

La patogenesi della malattia polmonare in corso di infezione SARS-CoV-2

The pathogenesis of lung disease in SARS-CoV-2 infection

Bianca Cinicola, Alessandra Gori, Giulia Brindisi, Federica Pulvirenti, Laura Petrarca, Raffaella Nenna, Giovanna De Castro, Anna Maria Zicari e Fabio Midulla

Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche – AOU Policlinico Umberto I Roma - Sapienza Università di Roma

Corrispondenza: Fabio Midulla **e-mail:** midulla@uniroma1.it

Riassunto: SARS-CoV-2 è un nuovo coronavirus scoperto in Cina nel dicembre 2019 ed è responsabile di una malattia altamente infettiva e diffusa a livello mondiale chiamata COVID-19. La malattia viene trasmessa tramite *droplets* di pazienti infetti e colpisce principalmente il parenchima polmonare. Lo spettro delle manifestazioni cliniche varia da infezioni asintomatiche a forme gravi di malattia, con alto tasso di mortalità. L'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) è stato identificato come recettore cellulare in grado di mediare il legame del virus, tramite la proteina *Spike*, e permetterne l'entrata nella cellula. La rapida replicazione di SARS-CoV-2 nei polmoni, le cui cellule esprimono alti livelli di ACE2, può innescare una intensa risposta immuno-infiammatoria, determinando in alcuni casi lo sviluppo di una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), attualmente considerata la principale causa di morte nei pazienti con COVID-19. Nel presente lavoro verranno descritti i principali meccanismi patogenetici e le alterazioni istologiche polmonari responsabili dello sviluppo della malattia polmonare da COVID-19. Verranno inoltre discusse le attuali evidenze sulle principali patologie respiratorie croniche, quali possibili fattori di rischio per un decorso grave di COVID-19. L'avanzamento nella conoscenza dell'immuno-patogenesi polmonare e l'identificazione di nuovi biomarcatori sono necessari per riconoscere precocemente i soggetti potenzialmente a rischio di sviluppare malattia grave, nonché per lo sviluppo di terapie mirate a contenere l'evoluzione clinica della malattia.

Parole chiave: SARS-CoV-2; COVID-19; patogenesi; polmone; ARDS; cytokine storm.

Summary: SARS-CoV-2 is a new coronavirus discovered in China in December 2019, and it is responsible for a highly infectious and globally widespread disease called COVID-19. The disease is transmitted via infected patients' droplets and primarily affects the lung parenchyma. Clinical manifestations vary from asymptomatic infections to severe forms of the disease and high mortality rate. The angiotensin 2 converting enzyme (ACE2) has been identified as a cellular receptor able to mediate the binding to the virus via the Spike protein and allow its entry into the cell. Lung epithelial cells express high levels of ACE2. The rapid replication of SARS-CoV-2 into the lungs can trigger an intense immune-inflammatory response, leading in some cases to the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS), currently considered the leading cause of death in COVID-19 patients. In this work, we will describe the main pathogenetic mechanisms and the related pulmonary histological alterations responsible for the development of COVID-19.

Current evidence on major chronic respiratory diseases, as possible risk factors for a severe course of COVID-19, will also be discussed. Advancement in the knowledge of pulmonary immuno-pathogenesis and the identification of new biomarkers are necessary for the early recognition of patients potentially at risk of developing severe disease and the development of therapies to contain the clinical evolution of the disease.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; pathogenesis; lungs; ARDS; cytokine storm.

INTRODUZIONE

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è una malattia infettiva causata da un virus denominato SARS-CoV-2. Dalla sua prima descrizione a Wuhan, in Cina, nel dicembre 2019, COVID-19 si è diffusa in tutto il mondo e l'11 marzo 2020 è stata dichiarata pandemia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (1). Dall'inizio della pandemia ad oggi, sono stati confermati più di 120 milioni di casi nel mondo, con un numero di decessi in continuo aumento (2).

La trasmissione di SARS-CoV-2 avviene principalmente attraverso l'inalazione di *droplets*. Il periodo di incubazione è in media di 5 giorni, con un intervallo variabile da 2 a 14 giorni. L'infezione da SARS-CoV-2 può presentarsi con un ampio spettro di manifestazioni cliniche di intensità estremamente variabile, che può comprendere sintomi lievi fino a una grave compromissione sistemica, in cui l'organo maggiormente colpito è il polmone. La rapida replicazione di SARS-CoV-2 nei polmoni può infatti innescare una intensa risposta immuno-infiammatoria, determinando in alcuni casi lo sviluppo di una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), attualmente considerata la principale causa di morte nei pazienti con COVID-19 (3). Sebbene tutte le fasce di età risultino ugualmente suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2, con una età media di circa 50 anni, la severità delle manifestazioni cliniche varia con l'età. In particolare, i pazienti di età superiore ai 60 anni e con più o meno gravi malattie preesistenti, presentano un maggior rischio di sviluppare ARDS e una più alta letalità. Al contrario, la maggior parte dei giovani e dei bambini che contraggono l'infezione sviluppa in genere solo manifestazioni lievi o è asintomatica. In queste fasce, il coinvolgimento polmonare è raro e, se presente, si manifesta come polmonite lieve (3).

Fisiopatologicamente, l'ARDS è caratterizzata da un danno infiammatorio acuto e diffuso della barriera alveolo-capillare, associato ad un aumento della permeabilità vascolare, che porta a una ridotta *compliance* per una riduzione delle porzioni del tessuto polmonare aerato. Tale danno compromette di conseguenza lo scambio di gas e causa ipossiemia, con una crescente gravità che correla con la necessità di ventilazione meccanica invasiva e/o ossigenazione extracorporea (4).

La continua comprensione dei meccanismi patogenetici alla base della malattia polmonare risultano elementi fondamentali per l'identificazione dei fattori predisponenti e per poter incrementare strategie terapeutiche in grado di prevenire l'evoluzione di tale patologia.

MECCANISMI PATOGENETICI DI DANNO POLMONARE

I Coronavirus sono virus a RNA a singolo filamento, *positive-sense*, appartenenti alla famiglia dei Coronaviridae, e possiedono uno dei più grandi genomi a RNA mai identificati. La maggior parte dei coronavirus sono patogenetici per l'uomo e determinano sintomi lievi. Nell'ultimo ventennio però, prima di SARS-CoV-2, sono stati identificati altri due ceppi altamente virulenti, SARS-CoV e MERS-CoV, responsabili di epidemie rispettivamente nel 2002-2003 e nel 2012-2013. La caratteristica chiave comune di questi tre coronavirus è la loro capacità di replicarsi nelle cellule dell'apparato respiratorio dell'essere umano, portando al possibile sviluppo di polmonite e, nei casi gravi, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).

L'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) è stato identificato come recettore cellulare funzionale sia per SARS-CoV che per SARS-CoV-2. Nel caso di SARS-CoV-2, la proteina virale *spike* (S) si lega ad ACE2 con un'affinità da 10 a 20 volte superiore a quella di SARS-CoV e, grazie al suo *priming* da parte della serina proteasi transmembrana della cellula ospite (TMPRSS2), è in grado di mediare l'ingresso del virus nella cellula. Una volta entrato, il virus si replica nel citoplasma della cellula ospite dove il genoma virale viene trascritto e tradotto in: proteine strutturali dell'involucro (E), della membrana (M), del nucleocapside (N) e della proteina S (composta dai domini S1 e S2); in proteine non strutturali quali ORF1a e ORF1b; in altre proteine accessorie come ORF7b, ORF8a, ORF8b e ORF9b. Dopo la sua replicazione, il nuovo virus ricostituito si fonde con la membrana plasmatica e viene rilasciato nello spazio extracellulare (5).

Gli organi che presentano un maggior grado di espressione dei recettori ACE2 sono i maggiori *target* di infezione da parte di SARS-CoV-2. A livello respiratorio, sia le cellule caliciformi e ciliate delle vie aeree superiori che le cellule dell'epitelio bronchiale e polmonare e dell'endotelio vascolare esprimono alti livelli di ACE2 e di TMPRSS2, permettendo l'ingresso del virus nel polmone. L'espressione di ACE2 e la sua distribuzione d'organo sono significativamente associate ai sintomi clinici di COVID-19 (6).

I processi chiave che risultano fondamentali nella fisiopatologia del danno polmonare causato dall'infezione da SARS-CoV-2 includono tre meccanismi principali:

1) Danno diretto del virus sulle cellule epiteliali ed endoteliali polmonari con conseguente disregolazione della risposta immunitaria, che comportano lo sviluppo di una sindrome da rilascio di citochine, il cosiddetto “cytokine storm”

Le cellule epiteliali polmonari (pneumociti) di tipo II sono gli obiettivi primari di SARS-CoV-2 in quanto, rispetto alle altre cellule polmonari, esprimono in maggiori quantità ACE2 sulla loro superficie apicale. Essendo queste cellule i principali produttori di tensioattivo, la loro apoptosi indotta dalla replicazione virale determina una riduzione nella produzione di surfattante negli alveoli, con conseguente collasso degli stessi, favorendo lo sviluppo di polmonite e ARDS nei pazienti gravi (6).

Oltre al danno cellulare diretto, l'intensa e rapida replicazione virale determina una continua attivazione del sistema immunitario dell'ospite, con successiva intensa produzione di citochine e chemochine, culminando in una risposta infiammatoria incontrollata, letale per le cellule ospiti (7). Tale meccanismo prevede l'iniziale attivazione dei macrofagi reclutati nello spazio alveolare dove secernono interferone (IFN) di tipo I e III, in grado di potenziare le difese antivirali locali delle cellule epiteliali circostanti (8). Queste a loro volta produrranno diverse citochine infiammatorie (9):

- Le interleuchine (IL) IL-6, IL-1 β e IL-8 hanno il ruolo di promuovere il reclutamento di cellule T citotossiche e neutrofilo. Queste ultime, quando attivate, producono specie reattive dell'ossigeno e leucotrieni che contribuiscono al danno polmonare acuto. Inoltre anche i *Neutrophil Extracellular Traps* (NET) sembrano avere ruolo chiave nella fisiopatologia del COVID-19. I NET sono reti extracellulari di cromatina, proteine microbicide ed enzimi ossidanti che vengono rilasciati dai neutrofilo per contenere le infezioni. Tuttavia, se non adeguatamente regolati, hanno il potenziale di propagare l'infiammazione e determinare trombosi microvascolare (10).
- Il fattore di necrosi tissutale α (TNF- α) è responsabile dell'apoptosi delle cellule epiteliali ed endoteliali polmonari e del conseguente deterioramento della barriera alveolo capillare, con alterazione della parete vascolare ed edema alveolare.
- Il fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF) gioca un ruolo chiave nel mediare le comunicazioni intercellulari tra cellule Th1 e monociti CD14+ CD16+, responsabili dell'induzione e dell'amplificazione dell'infiltrazione tissutale da parte dei macrofagi.
- La proteina 10 inducibile dall'interferone gamma (IP-10) promuove la migrazione di linfociti T, monociti e cellule *natural killer* ai polmoni.
- Il fattore di crescita trasformato β (TGF- β) è grado di favorire il rimodellamento dei tessuti alterati e la fibrosi polmonare.

Inoltre IL-1 β , IL-6, TNF α , in seguito a danno tissutale, aumentano l'espressione delle molecole di adesione cellulare (CAM) e del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) nell'endotelio polmonare, causando così la distruzione del glicocalice polmonare e l'aumento della permeabilità dell'endotelio. Ciò determina un quadro di ipercoagulabilità e una diffusione del virus verso altri organi che esprimono ACE2 (9).

2) Disregolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), conseguente alla riduzione dell'espressione dell'ACE2 in seguito all'ingresso del virus

L'enzima ACE2 fa parte di un sistema ormonale endogeno con effetto antagonista sul sistema RAAS ed agisce mediante la conversione di angiotensina II in angiotensina 1-7. Quest'ultima, attraverso il recettore MAS, promuove il rilascio di peptidi vasoattivi come ossido nitrico (NO), bradichinina e prostaglandina E2 (PGE2) con effetto vasodilatatore, antiinfiammatorio ed organo-protettivo. L'attività enzimatica di ACE2 è maggiore nei soggetti di sesso femminile e si riduce con l'invecchiamento. La riduzione dell'espressione delle molecole di ACE2 sulla super-

ficie cellulare determina quindi uno sbilanciamento dell'attività ACE/ACE2 con conseguente accumulo di angiotensina II che a sua volta, attraverso il recettore *angiotensin type-1* (ATR1), incrementa la permeabilità vascolare e favorisce il danno tissutale (11).

Inoltre, il legame dell'angiotensina II con ATR1 è responsabile dell'attivazione di NF-κB, un complesso proteico cardine coinvolto nella regolazione immunitaria e attualmente ritenuto uno dei più importanti *checkpoint* coinvolti negli eventi pro-infiammatori correlati a COVID-19, ed è. L'attivazione di NF-κB, mediata dall' IL-6 attraverso la via intracellulare JAK/STAT3, porta alla produzione di ulteriori citochine pro-infiammatorie tra cui la stessa IL-6, attraverso un meccanismo di *feedback* positivo (12).

3) Danno delle cellule endoteliali con innesco della cascata infiammatoria e generazione di un ambiente trombotico

La massiccia produzione di citochine e chemochine infiammatorie rilevata durante l'infezione da COVID-19 è un cofattore responsabile del danno delle cellule endoteliali, già compromesse dal danno citopatico diretto del virus. Infatti le cellule endoteliali dei vasi e dei capillari polmonari esprimono un'alta densità di recettori ACE2 e la conseguente entrata del virus può indurre endotelite, aumento della permeabilità vasale e formazione di edema polmonare, ma anche trombosi polmonare microvascolare (6).

Alterazioni istopatologiche caratteristiche della malattia

La caratteristica morfologica più frequentemente riportata di COVID-19, anche se non patogenomica, è il danno alveolare diffuso (DAD), caratterizzato da metaplasia squamosa, emorragia intra-alveolare, necrosi irregolare, formazione di membrane ialine e iperplasia degli pneumociti di tipo II (13). Il danno polmonare si verifica attraverso due fasi, la fase essudativa e la fase proliferativa (9). La fase essudativa ha una durata variabile, in media di circa 10 giorni, ed è caratterizzata da un diverso grado di edema interstiziale, infiammazione polmonare acuta, iperplasia degli pneumociti di tipo II e formazione della membrana ialina. La fase proliferativa è caratterizzata da rimodellamento della parete alveolare con proliferazione di fibroblasti e miofibroblasti, deposizione di matrice extracellulare e accumulo di fibrina intra-alveolare. Sono stati descritti casi in cui la deposizione di fibrina intra-alveolare risulterebbe la principale caratteristica istologica di COVID-19 associata a polmonite organizzata, definita come polmonite fibrinosa e organizzativa acuta (AFOP). Nelle cellule endoteliali polmonari si osserva invece un danno strutturale caratterizzato dall'interruzione delle giunzioni intercellulari, rigonfiamento cellulare, restringimento del lume capillare e perdita di contatto con la membrana basale (9).

Biomarcatori di danno tissutale

Il danno virale delle cellule epiteliali ed endoteliali osservato nelle forme di ARDS da COVID-19 può essere indirettamente confermato dall'aumento di alcuni biomarcatori specifici. Tra questi si osserva un aumento del livello plasmatico della proteina D del surfattante, un biomarcatore del danno alveolare degli pneumociti di tipo II, il cui valore sembrerebbe essere inversamente correlato con il rapporto PaO_2 / FiO_2 in quei pazienti (13). L'aumento dei livelli plasmatici di Angiopietina-2, E-selettina solubile e molecola di adesione intercellulare 1, sono considerati ulteriori *markers* di danno endoteliale predittivi di ARDS e ammissione in terapia intensiva. I loro valori sembrano diminuire significativamente con il recupero clinico (13).

Linfociti e neutrofilii sono coinvolti nel danno polmonare indotto da SARS-CoV-2. Nei pazienti con malattia da COVID-19 e in particolare in pazienti con forme gravi, si è osservata una riduzione dei livelli di linfociti circolanti, sia CD4+ che CD8+ e un aumento dei livelli di neutrofilii. Una linfopenia marcata associata a neutrofilia sembrerebbe un fattore di rischio per ARDS (14). Ulteriori *markers* di disregolazione immunitaria sono gli alti livelli plasmatici di IL-6, IL-2, IFN-gamma, chemochine (CXCL10, CCL2, CCL3), fattori di crescita (GM-CSF), TNFα, associati a riduzione di IL10 nei pazienti con COVID-19 grave rispetto ai pazienti con forme lievi (15).

FATTORI DI RISCHIO NELLE PATOLOGIE RESPIRATORIE CRONICHE

ASMA

L'asma bronchiale persistente, moderata/grave, è una malattia infiammatoria caratterizzata da ostruzione bronchiale al flusso aereo, con conseguente produzione di muco e danno epiteliale, che rendono necessario l'utilizzo di alti dosaggi di corticosteroidi per lunghi periodi di tempo, con eventuali effetti immunosoppressori. È plausibile quindi includere questi casi di asma tra i fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19, in particolare nelle sue forme gravi. Tuttavia, la letteratura attuale non supporta appieno questa ipotesi e i risultati dei diversi studi sono contrastanti.

Una revisione sistematica su pazienti pediatriche ha riportato solo due studi che individuano il *wheezing* o l'asma come un potenziale fattore di rischio per COVID-19 (16). In un'altra recente revisione, sono state osservate grandi differenze geografiche riguardo la prevalenza dell'asma tra i pazienti, prevalentemente adulti, con COVID-19. Nella maggior parte dei paesi, come Cina, Brasile, India, Messico, Arabia Saudita, Spagna e Italia, la prevalenza dell'asma tra pazienti COVID-19 è inferiore a quella osservata nella popolazione generale, mentre il contrario si osserva negli Stati Uniti, in Australia, nel Regno Unito e in Irlanda (17). La mancanza di informazioni più dettagliate sulla gravità, l'età (adulti vs bambini) e gli endotipi dell'asma (asma eosinofila vs non eosinofila) rende difficile chiarire la relazione tra asma e COVID-19.

Uno studio ha riportato che pazienti con asma e sensibilizzazione allergica presentano una minore espressione di ACE2 nell'epitelio nasale rispetto a pazienti asmatici non allergici (18). L'infiammazione di tipo Th2, tipica dell'allergia e mediata da IL-4, IL-5 e IL-13, sembrerebbe infatti ridurre l'espressione di ACE2 e TMPRSS2 sulla superficie delle cellule respiratorie (19). Alcuni meccanismi dunque, che in genere contribuiscono a una maggiore morbilità nella maggior parte delle infezioni virali respiratorie negli asmatici, sono gli stessi responsabili della loro protezione durante l'infezione da SARS-CoV-2. Tra questi:

- una risposta antivirale ritardata e inefficiente, dovuta alla minore produzione di IFN tipo I da parte delle cellule dendritiche ed epiteliali (20);
- il ruolo apparentemente protettivo degli eosinofili presenti nelle vie aeree, in grado di contribuire all'attenuazione della carica virale, come dimostrato indirettamente dal riscontro di più bassi livelli di eosinofili in pazienti anziani deceduti per COVID-19 (21);
- le proprietà antivirali e immunomodulanti degli steroidi. In un'ampia coorte di pazienti con asma ben caratterizzati, l'uso di steroidi per via inalatoria era associato a una minore espressione cellulare nell'espettorato di ACE2 e TMPRSS2 (22).

Ad ogni modo bisogna considerare che una ridotta prevalenza di asma tra i casi di COVID-19 potrebbe anche essere dovuta a un *bias* legato ad una maggiore attenzione nel rispettare il distanziamento sociale e nell'uso dei dispositivi di protezione individuale. Ulteriori studi sono necessari per valutare il rischio e la predisposizione allo sviluppo di malattia grave nei pazienti asmatici, considerando l'età e i fenotipi clinici di malattia.

FIBROSI CISTICA

Sulla base della precedente esperienza nella pandemia di influenza A (H1N1), individui affetti da fibrosi cistica (FC) sono stati considerati a rischio di COVID-19 grave, specialmente coloro con malattia polmonare avanzata. Tuttavia ad oggi, dai dati del registro della European CF Society, emergono 889 casi documentati di COVID-19 in persone con FC, di cui 276 con un'età inferiore a 20 anni, più della metà dei quali con malattia lieve o asintomatici, permettendo di ridimensionare l'iniziale preoccupazione (23). Ulteriori dati dai paesi europei evidenziano che inaspettatamente, l'incidenza di SARS-CoV-2 tra la popolazione FC sembra essere inferiore all'incidenza media nella popolazione generale (24).

L'apparente tasso più basso di COVID-19 nella FC può essere in parte attribuibile all'età media più bassa di questa popolazione di pazienti, ma anche ad una varietà di altri fattori ritenuti

protettivi nei confronti del SARS-CoV-2. Tra questi, l'uso di una terapia antibiotica a lungo termine come l'azitromicina, che ha un effetto antinfiammatorio, e la mutazione nel gene CFTR che potrebbe alterare l'abbondanza di espressione delle proteine ACE2 e TMPRSS2, in modo tale da mitigare gli effetti dell'infezione da SARS-CoV-2 sul danno polmonare. Si deve considerare anche che le persone con FC di solito adottano protezioni e autoisolamento per evitare il rischio di infezioni crociate.

MALATTIA POLMONARE INTERSTIZIALE

Vi è una scarsità di dati sull'impatto dei pazienti COVID-19 con malattia polmonare interstiziale (ILD). Un *audit* multicentrico europeo di pazienti di età superiore a 19 anni ha mostrato un'elevata mortalità del 39,3% da COVID-19 in pazienti con ILD sottostante, rispetto al 15,4% nei pazienti COVID-19 senza ILD preesistente. La gravità della malattia in questi pazienti è molto probabilmente correlata ad un peggioramento dell'ILD causato dall'infezione, che determina risposte infiammatorie esagerate e anomalie della coagulazione (25).

CONCLUSIONI

La rapida comparsa e la trasmissione globale di SARS-CoV-2, insieme all'elevata mortalità, rendono COVID-19 una malattia infettiva unica. Dai dati preliminari, che ci forniscono una panoramica sulle manifestazioni cliniche e i meccanismi patogenetici di sviluppo della malattia polmonare da SARS-CoV-2, si evidenzia come i segni e i sintomi siano l'espressione fenotipica delle alterazioni strutturali e molecolari alla base dell'infezione.

La consapevolezza della complessità di questa malattia è aumentata nel tempo grazie alle indagini isto-patologiche. Tuttavia, ad oggi, le conoscenze disponibili sull'istopatologia e immunopatologia del COVID-19 sono ancora parziali e scarsamente specifiche. L'alto tasso di potenziale contagiosità ha limitato le procedure di reperimento dei campioni biotici su cui effettuare ulteriori indagini. Pertanto, solo attraverso ulteriori studi, saremo in grado di comprendere meglio i meccanismi sottostanti al COVID-19 e il tutto permetterà quindi ai clinici di stabilire protocolli diagnostici accurati e migliorare l'approccio terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China*, 2019. *N Engl J Med*. 20 febbraio 2020;382(8):727–33.
- (2) WHO Coronavirus (COVID-19). Disponibile su: <https://covid19.who.int>
- (3) Hu B, Guo H, Zhou P, et al. *Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19*. *Nat Rev Microbiol*. marzo 2021;19(3):141–54.
- (4) ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. *Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition*. *JAMA*. 20 giugno 2012;307(23):2526–33.
- (5) Wu F, Zhao S, Yu B, et al. *A new coronavirus associated with human respiratory disease in China*. *Nature*. marzo 2020;579(7798):265–9.
- (6) Alipoor SD, Mortaz E, Jamaati H, et al. *COVID-19: Molecular and Cellular Response*. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.563085/full>
- (7) Coperchini F, Chiovato L, Croce L, et al. *The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system*. *Cytokine Growth Factor Rev*. giugno 2020;53:25–32.
- (8) Sokolowska M, Lukasik ZM, Agache I, et al. *Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives-A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)*. *Allergy*. ottobre 2020;75(10):2445–76.
- (9) Zarrilli G, Angerilli V, Businello G, et al. *The Immunopathological and Histological Landscape of COVID-19-Mediated Lung Injury*. *Int J Mol Sci*. 19 gennaio 2021;22(2).

- (10) Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. *Neutrophil extracellular traps in COVID-19*. JCI Insight. 4 giugno 2020;5(11).
- (11) Rathi H, Burman V, Datta SK, et al. *Review on COVID-19 Etiopathogenesis, Clinical Presentation and Treatment Available with Emphasis on ACE2*. Indian J Clin Biochem. 3 gennaio 2021;1–20.
- (12) Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, et al. *How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality*. Inflamm Regen. 2020;40:37.
- (13) Menezes MCS, Pestana DVS, Gameiro GR, et al. *SARS-CoV-2 pneumonia-receptor binding and lung immunopathology: a narrative review*. Crit Care. 8 febbraio 2021;25(1):53.
- (14) Gustine JN, Jones D. *Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19*. Am J Pathol. gennaio 2021;191(1):4–17.
- (15) Olbei M, Hautefort I, Modos D, et al. *SARS-CoV-2 Causes a Different Cytokine Response Compared to Other Cytokine Storm-Causing Respiratory Viruses in Severely Ill Patients*. Front Immunol. 2021;12:629193.
- (16) Castro-Rodriguez JA, Forno E. *Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data*. Pediatr Pulmonol. settembre 2020;55(9):2412–8.
- (17) Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, et al. *Asthma-associated risk for COVID-19 development*. J Allergy Clin Immunol. dicembre 2020;146(6):1295–301.
- (18) Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. *Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2*. J Allergy Clin Immunol. luglio 2020;146(1):203–206.e3.
- (19) Sajuthi SP, DeFord P, Li Y, et al. *Type 2 and interferon inflammation regulate SARS-CoV-2 entry factor expression in the airway epithelium*. Nat Commun. 12 ottobre 2020;11(1):5139.
- (20) Carli G, Cecchi L, Stebbing J, et al. *Is asthma protective against COVID-19?* Allergy. marzo 2021;76(3):866–8.
- (21) Yan B, Yang J, Xie Y, et al. *Relationship between blood eosinophil levels and COVID-19 mortality*. World Allergy Organ J. marzo 2021;14(3):100521.
- (22) Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. *COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids*. Am J Respir Crit Care Med. 1 luglio 2020;202(1):83–90.
- (23) COVID-CF project in Europe | European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Disponibile su: <https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe>
- (24) Cosgriff R, Ahern S, Bell SC, et al. *A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis*. J Cyst Fibros. maggio 2020;19(3):355–8.
- (25) Gray DM, Davies M-A, Githinji L, et al. *COVID-19 and Pediatric Lung Disease: A South African Tertiary Center Experience*. Front Pediatr. 2020;8:614076.