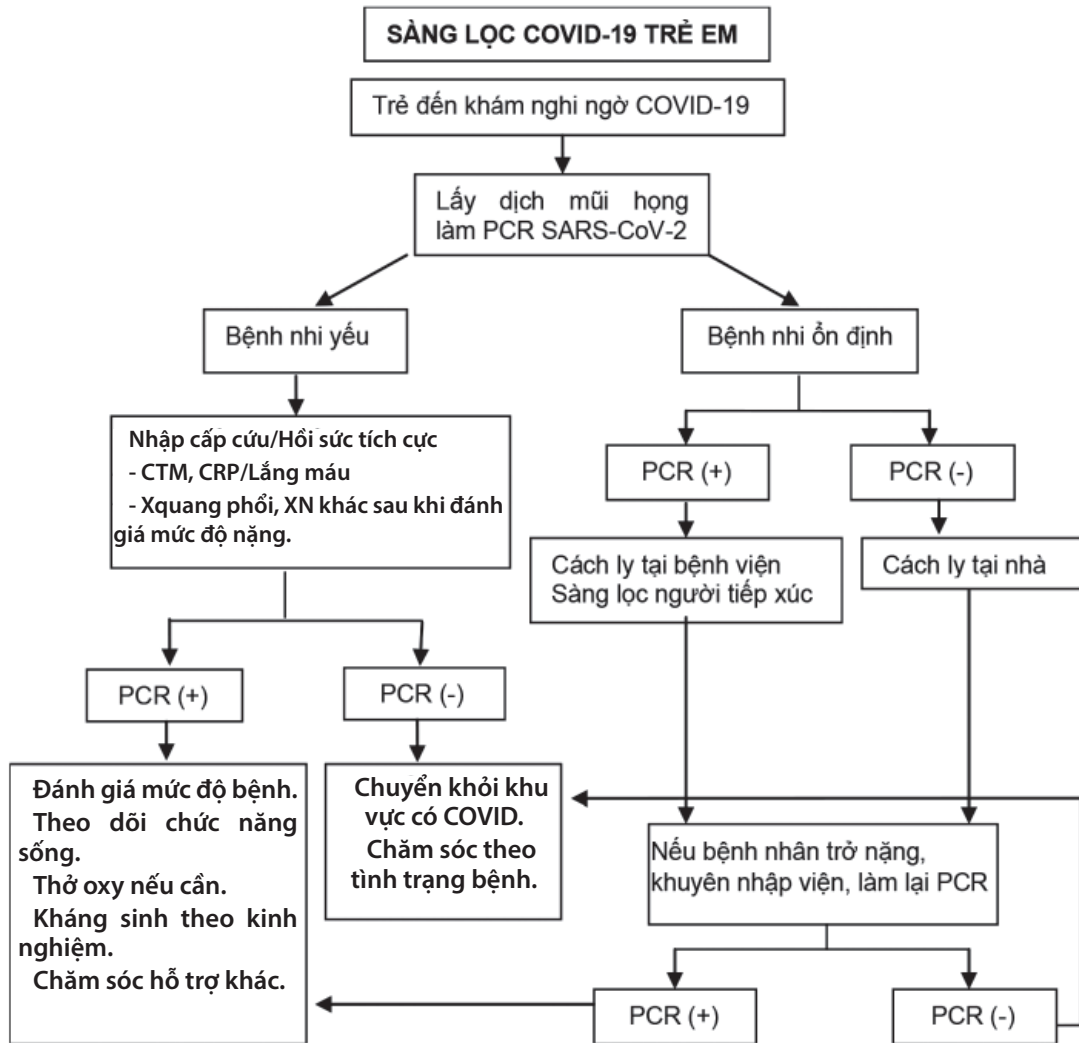
- Huyết tương COVID-19 hồi phục chưa được đánh giá về hiệu quả và an toàn sử dụng cho trẻ em.

- Thuốc kháng đông được chỉ định khi có dấu hiệu viêm tắc tĩnh mạch và D-dimer tăng trên 3 lần bình thường, ít phải chỉ định ở trẻ em [23,24].

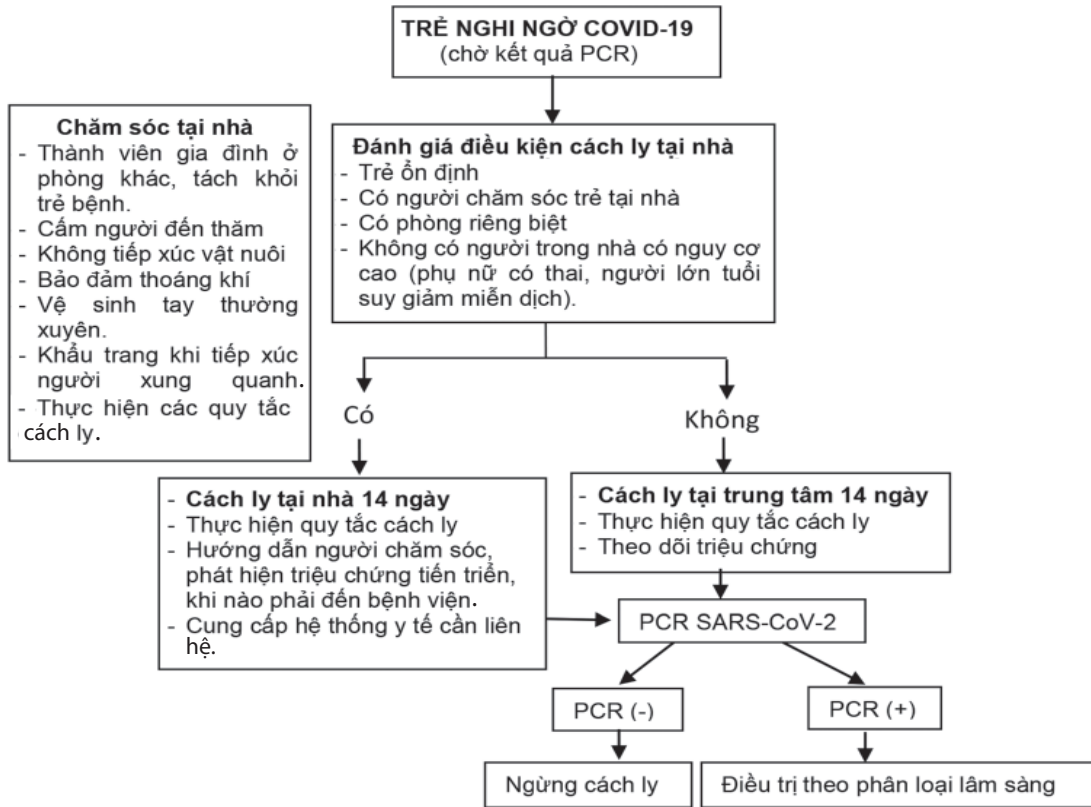
Chăm sóc, điều trị COVID-19 sơ sinh

Trẻ được cách ly tách mẹ ở phòng riêng, hay lồng ấp riêng, nuôi bằng sữa mẹ vắt ra, có người khác cho ăn. Điều trị hỗ trợ là chủ yếu và điều trị biến chứng. Trường hợp nặng cần được hô hấp hỗ trợ bằng máy hay ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) và kháng sinh tĩnh mạch. Corticoid, interferon thường không cần và không được khuyến cáo. Hiện nay không khuyến cáo dùng thuốc kháng virus cho sơ sinh.[25,26]

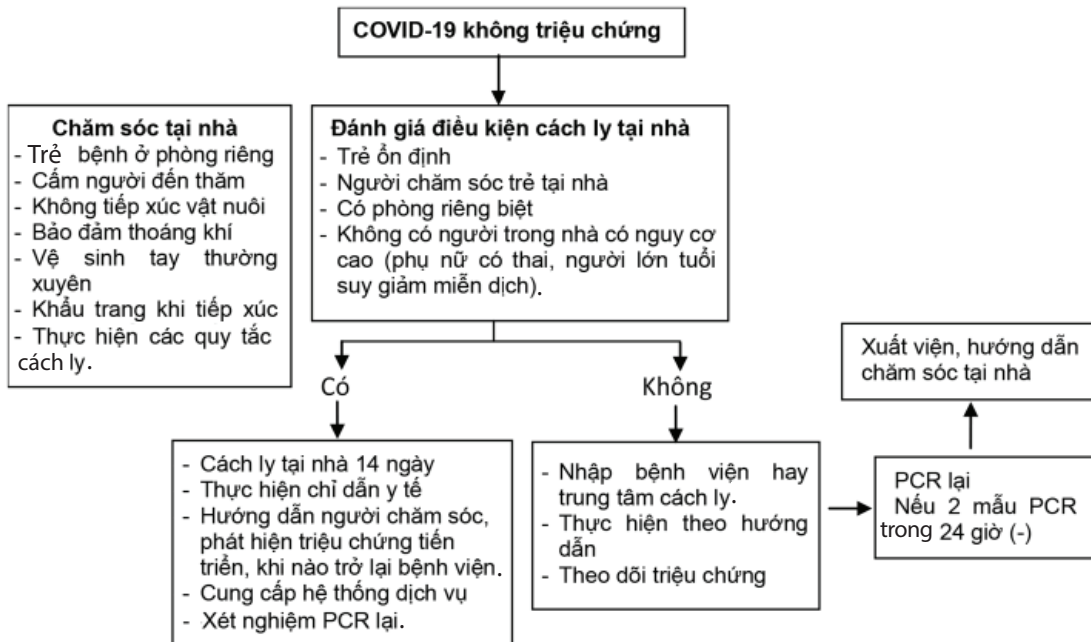
LƯU ĐỒ THỰC HÀNH TIẾP CẬN COVID-19 TRẺ EM



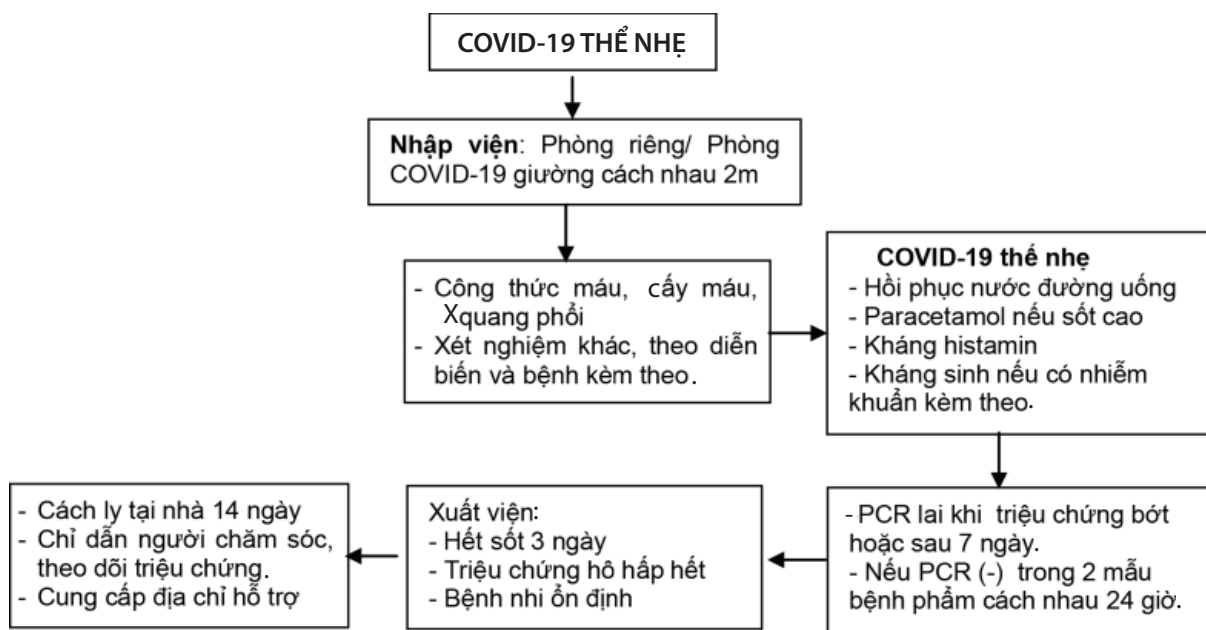
Lưu đồ 1. Sàng lọc COVID-19 trẻ em



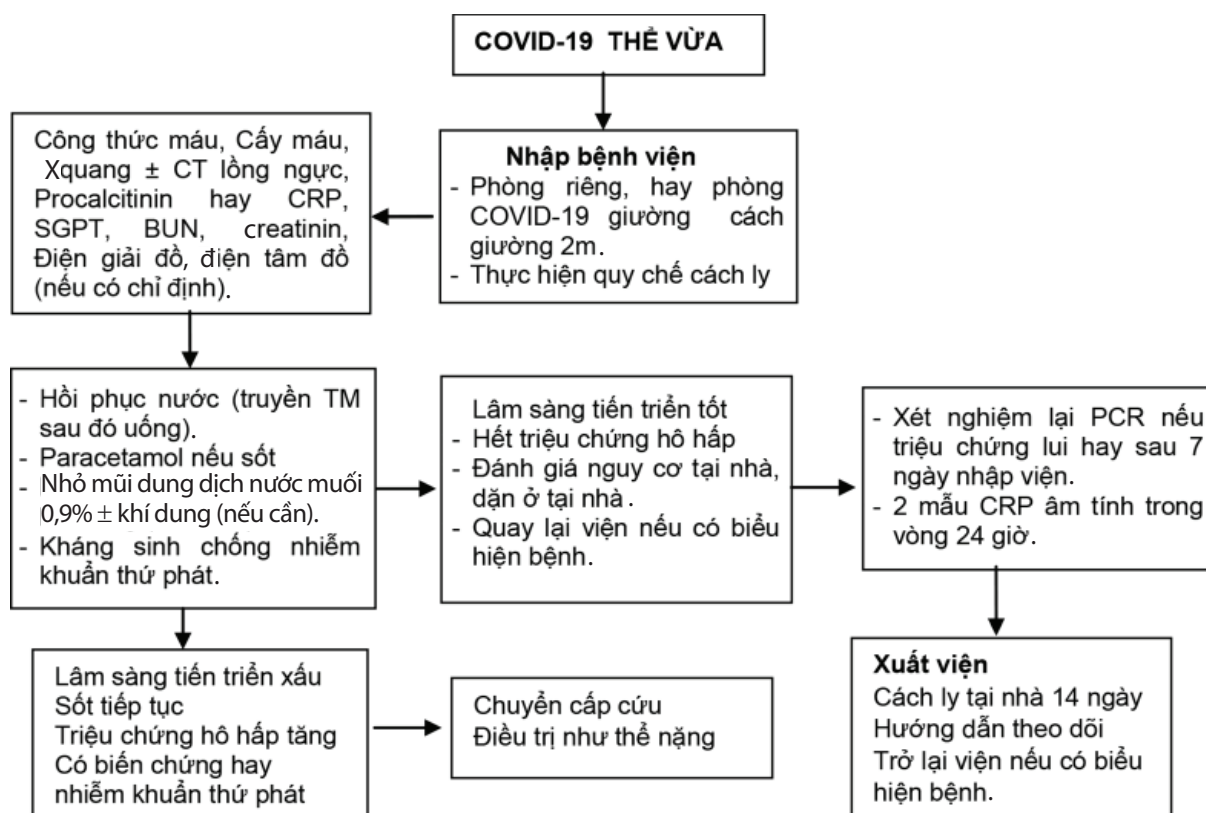
Lưu đồ 2. Chăm sóc trẻ nghi ngờ COVID-19



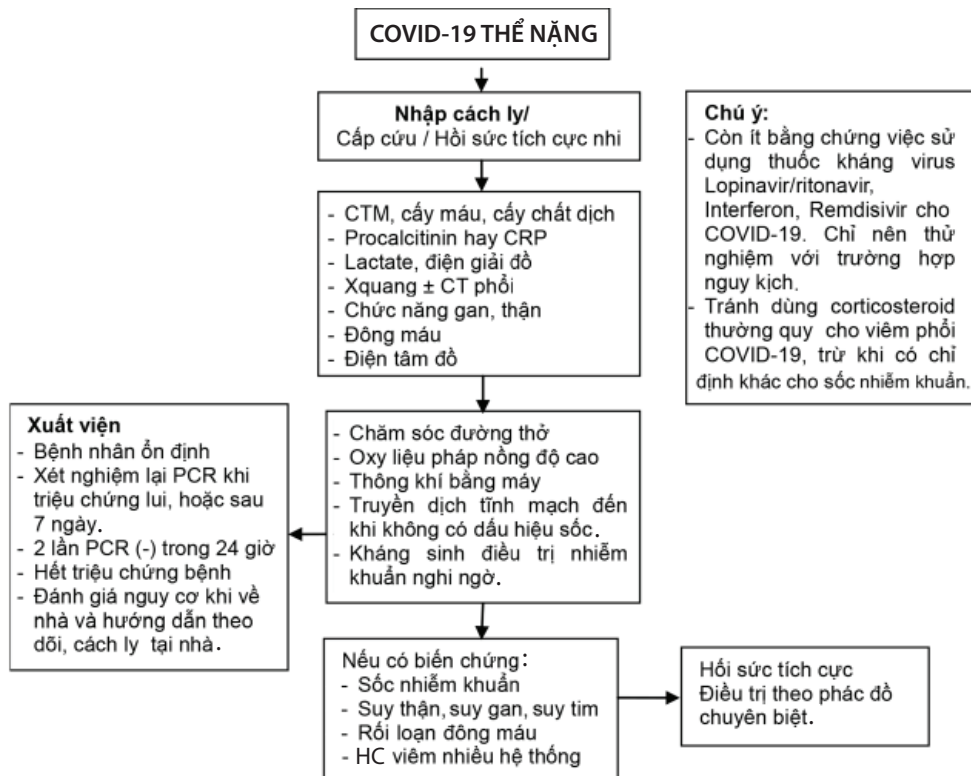
Lưu đồ 3. Lưu đồ chăm sóc trẻ COVID-19 không triệu chứng



Lưu đồ 4. Điều trị trẻ COVID-19 thể nhẹ



Lưu đồ 5. Điều trị trẻ COVID-19 thể vừa



Lưu đồ 6. Điều trị trẻ COVID-19 thể nặng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020; 579(7798): 270-273.

2. WHO Timeline-COVID19, <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline962D%2D-covid-19> (Access 1May2020).

3. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on covid-19, <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19%2D%2D-11-march-2020> (Access 6 May 2020).

4. Dimitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, et al. Outcomes of neonates born to mothers with SAES-CoV-2 infection at a large mediacal center in New York city. JAMA Pediatr 2020; 135(2): 153-167. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33044493>.

5. Wu Z, Mc Googan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. Summary Report of 72.314 cases from the Chinese CDC and Prevention. JAMA (internet) 2020, Feb 24. Available from URL; <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticles/2762130>.

6. Huang C, Wang T, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020,doi:1016/S0140-6736(20)30183-5.

7. Center for Disease Control and Prevention. COVID-19 information for pediatric healthcare providers 2020. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/prdiatric-hcp.html>. Accessed March 26,2021.

8. Korean Society of Infectious Diseases. Report on the epidemiological features of COVID-19 outbreak in Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. J Korean Med Sci 2020; 35(10): 116.

9. CDC. COVID-19 Response Team. CoVID-19 in children. United State Febr 2, 2020. *Morb Wkly Rep.* 202; 69(14): 4222-426. Published 2020, Apr 10, doi:10.15585/mmwr.mm6914e4.

10. National Institute of Health Islamabad. Available at <https://www.nih.org.pk/novel-coronavirus-2019-ncov>.

11. Lee P, Hu YL, Chen PV, Huang YC, Hsuch PR. Are children low susceptible to COVID-19 ? *J Microbiol Immunol* 2020, S1684-1182(20)30039-6-DOI:10.1016/j.jmii.2020.02.011.

12. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang PR, et al. Clinical feature of severe pediatric patients with COVID-19 in Wuhan: a single center's observational study *World J Pediatr* 2020 <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4>.

13. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med virol.* 2020, Apr; 92(4): 424-432, doi: 10.1002/jmv25685. Epub 2020, Feb.7.

14. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Sthdy Team. SARRS-CoV-2 infection in children [published online ahead of print 2020 Mar 18]. *N Engl J med* 2020; NEJMc2005073; doi:10.1056/NELMc2005073.

15. Ejaz A Khan. COVID-19 infection in children: Epidemiology, presentation, diagnosis and management. *Journal of the Pakistan Medical Association*, May 2020, V70;5.

16. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020, Mar 16 : e20200702, doi: 10.1542/peds. 2020.0702. Epub ahead of print.

17. CDC and Prevention Interim Guidelines for collecting, handing, and testing clinical specimens from person under inxestigation for Coronavirus Disease-2019, Feb 19, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html> (Accessed on April 20,2020).

18. WHO 2020. Global surveillance for COVID-19 caused by haman infection with COVID-19 virus interim guidance 20th March 2020. Available from URL; <https://www.who.int/dóc/default-source/coronavirus/global-surveillance-for-covid-v-19-final200321-rev-pdf>.

19. National Health Commission of People's Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 7) 2020. Available at. <https://www.chinalawtranslate.com/wp-content/uploads/2020/03/who-translate.pdf>. Accessed 3 May 2020.

20. Karimi A, Tabatabaei SR, Rajabnejad M, et al. An Algorithmic Approach to Diagnosis and Treatment of COVID-19 in children, Isranian Expert's Consensus Statrement. *Arch Prdiatr Infect Dis*, In Press: e102400. Published online 2020 March 12, doi: 10.5812/pedinfect,102400.

21. Mostafa Á, Abdalbakt A, Fouda EM, et al. Pratical approach to COVID-19 : an Egyptian pediatric consensus. *Egyptian Pediatr Gazetta* 2020: 68: 28. <https://doi.org/10.1186/s43054-020-00037-8>.

22. Panzen Carlotti AC, Carvalho WB, Johanston C, et al. COCID-19 diagnostic and Management Protocol of Pediatric Patients. Review Article. *Clinics* 75.2020. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1894>.

23. Pediatric Intensive Care Society on COVID-19 infection relevant to the pediatric critical care community. Guidance for the clinical management of children admitted to hospital suspected COVID-19. Available at <https://picsociety.uk/covid19/>.

24. Infestious Disease Society of Amrica (IDSA). Guidelines on the Treatment and Management of Patients of COVID-19, 11th April 2020. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.

25. Schwartz DA. An analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19. Their newborn infants and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2. Maternal Coronavirus infections and Pregnancy Outcomes (published online ahead of print 2020 Mar, 17. Arch Pathol Lab 2020; 10.5858/arpa, 2020-0901/-SA.

26. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et

al. Working Committee on Perinatal and Neonatal Management for the Prevention and Control of the COVID-19 Novel Coronavirus infection. Chinese Expert Consensus on the perinatal and Neonatal Management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (1st edition). Ann Transl Med 2020 Feb; 8(3): 47, doi:10.21037/atm 2020.02.20.