

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

L'INFEZIONE DA SARS-CoV-2 IN PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

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

Polmonite da SARS-CoV-2 in età pediatrica:
eziologia e gestione clinica

Asma e COVID-19

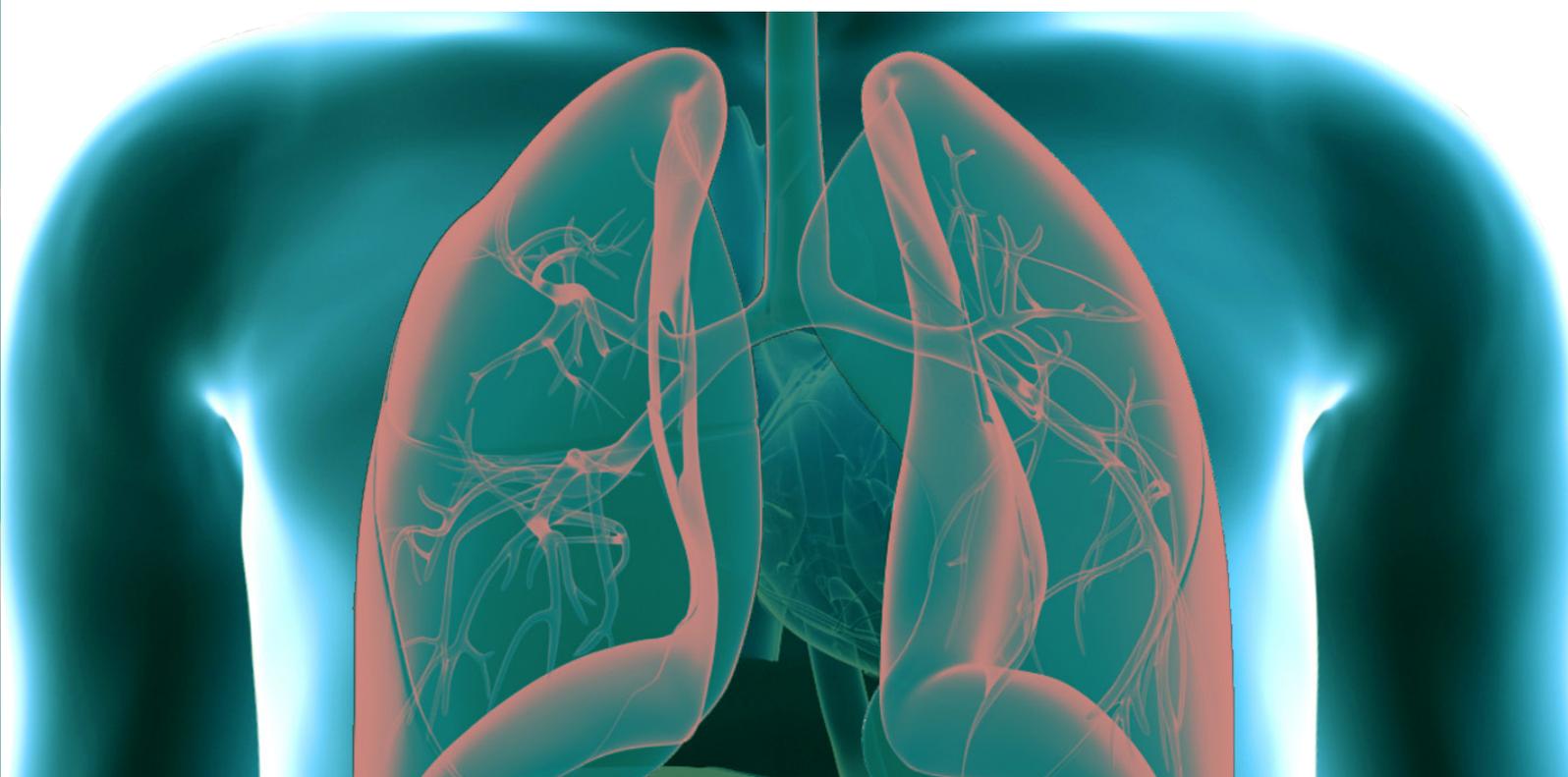
Insufficienza respiratoria cronica e COVID-19 nei
pazienti pediatrici: ripercussioni
cliniche e gestionali

Fibrosi Cistica e COVID-19

Imaging polmonare e COVID-19

Le strategie terapeutiche della malattia
polmonare da COVID-19 in età pediatrica

Asma In Pediatria: una Guida *Pocket*
Basata sulla strategia globale per la gestione
e la prevenzione dell'asma secondo
il report GINA 2020



INDICE

Editoriale

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

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

Polmonite da SARS-CoV-2 in età pediatrica: eziologia e gestione clinica

Giuseppe Fabio Parisi e Michele Miraglia del Giudice

Asma e COVID-19

Valentina Ferraro, Andrea Zamunaro, Silvia Carraro e Stefania Zanconato

Insufficienza respiratoria cronica e COVID-19 nei pazienti pediatrici: ripercussioni cliniche e gestionali

Alessandro Onofri, Maria Giovanna Paglietti, Francesca Petreschi, Alessandra Schiavino e Renato Cutrera

Fibrosi Cistica e COVID-19

Angela Sepe, Antonella Tosco, Giuseppe Neola e Valeria Raia

Imaging polmonare e COVID-19

Paolo Tomà e Alessandra Ottavianelli

Le strategie terapeutiche della malattia polmonare da COVID-19 in età pediatrica

Elisabetta Gatti, Marta Piotto, Mara Lelii, Samantha Bosis, Barbara Madini, Mariacarola Pensabene, Lucia Cerrato, Vittoria Hassan, Marta Bellasio e Alessia Rocchi, Maria Francesca Patria

Asma In Pediatria: una Guida Pocket Basata sulla strategia globale per la gestione e la prevenzione dell'asma secondo il report GINA 2020

Francesca Santamaria, Giuliana Ponte, Melissa Borrelli e Pierluigi Paggiaro

Pneumologia Pediatria

Volume 21, n. 81 - marzo 2021

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)
Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Marco Poeta (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)
Filippo Bernardi (Bologna)
Alfredo Boccaccino (Salerno)
Attilio Boner (Verona)
Mario Canciani (Udine)
Carlo Capristo (Napoli)
Fabio Cardinale (Bari)
Salvatore Cazzato (Ancona)
Renato Cutrera (Roma)
Fernando M. de Benedictis (Ancona)
Fulvio Esposito (Napoli)
Mario La Rosa (Catania)
Massimo Landi (Torino)
Gian Luigi Marseglia (Pavia)
Fabio Midulla (Roma)
Luigi Nespoli (Varese)
Giorgio Piacentini (Verona)
Giovanni A. Rossi (Genova)
Giancarlo Tancredi (Roma)
Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore
Via Cisterna dell' Olio 6b
80134 Napoli
e-mail: editore@gianninisp.it
www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazione e Congressi Srl
e-mail: info@centercongressi.com
Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA
Napoli

© Copyright 2021 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di aprile 2021

Registrazione del Tribunale di Pisa
n. 12 del 2002

Informazioni per gli autori e norme per la preparazione degli articoli

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino. I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME EDITORIALI GENERALI

Il **testo** in lingua italiana, deve essere materialmente digitato col programma Microsoft Word® 2004 e successivi (per Mac OS X e Windows) e corredato di:

- (1) nome, cognome e affiliazione degli Autori, evidenziando per ciascun autore l'affiliazione in apice con numeri cardinali;
- (2) titolo del lavoro in italiano va scritto in grassetto, quello in inglese in corsivo grassetto;
- (3) Il riassunto va scritto in italiano e in inglese, così come le parole chiave (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare i 1700 caratteri ciascuno, comprendendo in esse anche le parole chiave);
- (4) nome, cognome, ed e-mail dell'Autore referente per la corrispondenza;
- (5) bibliografia completa con voci numerate progressivamente con richiami univoci nel testo tra parentesi tonde;
- (6) Le tabelle e le figure integrate da didascalie e legende vanno numerate ed indicate nel testo progressivamente.

Il testo va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire l'uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo un'introduzione, descrivere i materiali e i metodi, l'indagine statistica utilizzata, i risultati, e la discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Le quantità editoriali devono essere le seguenti:

ARTICOLO	CASO CLINICO
Al massimo 20.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle	Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle
Al massimo 4 figure o tabelle	Al massimo 4 figure o tabelle
Al massimo 23 referenze bibliografiche	Al massimo 15 referenze bibliografiche

Le tabelle devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme).

Le figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: .tif, .jpg e .eps e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi) oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator®.

Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Microsoft PowerPoint® e da Microsoft Word®. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini generate da CorelDRAW®.

Le dimensioni massime da rispettare per tabelle e figure sono: centimetri 8x6; centimetri 8x11,5 (in verticale); centimetri 16x11,5 (in orizzontale).

La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo.

La bibliografia va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri cardinali tra parentesi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti; se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al."

Esempi di come citare la bibliografia:

ARTICOLI E RIVISTE

1) Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis.* J Pediatr 1989; 114: 392-395.

LIBRI

2) Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation.* Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

3) Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty.* In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di grant o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in "Science" (1954; 120: 1078). I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

I Lavori vanno inviati a:

Center Comunicazione e congressi all'indirizzo

email: redazionePP_SIMRI@centercongressi.com.

QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI A:

Prof.ssa Francesca Santamaria

e-mail: santamar@unina.it

RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

Editoriale

Questo è l'ultimo fascicolo di *Pneumologia Pediatrica* la cui Direzione ancora mi coinvolge. Poche parole, nel lasciare una rivista che è cresciuta negli anni, non certo per merito della sottoscritta, ma grazie ai contributi scientifici che ogni 3 mesi, per 4 numeri all'anno sono stati richiesti a Soci e non Soci, meno giovani e più giovani, come autori. Se si dedica un po' di tempo all'Archivio online, si comprende quanto bel lavoro hanno fatto finora SIMRI e la sua rivista. I manoscritti sottomessi, attentamente revisionati dalla Segreteria di *Pneumologia Pediatrica*, ben riflettono l'attività scientifica, vivace e attenta, dei gruppi di pneumologia pediatrica del nostro paese in questi ultimi anni. Affiancando nel mio lavoro due Presidenti SIMRI (Renato Cutrera e Giorgio Piacentini), ho imparato tantissimo anche da loro, e questa esperienza mi è servita per un'ulteriore crescita culturale, messa a servizio di altre riviste, internazionali, che ho l'onore di "servire" come Editor da anni.

Sono certa che *Pneumologia Pediatrica*, organo della Società ora presieduta dal professore Midulla, continuerà a crescere, magari attuando il processo per adottare la lingua inglese e percorrendo l'iter necessario per ottenere l'*impact factor* e le citazioni. Se ciò verrà fatto, piano piano si potrà acquisire credito anche nel panorama internazionale, per quanto a costo di un enorme impegno societario, non solo lavorativo.

Nel voltare pagina, non posso dimenticare la collaborazione con i Direttori Scientifici Stefania La Grutta, Luigi Terracciano e Nicola Ullmann, che ringrazio con riconoscenza, l'impegno della Segreteria di *Pneumologia Pediatrica* di Silvia Montella e Marco Poeta, nonché l'attento lavoro Editoriale con Center Comunicazione e Congressi che ha poi traghettato la rivista verso la versione online con la bella Casa Editrice napoletana Giannini.

A tutti, un grazie di cuore, senza di voi non saremmo cresciuti.

Francesca Santamaria

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 patognomonica, 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 $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ 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.

Polmonite da SARS-CoV-2 in età pediatrica: eziologia e gestione clinica

SARS-CoV-2 pneumonia in children: from etiology to management

Giuseppe Fabio Parisi¹ e Michele Miraglia del Giudice²

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

²Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Corrispondenza: Michele Miraglia del Giudice **e-mail:** michele.miragliadelgiudice@unicampania.it

Riassunto: La patologia secondaria ad infezione da SARS-CoV-2, definita COVID-19, sembrerebbe meno grave tra i bambini rispetto agli adulti. Tuttavia, anche nella fascia pediatrica, la gestione della componente respiratoria può dominare il quadro clinico di COVID-19 e in alcuni casi determinare un peggioramento con insorgenza di dispnea, cianosi e sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) dopo circa 8-10 giorni dall'inizio dell'infezione da SARS-CoV-2. Questa revisione della letteratura ha l'obiettivo di valutare le caratteristiche della polmonite da SARS-CoV-2 nella popolazione pediatrica, a partire dalla sua eziologia fino alla gestione clinica.

Parole chiave: SARS-CoV2, COVID-19, bambini, polmonite, terapia.

Summary: COVID-19 is generally less dangerous in children than in adults. However, respiratory management dominates the clinical picture of hospitalized COVID-19 patients even in children. In some severe cases, worsening of the clinical picture is manifested by dyspnea, cyanosis and acute respiratory distress syndrome (ARDS) 8-10 days after the onset of SARS-CoV-2 infection. Sometimes it can lead to multiple organ failure and death. This review aimed to evaluate the characteristics of SARS-CoV-2 pneumonia in children, from the pathophysiological mechanisms to the clinical management.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, children, pneumonia, treatment.

INTRODUZIONE

L'infezione da SARS-CoV-2 ha colpito nel mondo oltre cento milioni di individui, causando circa 2.5 milioni di decessi. In Italia, l'infezione è stata contratta da quasi 3 milioni di persone con circa 100.000 decessi. Dai dati attuali, quasi il 20% degli infetti appartiene al range di età 0-16 [1].

La patologia dovuta all'infezione da SARS-CoV-2 è definita COVID-19 [2].

Vi sono ampie evidenze in letteratura che il COVID-19 sia meno grave nei bambini rispetto agli adulti [3, 4]. Tuttavia, una recente metanalisi che ha incluso 71 articoli e quindi ben 11.671 bambini ha dimostrato che essi sono asintomatici nel 21.1% di casi, con un'incidenza di febbre, sintomi respiratori, sintomi gastrointestinali, sintomi del sistema nervoso e senso di costrizione toracica pari rispettivamente al 55.8%, 56.8%, 14.4%, 6.7% e 6.1%. Dei pazienti inclusi, il 3.33% (2.03% - 4.94%) erano casi gravi. Il tasso di mortalità è stato dello 0.28% (0.19% - 0.39%) [5].

Una revisione della letteratura ha esaminato 1124 casi pediatrici e ha stratificato i sintomi di COVID-19 in base alla loro frequenza e gravità. Secondo lo studio, una volta infettato da SARS-CoV-2, un bambino potrebbe seguire uno dei seguenti pattern clinici [6]:

- Infezione asintomatica. Bambini che non hanno sintomi clinici e l'infezione è confermata solo dalla positività del tampone molecolare.
- Malattia lieve (36.3% dei casi). Un bambino sviluppa i sintomi di una malattia del tratto respiratorio superiore e il più comune è la febbre. Altri sintomi includono tosse, mialgie, faringodinia, rinite. Un minor numero di bambini potrebbe presentare sintomi gastrointestinali, come dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.
- Malattia moderata (46% dei casi). Questo gruppo di bambini si presenta con la polmonite.

- Malattia grave (2.1% dei casi). Le manifestazioni iniziali potrebbero essere una combinazione di sintomi del tratto respiratorio e digerente, seguita da dispnea e cianosi entro una settimana.
- Casi critici (1.2% dei casi). Una minoranza di bambini infetti progredisce verso la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) con o senza disfunzione multiorgano.

In una casistica pediatrica di bambini ospedalizzati per COVID-19, il 30.8% ha presentato insufficienza respiratoria tale da necessitare supplementazione di ossigeno e il 23.1% è stato trasferito in unità di terapia intensiva (TIP) per disfunzione multiorgano [7]. Tutto ciò consente di affermare che anche i pazienti pediatrici possono presentare gravi manifestazioni della patologia.

Questa revisione mira a valutare le caratteristiche della polmonite da SARS-CoV-2 nelle popolazioni pediatriche, a partire dalla sua eziologia e dai meccanismi patologici fino alla sua gestione clinica.

PATOGENESI DEL DANNO POLMONARE NEI BAMBINI

Negli esseri umani, il naso è il primo sito di invasione virale da parte del SARS-CoV-2. Dopo essere penetrato, il virus si attacca tramite la proteina di superficie *spike* (proteina S) ai recettori ACE2, dando il via a una cascata di eventi che portano al COVID-19. I bambini possono avere meno probabilità di evolvere verso la patologia conclamata per due possibili ragioni: in primo luogo, i bambini hanno una minore espressione dei recettori ACE2 nell'epitelio nasale e nelle vie aeree inferiori rispetto agli adulti poiché l'espressione nel tratto respiratorio aumenta con l'età [8]. In secondo luogo, è probabile che i bambini abbiano acquisito l'immunità ai coronavirus comuni poiché sono più esposti ad un'ampia varietà di agenti patogeni. Questi includono i comuni coronavirus che causano malattie lievi del tratto respiratorio superiore, come il comune raffreddore, o malattie più gravi come la bronchiolite. Queste condizioni potrebbero essere potenzialmente associate alla *down-regulation* dell'espressione di ACE2 nelle cellule epiteliali respiratorie e alla produzione di anticorpi che reagiscono in modo crociato a SARS-CoV-2 [4].

Pertanto, nei bambini portatori di coronavirus ACE2 *down-regolatori* (ad esempio, il coronavirus umano NLg3), questa ridotta espressione potrebbe interferire con la replicazione di SARS-CoV-2. Questo fenomeno, in cui un virus interferisce con la replicazione di un secondo virus, è chiamato interferenza virale. Inoltre, i bambini presentano una maggiore colonizzazione della mucosa da parte di virus e batteri, con conseguente interazione e competizione, che limita la colonizzazione e la crescita di SARS-CoV-2 [9].

Nonostante questi deterrenti, quando SARS-CoV-2 attacca l'epitelio respiratorio tramite ACE2, può entrare all'interno delle cellule. Tale ingresso è facilitato dalla scissione proteolitica che coinvolge due proteasi: la serin-proteasi transmembrana 2 (TMPRSS2) e la catepsina L (CTSL) [10, 11]. Il risultato finale è il rilascio dell'RNA virale all'interno della cellula con conseguente sua replicazione [12] (**figura 1**). Il recettore ACE2 viene successivamente scisso da un enzima di conversione del fattore di necrosi tumorale alfa (TACE o ADAM17), una metalloproteasi che consente il rilascio dell'ectodominio ACE2 (definito come ACE2 solubile) nello spazio extracellulare. L'ACE2 solubile è enzimaticamente attivo e sembra essere in grado di legarsi con SARS-CoV-2. Ciò ha portato a ipotizzare che la somministrazione di ACE2 umano ricombinante possa ridurre l'infiammazione secondaria all'azione di SARS-CoV-2 [13].

Inoltre, ci sono evidenze secondo cui i bambini esprimono meno TMPRSS2 nelle loro cellule alveolari rispetto agli adulti [14]. Ancora più importante, le cellule che esprimono sia ACE2 che TMPRSS2 sono piuttosto rare nei bambini ma aumentano con l'età. Queste cosiddette "cellule doppie positive" sovraesprimono le interleuchine IL-6 e IL-6R, determinando l'iperattivazione del sistema immunitario e il possibile inizio della tempesta di citochine che si verifica negli adulti [15].

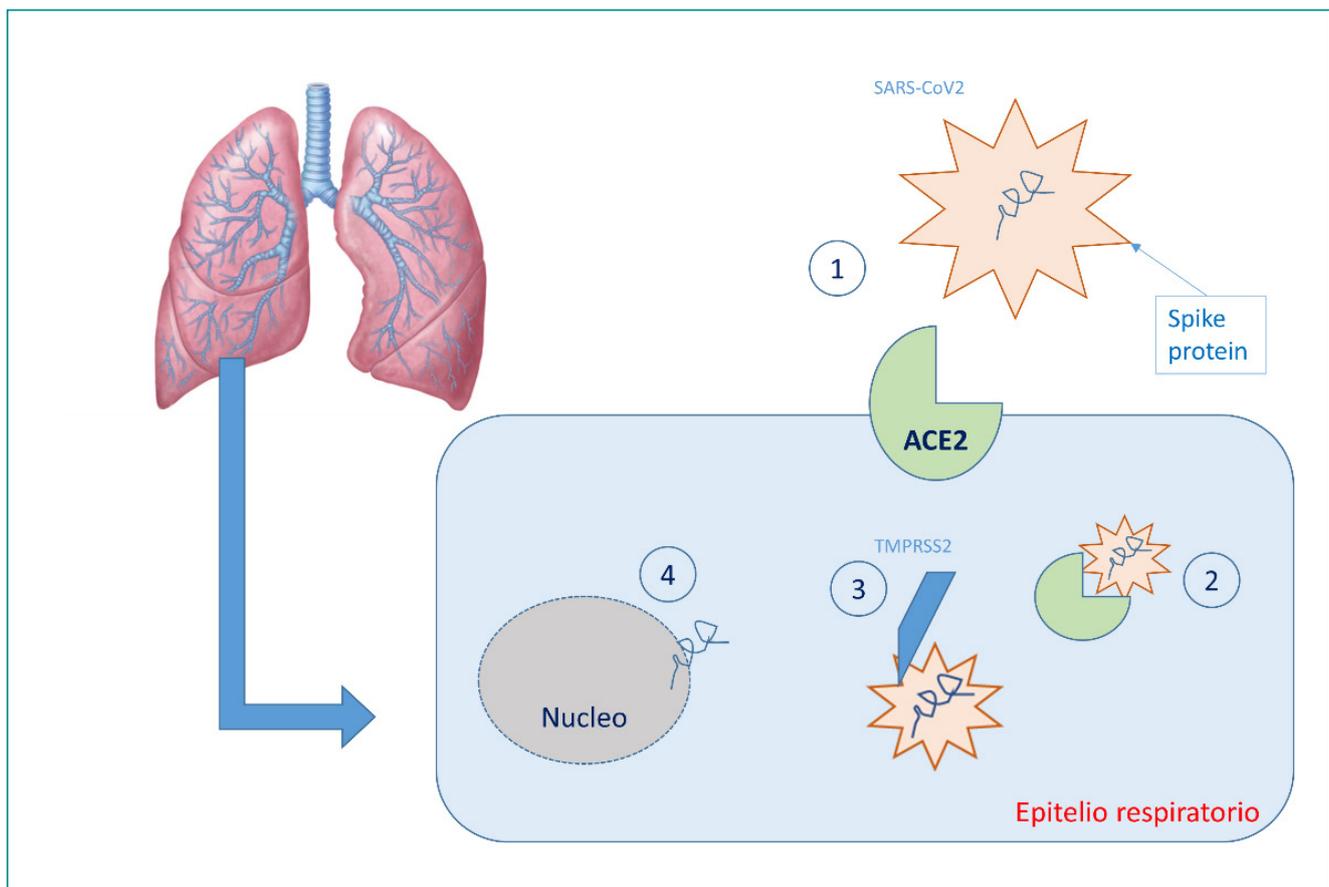


Fig. 1: Rappresentazione grafica dell'interazione virus-ospite. 1) Legame tra la proteina spike SARS-CoV-2 e i recettori ACE2; 2) trasporto del complesso recettore ACE2/SARS-CoV-2 all'interno della cellula; 3) scissione della proteina spike da parte della proteasi TMPRSS2; 4) rilascio di RNA virale all'interno della cellula [31].

L'ingresso del SARS-CoV-2 attiva in sintesi il sistema immunitario. Se la risposta immunologica è robusta e ben compensata si riesce a bloccare la diffusione del virus; tuttavia, se vi è un eccessivo danno cellulare, il rilascio di citochine e chemochine contribuisce ad incrementare il danno polmonare che porta all'ARDS. Una delle possibili complicazioni di questa infiammazione "esagerata" è la sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica (PIMS) o, com'è stata più recentemente definita, sindrome infiammatoria multisistemica dei bambini (MIS-C) che si verifica quando l'infiammazione diventa generalizzata. Questa sembrerebbe essere una reazione post-immunologica causata da anticorpi IgG non neutralizzanti e aggravata da una tempesta di citochine che causa un'infiammazione generalizzata che assomiglia a una malattia di Kawasaki atipica o una sindrome da shock tossico [16].

Tuttavia, i dati sopra elencati mettono in luce il motivo per cui i bambini non solo sono meno colpiti da COVID-19, ma hanno anche meno probabilità di progredire verso l'ARDS.

IMAGING DEL TORACE

Il ruolo degli esami radiologici nella diagnosi iniziale, nella valutazione della progressione della malattia e nella prognosi è oggetto di dibattito nella comunità medica e scientifica. A tal proposito, l'*American College of Radiology* ha definito tre punti chiave:

- la diagnostica per immagini non è indicata per i pazienti pediatrici che si presentano con sintomi clinici lievi a meno che il paziente non abbia fattori di rischio per la progressione della malattia o sviluppi sintomi clinici indicativi di peggioramento;
- gli esami radiografici sequenziali del torace, ordinati in base alle necessità cliniche, sono indicati per i pazienti pediatrici con COVID-19 per valutare la risposta alla terapia, valutare il deterioramento clinico o valutare il posizionamento dei dispositivi di supporto vitale;

- *l'imaging di follow-up* post guarigione non è raccomandato per pazienti pediatriche asintomatiche con un decorso lieve della malattia da COVID-19; tuttavia, può essere preso in considerazione in individui asintomatici con un decorso iniziale della malattia da moderato a grave o in individui sintomatici indipendentemente dalla gravità iniziale della malattia a seconda del livello di preoccupazione clinica per il danno polmonare a lungo termine [17].

Radiografia del torace

La radiografia del torace è l'esame di prima scelta; tuttavia, i risultati di tale esame possono essere normali nella fase iniziale della malattia o in pazienti con malattia lieve. Anomalie polmonari alla radiografia del torace sono state trovate in percentuali variabili tra il 46-90% dei casi [18]. Nello specifico, le alterazioni più comuni erano: ispessimento peribronchiale, opacità a vetro smerigliato, aree di consolidamento, versamento pleurico [18]. I reperti polmonari erano unilaterali nel 55% e bilaterali nel 45% dei bambini affetti, senza alcuna differenza significativa tra il polmone sinistro e quello destro, ma con un maggiore coinvolgimento dei lobi inferiori [19]. Sebbene queste anomalie radiologiche si risolvano tipicamente dopo la guarigione dalla malattia, è stato riportato che persistono in circa il 16% dei casi [18].

TC del torace

A differenza degli adulti, la tomografia computerizzata (TC) è indicata nei bambini in caso di sospetto di embolia polmonare o peggioramento clinico [17]. Una recente *review* sistematica della letteratura con metanalisi ha analizzato 23 studi con 517 bambini sottoposti a TC del torace. L'incidenza riepilogativa delle anomalie radiografiche alla TC è stata del 70%, inferiore a quella osservata negli adulti. L'incidenza di *halo signs* nei casi pediatriche di COVID-19 è stata del 26%, cosa che si osserva raramente nei casi di COVID-19 adulti. L'incidenza di *ground-glass opacities* (GGOs), GGO e consolidamenti, consolidamenti, *reverse halo sign* (area focale di *ground-glass* delimitata da anello periferico ± completo di consolidazione), *crazy paving*, versamento pleurico, segni simili a broncopneumite, broncogrammi aerei e ispessimento della trama bronchiale erano rispettivamente 40%, 25%, 10%, 2%, 4%, 1%, 15%, 12% e 31%. Versamenti pericardici sono stati trovati nelle immagini TC di casi adulti di COVID-19, ma sono stati scarsamente osservati nelle immagini di casi pediatriche di COVID-19. L'incidenza di lesioni bilaterali, lesioni unilaterali e lesioni periferiche era rispettivamente del 35%, 22% e 26% [19].

Ecografia polmonare

L'ecografia polmonare può essere di grande utilità nel bambino COVID-19 nella fase di diagnosi, monitoraggio e *follow-up*. La polmonite da SARS-CoV-2 è caratterizzata da aree di consolidamento, in particolare nelle regioni postero-basali. Le anomalie ecografiche più frequenti includono multiple linee B (che possono essere focali o diffuse e rappresentano setti interlobulari subpleurici ispessiti), linea pleurica irregolare e ispessita con discontinuità sparse, consolidamenti subpleurici e consolidamento alveolare, con recupero dell'aerazione dopo la guarigione (ricomparsa delle linee A bilaterali) [20].

GESTIONE E TRATTAMENTO DELLA POLMONITE DA SARS-COV-2

La maggior parte dei bambini COVID-19 richiede solamente una terapia di supporto dato il decorso spesso paucisintomatico. Nel contesto domestico, è indicato garantire un adeguato apporto di calorie e liquidi. La febbre può essere trattata con paracetamolo o ibuprofene [21]. Per i pazienti già in trattamento con steroidi topici (ad esempio perché affetti da rinite allergica o asma bronchiale), è indicata la prosecuzione della terapia di base [22].

Il ricovero è indicato quando c'è la necessità di assicurare una terapia di supporto (supporto farmacologico o respiratorio) che non può essere garantita a domicilio o in forme gravi di patologia [23]. All'ingresso in reparto, può essere utile eseguire esami ematici, anche se spesso non specifici. Nella maggior parte dei bambini è infatti possibile riscontrare: i) un numero normale o ridotto di globuli bianchi, accompagnato da linfocitopenia; ii) valori di proteina C reattiva

e procalcitonina normali o leggermente aumentati (in caso di valori eccessivamente elevati, dovrebbe essere presa in considerazione una sovrainfezione batterica); iii) transaminasi e lattico-deidrogenasi leggermente aumentate [23].

I pazienti con malattie croniche dovrebbero essere sottoposti a maggiore attenzione perché la presenza di comorbidità sembra essere associata a un maggior rischio di evoluzione fatale [24]. In questo senso, questi pazienti dovrebbero essere monitorati più frequentemente e sottoposti a trattamenti precoci.

Supporto generale

Ai bambini ospedalizzati vanno monitorati i loro parametri vitali e va garantito un adeguato apporto di liquidi e calorie finalizzato al mantenimento dell'omeostasi idroelettrolitica. Inoltre, si raccomanda il riposo a letto e il mantenimento delle vie aeree superiori libere [25].

Ossigenoterapia

In caso di ipossia ($SpO_2 < 95\%$) senza segni di distress respiratorio, è sufficiente la somministrazione di ossigeno tramite cannule nasali o maschera di Venturi. Variazioni dei parametri vitali e dell'equilibrio acido-base possono essere indicativi di peggioramento clinico [25].

Supporto ventilatorio

In caso di distress respiratorio associato a ipossiemia, la semplice somministrazione di ossigeno è insufficiente. In questi casi, è necessario utilizzare ossigeno nasale ad alto flusso (HFNO) o ventilazione non invasiva, come la pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) [25]. L'utilità di HFNO nel trattamento della polmonite da SARS-CoV-2 è oggetto di dibattito dato che i benefici incontrovertibili offerti da questo trattamento sono contrastati dal rischio di aerosolizzazione delle particelle virali all'interno dell'ambiente del paziente, mettendo così a rischio la sicurezza degli operatori sanitari [26]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che l'HFNO venga utilizzato in stanze a pressione negativa "quando possibile". Ciò significa che la camera a pressione negativa, sebbene vantaggiosa, non è essenziale [27].

Una valida alternativa all'HFNO è la CPAP, preferibilmente *helmet*-CPAP, con pressione positiva di fine espirazione (PEEP) compresa tra 5 e 10 cm H₂O [28]. In ogni caso, il bambino in condizioni critiche deve essere trasferito in un'unità di terapia intensiva pediatrica e, in caso di mancata risposta alla ventilazione non invasiva o di insorgenza di ARDS, deve essere avviata la ventilazione meccanica invasiva e, in ultima analisi, l'ossigenazione extracorporea (ECMO) [25].

Trattamento farmacologico

Le evidenze sull'utilità dei farmaci nel trattamento della polmonite da SARS-CoV-2 nelle popolazioni pediatriche sono scarse e spesso si basano su osservazioni in popolazioni adulte. Per questo motivo, la terapia farmacologica è sconsigliata nelle forme lievi di COVID-19, mentre può essere valutata nelle forme più gravi; tali decisioni dovrebbero essere prese valutando caso per caso [23, 25].

Nessun farmaco specifico anti-SARS-CoV-2 si è dimostrato efficace, tuttavia esistono evidenze su alcuni approcci farmacologici. Uno dei farmaci che all'inizio della pandemia veniva impiegato era l'interferone alfa per nebulizzazione, in quanto ha dimostrato efficacia nel ridurre la replicazione virale con conseguente miglioramento dei sintomi e riduzione della durata della malattia [29]. Altri possibili interventi farmacologici includono:

- Lopinavir/Ritonavir: un farmaco usato nel trattamento dell'HIV che sembra essere efficace nel ridurre la replicazione virale fintanto che viene somministrato nelle primissime fasi della malattia. Gli effetti collaterali comuni includono diarrea e nausea ed è controindicato nei casi di insufficienza epatica [30];
- Ribavirina: un farmaco usato in combinazione con interferone alfa o Lopinavir/Ritonavir. L'anemia emolitica è un possibile effetto collaterale [30];
- Remdesivir: un antivirale di nuova generazione che ha una potente azione antireplicativa contro SARS-CoV-2 [30];

- Idrossiclorochina: un farmaco che, nonostante l'entusiasmo iniziale per il suo utilizzo per il trattamento del COVID-19, non ha mostrato una reale efficacia secondo le più recenti prove scientifiche [10].

La **tabella 1** riassume i principali antivirali, le loro formulazioni e i rispettivi dosaggi nei pazienti pediatrici.

Altri farmaci degni di nota includono:

- Antibiotici: il loro uso è sconsigliato a meno che non vi siano segni di co-infezione batterica. Anche l'utilità dei macrolidi, in particolare dell'azitromicina, per le loro proprietà antinfiammatorie è discutibile [10, 11];
- Corticosteroidi: il loro uso abituale è sconsigliato; tuttavia, dovrebbero essere presi in considerazione in caso di ARDS, shock settico o asma concomitante. In questi casi, si raccomanda la somministrazione di metilpredisolone alla dose di 1-2 mg/kg/die per un massimo di 4-5 giorni [31];
- Immunoglobuline: la loro efficacia non è chiara. Possono essere somministrate in forme particolarmente gravi di COVID-19 e in quelle complicate da MIS-C alla dose di 2 g/kg/die in un'unica somministrazione oppure 1 g/kg/die per due giorni o 400 mg/kg/die per cinque giorni [31, 32];
- Tocilizumab: questo anticorpo monoclonale umano anti-IL-6 sembrava essere efficace nel trattamento di adulti con coinvolgimento polmonare esteso e bilaterale. Tuttavia, recentemente la sua utilità è stata notevolmente ridimensionata al punto che non sembra efficace per prevenire l'intubazione o la morte in pazienti ospedalizzati moderatamente malati con COVID-19 [33]. Per questo motivo, dovrebbe essere usato con cautela nei bambini: 12 mg/kg nei bambini di peso <30 kg, 8 mg/kg (max: 800 mg) nei bambini >30 kg, da ripetere una volta dopo 12 ore se nessun miglioramento [31-34].

Tab. 1: Riepilogo dei principali antivirali impiegati nel trattamento di polmoniti associate a COVID-19 in età pediatrica.

ANTIVIRALE	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DOSE PEDIATRICA	DURATA DEL TRATTAMENTO
Interferon- α	Inalatoria	200,000-400,000 IU/kg diluita in 2 mL, due volte al giorno	5-7 giorni
Lopinavir/Ritonavir	Orale	12 mg/3 mg/kg se peso 7-15 kg, 10 mg/2.5 mg/kg se peso 15-40 kg, 400 mg/100 mg (dose adulto) se peso >40 due volte al giorno	1-2 settimane
Ribavirina	Endovenosa	10 mg/kg/dose, 2 o 3 volte al giorno	5 giorni
Remdesevir	Endovenosa	5 mg/kg dose di carico, poi 2.5 mg/kg una volta al giorno	10 giorni
Idrossiclorochina	Endovenosa	3-5 mg/kg/day (max dose 400 mg), due volte al giorno	5 giorni

CONCLUSIONI

Questo articolo riassume le caratteristiche dell'infezione da SARS-CoV2 nella popolazione pediatrica, con particolare attenzione al coinvolgimento polmonare. Sebbene il quadro clinico associato a COVID-19 nei bambini sia molto meno grave che negli adulti, la progressione della malattia rimane possibile e deve, pertanto, essere attentamente monitorata.

BIBLIOGRAFIA

- (1) WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard - <https://covid19.who.int/>. Febbraio 2021
- (2) World Health Organization, Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus That Causes It, 2020. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- (3) Ludvigsson JF. *Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults*. Acta Paediatr. 2020 Mar 23.
- (4) Zimmermann P, Curtis N. *Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children*. Pediatr Infect Dis J. 2020 May;39(5):355-368.
- (5) Wang JG, Zhong ZJ, Mo YF, et al. *Epidemiological features of coronavirus disease 2019 in children: a meta-analysis*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021 Jan;25(2):1146-1157.
- (6) de Souza TH, et al. *Clinical manifestations of children with COVID-19: a systematic review*. Pediatr Pulmonol. 2020;55(8):1892-1899.
- (7) Cai X, Jiang H, Zhang S, et al. *Clinical manifestations and pathogen characteristics in children admitted for suspected COVID-19*. Front Med. 2020 Oct 27:1-10. Epub ahead of print.
- (8) Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. *Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults*. JAMA. 2020;323:2427-2429.
- (9) Kumar N, Sharma S, Barua S, et al. *Virological and immunological outcomes of coinfections*. Clin Microbiol Rev. 2018;31:e00111-e117.
- (10) Lu H. *Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV)*. Biosci Trends. 2020;14(1):69-71.
- (11) Poddighe D, Aljofan M. *Clinical evidences on the antiviral properties of macrolide antibiotics in the COVID-19 era and beyond*. Antivir Chem Chemother. 2020;28:2040206620961712.
- (12) Walls AC, et al. *Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein*. Cell. 2020;181:281-292.e6.
- (13) Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. *Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2*. Circ Res. 2020 May 8;126(10):1456-1474. Epub 2020 Apr 8.
- (14) Wang A, et al. *Single nucleus multiomic profiling reveals age-dynamic regulation of host genes associated with SARS-CoV-2 infection*. Biorxiv 2020.
- (15) Muus C, et al. *Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells*. Biorxiv 2020.
- (16) Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. *Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome*. Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):420-422. Epub 2020 Feb 18. Erratum in: Lancet Respir Med. 2020 Feb 25;
- (17) Foust AM, Phillips GS, Chu WC, et al. *International Expert Consensus Statement on Chest Imaging in Pediatric COVID-19 Patient Management: Imaging Findings, Imaging Study, Reporting and Imaging Study Recommendations*. Radiology: cardiothoracic imaging 2020; 2.
- (18) Foust AM, McAdam AJ, Chu WC, et al. *Practical guide for pediatric pulmonologists on imaging management of pediatric patients with COVID-19*. Pediatr. Pulmonol. (2020) 1-12, 28 May 2020.
- (19) Zang ST, Han X, Cui Q, et al. *Imaging characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pediatric cases: a systematic review and meta-analysis*. Transl Pediatr. 2021 Jan;10(1):1-16.
- (20) Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. *Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19: A Simple, Quantitative, Reproducible Method*. J Ultrasound Med. 2020;39(7):1413-9.

- (21) Sodhi M, Etminan M. *Safety of Ibuprofen in Patients With COVID-19: Causal or Confounded?* Chest. 2020 Jul;158(1):55-56. Epub 2020 Mar 31.
- (22) Cardinale F, Ciprandi G, Barberi S, et al. *Consensus statement of the Italian society of pediatric allergy and immunology for the pragmatic management of children and adolescents with allergic or immunological diseases during the COVID-19 pandemic.* Ital J Pediatr. 2020 Jun 16;46(1):84.
- (23) Yamamoto L, Santos EHD, Pinto LS, et al. *SARS-CoV-2 infections with emphasis on pediatric patients: a narrative review.* Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2020 Sep 4;62:e65. Erratum in: Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2020 Sep 30;62:e65err.
- (24) Oualha M, Bendavid M, Berteloot L, et al. *Severe and fatal forms of COVID-19 in children.* Arch Pediatr. 2020 Jul;27(5):235-238. Epub 2020 Jun 4.
- (25) Carlotti APCP, de Carvalho WB, Johnston C, et al. *Update on the diagnosis and management of COVID-19 in pediatric patients.* Clinics (Sao Paulo). 2020 Nov 30;75:e2353.
- (26) Lyons C, Callaghan M. *The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19.* Anaesthesia. 2020;75(7):843-847.
- (27) World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance - 13 March 2020.* www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected (accessed 01 October 2020).
- (28) Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, et al. *Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicenter, cohort study.* Eur Respir J. 2020 Aug 3;2001935. Epub ahead of print.
- (29) 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) 16:223–31.
- (30) Naja M, Wedderburn L, Ciurtin C. *COVID-19 infection in children and adolescents.* Br J Hosp Med (Lond). 2020;81(8):1-10.
- (31) Parisi GF, Indolfi C, Decimo F, et al. *COVID-19 Pneumonia in Children: From Etiology to Management.* Front Pediatr. 2020 Dec 14;8:616622.
- (32) Akca UK, Kesici S, Ozsurekci Y, et al. *Kawasaki-like disease in children with COVID-19.* Rheumatol Int. 2020 Dec;40(12):2105-2115. Epub 2020 Sep 16.
- (33) Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. *Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19.* N Engl J Med. 2020 Oct 21. Epub ahead of print.
- (34) Banday AZ, Pandiarajan V. *Use of tocilizumab in multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* [published online ahead of print, 2020 Sep 23]. J Pediatr. 2020;S0022-3476(20)31246-4.

Asma e COVID-19

Asthma and COVID-19

Valentina Ferraro, Andrea Zamunaro, Silvia Carraro e Stefania Zanconato

Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Università degli studi di Padova

Corrispondenza: Stefania Zanconato **e-mail:** stefania.zanconato@aopd.veneto.it

Riassunto: La pandemia COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) causata da SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ha colpito solo marginalmente la popolazione pediatrica, con un decorso per lo più paucisintomatico o asintomatico. Tra i bambini maggiormente a rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2, e di sviluppare una malattia più grave, vi sono coloro che presentano patologie pre-esistenti. L'asma non sembra essere un significativo fattore di rischio, anche se i dati in letteratura ad oggi disponibili sono frammentari e poco omogenei. Infatti, analizzando il meccanismo fisiopatologico alla base dell'interazione di SARS-CoV-2 con l'epitelio respiratorio del bambino asmatico, sembra che l'infiammazione di tipo 2 possa avere un ruolo protettivo nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2. A livello internazionale le più recenti raccomandazioni per i soggetti asmatici enfatizzano l'importanza di mantenere un buon livello di controllo clinico dell'asma, continuando regolarmente la terapia di fondo (includi gli steroidi per via inalatoria). Viene inoltre raccomandato, anche nei bambini, il rispetto delle norme di distanziamento sociale e l'uso delle mascherine facciali.

Parole chiave: SARS-CoV-2; COVID-19; asma.

Summary: COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) pandemic, due to SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), has marginally affected children, mostly with mild or no symptoms. Pre-existing comorbidities are the most important risk factor for SARS-CoV-2 infection in children. Asthma does not seem to be included in these risk factors, even if literature data vary widely with no uniformity. Nonetheless, type 2 inflammation, which characterized airways epithelium of children with allergic asthma, seem to be protective against SARS-CoV-2 infection. Recent international recommendations for asthmatic patients highlight the need to maintain a good asthma control during the COVID-19 pandemic (also continuing the inhaled steroid maintenance therapy). Furthermore, they highlight the need to follow social distancing rules and to use face masks also in asthmatic children.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; asthma.

INTRODUZIONE

La pandemia COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) causata da SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ha colpito fin dalle prime fasi della sua diffusione solo marginalmente la popolazione pediatrica. In una delle prime casistiche pubblicate a febbraio 2020, su 72314 casi affetti da COVID-19 in Cina, meno dell'1% erano bambini di età inferiore ai 10 anni (1). Studi successivi hanno inoltre messo in luce che nonostante la popolazione pediatrica sia suscettibile all'infezione, essa nei bambini decorre in più del 90% dei casi in maniera paucisintomatica o asintomatica (2). I sintomi più frequentemente descritti nei bambini affetti da COVID-19 sono febbre, tosse, iperemia faringea, e in misura minore diarrea, astenia, rinorrea, vomito, congestione nasale. Una piccola percentuale di bambini sintomatici presenta un decorso più severo della malattia, in rari casi anche con necessità di ricovero in terapia intensiva e di ventilazione meccanica. Uno studio multicentrico europeo ha riportato come fattori di rischio associati alla necessità di ricovero in terapia intensiva in corso di COVID-19 la presenza di comorbidità, il coinvolgimento delle basse vie aeree fin dall'esordio della malattia, l'età inferiore ad 1 mese, il sesso maschile (3). Una recente revisione sistematica (4) ha confermato che i bambini con comorbidità, se confrontati con i bambini precedentemente sani, presentano un rischio aumentato di infezione severa e di mortalità SARS-CoV-2 correlata (con un rischio relativo pari a 1.79 e 2.81 rispettivamente). Tra le comorbidità, che maggiormente

sono risultate correlate con la severità di COVID-19, emerge l'obesità, con un rischio relativo pari a 2.87 per i soggetti obesi rispetto a quelli normopeso. Per le altre comorbidità analizzate, invece, comprese le patologie croniche polmonari, non vi è attualmente sufficiente evidenza scientifica per trarre delle conclusioni univoche.

Risultati discrepanti sono presenti in letteratura anche relativamente all'asma come possibile fattore di rischio per l'infezione da SARS-CoV-2.

Se consideriamo la popolazione adulta, a giugno 2020, esperti di 43 paesi in tutto il mondo nel "ARIA-EAACI statement" (5) hanno concordato nello stabilire che l'asma non è un fattore che predispone all'infezione da SARS-CoV-2. Altri autori hanno tuttavia riportato in studi *real-life* che, rispetto alla popolazione generale, i pazienti asmatici sono maggiormente colpiti da COVID-19, anche se non in forma più severa (6). Ad oggi, in attesa di ulteriori evidenze scientifiche, negli adulti affetti da asma si raccomanda di mettere in atto tutte le misure per evitare il contagio da SARS-CoV-2, di procedere alla vaccinazione contro SARS-CoV-2 con priorità e di proseguire la terapia di mantenimento per evitare uno scarso controllo della patologia asmatica.

Se consideriamo la popolazione pediatrica, i dati su asma e COVID-19 sono frammentari (vedi **tabella 1**) e non consentono di trarre alcuna conclusione definitiva sul possibile ruolo dell'asma come fattore di rischio. Una recente revisione sistematica ha sottolineato la necessità di ulteriori studi, possibilmente basati su collaborazioni internazionali, che indaghino in modo specifico il rapporto tra COVID-19 e asma nei bambini (7).

Tab. 1: studi pubblicati in letteratura sulla co-esistenza di asma in età pediatrica e positività di SARS-CoV-2 o infezione COVID-19. IQR=range interquartile; MIS-C= multisystem inflammatory syndrome in children.

ARTICOLO	PAESE E PERIODO ANALIZZATO	NUMERO DI PAZIENTI ED ETÀ	ASMA COME FATTORE DI RISCHIO PER CONTRARRE SARS-COV-2 E MANIFESTARE SINTOMI PIÙ SEVERI
Du H. et al. (8)	Wuhan (China), Febbraio 2020	182 bambini ospedalizzati per COVID-19, età mediana 6 anni (range 3-15 anni)	43 bambini allergici, di cui 1 con asma (2.3%). Tra i pazienti allergici e non allergici nessuna differenza significativa né in termini di incidenza né in termini di gravità.
Dong X. et al.(9)	Wuhan (Cina), Marzo 2020	2 bambini ospedalizzati per COVID-19, età 2 anni e 3 anni	Nessun paziente con asma, un bambino con dermatite atopica e l'altro con rinite allergica. Entrambi hanno presentato polmonite secondaria al COVID-19.
Licari A. et al. (10)	Lombardia e Liguria (Italia), Febbraio-Aprile 2020	40 bambini affetti da COVID-19, età mediana 5 anni (IQR: 1-12.5)	1 bambino asmatico (2.5%)
Green I. et al. (11)	Israele, Febbraio-Giugno 2020	37469 soggetti, di questi 2266 (6.05%) positivi al tampone per SARS-CoV-2. Tra questi: - 100 bambini età inferiore ai 5 anni; - 602 bambini età 5-19 anni.	- Tra i bambini di età <5 anni: non asmatici 91 (4.31%); asmatici 9 (5.88%); p=0.36 - Tra i bambini di età 5-19 anni: non asmatici 543 (25.69%); asmatici 59 (38.56%); p <.001

Fernandes D. M. et al. (12)	New York, New Jersey e Connecticut (USA), fino al 12 Aprile 2020	281 bambini ricoverati con infezione da SARS-CoV-2 confermata da diagnosi di laboratorio oppure MIS-C, età mediana 10 anni (IQR: 1-17)	40 bambini (14%) erano affetti da asma (tra le comorbidità pre-esistenti più diffuse); 7 pazienti deceduti, di cui 2 erano affetti da asma intermittente.
Chao J.Y. et al. (13)	Children's Hospital at Montefiore, New York (USA), 15 Marzo - 13 Aprile 2020	Su 194 bambini testati per SARS-CoV-2 presso il Pronto Soccorso, 67 sono risultati positivi, di cui: - 33 in reparto non intensivo, età mediana 3.6 anni (IQR: 0.1-17.2) - 13 in terapia intensiva, età mediana 14.8 (IQR: 11.6-15.9)	Tra i pazienti ricoverati: - in reparto non intensivo: 8 (24.2%) erano asmatici; - in terapia intensiva 3 (23.1%) erano asmatici. Asma non è risultata un fattore di rischio per il ricovero in terapia intensiva (p=0.99).
De Biasi R. et al. (14)	Children's National Hospital, Washington D.C. (USA), 15 Marzo-30 Aprile 2020	177 bambini con infezione da SARS-CoV-2, di cui 44 (25%) sono stati ospedalizzati	69 bambini avevano comorbidità, di cui la più frequente era l'asma presente in 35 bambini (19,8%). Asma non è risultata un fattore di rischio né per l'ospedalizzazione (p=0.46) né per il ricovero in terapia intensiva (p=0.62).
Ibrahim L. F. et al. (15)	Royal Children's Hospital, Melbourne (Australia), 21 Marzo-19 Aprile 2020	Su 433 bambini testati per sintomi sospetti di infezione da SARS-CoV-2, 4 sono risultati positivi	- su 4 bambini positivi: 1 aveva asma; - su 433 bambini testati: 46 avevano asma. Asma non è risultata un fattore di rischio per infezione da SARS-CoV-2 (p=0.37)
Bover-Bauza C. et al. (16)	Son Espases University Hospital, Palma, Isole Baleari (Spagna), Marzo e Aprile 2020	484 bambini accedevano al Pronto Soccorso Pediatrico, 128 erano affetti da patologia respiratoria, di cui 30 erano asmatici	3 bambini hanno necessitato di ricovero, nessuno dei quali è risultato positivo per SARS-CoV-2
Göttinger F. et al. (3)	Europa (21 paesi), Aprile 2020	582 bambini con infezione da SARS-CoV-2 (confermata con analisi RT-PCR), età mediana 5 anni (IQR: 0.5-12)	145 pazienti avevano comorbidità e di questi 16 (2.75%) erano affetti da asma
Beken B. et al. (17)	Istanbul (Turchia), 15 Marzo - 31 Maggio 2020	107 bambini affetti da COVID-19, età mediana 8.5 anni (IQR: 2.92-15)	Il 3.7% dei bambini era asmatico

Moeller A. et al. (18)	Survey ERS Pediatric Assembly, 174 centri in 43 paesi, 30 Marzo-8 Aprile 2020, quindi 18 Aprile-3 Maggio 2020	945 bambini positivi al SARS-CoV-2, di cui 284 ricoverati in ospedale (di cui 35 in terapia intensiva).	63 erano asmatici, di cui 33 sono stati ricoverati (dei quali 5 in terapia intensiva). Dati clinici disponibili solo per 49 bambini: 10 hanno presentato riacutizzazione asmatica, 16 polmonite, 12 solo febbre, 29 flogosi delle alte vie aeree. I bambini asmatici seguivano il seguente step terapeutico secondo la <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA): <i>step 1</i> – 8 casi (16%); <i>step 2</i> – 10 casi (20%); <i>step 3</i> – 20 casi (40.8%); <i>step 4</i> – 5 casi (10%); nessun bambino in <i>step 5</i> .
Graff K. et al. (19)	Children's Hospital Colorado, Aurora (USA), Marzo-Luglio 2020	454 bambini affetti da SARS-CoV-2	Tra i fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 viene descritta anche l'asma (OR 2.2; p=0.04).
Studi su bambini asmatici			
Articolo	Paese e periodo analizzato	Numero di pazienti ed età	Asma come fattore di rischio per contrarre SARS-CoV-2 e manifestare sintomi più severi
Papadopoulos N.G. et al. (20)	91 esperti da 27 paesi diversi (Africa, Asia, America, Europa, Oceania), fino al 19 Aprile 2020	Più di 133.000 bambini asmatici, di cui 100 casi sospetti per COVID-19.	Solo 15 bambini (su 100 casi sospetti) sono risultati positivi al SARS-CoV-2, e solo 1 ha richiesto l'ospedalizzazione
Ferraro V. A. et al. (21)	Padova (Italia), Marzo-Aprile 2020 vs Marzo-Aprile 2019	105 bambini asmatici di cui 13 affetti da asma grave	Solo 3 bambini hanno eseguito il tampone per SARS-CoV-2 risultato negativo. Solo 4 riacutizzazioni asmatiche in Marzo/Aprile 2020 (vs 10 riacutizzazioni asmatiche in Marzo/Aprile 2019)
Ruano F. J. et al. (22)	Madrid (Spagna), Aprile e Maggio 2020	212 bambini con diagnosi di asma allergico con esposizione al SARS-CoV-2, età mediana 10 anni (<i>range</i> : 2-14 anni)	29 bambini casi probabili di COVID-19, tutti con sintomi lievi. L'asma non è stata indentificata tra i fattori di rischio per COVID-19.
Hepkaya E. et al. (23)	Istanbul (Turchia), 20 Aprile-15 Maggio 2020	60 bambini affetti da asma, età mediana 7 anni (<i>range</i> : 3-18 anni)	8 pazienti hanno presentato riacutizzazione asmatica, ma nessun caso è risultato positivo al SARS-CoV-2
Kabesch M. (24)	25 paesi europei, Settembre 2019-Luglio 2020	1000 bambini con asma grave	Nessun paziente positivo per SARS-CoV-2, né affetto da sintomi compatibili con COVID-19

MECCANISMO FISIOPATOLOGICO

È noto che il legame tra SARS-CoV-2 e cellule respiratorie dell'uomo avviene attraverso il legame tra *receptor-binding domain* (RBD) del virus, ovvero una subunità della proteina *spike* (S), e il recettore ACE2 (*angiotensin-converting enzyme-2*). Una volta che il virus si è ancorato alla membrana cellulare dell'ospite, interviene una proteasi che scinde le due subunità della proteina S e permette la fusione delle due membrane cellulari e quindi l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule respiratorie.

Sia nelle cellule alveolari di tipo 2 dei bambini che nell'epitelio delle vie respiratorie dei pazienti con asma allergico e rinite è stata dimostrata una minor espressione del recettore ACE2. Inoltre, nei bambini asmatici, una moderata o elevata sensibilizzazione allergica è stata associata ad una ulteriore riduzione dell'espressione di ACE2 rispetto ai bambini non allergici (25). Tali risultati suggeriscono che i pazienti, e in particolare i bambini, con patologie respiratorie su base allergica abbiano una minore suscettibilità al virus, in quanto nelle loro vie aeree risultano meno espressi i recettori cellulari del SARS-CoV-2.

D'altro canto uno studio condotto sul trascrittoma nasale di 695 bambini (26) ha dimostrato che l'infiammazione di tipo 2, tipica delle condizioni su base allergica, da un lato riduce l'espressione del recettore ACE2, mentre dall'altro lato aumenta l'espressione di TMPRSS2 (*Transmembrane protease, serine 2*), ovvero la proteasi che permette il legame virus-recettore. L'infiammazione di tipo 2 potrebbe pertanto avere sia un effetto protettivo sia rappresentare un fattore di rischio per quanto riguarda gli *outcomes* clinici in caso di infezione da SARS-CoV-2.

Tra i *markers* di infiammazione di tipo 2 analizzati in relazione all'infezione da SARS-CoV-2, è stato dimostrato che l'eosinopenia è maggiormente presente nei pazienti deceduti per COVID-19 e che se riscontrata in combinazione con l'aumento della PCR (proteina C reattiva), può in maniera efficace differenziare il paziente con sospetto COVID-19 tra i pazienti febbrili con sintomi iniziali aspecifici (27). La riduzione degli eosinofili, a sua volta, sarebbe responsabile di una ridotta capacità di produzione e rilascio di ECP (*Eosinophil cationic protein*) ed EDN (*Eosinophil-derived Neurotoxin*) con conseguente minor capacità del paziente di neutralizzare SARS-CoV-2. Inoltre, è importante sottolineare che nella risposta immunitaria nei confronti dei virus respiratori il ruolo degli eosinofili è cruciale, in quanto essi contribuiscono in modo sostanziale all'azione di difesa del sistema immunitario dell'ospite nei confronti del virus. Pertanto l'eosinopenia nel paziente affetto da COVID-19 può determinare una minor efficacia dei meccanismi di difesa dell'ospite, mentre una condizione di eosinofilia, che contraddistingue il paziente allergico, potrebbe contribuire nel determinare una minore suscettibilità a SARS-CoV-2 (10).

Nonostante tali considerazioni portino a pensare che il bambino allergico sia a minor rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2, è importante sottolineare che l'interazione tra SARS-CoV-2 ed epitelio respiratorio nel paziente asmatico deve essere ancora ampiamente studiata, soprattutto in ambito pediatrico, e ulteriori studi dovranno essere svolti per una miglior definizione dei meccanismi fisiopatologici sottostanti tale interazione (8). Sarà inoltre importante mettere a confronto i diversi fenotipi di asma sia con la suscettibilità che con l'*outcome* dell'infezione COVID-19, al fine di identificare eventuali differenze tra fenotipo eosinofilo e non-eosinofilo.

SARS-COV-2 E RIACUTIZZAZIONE ASMATICA

I virus respiratori sono tra i *triggers* più comunemente coinvolti nelle riacutizzazioni asmatiche. In una revisione pubblicata nel periodo pre-pandemico (28) era emerso che nella popolazione pediatrica le riacutizzazioni asmatiche scatenate da virus erano per lo più da ascrivere a Rhinovirus (45.7%), a Virus Respiratorio Sinciziale (17.7%), a Enterovirus (11.8%), a Coronavirus (8.4%) e a Influenza virus (7.4%). Dati sovrapponibili erano emersi da due studi di popolazione svolti in Cina (29) e in Norvegia (30) sempre nel periodo pre-pandemico, che avevano dimostrato che altre infezioni da Coronavirus (ad es. HCoV-OC43) erano responsabili rispettivamente del 10% e 4.3% delle riacutizzazioni asmatiche in bambini ospedalizzati.

Nonostante i Coronavirus possano causare riacutizzazioni asmatiche anche in età pediatrica, dati in letteratura sulle precedenti pandemie da SARS-Coronavirus avevano sottolineato che i pazienti asmatici, e in particolar modo i bambini, erano meno suscettibili al SARS-Coronavirus e che i tassi di riacutizzazioni asmatiche erano molto bassi.

Per quanto riguarda SARS-CoV-2, non ci sono ad oggi dati sufficienti per supportare o meno il suo ruolo nello scatenare le riacutizzazioni asmatiche nel bambino, anche se l'*American Academy of Allergy Asthma and Immunology* ha dichiarato che il SARS-CoV-2 non sembra causare riacutizzazioni asmatiche (31).

È stato inoltre ampiamente descritto che durante la pandemia da COVID-19 si sono registrati un miglior controllo dei sintomi asmatici (21) e vi è stata una netta riduzione degli accessi in pronto soccorso per riacutizzazione asmatica di qualsiasi gravità (16).

Il miglior controllo dei sintomi asmatici e la drastica riduzione delle riacutizzazioni sono probabilmente anche effetto delle misure di distanziamento sociale messe in atto dopo l'esordio della pandemia da COVID-19, che per quanto riguarda la popolazione pediatrica hanno un impatto significativo sulla vita quotidiana in ambito scolastico ed extrascolastico. Tali misure hanno infatti sicuramente portato a una minor esposizione ai virus respiratori (come ad es. Rhinovirus e Virus Respiratorio Sinciziale), agli aeroallergeni ambientali, all'inquinamento e hanno determinato una netta riduzione dell'attività fisica. Inoltre, è possibile che le famiglie con bambini asmatici siano state più attente nel mettere in atto tutte le misure di prevenzione alla trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2, riducendo drasticamente sia i contatti interpersonali che ogni situazione nella quale il bambino potesse risultare a rischio di contrarre l'infezione. Infine, nell'interpretazione di tali dati, va anche ricordato che la paura stessa dell'infezione da SARS-CoV-2 potrebbe aver trattenuto i genitori dal condurre i propri figli in pronto soccorso in caso di riacutizzazione asmatica.

SARS-COV-2 E TERAPIA PER L'ASMA

Inizialmente l'utilizzo dei corticosteroidi inalatori, per il potenziale effetto immunosoppressivo, era temuto come fattore di rischio per l'infezione da SARS-CoV-2. Studi *in vitro* hanno però dimostrato che i corticosteroidi per via inalatoria sono in grado di bloccare la replicazione di SARS-CoV-2 e di ridurre la produzione di citochine virus-indotte (32). Inoltre nell'espettorato indotto di pazienti adulti affetti da asma grave trattati con steroide per via inalatoria (per lo più ad alto dosaggio) è stata riscontrata una riduzione dell'espressione di ACE2 e di TMPRSS2, ovvero una minor espressione sia del recettore cellulare del SARS-CoV-2 che della proteasi che permette il legame virus-recettore (33).

In uno studio di coorte su pazienti asmatici adulti (34) è stato analizzato il rischio di morte secondaria a COVID-19 in pazienti trattati con steroide per via inalatoria (ICS) ed è stato dimostrato che, rispetto ai pazienti che non assumevano ICS, i pazienti trattati con alte dosi presentano un rischio aumentato di morte (aHR 1.55 [1.10–2.18]), mentre i pazienti trattati con basse-medie dosi non presentano un rischio aumentato di morte (aHR 1.14 [95% CI 0.85–1.54]). È però importante sottolineare che i pazienti che utilizzano ICS ad alto dosaggio sono coloro che presentano asma più grave e la severità della loro patologia di base potrebbe aver condizionato l'*outcome* clinico.

Le raccomandazioni più recenti a livello internazionale enfatizzano l'importanza di mantenere un buon livello di controllo clinico della malattia asmatica. A tale scopo suggeriscono al paziente asmatico, che già assume terapia di fondo, di mantenere la medesima terapia anche durante il periodo pandemico, di evitare tutte le situazioni di esposizione ai potenziali *triggers* di riacutizzazione asmatica, di seguire le norme di distanziamento sociale e di tenere sempre ben disinfettate le mani. Anche la terapia con farmaci biologici deve essere proseguita durante la pandemia da COVID-19, avviando l'auto-somministrazione domiciliare se possibile, mentre in caso di infezione da SARS-CoV-2 è stata consigliata la sospensione della somministrazione di farmaci biologici fino alla guarigione.

Per quanto riguarda infine l'utilizzo degli steroidi per via sistemica nelle riacutizzazioni asmatiche, mentre inizialmente erano stati sconsigliati per il rischio di immunodepressione con conseguente peggiore risposta al virus, attualmente sono consigliati per il loro beneficio sul quadro infiammatorio sistemico.

SARS-COV-2 E OBESITÀ NEL PAZIENTE ASMATICO

L'obesità è stata identificata nella popolazione adulta come un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di infezione grave da SARS-CoV-2 e di *outcome* sfavorevole, probabilmente come effetto della disfunzione endoteliale nel paziente con sindrome metabolica e dell'aumento di espressione di ACE-2 e di TMPRSS2. Rispetto alla rarità con le quali tutte le altre comorbidità che contraddistinguono il paziente adulto si manifestano nel bambino, l'obesità è invece molto comune anche in età pediatrica. Come già accennato, una recente revisione sistematica (4) tra le comorbidità correlate con la severità di COVID-19 ha descritto l'obesità, con un rischio relativo pari a 2.87 per i bambini obesi rispetto a quelli normopeso.

L'obesità è una comorbidità rilevante nei bambini asmatici. In uno studio (13) svolto su 1747 bambini e adolescenti giunti presso un pronto soccorso nella città di New York per sospetta infezione da SARS-CoV-2, dei quali il 34.5% (67 bambini) è risultato positivo (46 successivamente ricoverati e 13 con necessità di supporto intensivo), è stato infatti dimostrato che tra i bambini positivi al SARS-CoV-2 c'era un'alta percentuale di bambini obesi e un'alta percentuale di bambini asmatici, ma l'avere tali comorbidità non risultava un fattore di rischio per il ricovero in terapia intensiva.

In conclusione, nonostante il ruolo riconosciuto all'obesità come fattore di rischio aggiuntivo in caso di infezione da SARS-CoV-2, i dati attualmente disponibili non permettono di concludere per un ruolo aggravativo di tale comorbidità nei pazienti asmatici in caso di infezione da SARS-CoV-2.

UTILIZZO DI MASCHERINE NEL PAZIENTE ASMATICO

Durante la pandemia da COVID-19, per ridurre il contagio da SARS-CoV-2, sono state fortemente raccomandate misure di prevenzione e protezione quali il distanziamento sociale, la disinfezione delle mani e l'utilizzo delle mascherine. L'opportunità dell'uso della mascherina nel paziente asmatico è stata ampiamente discussa, in quanto nelle prime fasi della pandemia è stata riportata una sensazione soggettiva di difficoltà respiratoria da parte di questi pazienti, spesso associata ad ansia e claustrofobia. Studi successivi hanno però dimostrato (35) che l'utilizzo delle maschere facciali non induce riacutizzazioni asmatiche né esacerbazioni di altre condizioni croniche polmonari. A tal proposito l'organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha dichiarato che l'utilizzo di mascherine di materiale traspirante, indossate correttamente, non provoca problemi di salute; al contrario, il loro non utilizzo potrebbe essere molto pericoloso per i pazienti asmatici o affetti da patologie croniche polmonari, in quanto li esporrebbe ad un rischio maggiore di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2.

Pertanto non vi è motivo di controindicare l'utilizzo della mascherina facciale nei bambini asmatici, soprattutto nei contesti in cui il distanziamento sociale potrebbe non essere rispettato.

CONCLUSIONI

In conclusione, dai dati disponibili in letteratura risulta che i bambini sono a basso rischio di infezione da SARS-CoV-2 e che l'asma non sembra aumentare questo rischio, anche se i dati disponibili sono frammentari e poco omogenei. Dal punto di vista fisiopatologico l'infiammazione di tipo 2, che accompagna le manifestazioni respiratorie allergiche, potrebbe avere un ruolo protettivo nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2.

A livello internazionale le più recenti raccomandazioni per i soggetti asmatici enfatizzano l'importanza di mantenere un buon livello di controllo clinico dell'asma, continuando regolarmente la terapia di fondo (inclusi gli steroidi per via inalatoria). Viene inoltre raccomandato, anche nei bambini, il rispetto delle norme di distanziamento sociale e l'uso delle mascherine facciali.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Wu Z, McGoogan JM. *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. JAMA. 2020 Apr 7;323(13):1239–42.
- (2) Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. *Epidemiology of COVID-19 Among Children in China*. Pediatrics. 2020 Jun;145(6).
- (3) Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. *COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study*. Lancet Child Adolesc Health. 2020 Sep;4(9):653–61.
- (4) Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, et al. *Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Int J Infect Dis. 2021 Feb;103:246–56.
- (5) Bousquet J, Jutel M, Akdis CA, et al. *ARIA-EAACI statement on asthma and COVID-19 (June 2, 2020)*. Allergy. 2020 Jun 26.
- (6) Choi YJ, Park J-Y, Lee HS, et al. *Effect of Asthma and Asthma Medication on the Prognosis of Patients with COVID-19*. Eur Respir J. 2021 Feb 4.
- (7) Castro-Rodriguez JA, Forno E. *Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data*. Pediatr Pulmonol. 2020 Sep;55(9):2412–8.
- (8) Du H, Dong X, Zhang J-J, et al. *Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status*. Allergy. 2020 Jun 10.
- (9) Dong X, Cao Y-Y, Lu X-X, et al. *Eleven faces of coronavirus disease 2019*. Allergy. 2020 Jul;75(7):1699–709.
- (10) Licari A, Votto M, Brambilla I, et al. *Allergy and asthma in children and adolescents during the COVID outbreak: What we know and how we could prevent allergy and asthma flares*. Allergy. 2020 Sep;75(9):2402–5.
- (11) Green I, Merzon E, Vinker S, et al. *COVID-19 Susceptibility in Bronchial Asthma*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Feb;9(2):684–692.e1.
- (12) Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, et al. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth*. J Pediatr. 2020 Nov 14.
- (13) Chao JY, Derespina KR, Herold BC, et al. *Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City*. J Pediatr. 2020 Aug;223:14–19.e2.
- (14) DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. *Severe Coronavirus Disease-2019 in Children and Young Adults in the Washington, DC, Metropolitan Region*. J Pediatr. 2020 Aug;223:199–203.e1.
- (15) Ibrahim LF, Tosif S, McNab S, et al. *SARS-CoV-2 testing and outcomes in the first 30 days after the first case of COVID-19 at an Australian children's hospital*. Emerg Med Australas. 2020 Oct;32(5):801–8.
- (16) Bover-Bauza C, Rosselló Gomila MA, Díaz Pérez D, et al. *The Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic on the Emergency Department and Management of the Pediatric Asthmatic Patient*. J Asthma Allergy. 2021 Feb 3;14:101–8.
- (17) Beken B, Ozturk GK, Aygun FD, et al. *Asthma and allergic diseases are not risk factors for hospitalization in children with COVID-19*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021 Jan 22.
- (18) Moeller A, Thanikkel L, Duijts L, et al. *COVID-19 in children with underlying chronic respiratory diseases: survey results from 174 centres*. ERJ Open Res. 2020 Oct;6(4).
- (19) Graff K, Smith C, Silveira L, et al. *Risk Factors for Severe COVID-19 in Children*. Pediatr Infect Dis J. 2021 Feb 1.
- (20) Papadopoulos NG, Custovic A, Deschildre A, et al. *Impact of COVID-19 on Pediatric Asthma: Practice Adjustments and Disease Burden*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(8):2592–2599.e3.
- (21) Ferraro VA, Zamunaro A, Spaggiari S, et al. *Pediatric asthma control during the COVID-19 pandemic*. Immun Inflamm Dis. 2021 Mar 3;

- (22) Ruano FJ, Somoza Álvarez ML, Haroun-Díaz E, et al. *Impact of the COVID-19 pandemic in children with allergic asthma.* J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Oct;8(9):3172-3174.e1.
- (23) Hepkaya E, Kilinc AA, Cebi MN, et al. *General Health Status of Asthmatic Children During COVID-19 Pandemic.* Pediatr Int. 2020 Sep 2.
- (24) Kabesch M. *Shielding against SARS-CoV-2 infection is not justified in children with severe asthma.* Pediatr Allergy Immunol. 2020 Aug 5.
- (25) 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. 2020 Jul;146(1):203-206.e3.
- (26) Sajuthi SP, DeFord P, Jackson ND, et al. *Type 2 and interferon inflammation strongly regulate SARS-CoV-2 related gene expression in the airway epithelium.* bioRxiv. 2020 Apr 10.
- (27) Li Q, Ding X, Xia G, et al. *Eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: A retrospective case-control study.* EClinicalMedicine. 2020 Jun;23:100375.
- (28) Zheng X-Y, Xu Y-J, Guan W-J, et al. *Regional, age and respiratory-secretion-specific prevalence of respiratory viruses associated with asthma exacerbation: a literature review.* Arch Virol. 2018 Apr;163(4):845-53.
- (29) Zeng Z-Q, Chen D-H, Tan W-P, et al. *Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43, 229E, NL63, and HKU1: a study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018 Feb;37(2):363-9.
- (30) Heimdal I, Moe N, Krokstad S, et al. *Human Coronavirus in Hospitalized Children With Respiratory Tract Infections: A 9-Year Population-Based Study From Norway.* J Infect Dis. 2019 Apr 8;219(8):1198-206.
- (31) COVID-19 and Asthma: What Patients Need to Know | AAAAI [Internet]. The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/asthma-library/covid-asthma>
- (32) Yamaya M, Nishimura H, Deng X, et al. *Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells.* Respir Investig. 2020 May;58(3):155-68.
- (33) 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. 2020 Jul 1;202(1):83-90.
- (34) Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, et al. *Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform.* Lancet Respir Med. 2020 Nov;8(11):1106-20.
- (35) Abrams EM, Sinha I, Fernandes RM, et al. *Pediatric asthma and COVID-19: The known, the unknown, and the controversial.* Pediatr Pulmonol. 2020 Dec;55(12):3573-8.

Insufficienza respiratoria cronica e COVID-19 nei pazienti pediatrici: ripercussioni cliniche e gestionali

Chronic respiratory failure and COVID-19 in pediatric patients: clinical and management implications

Alessandro Onofri, Maria Giovanna Paglietti, Francesca Petreschi, Alessandra Schiavino e Renato Cutrera

Area Semi-intensiva Pediatrica Respiratoria, UOS Medicina del Sonno e Ventilazione a Lungo Termine, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma.

Corrispondenza: Alessandro Onofri **e-mail:** alessandro.onofri@opbg.net

Riassunto: La pandemia causata dal virus SARS-CoV-2 ha determinato una grave emergenza sanitaria che ha solo parzialmente risparmiato l'età pediatrica. Infatti, se è vero che i bambini si sono ammalati molto meno rispetto agli adulti e COVID-19 ha mostrato un decorso clinico più lieve nei pazienti pediatrici, è altrettanto vero che la pandemia ha determinato uno stravolgimento nella gestione clinica e nel follow-up dei bambini affetti da patologia respiratoria cronica. In questo articolo abbiamo analizzato il ruolo della pandemia da COVID-19 specificamente nei bambini medicalmente complessi affetti da insufficienza respiratoria cronica, riportando una revisione della letteratura e la nostra esperienza. L'effetto più grave della pandemia è stato sicuramente la discontinuità nelle cure e nei controlli periodici. I ricoveri sono notevolmente diminuiti durante il periodo del lockdown mentre sono aumentati di compenso i ricoveri nei tre mesi successivi. Abbiamo inoltre avviato un programma di telemedicina che sfruttava la televisita da remoto ed il telemonitoraggio a distanza dei dati del *software* integrato del ventilatore al fine di ottimizzare la gestione a distanza dei nostri pazienti impossibilitati ad accedere ai ricoveri di *follow-up* clinico e funzionale. In conclusione, la pandemia da COVID-19 ha determinato una notevole discontinuità delle cure per i pazienti pediatrici affetti da insufficienza respiratoria cronica unitamente ad un malessere psicologico derivante dall'isolamento. Una elasticità nell'organizzazione, che deve seguire le fasi altalenanti della pandemia, e l'utilizzo sempre maggiore degli strumenti della telemedicina quali televisita e telemonitoraggio a distanza del *software* del ventilatore, rappresentano gli strumenti essenziali per fronteggiare questa emergenza sanitaria.

Parole chiave: Ventilazione, Insufficienza respiratoria cronica, COVID-19, Telemedicina.

Summary: The pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has resulted in a serious health emergency that has only partially spared the pediatric age. Indeed, children have shown a milder clinical course, but the pandemic has led to a disruption in the clinical management and follow-up of children, especially in those suffering from chronic disorders. In this article, we analyzed the role of the COVID-19 pandemic in pediatric age, specifically in children with chronic respiratory failure, reporting a review of the literature and our experience at the U.O.C. Bronchopneumology of the Bambino Gesù Children Hospital in Rome. We experienced a drastic reduction in the number of hospitalizations of children with medical complexity during the months of the lockdown (March-May 2020) compared to the same months in 2019. Moreover, we started a telemedicine program that exploited remote teleconsultations and remote telemonitoring of the ventilator's integrated software data in order to optimize the ventilation avoiding in-person visits.

Nevertheless, the confinement led to a dramatic reduction in access to health, school and educational services for patients with disabilities, with an increased burden for the caregiver. In conclusion, the COVID-19 pandemic has resulted in a significant discontinuity in care for pediatric patients suffering from chronic respiratory failure together with a psychological malaise resulting from isolation. An elasticity in the organization, which must follow the fluctuating phases of the pandemic, and the increasing use of telemedicine tools such as teleconsultations and remote telemonitoring of the ventilator software, represent the essential tools for dealing with this health emergency. Certainly, it will be necessary to evaluate the impact of telemedicine in this complex population with appropriate prospective studies.

Keywords: Ventilation, Chronic respiratory failure, COVID-19, Telemedicine.

INTRODUZIONE

COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) è una malattia infettiva causata dal virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*). I coronavirus causano diverse infezioni che coinvolgono il sistema respiratorio, il sistema nervoso ed il tratto gastrointestinale. Questi virus hanno come *reservoir* preferenziali il naso ed i polmoni, provocano malattie come il comune raffreddore, la bronchite e la polmonite e rappresentano la seconda causa per frequenza dei sintomi del comune raffreddore nell'uomo. I coronavirus utilizzano una proteina *spike* (S) per legarsi alle membrane cellulari umane e l'intero processo è attivato da specifici enzimi cellulari. SARS-CoV-2 è il più contagioso dei membri di questa famiglia di virus a causa della sua attivazione unica della proteina *spike* da parte di un enzima della cellula ospite chiamato furina. La furina risiede in più tessuti umani, inclusi i polmoni, il fegato ed il tratto gastrointestinale, consentendo così al virus di attaccare più organi contemporaneamente. Inoltre, l'attivazione della furina promuove la stabilità e la trasmissione del virus. Queste proprietà hanno consentito la rapida diffusione del SARS-CoV-2 in tutto il mondo. Il 31 dicembre 2019, la Commissione sanitaria municipale di Wuhan (Cina) ha segnalato all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) un *cluster* di casi di polmonite di eziologia sconosciuta nella città di Wuhan, nella provincia cinese di Hubei. Confermati il 30 gennaio 2020 i primi due casi di COVID-19 in Italia, una coppia di turisti cinesi, mentre il primo caso di trasmissione secondaria si è verificato a Codogno, comune lombardo in provincia di Lodi, a febbraio. A marzo 2020 l'OMS dichiarava che COVID-19 aveva raggiunto il livello di pandemia globale. Il 10 marzo 2020, a causa della diffusione del virus in Italia, è stato vietato a tutti i cittadini italiani di spostarsi da casa, salvo comprovate esigenze lavorative, urgenze assolute o motivi di salute (1, 2). Dal 31 dicembre 2019 e dal 13 gennaio 2021, 92.097.048 casi di COVID-19, inclusi 1.972.382 decessi (in conformità con le definizioni dei casi applicati e le strategie di test nei paesi colpiti), sono stati segnalati in 217 paesi e territori in tutto il mondo (3). La diffusione del virus in Italia, come nel resto del mondo, ha provocato una vera e propria emergenza sanitaria. Questa situazione catastrofica è stata determinata dalla rapida trasmissione del virus, dalle iniziali difficoltà di riconoscimento dei sintomi e del tracciamento, dalla situazione clinica sconosciuta fino a quel momento e dalla elevata percentuale di letalità. I diversi sistemi sanitari si sono trovati a fronteggiare una situazione nuova in cui da una parte c'era l'esigenza primaria di assistere la popolazione contagiata al fine di ridurre al minimo la morbilità e la mortalità da virus, dall'altra vi era la difficoltà di garantire i servizi sanitari essenziali e le cure "standard" (4). In questo contesto gli ospedali hanno dovuto convertire gli spazi e spostare il personale per poter fronteggiare l'emergenza, vedendosi costretti a sospendere le procedure elettive, rinviare le visite ambulatoriali e ridurre infine il personale ospedaliero dedicato a servizi non essenziali. Inoltre, i pazienti e le famiglie stesse hanno rinunciato ad appuntamenti ospedalieri, ricoveri di *follow-up* ed interventi chirurgici elettivi a causa della pandemia COVID-19, per paura del contagio o per la difficoltà negli spostamenti.

I bambini medicalmente complessi (CMC) sono definiti come bambini con una o più condizioni croniche complesse che sono spesso multisistemiche e gravi. Sono funzionalmente limitati e spesso dipendono dalle tecnologie mediche. I CMC sono spesso affetti da diverse comorbidità mediche e hanno necessità di cure specifiche a domicilio, nonché di visite ambulatoriali e ricoveri di *follow-up* in ospedale; ricevono inoltre il supporto di diversi operatori sanitari (infermieri, fisioterapisti ecc.) (5, 6).

In questo articolo abbiamo analizzato il ruolo della pandemia da COVID-19 in età pediatrica, specificamente nei bambini medicalmente complessi e nei bambini affetti da insufficienza respiratoria cronica, riportando una revisione della letteratura e la nostra esperienza presso la U.O.C. Broncopneumologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

COVID-19 IN ETÀ PEDIATRICA

L'estrema diffusività del virus ha determinato inevitabili effetti anche sulla comunità pediatrica. Il primo caso segnalato è stato riscontrato nel gennaio 2020 in un bambino di 10 anni che ha contratto il virus a Wuhan (7). Nonostante le prime preoccupazioni, i bambini sembrano essere meno suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2 e manifestano sintomi clinici minori rispetto agli adulti. Una percentuale molto bassa di bambini ha sviluppato una forma grave ed i decessi possono essere definiti eccezionali (8, 9). Le ricadute maggiori della pandemia si sono evidenziate sulla sfera psicologica di bambini e adolescenti a causa dell'isolamento sociale, delle interruzioni subite dal sistema scolastico, nonché delle restrizioni imposte su spostamenti e uscite. In particolare, in questa popolazione suscettibile a problemi di salute mentale, la durata dell'isolamento e della solitudine è fortemente correlata a sintomi depressivi nelle ragazze e a disturbo di ansia nei ragazzi (10).

COVID-19 NEI BAMBINI MEDICALMENTE COMPLESSI (CMC)

Nell'ambito pediatrico, sicuramente i bambini affetti da disabilità, per definizione più fragili e con maggiori necessità assistenziali, sono risultati più colpiti sia per quanto riguarda l'aspetto clinico che quello psicosociale.

La pandemia da COVID-19 ha determinato, soprattutto nella prima fase, la necessità di evitare visite in presenza e di ridurre gli spostamenti, al fine di evitare il contagio e la diffusione della malattia, con conseguente difficoltà per questi pazienti fragili e per le loro famiglie nell'accesso alle cure sanitarie. L'effetto dirompente della situazione generale su famiglie già vulnerabili ed emarginate ha acuito lo stress dei *caregivers* e dei pazienti stessi oltre a ridurre drasticamente l'assistenza domiciliare (11). Tale tema, soprattutto durante la prima ondata, è stato tralasciato a causa dell'emergenza infettiva e delle sue implicazioni sul sistema sanitario e sugli ospedali. Le famiglie si sono trovate isolate fisicamente a causa del *lockdown* perché i servizi sanitari domiciliari si sono notevolmente ridotti. Se in alcune regioni questa è stata una decisione imposta dal Sistema Sanitario in sofferenza, in altre evidentemente meno colpite molte famiglie hanno scelto di evitare l'ingresso in casa di personale sanitario, con una netta riduzione del tasso di infezione ma con un contestuale aumento del carico di lavoro sul *caregiver*. Le restrizioni sugli spostamenti hanno causato spesso interruzioni nelle forniture di materiale di consumo essenziale e difficoltà nel poter raggiungere l'ospedale per visite di controllo. A questo si è ovviamente sommata la paura del contagio, amplificata dalla presenza in famiglia di un bambino con disabilità, che ha comportato ancora maggiori accortezze e ritiro sociale oltre che la tendenza ad evitare accessi in ospedale salvo per casi realmente urgenti (12, 13).

I bambini con disabilità erano già emarginati in precedenza e l'impatto che COVID-19 ha avuto sugli anziani ha fatto passare sotto silenzio l'ulteriore aggravio sulla quotidianità loro e delle loro famiglie. Purtroppo le disuguaglianze si sono solo acuite e non si può prescindere da una rivalutazione dei loro bisogni nella riorganizzazione sanitaria auspicabile nei prossimi mesi (14, 15). Un lavoro condotto dai colleghi dell'Ospedale Gaslini in questa popolazione, ha osservato una riduzione degli accessi al Pronto Soccorso ma un tasso di ospedalizzazione maggiore ed una più lunga durata delle degenze, parzialmente spiegabile con la difficoltà nel dimettere pazienti complessi in corso di misure restrittive durante il *lockdown* e la chiusura di molti servizi domiciliari (16).

COVID-19 NEI BAMBINI CON INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA

La letteratura è scarna sull'impatto di SARS-CoV-2 sui pazienti in insufficienza respiratoria cronica in generale e sostanzialmente assente per quanto riguarda la fascia di età pediatrica. Come già riportato in precedenza, i nostri pazienti affetti da numerose comorbidità hanno ridotto gli accessi in ospedale per paura del contagio e per la difficoltà negli spostamenti durante

il periodo della pandemia. La **figura 1** riassume il numero dei ricoveri confrontato tra l'anno 2019 ed il 2020 sia durante il periodo di *lockdown* totale in Italia (marzo-aprile-maggio), sia nel periodo post-*lockdown* (giugno-luglio-agosto). Il rinvio dei ricoveri ed il ritardo nei *follow-up* è stato solo parzialmente compensato da una ripresa dell'attività molto organizzata ed intensa durante i mesi estivi. Si è cercato infatti di effettuare le verifiche cliniche e funzionali in un momento di bassa incidenza di infezione nella preoccupazione di doverle ulteriormente procrastinare durante l'autunno stante l'elevato rischio, poi concretizzatosi, di nuove ondate epidemiche.

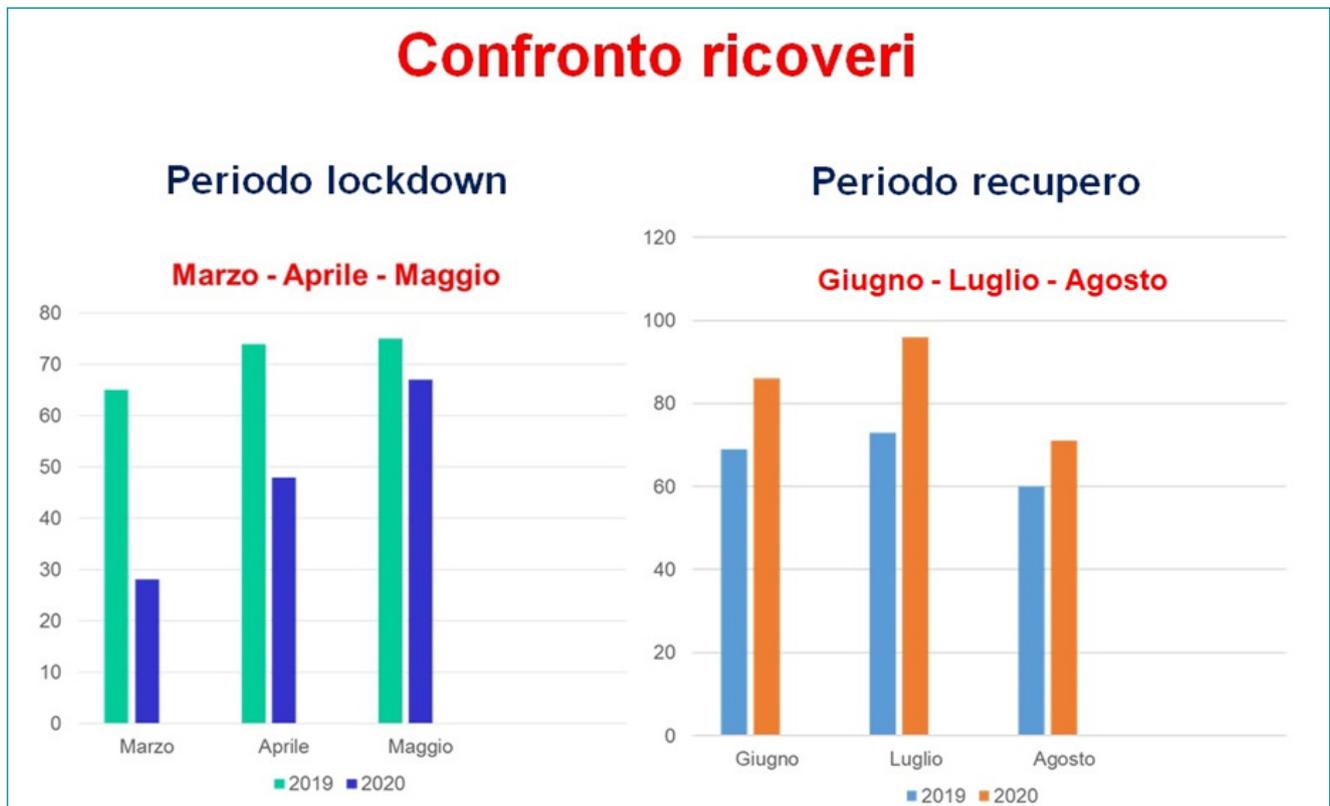


Fig. 1: Confronto ricoveri tra l'anno 2019 e l'anno 2020 in due periodi differenti (marzo-maggio e giugno-agosto).

I numeri della figura 1 evidenziano anche un altro importante effetto determinato dalla pandemia: la riduzione delle infezioni respiratorie nei bambini con patologie respiratorie croniche. I nostri bambini sono stati meglio e si sono ammalati in misura minore in termini di frequenza e di intensità dei sintomi. La riduzione del rischio infettivo nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica è stata determinata da diversi fattori: la migliore igiene delle mani, l'utilizzo della mascherina, il *lockdown*; genitori e fratelli in confinamento domiciliare hanno garantito una riduzione degli episodi infettivi ed una gestione molto accurata dei fabbisogni assistenziali. Pertanto i ricoveri anche dei pazienti con riacutizzazioni respiratorie hanno subito una drastica riduzione durante il periodo del *lockdown*.

Sebbene i dati finora disponibili mostrino che i bambini e gli adolescenti hanno un rischio inferiore di decorso sfavorevole a causa di COVID-19 rispetto agli adulti, non si deve ignorare che sono stati riportati esiti gravi anche nei pazienti pediatrici. Inoltre, gli effetti tardivi, come la sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica (PIMS) possono talvolta portare a un decorso sfavorevole ed a lunghe ospedalizzazioni. Gli studi attualmente disponibili non hanno però evidenziato un andamento diverso dei pazienti fragili affetti da insufficienza respiratoria cronica rispetto ai bambini sani privi di comorbidità significative (17).

L'effetto più grave della pandemia da COVID-19 nei bambini affetti patologie croniche è stato sicuramente la discontinuità nelle cure e nel *follow-up*, come già evidenziato in precedenza. Nella nostra Unità Operativa, nello specifico, seguiamo regolarmente pazienti affetti da mul-

multiple comorbidità ed in terapia ventilatoria a lungo termine, invasiva (IMV) o non invasiva (NIV). Questi pazienti sono sottoposti a visite periodiche di *follow-up* in particolare per la valutazione degli scambi respiratori notturni, del *setting* ventilatorio in atto, nonché per rivalutazione multidisciplinare delle diverse comorbidità. Durante la pandemia i bambini affetti da malattie croniche e con complessità medica hanno perso la possibilità di recarsi in ospedale. Le famiglie hanno rinunciato a ricoveri e visite ambulatoriali per paura del contagio e molti accertamenti di *follow-up* sono stati rinviati.

Alla luce della necessità di dover comunque essere vicini ai pazienti fragili con patologie croniche complesse, nella nostra Unità Operativa abbiamo avviato un servizio di telemedicina comprensivo di televisita e telemonitoraggio a distanza dei ventilatori domiciliari. La televisita prevede un'interazione a distanza in tempo reale per via digitale con comunicazione audio-video (unitamente alla possibilità di poter scambiare documenti clinici in formato digitale) tra medico e paziente o *caregiver*. Il telemonitoraggio permette il monitoraggio di parametri clinici a distanza; nel nostro caso è stato sfruttato per l'analisi dei dati elaborati dal *software* integrato nel ventilatore domiciliare (Rapporto ISS COVID-19, n. 60/2020).

Sono stati inclusi nel nostro programma tutti i pazienti che avevano ricoveri programmati, disdetti a causa dell'emergenza sanitaria. Sono stati esclusi i pazienti che non possedevano adeguati strumenti tecnologici per effettuare la televisita o pazienti la cui barriera linguistica avrebbe reso troppo difficoltoso la possibilità di raccogliere adeguatamente informazioni cliniche. Il consenso informato è stato preliminarmente acquisito dal personale sanitario previa adeguata informazione alla famiglia relativa alla procedura in oggetto.

Abbiamo incluso 30 pazienti (19 residenti nella regione Lazio, 11 residenti fuori regione) di cui 22 pazienti in NIV, 8 pazienti in ventilazione meccanica invasiva domiciliare. I pazienti inclusi erano affetti da patologie neuromuscolari [10], patologie del SNC [6], patologie delle alte vie aeree [6], altre patologie [8].

Abbiamo evidenziato le problematiche dei pazienti a domicilio durante la pandemia e la nostra possibilità di intervento mediante i due strumenti di telemedicina suddetti (televisita e telemonitoraggio del ventilatore a distanza) sia rispetto alla ventilazione meccanica, sia rispetto alla discontinuità nell'assistenza domiciliare. Particolare attenzione è stata posta alla ventilazione meccanica, che rappresenta l'obiettivo principale del ricovero ospedaliero di questi pazienti presso la nostra Unità Operativa. L'accesso da remoto ai dati elaborati dal *software* interno del ventilatore ci ha permesso di valutare l'aderenza all'uso dello stesso ed eventuali problematiche correlate alla ventilazione (come perdite d'aria eccessive) o scarsa efficacia di ventilazione (indice di desaturazione e/o apnea elevati). Tali informazioni consentono al medico di valutare l'andamento del paziente in ventilazione a lungo termine senza la necessità di presenza del paziente e del ventilatore.

Abbiamo inoltre effettuato interventi efficaci anche rispetto alla discontinuità di assistenza domiciliare. L'intercessione dell'ospedale di riferimento con le diverse ASL, nonché la possibilità di effettuare a distanza visite anche in presenza del pediatra curante o del personale sanitario di riferimento (infermiere, fisioterapista, ecc.) è stato utile ad identificare i problemi e risolverli nonché molto apprezzato dai *caregivers*. È interessante notare come una problematica emersa durante la pandemia è stato il divario di accesso alle tecnologie in contesti diversi sul territorio nazionale (il cosiddetto "*digital divide*"). Nella nostra casistica cinque pazienti sono stati esclusi a causa delle barriere all'accesso alle tecnologie necessarie per poter partecipare ed essere ben assistiti da remoto. La problematica più frequentemente riscontrata è stata l'inadeguata connessione ad internet. È evidente l'urgente necessità di espandere l'accesso alle tecnologie per ridurre il divario di ricorso alla sanità, stante l'espansione della telemedicina in diversi settori in ambito sanitario, resa manifesta dalla pandemia in atto (18). Abbiamo recentemente pubblicato la nostra esperienza nell'utilizzo della telemedicina nei CMC in ventilazione domiciliare a lungo termine (19). Già in epoca pre-pandemica, Notario et al. avevano già esplorato l'utilità della telemedicina nei bambini complessi. Nella loro esperienza, sia le famiglie che gli operatori sanitari e i medici si erano dimostrati a proprio agio con l'utilizzo

di tale strumento e lo hanno trovato utile per poter seguire i pazienti a distanza. Grazie alla telemedicina i loro pazienti avevano avuto meno giorni di degenza con riduzione della spesa sanitaria (6).

Uno degli aspetti più critici del confinamento è stata la drastica riduzione dell'accesso all'ambiente scolastico. Il passaggio all'apprendimento a distanza per bambini e famiglie durante la pandemia COVID-19 è stata improvvisa e senza risorse adeguate in molte situazioni (20). I bambini fragili e con disabilità si sono trovati costretti a rimanere a casa, perdendo accesso ad infrastrutture ed in taluni casi anche agli educatori specializzati. Le famiglie hanno protetto i bambini con insufficienza respiratoria cronica, evitando il più possibile il contatto con l'esterno anche nei periodi successivi. La didattica a distanza è stata per tutti molto onerosa, ma per alcuni alunni delle scuole superiori ossigeno-dipendenti ed abituati a tempi scolastici ridotti, è stato l'anno in cui hanno potuto frequentare la scuola on line tutti i giorni insieme ai loro compagni, con beneficio sul tono dell'umore a detta dei genitori e dei medici curanti.

CONCLUSIONI

In conclusione, la pandemia da COVID-19 ha determinato effetti diversi nella gestione dei pazienti pediatrici affetti da insufficienza respiratoria cronica. Se da una parte questi bambini hanno avuto una riduzione della necessità di accesso in ospedale per riacutizzazione respiratoria, dall'altra si è verificato un alto numero di accertamenti di *follow-up* rimandati ed una discontinuità nelle cure a domicilio soprattutto per i pazienti con molteplici necessità. È pertanto evidente come sia necessario un drastico cambiamento nella gestione di questi pazienti utilizzando strumenti quali la telemedicina al fine di migliorare la gestione da remoto e limitare gli accessi ospedalieri, riducendo così il rischio di contagio e la necessità di spostamenti. Ulteriori studi sono necessari al fine di valutare l'impatto della pandemia sulla popolazione pediatrica affetta da insufficienza respiratoria cronica e sulle modalità di gestione più appropriate da sviluppare al fine di migliorare l'assistenza sanitaria e psicosociale di questi bambini.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Li Y, Li H, Fan R, et al. *Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children*. Intervirology. 2016;59:163–169.
- (2) Goumenou M, Sarigiannis D, Tsatsakis A, et al. *COVID-19 in Northern Italy: An integrative overview of factors possibly influencing the sharp increase of the outbreak (Review)*. Mol Med Rep. 2020 Jul; 22(1):20-32.
- (3) World Health Organization (WHO) *Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report 197*. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200804-covid-19-sitrep-197.pdf?sfvrsn=94f7a01d_2.
- (4) Faggioni MP, González-Melado FJ, Di Pietro ML. *National health system cuts and triage decisions during the COVID-19 pandemic in Italy and Spain: ethical implications*. J Med Ethics. 2021 Jan 29;medethics-2020-106898. Epub ahead of print.
- (5) Cohen E, Kuo DZ, Agrawal R, et al. *Children with medical complexity: an emerging population for clinical and research initiatives*. Pediatrics. 2011; 127(3):529-538.
- (6) Notario PM, Gentile E, Amidon M, et al. *Home-Based Telemedicine for Children with Medical Complexity*. Telemed J E Health. 2019; 25(11):1123-1132.
- (7) Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. *A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster*. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514-523.
- (8) De Luca CD, Esposito E, Cristiani L, et al. *Covid-19 in children: A brief overview after three months experience*. Paediatr Respir Rev 2020 Sep; 35: 9-14.

- (9) 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 Infect Dis* 2020 Aug; 20(8): 911-919.
- (10) Tsamakidis K, Tsiptsios D, Ouranidis A, et al. *COVID-19 and its consequences on mental health (Review)*. *Exp Ther Med*. 2021 Mar;21(3):244.
- (11) Houtrow A, Harris D, Molinero A, et al. *Children with disabilities in the United States and the COVID-19 pandemic*. *J Pediatr Rehabil Med*. 2020;13(3):415-424.
- (12) Ray K, Miller L. *Children with Special Health Care Needs During COVID-19. Findings from the Family Strengths Research Study 2020*. Available from: <https://www.pediatrics.pitt.edu/family-strengths-survey>: (Accessed May 25, 2020).
- (13) Perez-Escamilla R, Cunningham K, Moran VH. *COVID-19, food and nutrition insecurity and the well-being of children, pregnant and lactating women: A complex syndemic*. *Matern Child Nutr*. 2020 Jul; 16(3): e13036.
- (14) Patel JA, Nielsen FBH, Badiani AA, et al. *Poverty, Inequality & COVID-19: The Forgotten Vulnerable*. *Public Health*. 2020 Jun; 183: 110-111.
- (15) Houtrow A, Harris D, Molinero A, et al. *Children with disabilities in the United States and the COVID-19 pandemic*. *J Pediatr Rehabil Med*. 2020;13(3):415-424.
- (16) Brisca G, Vagelli G, Tagliarini G, et al. *The impact of COVID-19 lockdown on children with medical complexity in pediatric emergency department*. *Am J Emerg Med*. 2020 Nov 28:S0735-6757(20)31097-4. Epub ahead of print.
- (17) Kiefer A, Kerzel S. *COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Lungenerkrankungen: Klinische Erfahrungen und Perspektiven [COVID-19 in children and adolescents with chronic lung diseases]*. *Pneumologie (Berl)*. 2020 Aug 21:1-5. German.
- (18) Ramsetty A, Adams C. *Impact of the digital divide in the age of COVID-19*. *J Am Med Inform Assoc*. 2020 Jul 1;27(7):1147-1148.
- (19) Onofri A, Pavone M, De Santis S, et al. *Telemedicine in children with medical complexity on home ventilation during the COVID-19 pandemic*. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Feb 1. Epub ahead of print.
- (20) Viner RM, Russell SJ, Croker H, et al. *School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review*. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(5): 397-404.

Fibrosi Cistica e COVID-19

COVID-19 in patients with Cystic Fibrosis

Angela Sepe, Antonella Tosco, Giuseppe Neola e Valeria Raia

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali

Università Federico II Napoli

Corrispondenza: Valeria Raia **e-mail:** raia@unina.it

Riassunto: SARS-CoV-2 è un nuovo Coronavirus appartenente al genere dei β -coronavirus. La malattia associata al virus presenta quadri clinici variabili; i sintomi più frequenti sono: febbre, tosse, faringodinia, cefalea, astenia, dolori osteoarticolari, sintomi gastrointestinali, disgeusia, anosmia. In età pediatrica si è osservata una bassa incidenza di infezione da SARS-CoV-2: i dati riportati dall'Istituto Superiore di Sanità mostrano che in Italia le diagnosi in soggetti di età inferiore ai 19 anni sono il 14.1% del totale. I giovani pazienti con infezione da SARS-CoV-2 sono risultati in gran parte asintomatici o, al più, hanno presentato sintomi lievi e scarso ricorso all'ospedalizzazione. I dati riguardanti l'infezione da SARS-CoV-2 nella popolazione affetta da Fibrosi Cistica dimostrano un'incidenza ridotta rispetto alla popolazione generale e un decorso di malattia più lieve. Si ipotizza che tale andamento potrebbe trovare la sua spiegazione nei livelli di concentrazione della proteina ACE2, maggiori nei pazienti FC, e nei livelli di concentrazione della proteina TMPRSS2 e dell'IL-6, ridotti nei pazienti FC. Inoltre, solo alcune caratteristiche cliniche potrebbero influire sulla gravità della malattia nei pazienti FC. In particolare, la severa compromissione della funzionalità polmonare e il diabete influenzano negativamente il decorso della malattia; fattori protettivi potrebbero essere, di contro, un'età media giovane, la minore prevalenza di obesità, il rispetto delle norme anti-contagio, le terapie farmacologiche, tra cui immunomodulatori e mucolitici, e l'assunzione di Vitamina D.

Parole chiave: COVID-19, SARS-CoV-2, Fibrosi Cistica, bambini.

Summary: SARS-CoV-2 is a new Coronavirus belonging to the β -coronavirus genus. The Virus-associated disease presents variable clinical features; the most frequent symptoms are fever, cough, pharyngodynia, headache, asthenia, osteoarticular pain, gastrointestinal symptoms, dysgeusia, anosmia. In pediatric age, it has been observed a low incidence of SARS-CoV-2 infection: data reported by the *Istituto Superiore di Sanità* show that in Italy the diagnoses in subjects under the age of 19 are 14.1% of the total. Young patients with SARS-CoV-2 infection were largely asymptomatic or, at most, presented mild symptoms and, rarely, need hospitalization. Data regarding SARS-CoV-2 infection in the Cystic Fibrosis population show a lower incidence compared to the general population and a milder clinical course. It has been suggested that this trend could find its explanation in the higher concentration levels of the ACE2 protein, and in reduced concentration levels of TMPRSS2 protein and IL-6 in CF patients. Some clinical features as severe lung function and diabetes may negatively impact on disease course. On the other hand, young age, lower prevalence of obesity, compliance with anti-contagion rules, drug therapies, including immunomodulators and mucolytics, and the intake of Vitamin D may have a protective role.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Cystic Fibrosis, children.

INTRODUZIONE

SARS-CoV-2, causa della recente pandemia, è un nuovo Coronavirus appartenente al genere dei β -coronavirus (1). La malattia associata al virus, identificata con l'acronimo CoViD-19 (COronaVirus Disease 19), si manifesta con quadri clinici variabili, da forme asintomatiche o pauci-sintomatiche a forme molto gravi, che necessitano di cure intensive con elevati tassi di letalità. Clinicamente l'infezione virale acuta delle alte e basse vie respiratorie si può manifestare, dopo un periodo di incubazione compreso tra 1 e 15 giorni (in media 3-7 giorni) con febbre, tosse, faringodinia, cefalea, astenia, dolori osteoarticolari, sintomi gastrointestinali, disgeusia, anosmia (2).

Dal momento delle prime segnalazioni all'inizio della pandemia si è dimostrato di fondamentale importanza identificare i soggetti a rischio di ammalarsi di CoViD-19, al fine di poter for-

nire indicazioni specifiche per le strategie da adottare in termini di prevenzione, sorveglianza, diagnosi e cura, osservandosi un'incidenza bassa di infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica. Al momento attuale, i dati epidemiologici riportati dall'Istituto Superiore di Sanità mostrano che in Italia le diagnosi in soggetti di età inferiore ai 19 anni sono circa il 14.1% del totale, con circa 516628 casi, così distribuiti per età: 0-2 anni 7.5%; 3-5 anni 9.5%; 6-10 anni 23.5%; 11-13 anni 18.5%; 14-19 anni 41% (3). Si sono registrati 22 decessi nella fascia di età 0-19 anni, con un tasso di letalità in età pediatrica di circa 0.004% (3). Si è registrata una bassa incidenza di forme gravi di malattia tra i bambini, variando dall'1.2% in Italia (4), al 2% in Cina (5) e al 5% negli Stati Uniti (6). I bambini si sono dimostrati per lo più asintomatici, o hanno manifestato sintomi lievi con scarso ricorso al ricovero in ospedale (7).

Nella popolazione generale, sono stati segnalati diversi fattori di rischio correlati ad un decorso sfavorevole dell'infezione da SARS-CoV-2 tra cui età, genere e una varietà di comorbidità croniche associate come ipertensione, diabete, malattie polmonari e cardiovascolari (8).

Considerato che la Fibrosi Cistica (FC) è una malattia polmonare cronica progressiva gravata da molteplici comorbidità, ivi incluse diabete correlato alla FC (CFRD), epatopatia e malnutrizione, nelle fasi iniziali della pandemia molti Paesi hanno classificato i pazienti affetti da FC come altamente vulnerabili all'infezione da SARS-CoV-2 ed hanno considerato imperativo il costante monitoraggio dell'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 nella popolazione FC. È noto, infatti, che i virus respiratori causano circa il 60% delle esacerbazioni polmonari nei pazienti con FC e rappresentano, in questa popolazione, una causa importante di morbilità (9). Già nel 2009 l'influenza suina H1N1, anch'essa valutata pandemica dall'OMS, ha causato notevole comorbidità e anche un certo grado di mortalità tra i pazienti con FC. L'intera comunità scientifica, pertanto, ha prestato molta attenzione all'emergenza CoViD-19 in questa popolazione. In Europa, considerata la maggiore prevalenza della FC rispetto ad altre popolazioni, l'allerta è stata costante nei singoli Paesi, ivi incluso l'Italia (10). A livello mondiale, altresì, si è istituito il "Cystic Fibrosis Registry Global Harmonization Group" con l'intento di raccogliere i dati dei registri dei pazienti affetti da FC e infezione da CoViD-19 di 19 paesi, fra i quali USA, UK, Australia, Francia, Italia, Canada, Belgio, Irlanda, Spagna, Nuova Zelanda, Brasile, Cile, Sud Africa.

Sin dalle prime analisi i dati raccolti hanno evidenziato che generalmente l'incidenza dell'infezione risultava più bassa rispetto alla popolazione generale, mentre il decorso era prevalentemente non severo, salvo in condizioni critiche preesistenti correlate alla FC.

MATERIALI E METODI

L'analisi della letteratura disponibile è stata effettuata mediante consultazione di PubMed, e di dati provenienti dal Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) ed Europeo (*ECFS Patient Registry*). Sono state riportate, inoltre, le informazioni derivanti dal "Cystic Fibrosis Registry Global Harmonization Group"

Link utili:

www.ecfs.eu/ecfspr

www.registroitalianofibrosicistica.it

EPIDEMIOLOGIA

I dati epidemiologici relativi al numero di pazienti affetti da FC con infezione da SARS-CoV-2 sono in continua evoluzione. L'ECSF raccoglie informazioni relative a 48.000 pazienti affetti da FC (6.000 pazienti italiani) di 35 Paesi Europei. L'ultimo aggiornamento dell'ECSF è relativo a marzo 2021 e riporta 1126 casi di positività per SARS-CoV-2. I dati derivano da 38 Paesi invianti, sebbene i casi positivi siano stati segnalati solo da 27 Paesi (11 Paesi riportavano 0 casi), che hanno riportato informazioni cliniche disponibili relative a 886 pazienti. In particolare, 276/886 pazienti erano di età compresa tra 0 e 18 anni, sebbene manchino di informazioni dettagliate.

La bassa incidenza di infezione da SARS-CoV-2 tra i pazienti con FC è stata precedentemente

documentata anche in uno studio retrospettivo italiano, condotto su 532 pazienti affetti da FC afferenti al Centro FC di Verona. Lo studio riportava, nel periodo di osservazione compreso tra aprile e luglio 2020, un tasso di contagio dello 0.19% tra i pazienti FC vs lo 0.40% nella popolazione generale veneta (11). Per quanto riguarda i dati inseriti nella casistica Europea relativi all'intera popolazione FC italiana che consta di circa 6000 pazienti, le informazioni derivanti dal RIFC, aggiornate al 31 dicembre 2020, riportano 121 casi afferenti a 29 Centri di Riferimento di cura in totale (età media compresa tra 5 e 44 anni). All'8 marzo 2021 sono riportati 160 casi.

TRASMISSIBILITÀ E CENNI DI FISIOPATOLOGIA

Dati in letteratura riportano che, se da un lato la risposta immunitaria innata degli epiteliali delle vie aeree ai virus respiratori è compromessa (12), dall'altro aspetti della fisiopatologia delle vie aeree possono mitigare la gravità della malattia da SARS-CoV-2 in FC (13).

In particolare, le cellule epiteliali delle vie aeree in FC possono essere meno suscettibili all'infezione da coronavirus a causa di processi intracellulari alterati coinvolti nella difesa dell'ospite e nella replicazione virale, ad esempio autofagia, risposta proteica e inflammasoma della proteina 3 contenente domini NOD, LRR e Pirina (14). È stato anche dimostrato che SARS-CoV-2 imita l'attivazione proteolitica del canale epiteliale del sodio mediante scissione della Furina (15). Ciò fornisce un potenziale meccanismo per la riduzione dell'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule epiteliali delle vie aeree. Esso avviene attraverso proteine recettori tra cui proteine indicate con le sigle ACE2 (enzima 2 convertitore dell'angiotensina) e TMPRSS2 (proteasi 2 della serina transmembrana) (16). ACE2 da una parte consente l'accesso al virus nella cellula e dall'altra media effetti antiproliferativi e antifibrotici. Analisi dei livelli di RNA messaggero (mRNA) delle cellule epiteliali delle vie aeree del paziente con FC mostrano elevati livelli di mRNA per ACE2 e ridotti livelli di mRNA per TMPRSS2. L'aumento del recettore ACE2 potrebbe comportare un aumento del legame di SARS-CoV-2 al recettore espresso sulle cellule epiteliali delle vie aeree, ma aumenterebbe anche la conversione di mediatori proinfiammatori in mediatori antinfiammatori. Pertanto, un aumento dell'ACE2 avrebbe sì l'effetto di aumentare la quantità di virus che penetra nella cellula, ma anche l'effetto di ridurre l'infiammazione e il danno polmonare dovuti a SARS-CoV-2. Inoltre, una diminuzione dei livelli del recettore TMPRSS2 diminuirebbe l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule epiteliali delle vie aeree (13). Considerato che il decorso sfavorevole dell'infezione da SARS-CoV-2 si associa alla cosiddetta tempesta citochinica, in cui è ampiamente coinvolta l'interleuchina 6 (IL-6) (17), tenuto conto dei bassi livelli di IL-6 presenti costitutivamente nelle vie aeree infiammate dei pazienti con FC, è ipotizzabile che tale dato possa contribuire all'inibizione della tempesta citochinica e limitare la gravità dell'infezione (18). Resta ancora poco chiaro il meccanismo della soppressione della produzione di IL-6 nelle vie aeree in FC.

DECORSO CLINICO DELL'INFEZIONE DA SARS-COV-2 NEL PAZIENTE CON FC

Elliot et al. riportano dati relativi a 181 pazienti affetti da FC e CoVid-19 provenienti da 19 Paesi che contano un totale di circa 85.000 pazienti. Nello studio i pazienti sono distinti in due coorti: la corte A composta da 149 pazienti non trapiantati [48% maschi; età media 24 anni (*range* 0-74 anni), di cui 36% omozigoti e 37% eterozigote per F508del, 24% affetti da diabete correlato alla FC (CFRD), 43% in terapia con modulatori del gene CFTR; FEV₁ mediano prima dell'infezione 73% (*range* 18-123%); 82% sintomatico per infezione da SARS-CoV-2, 47% ospedalizzati] e la coorte B costituita da 32 pazienti trapiantati [63% maschi; età media 38 anni (*range* 9-50 anni); 59% omozigoti e 31% eterozigoti per F508del; 63% con CFRD; FEV₁ mediano prima dell'infezione pari a 80% del predetto; 93% sintomatici; 74% ospedalizzati]. Confrontando le coorti si evidenzia che una percentuale significativamente maggiore di pazienti trapiantati è stata ospedalizzata ed in particolare si evidenzia una differenza statistica-

mente significativa nel ricorso a cure intensive: 7 (25%) pazienti trapiantati vs 4 (4%) pazienti non trapiantati (19). Come precedentemente accennato, esistono fattori di rischio che possono influenzare il decorso dell'infezione (8). Gli autori hanno valutato alcune eventuali correlazioni tra fattori di rischio e decorso della malattia nel paziente affetto da FC.

È noto che l'età ed il sesso maschile siano determinanti nel decorso dell'infezione da SARS-CoV-2 nella popolazione generale, con un aumento della mortalità dopo i 50 anni (20) e nel sesso maschile (21). Tali correlazioni non sono confermate nei pazienti con FC e CoViD-19 (19). Il diabete, come nella popolazione generale (22), e la severa compromissione respiratoria rappresentano nel paziente con FC fattori di rischio importanti per forma severa di infezione da SARS-CoV-2. Fattori protettivi potrebbero invece essere rappresentati da un'età media relativamente giovane, dalla minore prevalenza di obesità, dallo stile di vita caratterizzato dal rispetto delle norme anti-contagio, dalle terapie farmacologiche croniche, inclusi immunomodulatori (azitromicina) e mucolitici (DNase), e Vitamina D che potrebbe svolgere un'azione protettiva contro SARS-CoV-2 (14). Informazioni desunte dall'ECSF (aggiornate a marzo 2021) riportano una necessità di ospedalizzazione solo nel 23.1% dei pazienti con FC, un ricorso a cure intensive nel 2.9% e decessi solo nell'1.4% dei pazienti.

Per quanto riguarda il decorso dell'infezione nei bambini con FC, la revisione della letteratura relativa alle prime fasi della pandemia riportava casi aneddotici. In particolare, erano segnalati casi clinici con decorso favorevole e talvolta asintomatico dell'infezione, in una bambina di 9 anni e in un lattante, rispettivamente (23, 24).

Tenuto conto del timore che le patologie respiratorie potessero comportare un decorso più severo dell'infezione in età pediatrica, l'*European Respiratory Society* (ERS) ha condotto una *survey* per valutare l'incidenza e la severità dell'infezione tra i bambini con condizioni respiratorie preesistenti come asma, FC o Displasia Broncopolmonare. Alla *survey* hanno aderito 174 centri di cui 80 centri non hanno segnalato casi, mentre 94 hanno inserito dati relativi a 945 bambini CoViD-19. Dei quasi 1000 pazienti di età pediatrica infetti da SARS-CoV-2, <10% dei bambini aveva malattie respiratorie sottostanti e solo pochissimi hanno richiesto ricovero ospedaliero. In particolare, erano segnalati 14 bambini con FC (25). I dettagli erano disponibili per 13 dei 14 casi con FC, 4 dei quali avevano un'esacerbazione polmonare. Cinque si sono presentati con infezione delle vie aeree superiori, 2 con polmonite e 1 con febbre isolata. Sette pazienti sono stati ricoverati in ospedale di cui 3 in terapia intensiva e 4 in un reparto pediatrico. Dieci dei 14 bambini non hanno ricevuto alcuna terapia, mentre 1 aveva avuto bisogno di ventilazione invasiva e 2 di ossigeno supplementare. In 3 bambini è stato segnalato l'uso di antibiotici per trattare la riacutizzazione respiratoria secondo i protocolli standard della FC, in altri 3 è riportato l'uso dell'azitromicina e in 1 paziente l'utilizzo dell'idrossiclorochina. Non sono riportati decessi. I dati della *survey* sono sovrapponibili a quelli riportati dal database della *European Cystic Fibrosis Society* dell'8 giugno 2020 in cui erano riportati 16 bambini con FC (www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe), e desunti dal "*Cystic Fibrosis Registry Global Harmonization Group*" che ha raccolto dati da 19 Paesi partecipanti. Dall'analisi di tali dati deriva lo studio di Bain et al., che descrive l'unica grande coorte di bambini con FC e CoViD-19 (26).

La popolazione pediatrica totale inserita nei 13 registri coinvolti nello studio è stimata di circa 40.000 bambini. È probabile che il numero reale di bambini con FC infettati da SARS-CoV-2 sia maggiore di quello acquisito in tale studio a causa delle differenze nei protocolli di diagnosi utilizzati a livello internazionale e della variazione dei tassi di falsi negativi dei test CoViD-19. Bain et al. descrivono una coorte di 105 bambini affetti da FC (54% maschi, età media di 10 anni, FEV₁% medio nell'anno precedente 95%, 41% omozigote per la mutazione F508del CFTR). Circa il 30% dei pazienti presentava un'infezione respiratoria da *Pseudomonas aeruginosa* e circa il 30% era in trattamento con azitromicina a lungo termine. Cinquanta bambini erano in terapia con modulatori. Nessun paziente era in lista d'attesa per il trapianto, 1 bambino aveva ricevuto trapianto di polmone e 1 trapianto di fegato. L'infezione da SARS-CoV-2 aveva presentato un decorso asintomatico nel 25% dei bambini nei quali la positività al tampone

naso-faringeo era emersa in occasione dello screening pre-ospedalizzazione oppure durante il tracciamento dei contatti (27). Tale dato è sovrapponibile alla situazione nella popolazione pediatrica generale. I pazienti sintomatici presentavano: febbre (73%), modifiche della tosse (72%), sintomi gastrointestinali (23%). Altri sintomi riportati meno frequentemente sono stati astenia, cefalea e rinite, perdita dell'olfatto (in 2 pazienti) e del gusto (1 bambino). La distribuzione dei sintomi associati a CoViD-19 era simile a quella riportata in altri studi di coorte pediatrici, non FC (27-29).

I pazienti con FC che hanno necessitato di ospedalizzazione (30%) e ricorso a terapia antibiotica endovenosa (secondo i protocolli standard delle riacutizzazioni respiratorie in FC) presentavano uno stato nutrizionale ed una funzione respiratoria compromessi per la malattia di base. Tra i pazienti ospedalizzati, 6 hanno richiesto una ossigenoterapia supplementare, 2 hanno richiesto la ventilazione non invasiva e la ventilazione invasiva. La maggior parte dei bambini è stata trattata con antibiotici orali o endovenosi, come è pratica standard per qualsiasi esacerbazione respiratoria in FC (30).

Una minoranza ha ricevuto farmaci antivirali e nessuno ha ricevuto terapie sperimentali per CoViD-19 diverse da azitromicina o interferone. Ciò può riflettere la gravità generalmente bassa della malattia acuta nella coorte. Nello studio non viene riportato alcun decesso attribuibile direttamente al CoViD-19. L'unico paziente deceduto, aveva subito nell'anno precedente un peggioramento importante della pneumopatia FC, pertanto il decesso non è stato correlato all'infezione da SARS-CoV-2 o alla sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica, descritta in altri pazienti in associazione temporale con CoViD-19 (31). Contrariamente a quanto descritto in altri studi, in cui pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi hanno un rischio maggiore di sviluppare CoViD-19 grave (32), nello studio di Bain entrambi i bambini che avevano ricevuto trapianti di organi solidi hanno presentato un recupero totale. Anche in età pediatrica il sesso, l'età ed il genotipo non hanno rappresentato fattori discriminanti per decorso più severo della malattia, mentre la funzione polmonare ed il diabete rappresentavano discriminanti importanti (26).

GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE FC NELL'ERA COVID-19

Sin dai primi momenti della pandemia i Centri di Cura specializzati hanno tutelato il paziente e le famiglie dei pazienti con FC, ed hanno gestito non solo i risvolti clinici della malattia ma anche e, talvolta soprattutto, quelli psicologici. L'assistenza routinaria ha subito non poche modifiche nella pratica clinica; in particolare, i controlli clinici programmati sono stati annullati, favorendo esclusivamente le urgenze cliniche, al fine di evitare accessi ospedalieri non indispensabili e di contenere la diffusione del virus. I pazienti sono stati costantemente monitorati da un punto di vista clinico e psicologico a domicilio mediante telefonate, contatti *e-mail* e televisite. Laddove possibile i pazienti sono stati dotati di strumenti per supportare l'auto-monitoraggio durante il *lockdown*. Quest'ultimo ha incluso la trasmissione ai medici di dati spirometrici e dei valori di saturazione di ossigeno registrati a domicilio. Gli strumenti telematici sono stati di grande ausilio soprattutto nei Centri di Cura per la FC in cui i membri dell'*equipe* sono stati coinvolti in prima linea nella gestione di pazienti CoViD non affetti da FC.

Non di poca importanza è, inoltre, l'impatto negativo della pandemia sull'inserimento in lista per trapianto, il ricorso al trapianto stesso nonché sulla ricerca clinica in FC (33). Studi in corso sono stati interrotti e non sono stati avviati nuovi studi clinici per la difficoltà di arruolamento dei partecipanti. Successivamente, la sfida è andata avanti e per gli studi clinici sono state proposte ed accettate nuove opportunità di raccolta dati al di fuori dei centri di ricerca e di accesso per la partecipazione da remoto (34). Le tecnologie (ad es. Spirometria domestica, risultati elettronici riportati dai pazienti) e operazioni logistiche (ad es. spedizione a temperatura controllata, consenso remoto, visite di studio virtuali), fino ad oggi poco utilizzate, sono invece attualmente applicate in molti centri.

CONCLUSIONI

L'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti con FC è solitamente associata a una malattia lieve in coloro che non hanno una grave malattia polmonare preesistente. È di fondamentale importanza la *follow-up* dei pazienti con FC che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2, al fine di valutare lo sviluppo di eventuali complicanze a lungo termine o l'impatto sulla funzione polmonare nei soggetti infettati. Una maggiore comprensione dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica resta di fondamentale importanza per fornire consigli accurati ed equilibrati necessari per tutelare la salute psicofisica dei nostri piccoli pazienti. Non è la prima volta che la scienza osserva un recupero importante da parte dei pazienti considerati fragili in situazioni difficili. Probabilmente il *lockdown* per i pazienti con FC ha riportato effetti "positivi" in termini di guadagno di funzione respiratoria, riduzione delle esacerbazioni polmonari e dei ricoveri ospedalieri come conseguenza dell'isolamento domestico e dell'implementazione delle norme anti-contagio. Ciò è particolarmente evidente nella popolazione pediatrica, considerando che le scuole e le attività sportive sono state chiuse per lungo tempo nella fase iniziale della pandemia. Ciò ha consentito, altresì, di dedicare più tempo alla terapia prescritta dal Centro di cura, tanto da mostrare i propri effetti anche nei mesi successivi al *lockdown* (35). Siamo ancora in piena pandemia e pertanto abbiamo il dovere tutti di monitorare strettamente tutti i pazienti, in attesa che sia completato l'accesso ai programmi di vaccinazione per SARS-CoV-2 all'intera popolazione FC.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Shen K, Yang Y, Wang T, et al. *Diagnosis, treatment and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement*. World Journal of Pediatric 2020; 16: 223-231.
- (2) Lu X, Zhang H, Du H, et al. *SARS-CoV-2 Infection in Children*. N Engl J Med 2020; 382: 1663-1665.
- (3) Task force COVID-19 del Dipartimento Malattie Infettive e Servizio di Informatica, Istituto Superiore di Sanità. *Epidemia COVID-19, Aggiornamento nazionale: 7 aprile 2021*.
- (4) Livingston E, Bucher K. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy*. JAMA 2020; 323: 1335.
- (5) Zhang Y. *The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China*. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2020; 10: 145-151.
- (6) Cialek S, Boundy E, Bowen V, et al. *Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69: 343-346.
- (7) Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. *Epidemiology of COVID-19 among children in China*. Pediatrics 2020; 145: e20200702.
- (8) Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. *Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series*. The BMJ 2020; 368: m792.
- (9) Wark PA, Tooze M, Cheese L, et al. *Viral infections trigger exacerbations of cystic fibrosis in adults and children*. Eur Respir J 2012; 40: 510-512.
- (10) Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. *The future of cystic fibrosis care: a global perspective*. Lancet Respir Med 2020; 8: 65-124.
- (11) Bezzerri V, Lucca F, Volpi S, et al. *Does cystic fibrosis constitute an advantage in COVID-19 infection?* Ital J Pediatr 2020; 46: 143.
- (12) Zheng S, De BP, Choudhary S, et al. *Impaired innate host defense causes susceptibility to respiratory virus infections in cystic fibrosis*. Immunity 2003; 18: 619-630.
- (13) Stanton BA, Hampton TH, Ashare A. *SARS-CoV-2 (COVID-19) and cystic fibrosis*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2020; 319: L408-L415.

- (14) Peckham D, McDermott MF, Savic S, et al. *COVID-19 meets Cystic Fibrosis: for better or worse?* *Genes Immun* 2020; 21: 260-262.
- (15) Anand P, Puranik A, Aravamudan M, et al. *SARS-CoV-2 strategically mimics proteolytic activation of human ENaC.* *Elife* 2020; 9: e58603.
- (16) Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, et al. *Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review.* *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2020; 98: 115094.
- (17) Lovinsky-Desir S, Deshpande DR, De A, et al. *Asthma among hospitalized patients with COVID-19 and related outcomes.* *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 1027-1034.
- (18) Kosmaczewska A, Frydecka I. *Are patients with lung cystic fibrosis at increased risk of severe and fatal COVID-19? Interleukin 6 as a predictor of COVID-19 outcomes.* Authors' reply. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130: 920-921.
- (19) McClenaghan E, Cosgriff R, Brownlee K, et al. *The global impact of SARS-CoV-2 in 181 people with cystic fibrosis.* *J Cyst Fibros* 2020; 19: 868-871.
- (20) Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, et al. *The effect of age on mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis with 611,583 subjects.* *J Am Med Dir Assoc* 2020; 21: 915-918.
- (21) Klein SL, Dhakal S, Ursin RL, et al. *Biological sex impacts COVID-19 outcomes.* *PLoS Pathog* 2020; 16: e1008570.
- (22) Holman N, Knighton P, Kar P, et al. *Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study.* *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: P823-833.
- (23) Blanchon S, Fernandez C, Guerin S, et al. *COVID-19: a message of hope from a young girl with severe cystic fibrosis.* *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 1546-1547.
- (24) Poli P, Timpano S, Goffredo M, et al. *Asymptomatic case of Covid-19 in an infant with cystic fibrosis.* *J Cyst Fibros* 2020; 19: e18.
- (25) Moeller A, Thanikkel L, Duijts L, et al. *COVID-19 in children with underlying chronic respiratory diseases: survey results from 174 centres.* *ERJ Open Research* 2020; 6: 00409-2020.
- (26) Bain R, Cosgriff R, Zampoli M, et al. *Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with cystic fibrosis: An international observational study.* *Journal of Cystic Fibrosis* 2021; 20: 25-30.
- (27) Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. *COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study.* *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 653-661.
- (28) Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. *COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review.* *EClin Med* 2020; 24: 100433.
- (29) Swann OV, Holden KA, Turtle L, et al. *Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study.* *BMJ* 2020; 370: m3249.
- (30) Bhatt JM. *Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis.* *Eur Respir Rev* 2013; 22: 205-216.
- (31) Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. *Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study.* *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 669-677.
- (32) Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, et al. *COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain.* *Am J Transplant* 2020; 20: 1849-1858.
- (33) Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. *The future of cystic fibrosis care: a global perspective.* *Lancet Respir Med* 2020; 8: 65-124.
- (34) Pearson K, Mayer-Hamblett N, Goss CH, et al. *The impact of SARS-CoV-2 on the cystic fibrosis foundation therapeutics development network.* *J Cyst Fibros.* 2020; 15: S1569-1993(20)30939-5.
- (35) Servidio AG, Capata G, Levantino L, et al. *COVID-19 lockdown beneficial effects on lung function in a cohort of cystic fibrosis patients.* *Italian Journal of Pediatrics* 2021; 47, 12: 1-4.

Imaging polmonare e COVID-19

Chest imaging and COVID-19

Paolo Tomà e Alessandra Ottavianelli

Dipartimento immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Corrispondenza: Paolo Tomà **e-mail:** paolo.toma@opbg.net

Riassunto: Gli aspetti radiologici della polmonite COVID-19 relata nella popolazione pediatrica sono ad oggi ancora controversi. Mentre nella popolazione adulta i percorsi diagnostici e le alterazioni radiologiche sono stati ben definiti, in quella pediatrica ciò non accade; inoltre la sintomatologia e l'evoluzione della patologia non sempre giustificano il ricorso ad indagini radiografiche. Sulla base della nostra esperienza e della revisione della letteratura, presenteremo un aggiornamento in tema di radiologia toracica nel paziente pediatrico con infezione da COVID-19. Partendo dall'analisi dei pattern TC negli adulti, verranno evidenziate le caratteristiche di *imaging* della popolazione pediatrica; si definiranno le alterazioni alla radiografia del torace e alla TC del torace ed infine un accenno verrà fatto sull'ecografia polmonare. Verranno sottolineati gli aspetti più importanti in termini di diagnostica differenziale con le altre patologie infettive o infiltrative polmonari. Questi spesso generano serie problematiche di diagnostica differenziale nel paziente fragile. Infine verranno definiti i ruoli delle indagini di *imaging* polmonare in corso di infezione da parte di COVID-19 nel paziente pediatrico.

Parole chiave: COVID-19, pediatrico, *imaging* toracico.

Summary: The radiological aspects of COVID-19 pneumonia reported in the paediatric patient are still controversial. While in the adult population the diagnostic pathways and radiological patterns have been well defined, in the pediatric population don't; moreover, the symptomatology and evolution of the pathology do not always justify the use of X-ray investigations. Based on our experience and literature review, we will present an update on thoracic radiology in paediatric population with COVID-19 infection. Starting from the analysis of CT patterns in the adults, the imaging characteristics of the pediatric patient will be highlighted. Findings on chest X-ray, on chest CT will be defined and a reference on pulmonary ultrasound will be made. Moreover, the most important aspects of differential diagnostics with other infectious diseases or pulmonary infiltrations will be emphasized. These often generate serious problems of differential diagnostics in the fragile patient. Finally, the roles of lung imaging investigations during infection by COVID-19 in the paediatric patient will be defined.

Keywords: COVID-19, paediatric, chest imaging.

INTRODUZIONE

Nonostante lo sforzo scientifico volto a definire al meglio gli aspetti clinico-diagnostici dell'infezione da SARS-CoV-2, ad oggi le alterazioni radiologiche polmonari riscontrate nel paziente pediatrico sono ancora oggetto di dibattito.

Meta-analisi condotte su un ampio numero di dati in letteratura hanno dimostrato come le manifestazioni cliniche nel bambino siano generalmente meno gravi di quelle degli adulti (1). Sotto l'aspetto diagnostico nella popolazione adulta, la TC del torace è stata proposta per identificare i pazienti con risultati falsi negativi della PCR (Polymerase Chain Reaction) (2), ossia per identificare quei pazienti con una clinica altamente suggestiva per polmonite COVID-relata e test COVID-19 negativi (3). Tuttavia queste raccomandazioni sussistono per la popolazione adulta, mentre, dato che la maggior parte dei bambini presentano sintomi lievi o sono asintomatici (1, 4), studi hanno dimostrato come l'esposizione a dosi di radiazioni in corso di TC di *screening* non sia giustificata (5), così come il rischio infettivo del trasporto di un paziente potenzialmente COVID positivo in un reparto di radiologia (6). Inoltre, i reperti TC caratteristici di COVID-19 negli adulti sono solo parzialmente applicabili a un paziente pediatrico (1, 7). La comprensione della malattia da COVID-19 è in rapida evoluzione, con nuovi articoli sull'argomento ogni giorno; tuttavia la letteratura in materia risulta, soprattutto in una prima fase temporale, a volte senza rigore semantico, logica o appropriatezza, carente di una terminologia

radiologica standardizzata e poco selettiva in termini di fasce di età (8, 9). Inoltre, nonostante il frequente ricorso alla TC come strumento diagnostico, che potrebbe essere un elemento utile allo studio della storia naturale della malattia, la pratica quotidiana ha dimostrato dei limiti tecnici e interpretativi dei dati estratti da tale metodica; anzi spesso è più facile trarre informazioni direttamente dalle immagini pubblicate. Contemporaneamente sono emersi i noti limiti nella descrizione dei radiogrammi standard e la poca conoscenza dei pattern TC delle infezioni virali nel bambino (5). La necessità di diagnosi differenziali e gli approfondimenti virologici hanno fatto crescere la preparazione in tal senso, tuttavia la letteratura dedicata al paziente adulto è stata ed è spesso il punto di riferimento (5).

Questa marea di articoli può essere schiacciante per i medici non radiologi che cercano in questo momento storico di decifrare informazioni chiare, esaustive e che possano essere applicate facilmente nella pratica quotidiana.

Pertanto, dopo un anno di esperienza personale, di partecipazione a studi multicentrici, di revisioni della letteratura, presentiamo una sintesi sullo stato delle conoscenze in tema di radiologia toracica nel “COVID-19” pediatrico. In sintesi, noi faremo riferimento soprattutto alla letteratura comparsa su riviste radiologiche che si attengano alla semantica standard della Fleischner Society (10).

PATTERNS

La RSNA (Società Nord Americana di Radiologia) ha definito i pattern radiologici nell’adulto classificando 4 categorie (11):

1. Aspetti tipici: opacità parenchimali a vetro smerigliato (*Ground Glass Opacity - GGO*) periferiche e bilaterali, con o senza consolidazioni o visibilità dei setti interlobulari (*crazy-paving*). GGO multifocale con morfologia arrotondata con o senza consolidazione o *crazy-paving*. Area focale di GGO delimitata da anello periferico \pm completo di consolidazione (*reverse halo sign*) o altri aspetti di polmonite organizzata (nelle fasi tardive di malattia).
2. Aspetti indeterminati: assenza di caratteristiche tipiche e presenza di GGO multifocale, diffuse, perilari o unilaterali con o senza consolidazione, mancanti di una distribuzione specifica, non periferiche e/o senza morfologia arrotondata. Poche e molto piccole GGO con una distribuzione non arrotondata e non periferica.
3. Aspetti atipici: assenza di caratteristiche tipiche e indeterminate e presenza di consolidazioni isolate lobari o segmentali senza GGO; piccoli noduli centrolobulari, “albero in fiore”; cavitazione dei polmoni; ispessimento liscio dei setti interlobulari con versamento pleurico.
4. Negativa per polmonite: assenza di caratteristiche TC che suggeriscano polmonite.

È importante ricordare che uno studio ha dimostrato che, nei primi 3 giorni (giorno 0 – giorno 2) dall’insorgenza della sintomatologia clinica, nel 56% dei pazienti possono non essere presenti anomalie alla TC del torace (12).

Sempre nell’adulto, l’evoluzione tipica è caratterizzata da 4 fasi (13): fase iniziale (0-5 giorni dai sintomi) con quadro TC normale o con GGO; fase progressiva (5-8 giorni) con presenza di GGO, di consolidazioni e con aspetto “*crazy paving*”; fase del picco (9-13 giorni) con consolidazioni progressive; fase tardiva (> 14 giorni) con riduzione delle aree di GGO e di consolidazione e comparsa di segni di fibrosi, segni + consolidazione, GGO + ispessimento reticolare.

La sensibilità e la specificità dei risultati TC “tipici” per COVID-19 secondo le linee guida RSNA sono in media 86% (*range* 72%-94%) e 80.2% (*range* 75-93%), rispettivamente. I risultati combinati “tipici” e “indeterminati” hanno una sensibilità del 97.5% (*range* 94-100%) e una specificità del 54.7% (*range* 37-62%) (14).

Nel bambino con COVID-19 il quadro TC risulta nella norma fino al 36% dei casi (1), mentre quando la TC presenta delle anomalie queste sono più spesso meno estese ed unilaterali (1), le lesioni rientrano spesso nel quadro indeterminato con GGO più localizzate (9, 15), scarso ispessimento dei setti (9) e consolidazioni con “*halo sign*” (9) (**Figura 1**).

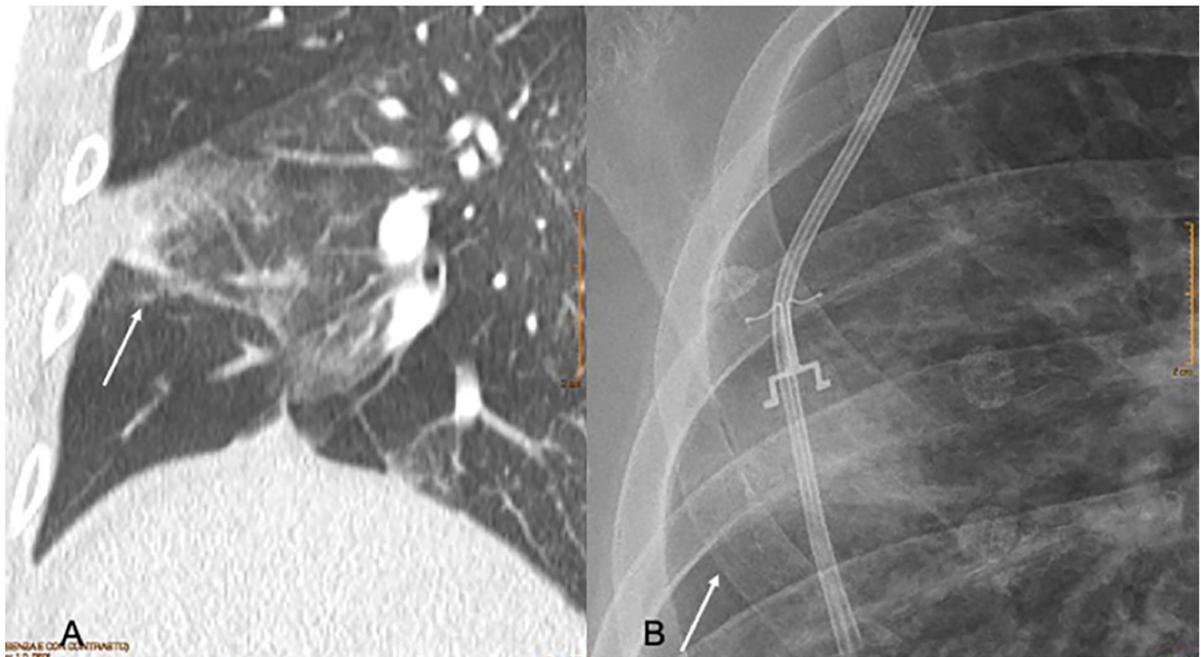


Fig. 1: Paziente di 18 anni con COVID-19. Alla TC torace (A) si evidenzia un'area di aumentata densità parenchimale a "vetro smerigliato" con ispessimento dell'interstizio interlobulare attiguo. L'area di opacità parenchimale è evidente anche all'RX torace (B; freccia).

In uno studio (16) al quale abbiamo partecipato, con 91 casi pediatrici con infezione da COVID-19, sono state analizzate 81 radiografie del torace (89%). Il 10% di queste radiografie del torace, non ha avuto alcun riscontro patologico, nonostante il dato anamnestico di positività al COVID-19. Tutti i pazienti con radiografie del torace normali hanno avuto una buona evoluzione clinica senza ricovero nell'unità di terapia intensiva e quelli con radiografie multiple sono rimasti normali.

Nelle radiografie del torace valutate (16), l'ispessimento peribronchiale è stato riscontrato nel 58% dei bambini, le consolidazioni parenchimali nel 35%, mentre nei pazienti più piccoli il quadro radiografico mimava quello di una bronchiolite da adenovirus o virus sinciziale con tipico *air trapping* (Figura 2).

Nella nostra coorte di pazienti (16), 24 bambini sono stati sottoposti ad esame TC del torace dopo pochi giorni dall'inizio dei sintomi (media: 4.8 giorni) in 24 casi. Su 24 bambini, 2 (8%) hanno riportato una TC nella norma, entrambi presentavano precedenti radiografie del torace normali. Nei casi con TC positive, le alterazioni parenchimali più riscontrate sono state aree di GGO a distribuzione "a chiazze" e a morfologia arrotondata, consolidazioni e ispessimenti dei setti interlobulari. Il reperto TC comunque più comune sono le aree di GGO (21/24) che coinvolgono preferibilmente i lobi inferiori. I pattern di "crazy paving" e "reverse halo sign" sono stati evidenziati in una fase più avanzata di malattia. Mentre è interessante notare come in 6 dei 24 casi (25%) è stato osservato un pattern con noduli centrolobulari, "albero in fiore", considerato atipico nell'adulto.

Un altro studio di 30 pazienti pediatrici con COVID-19 (17) ha documentato anomalie parenchimali alla TC del torace in 7 casi (23%) di casi, caratterizzate da aree di GGO, consolidazioni o entrambe osservati in almeno un lobo. Fra questi casi, l'86% aveva solo aree di GGO, nessuno aveva consolidazioni senza aree di GGO e il 29% aveva pattern con "crazy paving". Per quel che riguarda l'estensione dei reperti TC: due pazienti (29%) avevano alterazioni parenchimali in

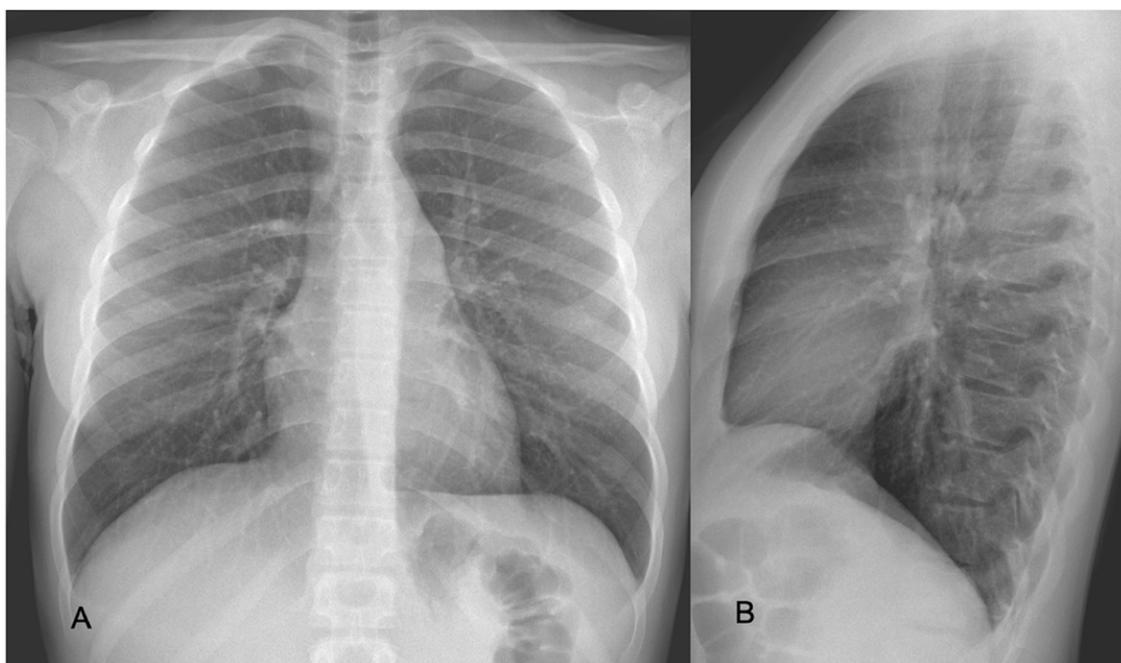


Fig. 2: Paziente di 13 anni con COVID-19. All’RX torace (A) si osserva unicamente diffuso “air trapping”, come evidenziato dall’appiattimento degli emidiaframmi nella proiezione latero laterale (B).

un lobo, tre pazienti (43%) presentava alterazioni parenchimali in due lobi, un paziente (14%) aveva coinvolgimento parenchimali in tre lobi, un paziente (14%) presentava coinvolgimento di quattro lobi, e nessun paziente aveva alterazioni estese a tutti e cinque i lobi. I lobi inferiori sono stati coinvolti in 6 pazienti su 7 (86%), mentre il restante caso aveva coinvolgimento del lobo superiore destro (14%). Da notare che i *pattern* “crazy paving”, “reverse halo sign” e “halo sign” sono stato riscontrati esclusivamente nei lobi inferiori.

Una più recente entità è caratterizzata dal coinvolgimento toracico nei pazienti con sindrome multi-infiammatoria sistemica (MIS-C), con quadri radiologici peculiari caratterizzati da versamento pleurico, spesso bilaterale, e opacità polmonari localizzate ai lobi inferiori (6) (**Figura 3**), tuttavia secondo la nostra esperienza sono più frequenti le infiammazioni intra-addominali.

Infine fra le tecniche di *imaging*, un accenno deve essere fatto all’uso dell’ecografia polmonare (*lung ultrasound*, LUS) nel sospetto di polmonite COVID-19 relata. Questa metodica è molto vantaggiosa: può essere effettuata al letto del paziente, espone solo due esecutori al patogeno, non utilizza radiazioni ionizzanti ed è economica (18, 19); inoltre può essere utilizzata in una fase iniziale di valutazione del paziente per distinguere i pazienti ad alto e basso rischio di infezione, per decidere quali possono essere meritevoli di integrazione con esame TC (18). Nella polmonite da COVID-19 le alterazioni generalmente riscontrate sono (18): presenza di linee B con piccole regioni di “polmone bianco” nella fase iniziale, aumento dell’estensione delle regioni di “polmone bianco” nella fase intermedia e consolidazioni subpleuriche gravitazionali con broncogramma areo ed estese regioni di “polmone bianco” nelle fasi avanzate con insufficienza respiratoria. Sulla base di tali reperti alcuni autori hanno proposto un sistema di punteggio della malattia (18), tuttavia il prerequisito fondamentale è una migliore standardizzazione della procedura (19).

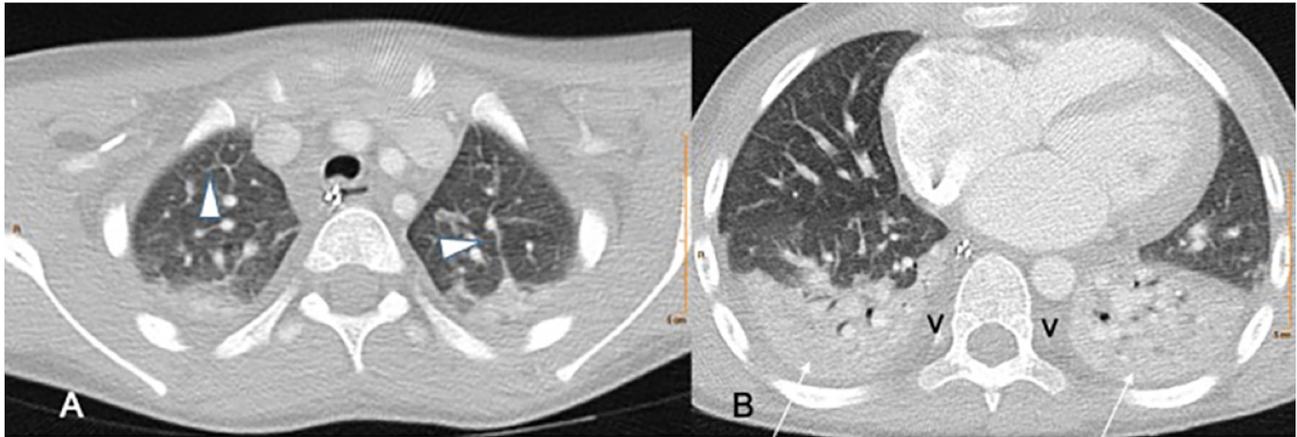


Fig. 3: Paziente di 8 anni con MIS-C. Alla TC torace (A, B) si documentano: versamento pleurico bilaterale (v) associato a consolidazioni basali bilaterali (frecces) ed ispessimento dei setti interlobulari (testa di freccia).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Diverse affezioni polmonari pediatriche possono avere risultati di *imaging* che si sovrappongono con la polmonite COVID-19; inoltre quanto più la casistica comprende pazienti con immunodeficit congenito o acquisito, tanto più si pone il problema della diagnosi differenziale. I *pattern* sono variabili e i quadri riportati in seguito sono esemplificazioni.

La polmonite da micoplasma è una polmonite batterica atipica che è una causa frequente di polmonite acquisita in comunità (CAP) nei pazienti pediatrici. Le caratteristiche più utili per differenziare la polmonite da micoplasma dalla polmonite da COVID-19 sono la presenza di un consolidamento segmentale o lobare, opacità reticolonodulare focali o presenza di versamento pleurico (5). Tuttavia, a causa dell'aspetto variabile di *imaging* della polmonite da micoplasma, può verificarsi una sovrapposizione di *imaging* con la COVID-19 (15).

I pattern TC delle polmoniti virali sono legati alla patogenesi dell'infezione virale polmonare. Per esempio, *respiratory syncytial virus* (RSV) e *human parainfluenza virus* (HPIV) si replicano nell'epitelio nasofaringeo, si diffondono nei polmoni e inducono una bronchiolite con distacco delle cellule epiteliali delle piccole vie aeree (15). I risultati della TC della polmonite da RSV, della polmonite da HPIV e della polmonite da metapneumovirus (HMPV) sono simili: consolidazioni multifocali a chiazze con GGO e noduli centrolobulari con ispessimento della parete bronchiale (15).

Il virus dell'influenza invade diffusamente l'epitelio respiratorio, con conseguente bronchite necrotizzante e danno alveolare diffuso, che si manifesta come consolidazione (20).

L'Adenovirus colpisce i bronchioli terminali e causa una bronchiolite che può essere accompagnata da una broncopolmonite necrotizzante. L'iperinflazione e l'atelettasia lobare sono comuni nei neonati e nei bambini (20).

La polmonite dovuta al virus varicella-zoster mostra opacità nodulari multifocali di 1-10 mm con un alone circostante o GGO a chiazze in entrambi i polmoni. Di solito residuano micronoduli calcifici.

La polmonite dovuta al CMV mostra una diffusa e mal definita GGO a chiazze con ispessimento dei setti interlobulari in entrambi i polmoni (20).

L'influenza A (H1N1) di origine suina può mimare il COVID-19. Alla TC del torace, le GGO sono frequenti anche se la distribuzione centrale è più frequente (21).

EVALI (*e-cigarette, or Vaping, product use Associated Lung Injury*) è un'entità clinica relativamente nuova usata per descrivere un modello di danno polmonare associato all'uso di sigarette elettroniche o prodotti di *vaping* negli adolescenti e nei giovani adulti. Le GGO sono frequenti, e le caratteristiche di *imaging* più utili per aiutare a differenziare l'EVALI dalla COVID-19 sono il risparmio subpleurico delle opacità polmonari (GGO) e i noduli centrolobulari (21).

RUOLO DELL'IMAGING NELLA DIAGNOSI DI COVID-19 PEDIATRICO

Il ruolo della valutazione per immagini dei pazienti pediatrici con polmonite COVID-19 nota o sospetta è attualmente un'area di discussione attiva all'interno della comunità radiologica a livello nazionale e internazionale. A causa della potenziale sovrapposizione delle caratteristiche di *imaging* della COVID-19 con altre infezioni, che può portare a una minore specificità, né la radiografia del torace né la TC del torace dovrebbero essere utilizzate per lo *screening* o come test di prima linea per diagnosticare il COVID-19 (7).

Tuttavia, gli studi di *imaging* giocano un ruolo importante, specialmente nei pazienti pediatrici con un decorso clinico da moderato a grave, nello stabilire una linea di base, nel valutare le complicanze associate relative a condizioni mediche di comorbidità e nel valutare la progressione della malattia/risposta al trattamento (5, 16). In definitiva, la decisione di perseguire la valutazione radiologica deve essere presa dopo aver soppesato i potenziali benefici (cioè stabilire la linea di base in modo da poter valutare la progressione della malattia e identificare le complicazioni) con i potenziali rischi (cioè l'esposizione pediatrica alle radiazioni, l'esposizione a un numero maggiore di personale di radiologia, la minore disponibilità della macchina/struttura di *imaging* a causa del tempo di pulizia richiesto e del tempo di ricambio dell'aria) (6).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Zhang L, Peres TG, Silva MVF, et al. *What we know so far about Coronavirus Disease 2019 in children: A meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases*. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(8):2115-2127.
- (2) Xie X, Zhong Z, Zhao W, et al. *Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing*. *Radiology*. 2020;296(2):E41-E45.
- (3) Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. *The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society*. *Chest*. 2020;158(1):106-116.
- (4) Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. *Epidemiology of COVID-19 Among Children in China*. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702.
- (5) Foust AM, McAdam AJ, Chu WC, et al. *Practical guide for pediatric pulmonologists on imaging management of pediatric patients with COVID-19*. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(9):2213-2224.
- (6) Biko DM, Ramirez-Suarez KI, Barrera CA, et al. *Imaging of children with COVID-19: experience from a tertiary children's hospital in the United States*. *Pediatr Radiol*. 2021;51(2):239-247.
- (7) Duan YN, Zhu YQ, Tang LL, et al. *CT features of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in children*. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4427-4433.
- (8) Desoky SM, Andronikou S, Brody AS, et al. *Re: "International Expert Consensus Statement on Chest Imaging in Pediatric COVID-19 Patient Management: Imaging Findings, Imaging Study Reporting and Imaging Study Recommendations"*. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(3):e200305.
- (9) Shelmerdine SC, Lovrenski J, Caro-Domínguez P, et al. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a systematic review of imaging findings*. *Pediatr Radiol*. 2020;50(9):1217-1230.

- (10) Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. *Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging*. Radiology. 2008;246(3):697-722.
- (11) Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. *Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication*. J Thorac Imaging. 2020;35(4):219-227.
- (12) Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. *Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection*. Radiology. 2020;295(3):200463.
- (13) Kwee TC, Kwee RM. *Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know*. Radiographics. 2020;40(7):1848-1865.
- (14) Som A, Lang M, Yeung T, et al. *Implementation of the Radiological Society of North America Expert Consensus Guidelines on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: A Multireader Performance Study*. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020. 2:5.
- (15) Xia W, Shao J, Guo Y, et al. *Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults*. Pediatr Pulmonol. 2020;55(5):1169-1174.
- (16) Caro-Dominguez P, Shelmerdine SC, Toso S, et al. *Thoracic imaging of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a series of 91 cases*. Pediatr Radiol. 2020;50(10):1354-1368.
- (17) Steinberger S, Lin B, Bernheim A, et al. *CT Features of Coronavirus Disease (COVID-19) in 30 Pediatric Patients*. AJR Am J Roentgenol. 2020;215(6):1303-1311.
- (18) Pata D, Valentini P, De Rose C, et al. *Chest Computed Tomography and Lung Ultrasound Findings in COVID-19 Pneumonia: A Pocket Review for Non-radiologists*. Front Med (Lausanne). 2020;7:375.
- (19) Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. *Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19: A Simple, Quantitative, Reproducible Method*. J Ultrasound Med. 2020;39(7):1413-1419.
- (20) Koo HJ, Lim S, Choe J, et al. *Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia*. Radiographics. 2018;38(3):719-739.
- (21) Foust AM, Winant AJ, Chu WC, et al. *Pediatric SARS, H1N1, MERS, EVALI, and Now Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: What Radiologists Need to Know*. AJR Am J Roentgenol. 2020;215(3):736-744.

Le strategie terapeutiche della malattia polmonare da COVID-19 in età pediatrica

Covid-19 in children: therapeutic strategies of pulmonary manifestations

Elisabetta Gatti¹, Marta Piotto¹, Mara Lelii¹, Samantha Bosis¹, Barbara Madini¹, Mariacarola Pensabene¹, Lucia Cerrato¹, Vittoria Hassan¹, Marta Bellasio², Alessia Rocchi² e Maria Francesca Patria¹

¹Pediatria Alta intensità di Cura, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano

²Pronto Soccorso Pediatrico, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Corrispondenza: Elisabetta Gatti **e-mail:** elisabetta.gatti@unimi.it

Riassunto: La pandemia da COVID-19, causata da *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), ha finora mostrato un minor coinvolgimento della popolazione pediatrica. Nell'adulto il polmone rappresenta il principale bersaglio dell'infezione, con lo sviluppo di *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) nel 20-30% dei casi. Di contro, meno dell'1% dei bambini sviluppa forme gravi con necessità di cure intensive. La malattia da SARS-CoV-2 prevede una prima fase infettiva acuta ed una seconda immuno-mediata, in parte sovrapposte. La seconda fase è veicolata da una "tempesta citochinica" che nell'adulto si manifesta prevalentemente con ARDS, mentre nel bambino con *Multisystem Inflammatory Syndrome* (MIS-C). Il minor coinvolgimento polmonare in età pediatrica sembra essere in parte spiegato da differenze qualitative e quantitative della risposta immunitaria età-correlata. Le evidenze sul trattamento della malattia polmonare in pazienti pediatrici sono scarse. Tuttavia, partendo dalla patogenesi della malattia, si comprende che le due principali "colonne terapeutiche" sono rappresentate dalla terapia antivirale e dalla terapia immunomodulante. Un valido supporto respiratorio configura metaforicamente le "fondamenta" della terapia, mentre la strategia vaccinale in futuro potrebbe rappresentare il "tetto" a prova di tempesta.

Parole chiave: SARS-CoV-2, ARDS, supporto respiratorio, terapia antivirale, terapia immunomodulante

Summary: Fewer children than adults have been affected by the COVID-19 pandemic. In adults, the lungs are the target of the infection, with development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in 20-30% of cases. Less than 1% of children develop severe forms of the illness that require intensive care. The immunopathogenic course of COVID-19 can be divided in two distinct but overlapping phases, the first triggered by the virus itself and the second one by host immune response. Excessive or uncontrolled release of proinflammatory cytokines occurs mainly with ARDS in adults, and with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) in children. Less severe lung injury in children can be explained by qualitative and quantitative differences in the age-related immune response.

Evidence for respiratory treatment in pediatric patients is scarce. However, starting from pathogenesis, antiviral therapy and immunomodulant therapy can be considered the "therapeutic pillars"; respiratory support constitutes the "foundations" of therapy, while a future vaccination strategy would represent a "storm-proof roof".

Keywords: SARS-CoV-2, ARDS, respiratory support, antiviral therapy, immunomodulatory therapy.

L'INFEZIONE DA SARS-COV-2 IN ETÀ PEDIATRICA

L'ormai noto *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), responsabile della pandemia da COVID-19, appartiene alla famiglia *Coronaviridae*. I Coronavirus (CoVs) sono virus a RNA a singola elica di origine zoonotica, con spiccata tendenza a mutare e ricombinarsi, talvolta acquisendo la capacità di infettare l'uomo. Tra i CoVs infettanti l'uomo (Human Coronavirus o HCoVs), sono da tempo noti HCoV2-229E, -HKU1, -NL63 e -OC43, responsabili di un ampio spettro di patologie respiratorie e gastrointestinali frequenti in età pediatrica (1). Nel 2002 in Cina e nel 2012 in Arabia Saudita due nuovi CoVs, rispettivamente SARS-CoV-1 e *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), hanno compiuto il cosiddetto "salto di specie" provocando focolai di infezione respiratoria severa nell'uomo. SARS-CoV, MERS-CoV e l'attuale SARS-CoV-2 si distinguono dai precedenti HCoVs per l'elevata morbilità e mortalità negli adulti ed il relativo risparmio della popolazione pediatrica

(1). Infatti, a differenza degli adulti che nel 20-30% dei casi presentano un coinvolgimento respiratorio severo fino ad un quadro di *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (2), in età pediatrica l'infezione da SARS-CoV-2 si manifesta generalmente con sintomi lievi ed il quadro noto come ARDS pediatrica (PARDS) è stato descritto in un numero esiguo di casi (3). La minore predisposizione del bambino a sviluppare un coinvolgimento polmonare severo può essere attribuita a diversi fattori, primo tra tutti la minor espressione a livello della mucosa nasale di *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2), recettore fondamentale per la penetrazione del virus nelle cellule (4). ACE2 è una glicoproteina transmembrana espressa a livello delle alte e basse vie aeree; a livello polmonare esplica la funzione di clivaggio dell'angiotensina 2 in angiotensina 1-7. Tale funzione riveste un ruolo cruciale nella protezione del polmone dal danno tissutale, in quanto un eccesso di angiotensina 2 causa un'iperproduzione di citochine pro-infiammatorie, broncocostrizione, vasocostrizione ed apoptosi cellulare (5). L'infezione da SARS-CoV-2 determina un deficit di ACE2, essendo quest'ultimo internalizzato durante il processo di endocitosi virale. Tale deficit a livello dell'epitelio polmonare contribuisce allo sviluppo di edema ed infiammazione, alla base del danno acuto e dell'ARDS (5). La minor severità del quadro polmonare in età pediatrica non sembra essere correlata ad una diversa espressione di ACE2 a livello polmonare rispetto agli adulti, ma potrebbe essere spiegata considerando altri fattori, come una possibile immunità crociata con altri HCoV o una più spiccata attività della componente innata ed adattativa del sistema immunitario (6). Nel bambino, la maggior presenza di cellule B "naive" garantisce una più pronta risposta anticorpale ed una maggior produzione di citochine anti-infiammatorie (6). Con l'età, la continua stimolazione antigenica e l'involutione timica determinano una deplezione del *pool* di cellule T, con uno *shift* dal fenotipo "naive" al fenotipo memoria (7). Infine, la minor incidenza di comorbidità come ipertensione arteriosa e diabete mellito contribuisce al miglior *outcome* in età pediatrica. Sebbene sia noto per altre infezioni virali che bambini affetti da patologie polmonari croniche sono più suscettibili allo sviluppo di complicanze e riacutizzazioni, alcuni studi non confermano tale rischio in corso di infezione da SARS-CoV-2 (8,9). Ad esempio, l'incidenza di asma in bambini ospedalizzati per COVID-19 è del 7%, inferiore rispetto alla prevalenza generale in età pediatrica (10), tanto che alcuni studi ipotizzano un ruolo protettivo dell'asma allergico nei confronti di tale infezione. Questo potrebbe essere correlato ad una ridotta espressione di ACE2 a livello delle alte vie aeree, ad una alterata regolazione del sistema immunitario ed al trattamento cronico con corticosteroidi inalatori, in grado di sopprimere la replicazione virale e la produzione di citochine in modelli *in vitro* (8, 11).

Un'altra categoria potenzialmente a rischio è rappresentata dai pazienti affetti da fibrosi cistica (FC). Nel periodo febbraio-dicembre 2020, il report del Registro Italiano dei centri di riferimento e supporto per FC (RIFC) ha registrato 123 casi di infezione da SARS-CoV-2, di cui la maggior parte asintomatici o con minima sintomatologia respiratoria. Tale *trend* è confermato anche a livello internazionale, con incidenza di infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti FC pari allo 0.07%, inferiore rispetto alla popolazione generale (0.15%) (12). Questo dato è in contrasto rispetto a quanto osservato durante la pandemia da virus A (H1N1) occorsa nel 2009, in cui si è registrato un incremento della morbilità e mortalità nei pazienti FC (12). La minor suscettibilità all'infezione potrebbe essere spiegata da una alterata espressione di ACE2 correlata a mutazioni del gene CFTR, da alterazioni dei processi intracellulari che rendono più difficoltosa la penetrazione/replicazione virale e dalla copertura antibiotica a lungo-termini con azitromicina intrapresa frequentemente (12). Tra le comorbidità respiratorie in età infantile, la broncodisplasia (BDP) sembrerebbe invece essere correlata ad un incrementato rischio di infezione severa (9). Sebbene nello studio di Moeller *et al.* siano stati riportati solo 9 casi di bambini broncodisplasici positivi per COVID-19, la totalità di questi ha necessitato di trattamento, a differenza dei pazienti affetti da asma o da FC in cui il ricorso a terapie mirate è stato marginale (9).

FENOTIPI CLINICI

In età pediatrica l'infezione da SARS-CoV-2 sembrerebbe presentare un fenotipo più lieve rispetto al resto della popolazione. I dati in letteratura riportano infatti che solo il 6% dei bambini manifesta un'infezione severa con necessità di cure intensive (13), mentre negli adulti questa percentuale è pari a circa un terzo degli infetti (2). Un *trend* simile è stato osservato nel corso delle pandemie da SARS-CoV-1 e MERS, suggerendo la presenza di caratteristiche comuni tra i CoVs. Allo stesso modo, anche varicella e morbillo si presentano con un fenotipo più mite nei bambini, a differenza della maggior parte dei comuni virus respiratori (virus respiratorio sinciziale, influenza) (13). In età pediatrica sono riconoscibili 5 *pattern* clinici: circa un terzo dei pazienti è asintomatico; la metà presenta sintomi lievi (febbre, astenia, mialgie e tosse) o moderati (lieve *distress* respiratorio); il 5% sviluppa sintomi polmonari più gravi (dispnea, ipossia) e meno dell'1% necessita di cure intensive a causa di insufficienza respiratoria acuta, *shock* e disfunzione multiorgano, spesso nell'ambito della sindrome multisistemica infiammatoria (MIS-C) (6, 14). L'*imaging* polmonare eseguito nei bambini con fenotipo *mild* non sembrerebbe mostrare alterazioni patognomoniche. Tuttavia, in caso di fenotipo moderato/severo, le più comuni alterazioni riscontrate alla RX torace sono aree di opacizzazione, ispessimento della trama interstiziale e lesioni a vetro smerigliato in sede subpleurica. Aree di consolidamento con "*halo sign*" circostante sono segnalate in più del 50% dei reperti TC in questa categoria di pazienti (15).

PATOGENESI DEL COINVOLGIMENTO POLMONARE NEL COVID-19

La patogenesi della malattia da SARS-CoV-2 è contraddistinta da due diverse fasi, in parte sovrapposte tra loro (**Figura 1 e 2**). La prima, corrispondente all'infezione primaria, è mediata dal virus stesso, dipende dalla carica virale e dalla capacità di clearance del patogeno ed è responsabile dei sintomi respiratori iniziali. Nella maggior parte dei casi questa fase si conclude con l'eliminazione del virus. Talvolta, può subentrare una seconda fase immunomediata, caratterizzata da una "tempesta citochinica" che nell'adulto si manifesta prevalentemente con ARDS, mentre nel bambino con MIS-C e relativo risparmio del polmone (6). Oltre al fenotipo classico di MIS-C, caratterizzato da un preponderante coinvolgimento muco-cutaneo, cardiaco ed addominale, con un elevato tasso di positività sierologica per SARS-CoV-2, ne è stato individuato un sottotipo con preponderante coinvolgimento respiratorio (tosse, dispnea fino a PARDS). La frequente positività di PCR per SARS-CoV-2 in associazione a sierologia negativa colloca quest'ultimo gruppo a cavallo tra fase acuta e post-infettiva. Per comprendere il meccanismo del coinvolgimento polmonare nel bambino sono state studiate le differenze qualitative e quantitative nella risposta immunitaria all'infezione da SARS-CoV-2. Ad esempio, nella MIS-C la risposta anticorpale è meno estesa (IgG anti *Spike*, assenza di anticorpi anti Nucleocapside) e presenta minor potere neutralizzante, ad indicare un'infezione meno produttiva e/o una migliore *clearance* virale; invece, nell'adulto si riscontra una produzione anticorpale massiva (IgA, IgG ed IgM anti-S, IgG anti-N) e a maggior potere neutralizzante, indicativa di infezione polmonare primaria più severa (6).

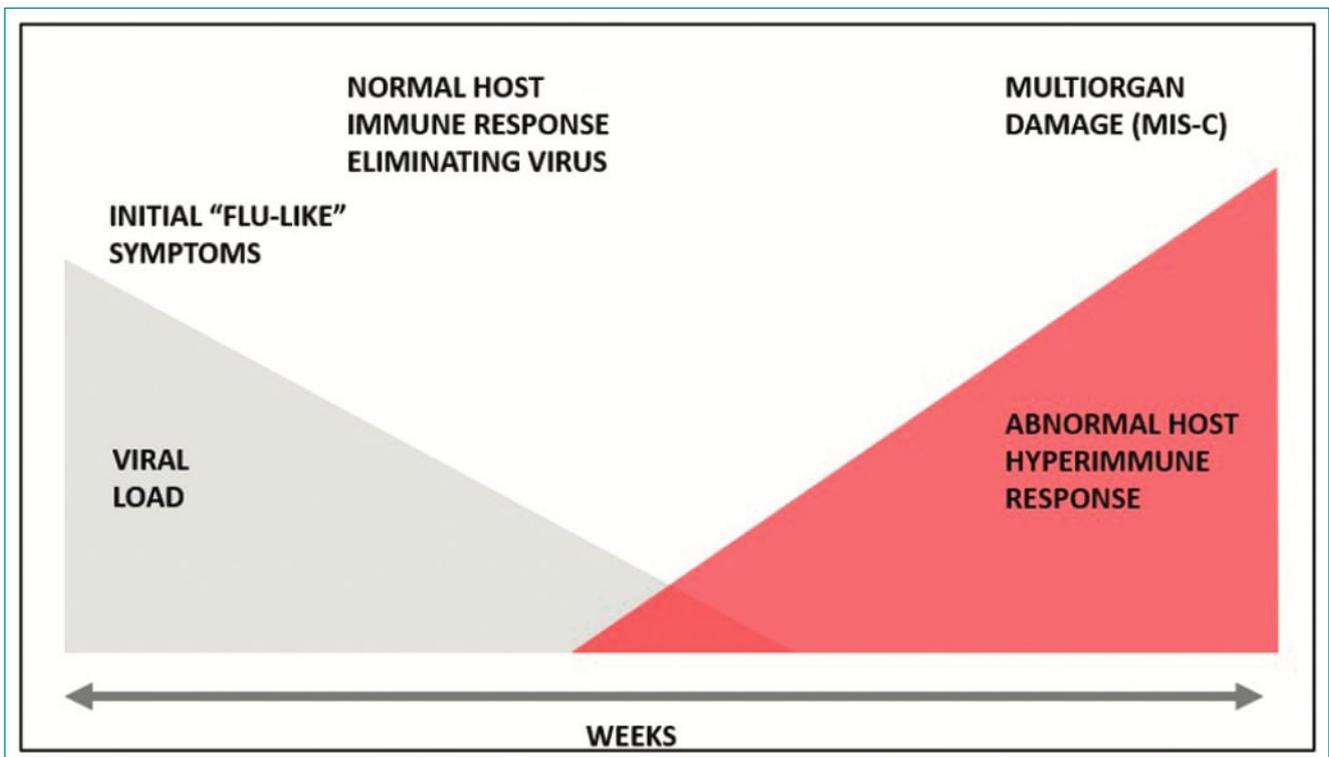


Fig. 1: Rappresentazione schematica delle due fasi della malattia da SARS-CoV-2 da Frenkel LD et al. (6), modificata.

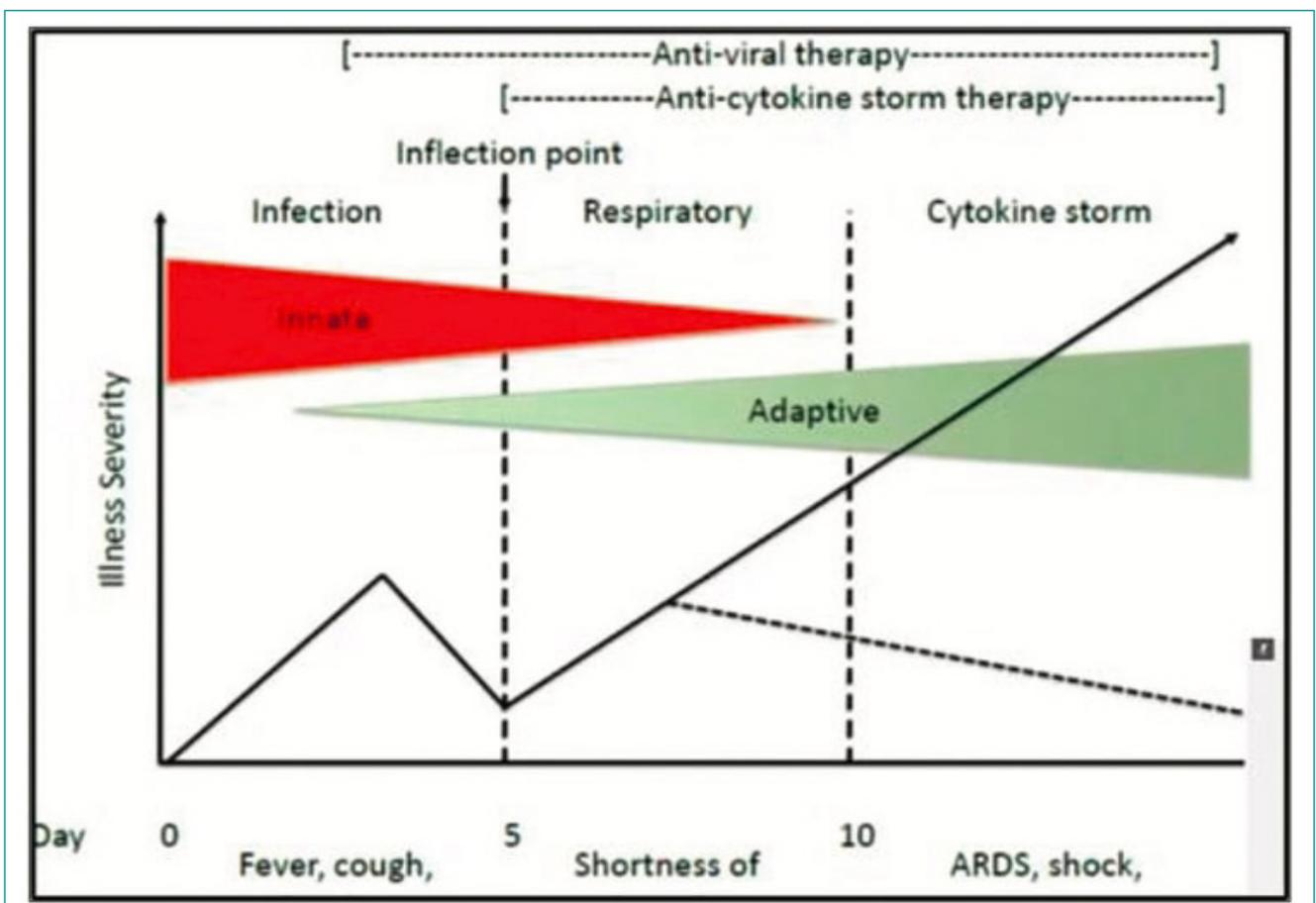


Fig. 2: Rappresentazione grafica della correlazione tra caratteristiche cliniche, fasi di malattia da SARS-CoV-2 ed opzioni terapeutiche da Frenkel LD et al. (6), modificata

TERAPIA DELLA MALATTIA POLMONARE

Per comprendere le strategie terapeutiche in uso è imprescindibile la conoscenza dei meccanismi fisiopatologici della malattia da SARS-CoV-2: nella fase infettiva acuta l'obiettivo è l'eliminazione del virus mediante farmaci antivirali, mentre nella fase post-infettiva l'utilizzo di farmaci immunomodulanti mitiga la "deriva" della risposta immunitaria. L'approccio terapeutico differisce a seconda della gravità del quadro respiratorio (**Tabella 1**).

Tab. 1: *Trattamento della malattia polmonare da SARS-CoV-2 in età pediatrica da Venturini E et al. (16), modificata*

FENOTIPO CLINICO	TERAPIA ANTIVIRALE	TERAPIA IMMUNO-MODULANTE	TERAPIA DI SUPPORTO
Infezione asintomatica	-	-	-
Lieve Febbre, segni infezione alte vie aeree <i>No distress respiratorio</i>	-	-	Antipiretici
Moderato Febbre, astenia, segni infezione basse vie aeree <i>Lieve distress respiratorio</i>	Remdesivir §	-	Se SpO ₂ < 95%: ossigenoterapia a basso flusso (nasocannule, maschera facciale o maschera Venturi)
Severo Tachipnea Ipossiemia (SpO ₂ < 92%) Difficoltà di alimentazione, letargia <i>Severo distress respiratorio</i>	Remdesivir	Metilprednisolone ev/Desametasone os	HFNO → NIPPV (CPAP o NIV <i>bi-level</i>) Profilassi tromboembolismo # Antibiotico #
Critico PARDS (insufficienza respiratoria acuta + opacità polmonari bilaterali * + PaO ₂ /FiO ₂ < 300)	Remdesivir Casirivimab/ Imdevimab (> 12 aa)	Metilprednisolone ev Anakinra	NIPPV (CPAP o NIV <i>bi-level</i>) → Ventilazione invasiva Profilassi tromboembolismo # Antibiotico #

Note (*) in diagnosi differenziale escludere insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi; (§) in casi selezionati: gravi comorbidità con alto rischio di evoluzione negativa; (#) a discrezione clinica.

Legenda HFNO: *High-Flow Nasal Oxygen*; NIPPV: *Nasal Intermittent Positive Ventilatory Pressure*; NIV: *Non-Invasive Ventilation*; PaO₂: Pressione parziale arteriosa di Ossigeno; FiO₂: Frazione inspirata di Ossigeno.

Nel bambino con fenotipo clinico lieve, in assenza di *distress* respiratorio, non è necessaria alcuna terapia specifica, eccetto l'uso di antipiretici al bisogno. In presenza di lieve *distress* respiratorio, polipnea o difficoltà di alimentazione, si configura un fenotipo clinico moderato, analogo a quello riscontrato in altre virosi (es. bronchiolite da virus respiratorio sinciziale) che non necessita di terapia specifica, ma solo di un approccio sintomatico, quale reidratazione EV ed eventuale ossigenoterapia erogata mediante nasocannule o maschera facciale, in caso di saturazione di O₂ (SpO₂) < 92%. In presenza di broncospasmo è indicato l'utilizzo di broncodilatatori e/o steroidi inalatori (16). Il fenotipo clinico severo/critico richiede un approccio terapeutico personalizzato, caratterizzato non solo da terapia di supporto, ma anche dall'eventuale ricorso a farmaci di seconda linea come antibiotici, antivirali ed immunomodulanti.

Terapia antivirale

Ad oggi non sono disponibili farmaci antivirali con comprovata efficacia e sicurezza in età pediatrica. I dati disponibili derivano da *trial* clinici condotti sulla popolazione adulta o su singoli casi pediatrici. Da maggio 2020 FDA ha approvato l'utilizzo di remdesivir in pazienti ospedalizzati adulti e pediatrici affetti da malattia severa/critica da COVID-19, sospetta o confermata (16). Successivamente, l'indicazione è stata estesa ai pazienti pediatrici ospedalizzati.

zati con malattia lieve/moderata, sulla base del giudizio clinico (17). Pertanto, in bambini con elevata complessità assistenziale e comorbidità (es. Broncodisplasia polmonare), se ne può valutare l'uso anche in fase precoce. Remdesivir è un analogo nucleosidico in grado di legare l'RNA polimerasi virale, determinando una prematura terminazione della sintesi di RNA. È stato sviluppato nel 2017 per la terapia di Ebola e studi *in vitro* ne hanno dimostrato l'efficacia verso diversi CoVs (16). Il dosaggio indicato in età pediatrica (3.5-40 kg) è 5 mg/kg EV il primo giorno, a seguire 2.5 mg/kg/*die* EV; in casi critici la durata minima della terapia di 5 giorni può essere estesa fino a 10 giorni. Il farmaco è disponibile in due formulazioni, soluzione iniettabile e polvere liofilizzata, quest'ultima da preferire nel bambino per la minor concentrazione dell'eccepiante SBECD (solfobutilettere beta-ciclodestrina) a *clearance* renale. Remdesivir è controindicato in presenza di insufficienza renale con eFGR < 30 mL/min (se eFGR > 30 mL/min non necessario aggiustamento della dose) ed ipertransaminasemia (ALT ≥ 5 x). In corso di terapia è indicato il monitoraggio quotidiano dei parametri di funzionalità epatica (16,17). Al contrario delle prime fasi della pandemia, l'uso di lopinavir/ritonavir e di idrossiclorochina non è più raccomandato (17). Una *consensus* di esperti cinesi ha suggerito l'uso di interferon *alpha* per via inalatoria, ma l'efficacia di questa terapia non è ancora stata dimostrata (18). Infine, a novembre 2020 FDA ha autorizzato l'utilizzo di due anticorpi monoclonali (casirivimab e imdevimab) in grado di legarsi alla proteina S di Sars-CoV-2, impedendone la penetrazione cellulare. Questi farmaci attualmente sono riservati a pazienti adulti e adolescenti di età > 12 anni e peso ≥ 40 kg a rischio di malattia severa (19).

Terapia antibiotica

Le due principali indicazioni all'avvio di una terapia antibiotica empirica sono la presenza di comorbidità (broncodisplasia polmonare, fibrosi cistica, immunodeficit e patologie neuromuscolari) e/o di sovrainfezione batterica, da sospettare in presenza di rialzo degli indici di flogosi (PCR, PCT), leucocitosi neutrofila e febbre persistente. In assenza di fattori di rischio, sono raccomandati amoxicillina per *os* (80-100 mg/kg/*die* in 3 dosi) oppure cefalosporine per via sistemica. Sebbene non vi siano dati certi, alcuni autori suggeriscono l'uso di azitromicina (15 mg/kg/*die* per *os* il primo giorno, a seguire 7.5 mg/kg/*die* per 4 giorni) per la sua attività antinfiammatoria ed antivirale, dimostrata *in vitro* contro Zika ed Ebola (16). Ad oggi, si segnala come la prescrizione di antibiotici in corso di COVID-19 sia significativamente superiore rispetto alla prevalenza di co-infezione batterica stimata (38.5% *vs* 6.1-8%) (20).

Terapia immunomodulante

La terapia immunomodulante riveste un ruolo fondamentale nel mitigare la "tempesta citochinica" in corso di ARDS e MIS-C. La terapia corticosteroidica con desametasone per *os* (0.2-0.4 mg/kg/*die*, max 6 mg/*die*) o metilprednisolone EV (1-2 mg/kg/*die* max 80 mg/*die* o 30 mg/kg/*die* in bolo) può essere considerata in pazienti pediatrici COVID-19 che necessitano di importante supporto respiratorio o che presentano un peggioramento della funzionalità polmonare a 7 giorni dall'esordio. Non è invece indicata nei casi che traggono beneficio dalla sola ossigenoterapia a basso flusso (15,16).

Un altro approccio si basa sull'utilizzo di farmaci diretti contro le principali citochine pro-infiammatorie come anakinra, antagonista umano del recettore di IL-1. È stata dimostrata una riduzione della mortalità e del ricorso a ventilazione invasiva in pazienti adulti con ARDS moderata/severa trattati precocemente. L'estrapolazione di questi dati, in associazione ad alcuni *case report* pediatrici, può giustificare l'utilizzo nel bambino in presenza di severo coinvolgimento polmonare (16, 21).

In corso di MIS-C, la terapia di prima linea prevede l'uso di immunoglobuline EV (IgEV, 2 g/kg), eventualmente ripetibili, con possibile aggiunta di metilprednisolone se refrattarietà ad IgEV. In caso di fallimento della terapia di prima linea, può essere considerata la somministrazione di anakinra alla dose di 8-10 mg/kg in 2-4 somministrazioni/*die* EV o sottocute (16, 21).

Supporto respiratorio

Come per l'insufficienza respiratoria sostenuta da altri agenti eziologici (22), nei bambini affetti da COVID-19 che presentano un inadeguato scambio gassoso con ipossiemia ($SpO_2 < 92\%$) e normo-ipocapnia, l'ossigenoterapia a basso flusso somministrata mediante nasocannule, maschera facciale con o senza *reservoir* o maschera Venturi (quest'ultima in grado di erogare una precisa FiO_2), rappresenta la prima opzione terapeutica. In caso di persistenza di ipossiemia e *distress* respiratorio, l'ossigenoterapia può essere erogata ad alto flusso mediante *High-Flow Nasal Cannula* (HFNC), sistema che permette di migliorare lo scambio di gas a livello alveolare, a parità di FiO_2 erogata, e di ridurre il lavoro respiratorio. Nei casi più gravi, con compromissione degli scambi gassosi, è mandatorio ricorrere ad un supporto respiratorio attraverso l'introduzione di una ventilazione non invasiva (NIV), che favorisca il reclutamento alveolare. La CPAP è il presidio di scelta nei casi di grave insufficienza respiratoria ipossiémica normocapnica e può essere erogata preferenzialmente attraverso maschera nasale o casco. A differenza di HFNO che sembrerebbe erogare una pressione di fine espirazione (PEEP) inferiore ($< 3 \text{ cmH}_2\text{O}$), incostante e non misurabile, la modalità CPAP fornisce una PEEP costante, continua e regolabile. Tuttavia, in caso di esaurimento respiratorio con aumento della CO_2 , diventa necessario associare alla PEEP un supporto pressorio inspiratorio (NIV *bi-level*), in grado di scaricare la fatica dei muscoli respiratori, favorendo l'eliminazione della CO_2 ed evitando il ricorso a metodiche invasive. In caso di ricorso alla modalità *bi-level*, è prudente iniziare con bassi valori di pressione inspiratoria (IPAP 8-12 cmH_2O) ed espiratoria (EPAP 4-6 cmH_2O) per minimizzare il rischio di barotrauma, specie nel bambino più piccolo, ed incrementare gradualmente i parametri sulla base della clinica, dei dati di saturazione ($SpO_2 \text{ target} \geq 92\%$) e di pCO_2 . In presenza di insufficienza respiratoria grave associata a PARDS ($PaO_2/FiO_2 < 300$) non responsiva alla NIV, la ventilazione invasiva si rende mandatoria (15, 3). All'inizio della pandemia da COVID-19 l'ossigenoterapia ad alto flusso (HFNO) e la ventilazione non invasiva (CPAP, NIV-*bi-level*) non sono state raccomandate per le scarse evidenze ed il rischio connesso alla dispersione ambientale del virus. Successivamente, il supporto ventilatorio è stato riconsiderato per i casi di grave *distress* respiratorio, con l'adozione di alcune precauzioni, quali l'utilizzo di un doppio circuito (inspiratorio ed espiratorio) e di appositi filtri antibatterici/virali nel circuito espiratorio (15). Nel paziente critico con ipossiemia refrattaria ($SpO_2 < 90\%$, $FiO_2 > 60\%$) ed ipercapnia non responsiva alla ventilazione, sono stati descritti nell'ambito di *case report* (3) i seguenti interventi: pronazione, ossido nitrico inalatorio e manovre di reclutamento con cicli di PEEP per ridurre il *mismatch* ventilazione/perfusione. Infine, nel paziente in acidosi respiratoria con $PaO_2/FiO_2 < 50$ per 3 ore oppure pari a 50-80 per 6 ore, l'ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*) veno-venosa è un'estrema *chance* terapeutica (15).

Immunizzazione passiva: plasma iperimmune

Questo approccio, già utilizzato per SARS-CoV-1 ed Ebola, sembra dare buoni risultati nei casi più severi. È stato sperimentato in 4 *case report* di PARDS e sono in corso *trial* clinici internazionali per provarne l'efficacia (16, 19).

Profilassi del tromboembolismo venoso

La profilassi anticoagulante (enoxaparina 100-200 U/kg/die SC) deve essere considerata in caso di severe condizioni cliniche, soprattutto in epoca neonatale ed adolescenziale, a causa dell'aumentata incidenza di complicanze trombotiche (16).

PREVENZIONE

La vaccinazione rappresenta una valida opportunità per contrastare COVID-19, conferendo una protezione diretta ed indiretta tramite l'immunità di gregge. Sebbene nel bambino la malattia si manifesti prevalentemente con sintomi lievi, il beneficio della vaccinazione risiede nella protezione dei soggetti con comorbidità e nella riduzione dei casi severi. Inoltre, il vaccino

potrebbe ridurre la trasmissione virale e prevenire così lo sviluppo di malattia nell'adulto. In tutto il mondo, sono in corso diversi studi per lo sviluppo di un vaccino capace di creare immunità efficace e duratura contro SARS-CoV-2. Diversi approcci sono stati ad oggi utilizzati per sperimentare *in vitro* ed *in vivo* alcuni vaccini: vaccini a virus inattivati ed a subunità, vaccini basati su vettori virali e vaccini a RNA e DNA. I vaccini al momento disponibili sono stati autorizzati solo per la popolazione adulta, tuttavia, sono in corso diversi *trial* clinici riguardanti la popolazione pediatrica (23).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 May;39(5):355-368.
- (2) Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020 Apr 16;24(1):154.
- (3) Kache S, Chisti MJ, Gumbo F, et al. COVID-19 PICU guidelines: for high- and limited-resource settings. *Pediatr Res*. 2020 Nov;88(5):705-716.
- (4) Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*. 2020 Jun 16;323(23):2427-2429.
- (5) Yao Y, Wang H, Liu Z. Expression of ACE2 in airways: Implication for COVID-19 risk and disease management in patients with chronic inflammatory respiratory diseases. *Clin Exp Allergy*. 2020 Dec;50(12):1313-1324.
- (6) Frenkel LD, Gomez F, Bellanti JA. COVID-19 in children: Pathogenesis and current status. *Allergy Asthma Proc*. 2021 Jan 3;42(1):8-15.
- (7) Costagliola G, Spada E, Consolini R. Age-related differences in the immune response could contribute to determine the spectrum of severity of COVID-19. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Feb 10. Epub ahead of print.
- (8) 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*. 2020 Jul;146(1):203-206.e3.
- (9) Moeller A, Thanikkel L, Duijts L, et al. COVID-19 in children with underlying chronic respiratory diseases: survey results from 174 centres. *ERJ Open Res*. 2020 Oct 26;6(4):00409-2020.
- (10) Swann OV, Holden KA, Turtle L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*. 2020 Aug 27;370:m3249.
- (11) Castro-Rodriguez JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Sep;55(9):2412-2418.
- (12) Fainardi V, Longo F, Chetta A, et al. Sars-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis. An overview. *Acta Biomed*. 2020 Sep 7;91(3):e2020035.
- (13) Singh T, Heston SM, Langel SN, et al. Lessons From COVID-19 in Children: Key Hypotheses to Guide Preventative and Therapeutic Strategies. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 5;71(8):2006-2013.
- (14) Parri N, Lenge M, Cantoni B, et al. COVID-19 in 17 Italian Pediatric Emergency Departments. *Pediatrics*. 2020 Dec;146(6):e20201235.
- (15) Carlotti APCP, de Carvalho WB, Johnston C, et al. Update on the diagnosis and management of COVID-19 in pediatric patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020 Nov 30;75:e2353.
- (16) Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, et al. Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Ital J Pediatr*. 2020 Sep 24;46(1):139.
- (17) Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021 Feb 13;10(1):34-48.

- (18) Shen KL, Yang YH, Jiang RM, et al. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr.* 2020 Jun;16(3):232-239.
- (19) Adeyinka A, Bailey K, Pierre L, et al. COVID 19 infection: Pediatric perspectives. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2021 Jan 29;2(1):e12375.
- (20) Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan 5:S1198-743X(20)30778-3. Epub ahead of print.
- (21) Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndromes in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Dec 5. Epub ahead of print.
- (22) Franklin D, Fraser JF, Schibler A. Respiratory support for infants with bronchiolitis, a narrative review of the literature. *Paediatr Respir Rev.* 2019 Apr;30:16-24.
- (23) Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020 Dec 24;170:1-25. Epub ahead of print.

Asma In Pediatria: una Guida *Pocket* Basata sulla strategia globale per la gestione e la prevenzione dell'asma secondo il report GINA 2020

Asthma In Children: a Pocket Guide

Based on GINA 2020 report on Global Strategy for Asthma Management and Prevention

Francesca Santamaria¹, Giuliana Ponte¹, Melissa Borrelli¹ e Pierluigi Paggiaro²

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli

² Comitato Esecutivo GINA Internazionale e GINA Italia

Corrispondenza: Francesca Santamaria **e-mail:** santamar@unina.it

Riassunto: L'asma bronchiale è una malattia respiratoria cronica, ad elevata prevalenza in età pediatrica, caratterizzata da infiammazione delle vie aeree e ostruzione reversibile al flusso espiratorio. La Global Initiative for Asthma (GINA) si pone come obiettivo primario quello di aumentare la consapevolezza dell'asma tra gli operatori sanitari, le autorità sanitarie e la comunità aggiornando annualmente le strategie di diagnosi, gestione e prevenzione della patologia. Questa Guida *Pocket* si propone di riassumere le principali novità contenute nell'aggiornamento GINA 2020 sull'asma pediatrico realizzato da GINA Italia.

Parole chiave: asma, GINA, pediatria, pocket, guida.

Summary: Asthma is a chronic respiratory disease, with a high prevalence in children, characterized by airways inflammation and reversible airflow obstruction. The Global Initiative for Asthma (GINA) has the primary objective to raise awareness of asthma among health professionals, health authorities and the community annually updating the diagnosis, management and prevention strategies of the disease. This Pocket Guide aims to summarize the main innovations contained in the GINA 2020 update on pediatric asthma released by GINA Italia.

Keywords: asthma, GINA, pediatrics, pocket, guide.

INTRODUZIONE

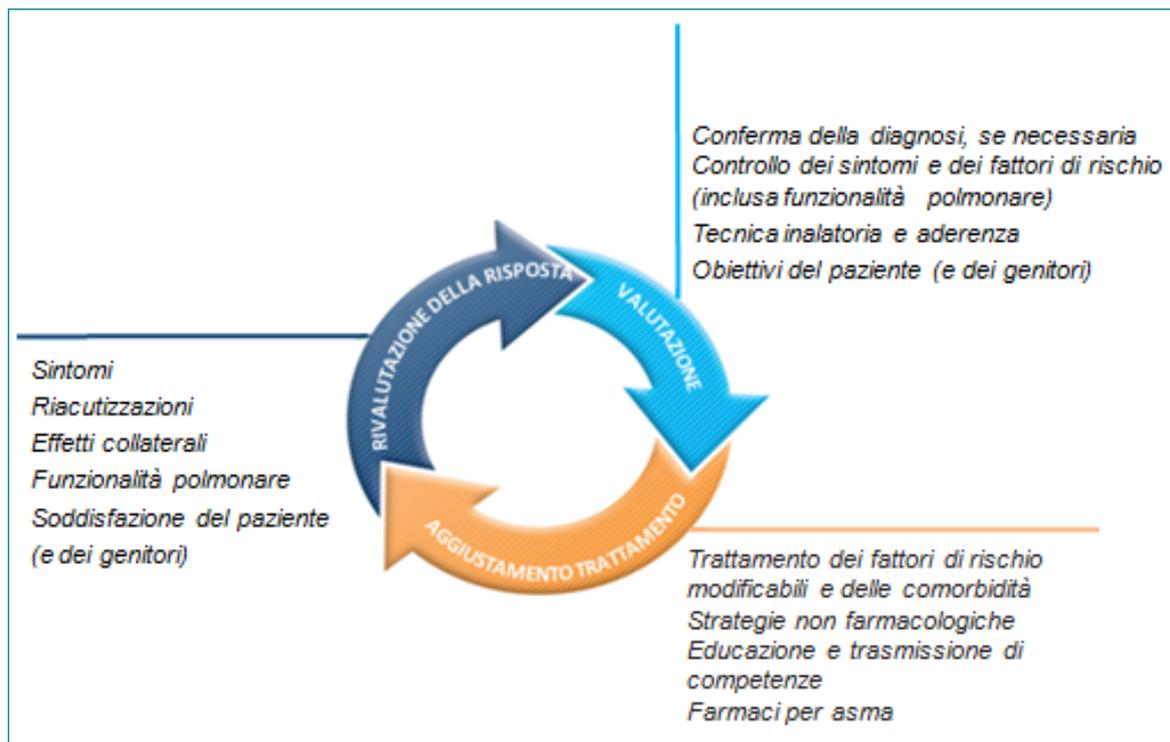
La Global Initiative for Asthma (GINA) è stata istituita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dal National HeartLung and Blood Institute statunitense nel 1993, allo scopo di aumentare la consapevolezza dell'asma tra gli operatori sanitari e la comunità scientifica, realizzando il trasferimento delle evidenze scientifiche della letteratura in raccomandazioni pratiche (1). Fine ultimo è migliorare la prevenzione e la gestione della malattia. Il *report* GINA internazionale viene aggiornato annualmente, e per adattare le evidenze scientifiche alle realtà sanitarie e socio-economiche dei vari paesi esso è disponibile anche nelle versioni tradotte dai diversi comitati nazionali.

L'iniziativa GINA Italia ha riunito da vari anni un gruppo di esperti con l'obiettivo di rielaborare il documento internazionale adattandolo alle specificità del nostro paese e suggerendo eventuali modifiche al testo originale (2). GINA Italia produce ogni anno un *set* di diapositive, trasformate poi in documento, che contengono le novità e gli adeguati approfondimenti del documento internazionale.

Le più importanti novità del *report* GINA 2020 per la fascia pediatrica riguardano la disponibilità di più farmaci biologici per l'asma grave del bambino in età scolare e dell'adolescente, ed inoltre la raccomandazione di non trattare più, per ragioni di sicurezza, l'adolescente ed il bambino in età scolare con asma lieve con soli beta-2agonisti a breve durata d'azione (SABA). Vi è forte evidenza che la terapia solo con SABA, pur fornendo sollievo temporaneo, non protegga dalle crisi gravi, anzi che il suo uso regolare o frequente aumenti il rischio di riacutizzazioni e di scarso controllo dei sintomi. Pertanto, GINA 2020 raccomanda che già nell'asma lieve (*Step* 1 e 2) i corticosteroidi per via inalatoria (CSI) a basse dosi vengano adoperati come

terapia giornaliera di mantenimento oppure al bisogno ogni volta che si adopera SABA. Questa Guida *Pocket Asma in Pediatria* sintetizza i contenuti nell'aggiornamento GINA 2020 sull'asma pediatrico realizzato da GINA Italia. Essa ha l'obiettivo di agevolare il pediatra italiano nella gestione dell'asma nelle varie fasce dell'età evolutiva, da quella prescolare a quella scolare ed infine agli adolescenti, sia nel *setting* ambulatoriale che in quello ospedaliero e di Pronto Soccorso. In quanto documento sintetico, essa non contiene tutte le informazioni necessarie per la gestione dell'asma, e pertanto va integrata dalla lettura del *report* GINA completo.

L'asma bronchiale, il più comune disordine cronico dall'infanzia all'adolescenza, è una malattia caratterizzata da infiammazione e rimodellamento delle vie aeree. Il quadro clinico, eterogeneo, è associato a respiro sibilante, dispnea, sensazione di costrizione toracica e/o tosse modificabili nel tempo e in intensità, insieme a una variabile limitazione al flusso espiratorio. Gli obiettivi a lungo termine nella gestione dell'asma sono controllare i sintomi e ridurre i fattori di rischio per limitare l'impatto che la malattia ha sul paziente e sulla sua famiglia, prevenire le riacutizzazioni e il rimodellamento delle vie aeree, nonché ridurre la mortalità malattia-correlata e gli effetti collaterali della terapia (3). Una gestione efficace dell'asma necessita inoltre di una valutazione anche dei fattori di rischio e delle comorbidità che possono influenzare negativamente la prognosi. È dunque necessario che la gestione del bambino e dell'adolescente asmatico venga adattata in un ciclo continuo di valutazione, aggiustamento della terapia e rivalutazione della risposta ai farmaci in termini sia di controllo dei sintomi che di rischio futuro (**Box 1**).



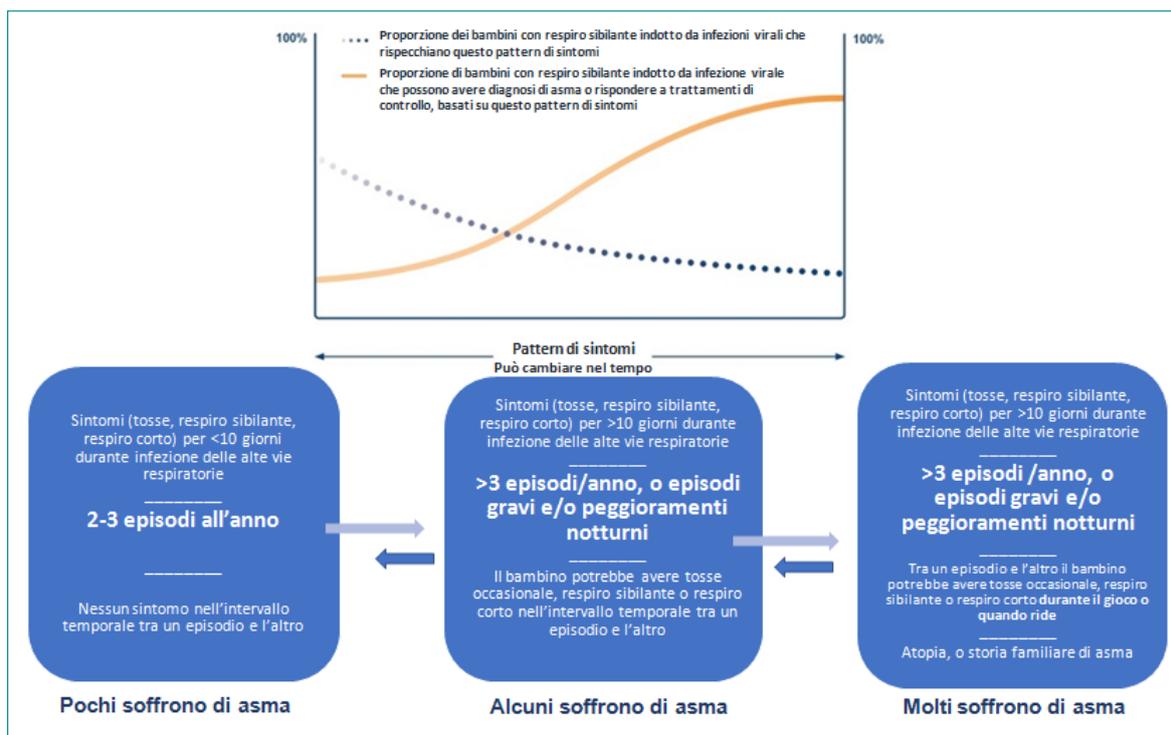
Box 1: Ciclo della gestione dell'asma per la prevenzione delle crisi e il controllo dei sintomi.

Fondamentale è la collaborazione tra il paziente (o genitori/*tutor*) e il medico curante. Il trattamento dell'asma deve essere sempre condiviso con il paziente e/o la sua famiglia e personalizzato, classificando i farmaci in *farmaci di controllo preferiti* ("preferred controller") e *farmaci di emergenza preferiti* ("preferred reliever") per ciascuno step di gravità e a seconda delle esigenze individuali.

Nel *report* GINA 2020 la gestione dell'asma pediatrico è suddivisa in base alle varie età dei soggetti: bambini fino ai 5 anni, bambini dai 6 agli 11 anni, e adolescenti dai 12 anni in poi (1).

BAMBINI IN ETÀ PRESCOLARE (≤ 5 ANNI)

Le probabilità che i bambini di età ≤ 5 anni con respiro sibilante abbiano asma o rispondano al trattamento per asma sono schematizzate nel **Box 2** (4).



Box 2: Probabilità di diagnosi d'asma o risposta al trattamento per asma nei bambini di età ≤ 5 anni.

In età prescolare diverse caratteristiche cliniche suggeriscono l'asma (**Box 3**).

Caratteristiche che suggeriscono asma	
Tosse	Ricorrente o persistente, non produttiva, può peggiorare di notte, essere associata a respiro sibilante o dispnea Può essere scatenata da sforzo, pianto, riso o fumo passivo, specialmente in assenza di apparente infezione respiratoria
Respiro sibilante	Ricorrente, può comparire di notte o essere scatenato da raffreddore virale, sforzo, pianto, riso, fumo passivo o inquinanti ambientali (indoor, outdoor)
Difficoltà di respiro o respiro corto o pesante	Compare in associazione con raffreddore virale, sforzo, pianto, riso
Ridotta attività fisica	Il bambino non corre, gioca o ride con la stessa intensità dei coetanei; si stanca prima durante le passeggiate (vuole essere preso in braccio)
Anamnesi	Altre malattie allergiche (dermatite atopica, rinite allergica, allergie alimentari) Asma nei parenti di 1° grado (genitori, fratelli)
Trial terapeutici con basse dosi di corticosteroidi inalatori (CSI) e β₂-agonisti a breve durata di azione (SABA) al bisogno	Miglioramento clinico durante 2-3 mesi di trattamento e peggioramento alla sospensione

Box 3: Caratteristiche che suggeriscono l'asma in età prescolare.

La diagnosi differenziale è d'obbligo in età prescolare, perché segni e sintomi clinici sono possibili anche in altri disordini respiratori (**Box 4**).

Condizioni	Caratteristiche tipiche
Infezioni virali ricorrenti delle vie aeree	Soprattutto tosse, congestione nasale e rinorrea per <10 giorni; assenza di sintomi tra le infezioni
Reflusso gastroesofageo	Tosse durante i pasti; infezioni polmonari ricorrenti; facile vomito soprattutto dopo pasti abbondanti; scarsa risposta ai farmaci antiasmatici
Aspirazione di corpo estraneo	Tosse improvvisa grave e/o stridore durante i pasti o il gioco; infezioni polmonari ricorrenti associate a tosse; segni polmonari focali all'imaging polmonare
Tracheomalacia o broncomalacia	Respiro rumoroso quando piange o mangia, o durante le infezioni delle vie aeree superiori, o sotto sforzo; tosse secca; retrazioni in inspirazione o espirazione; sintomi spesso presenti fin dalla nascita; scarsa risposta ai farmaci antiasmatici
Tubercolosi	Respiro rumoroso e tosse persistenti; febbre che non risponde agli antibiotici comuni; linfadenomegalia; scarsa risposta a broncodilatatori o CSI; contatto con persone affette da tubercolosi
Cardiopatie congenite	Soffii cardiaci; cianosi durante il pasto; ritardo di crescita; tachicardia; tachipnea, epatomegalia; scarsa risposta ai farmaci antiasmatici
Fibrosi cistica	Tosse subito dopo la nascita; infezioni polmonari ricorrenti; ritardo di crescita (malassorbimento); feci voluminose, poco formate e grasse
Discinesia ciliare primaria	Tosse e infezioni polmonari ricorrenti; <u>distress respiratorio neonatale</u> ; otiti croniche e secrezioni nasali persistenti dalla nascita; scarsa risposta ai farmaci antiasmatici; <u>situs inversus</u> (50% dei casi)
Anomalie vascolari	Respiro rumoroso spesso persistente; scarsa risposta ai farmaci antiasmatici
Displasia broncopolmonare	Nascita prematura; peso alla nascita molto basso; necessità di ventilazione meccanica prolungata o di O ₂ terapia supplementare; difficoltà respiratoria presente dalla nascita
Immunodeficienza	Febbre e infezioni ricorrenti (incluse quelle non respiratorie); ritardo di crescita

Box 4: Diagnosi differenziale di asma nei bambini di età ≤ 5 anni.

Valutare il controllo dell'asma significa effettuare la misura in cui gli effetti dell'asma possono essere rilevati nel bambino, o sono stati ridotti o rimossi dal trattamento (**Box 5**).

A. Controllo dei sintomi di asma		Buono	Parziale	Assente
Nelle ultime 4 settimane				
• I sintomi di asma appaiono più di una volta/settimana e durano più di alcuni minuti?	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Nessuno	1-2 di questi	3-4 di questi
• Esiste limitazione di attività dovuta all'asma? (correre, giocare meno rispetto agli altri bambini, stancarsi prima mentre gioca)	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
• I farmaci al bisogno sono stati necessari più di una volta/settimana?	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
• Ci sono stati episodi notturni di tosse o di risvegli a causa dell'asma?	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
B. Rischio futuro di prognosi sfavorevole dell'asma				
Valutare i fattori di rischio per:				
<ul style="list-style-type: none"> • Riacutizzazione asmatica entro pochi mesi • Limitazione fissa al flusso aereo • Effetti avversi da farmaci 				

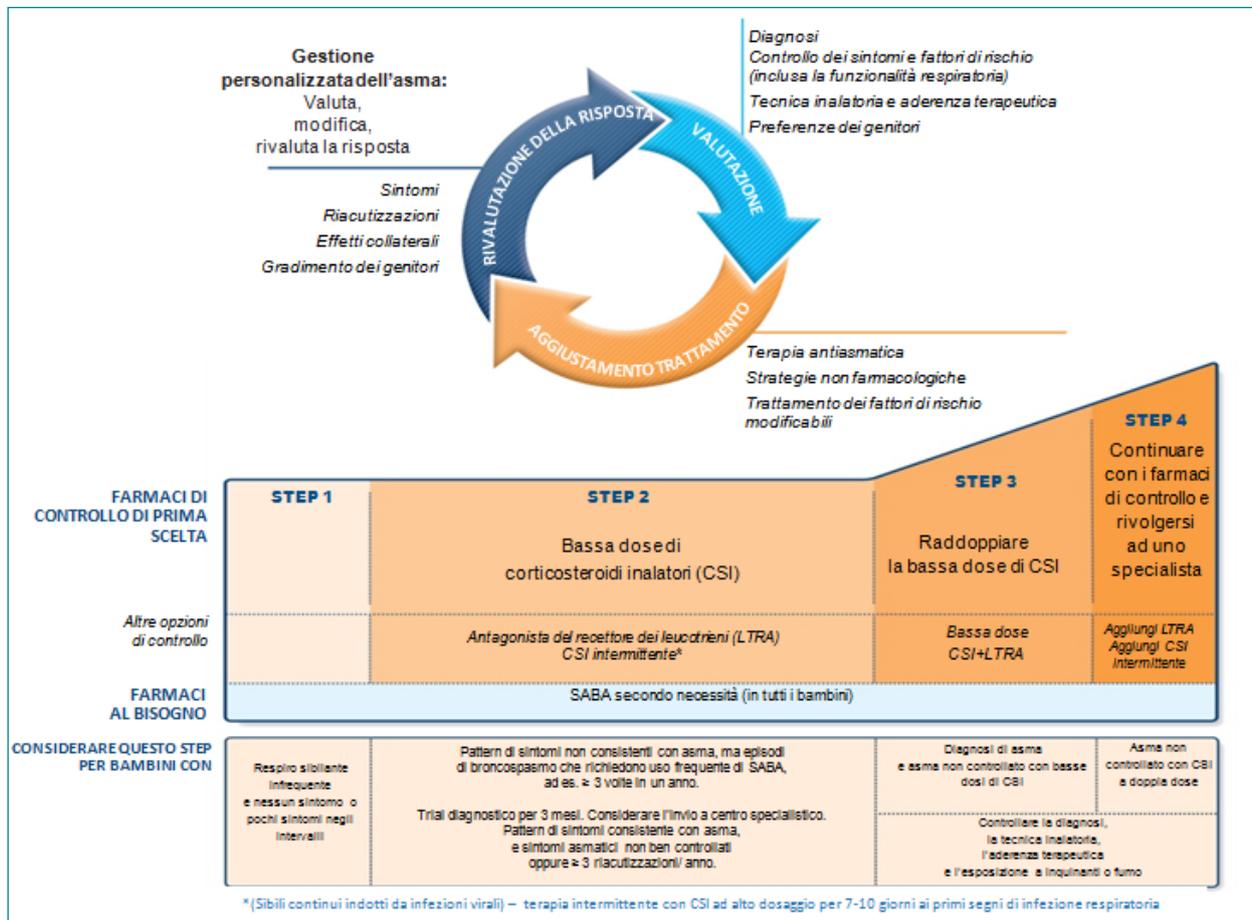
Box 5: Valutazione del controllo dell'asma in età ≤ 5 anni.

Lo scarso controllo dei sintomi peggiora la prognosi. Vari fattori aumentano il rischio di crisi, contribuiscono alla perdita funzionale o aumentano gli effetti avversi dei farmaci (**Box 6**).

Fattori di rischio per riacutizzazioni nei mesi successivi
<ul style="list-style-type: none"> Sintomi di asma non controllato Una o più riacutizzazioni gravi nell'ultimo anno Inizio del periodo tipico della " fase acuta " (soprattutto in autunno/inverno) Esposizione a: fumo di tabacco; inquinanti ambientali; allergeni indoor (per esempio acari della polvere, scarafaggi, animali domestici, muffa), soprattutto in associazione a infezioni virali Gravi problemi psicologici o socio-economici dei bambini e/o dei familiari Scarsa aderenza terapeutica, o tecnica inalatoria errata Inquinamento ambientale esterno (NO₂ e particolato)
Fattori di rischio per limitazione fissa al flusso aereo
<ul style="list-style-type: none"> Asma severo con diverse ospedalizzazioni Storia di bronchiolite
Fattori di rischio per effetti avversi da farmaci
<ul style="list-style-type: none"> Sistemiche: frequenti cicli di trattamento con steroidi orali; CSI ad alte dosi o potenti Locali: CSI a dosi moderate/alte o potenti; impiego non corretto dell'inalatore; mancata protezione della pelle o degli occhi durante l'utilizzo di CSI con aerosol o distanziatore con maschera facciale

Box 6: Fattori di rischio per asma a prognosi peggiore ≤ 5 anni.

Gli obiettivi di chi cura l'asma in età prescolare sono controllare i sintomi e ridurre i rischi di crisi. Il trattamento va regolato continuamente per valutare, adattare la somministrazione dei farmaci e rivalutarne la risposta secondo una strategia personalizzata che tiene conto anche delle preferenze dei genitori, della tecnica inalatoria e dell'aderenza alla terapia (**Box 7**).



Box 7: Algoritmo di trattamento nei bambini di età ≤ 5 anni.

Nel *report* GINA 2020 emergono poche novità di terapia in età prescolare. Gli episodi di respiro sibilante dovrebbero essere sempre trattati inizialmente con SABA. Nello *step 2*, il trattamento regolare con basse dosi giornaliere di CSI è raccomandato come trattamento iniziale a lungo termine di prima scelta e va continuato per almeno 3 mesi per raggiungere il controllo dei sintomi. In età prescolare non è raccomandata l'associazione CSI-LABA per la scarsità di dati di efficacia e sicurezza. In Italia, al momento, solo l'associazione contenente budesonide-formoterolo è prescrivibile al di sopra dei 6 anni, mentre l'associazione fluticasone-salmeterolo è prescrivibile dai 4 anni in poi.

Le basse dosi di CSI sono efficaci nella maggioranza dei bambini trattati, e dosi elevate sono necessarie solo in una minoranza di casi. In una tabella (non di equivalenza) sono riportate le basse dosi dei CSI più usati in Italia (**Box 8**). Si segnala che in Italia per il beclometasone fiale (nebulizzazione), la dose indicata su scheda tecnica fino a 11 anni di età è 400-800 mcg due volte al giorno, mentre per il fluticasone propionato fiale (nebulizzazione) la dose indicata su scheda tecnica in età ≥ 4 anni è 250 mcg due volte al giorno.

Steroidi per via inalatoria	Dose bassa giornaliera (mcg)
Beclometasone (spray, particelle standard, HFA)	100
Budesonide (nebulizzazione)	500 (età ≥ 1 anno)
Fluticasone propionato (spray, particelle standard, HFA)	50 (età ≥ 4 anni)
Fluticasone furoato (spray)	Non sufficientemente studiato ≤ 5 anni
Mometasone furoato/Ciclesonide	Non sufficientemente studiati ≤ 5 anni

Box 8: Basse dosi giornaliere di CSI in età prescolare.

In relazione all'età del bambino, viene suggerita la scelta del *device* più appropriato per la terapia inalatoria (**Box 9**).

Età	PRIMA SCELTA	OPZIONE ALTERNATIVA
0–3 anni	Inalatore predosato pressurizzato più distanziatore con maschera facciale	Nebulizzatore con maschera facciale
4–5 anni	Inalatore predosato pressurizzato più distanziatore con boccaglio	Inalatore predosato pressurizzato più distanziatore con maschera facciale o nebulizzatore con boccaglio o con maschera facciale

Box 9: Scelta di *device* per la terapia inalatoria per età ≤ 5 anni.

I criteri di valutazione della gravità delle crisi sono sintetizzati nel **Box 10**.

Sintomi	Lievi	Severi*
Alterazione dello stato di coscienza	No	Agitato, confuso o sonnolento
Saturazione in ossigeno all'arrivo (SaO ₂)**	>95%	<92%
Linguaggio†	Frase	Parole
Frequenza cardiaca	<100 battiti/min	>180 battiti/min (0–3 anni) >150 battiti/min (4–5 anni)
Frequenza respiratoria	≤40/min	>40/min
Cianosi centrale	Assente	Può essere presente
Intensità del sibilo	Variabile	Il torace può essere silente

*Ognuno di questi indica riacutizzazione grave
 ** SaO₂ prima del trattamento con ossigeno o broncodilatatore
 † Considerare la normale capacità di sviluppo del bambino

Box 10: Valutazione delle crisi di asma in bambini di età ≤ 5 anni.

Il trasferimento in ospedale è consigliato in presenza di alcune condizioni (**Box 11**).

Trasferire immediatamente in ospedale, se presente una QUALSIASI delle seguenti condizioni:
<p>Evidenza di riacutizzazione grave alla valutazione iniziale o successiva con:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Impossibilità a bere o parlare ▪ Cianosi ▪ Frequenza respiratoria >40/minuto ▪ Saturazione in ossigeno < 92% (aria ambiente) ▪ Torace silente all'auscultazione
<p>Mancata risposta al trattamento iniziale con broncodilatatore</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mancata risposta a 6 puffs di SABA (2 puffs, ripetuti 3 volte) per oltre 1-2 ore ▪ Tachipnea persistente* nonostante 3 somministrazioni di SABA, anche se il bambino mostra altri segni clinici di miglioramento
<p>Impossibile gestione domiciliare</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ambiente sociale che non permette trattamento acuto ▪ Genitori non in grado di seguire il bambino a casa

* Frequenza respiratoria normale (atti/minuto): 0-2 mesi: < 60; 2-12 mesi: < 50; 1-5 anni: < 40

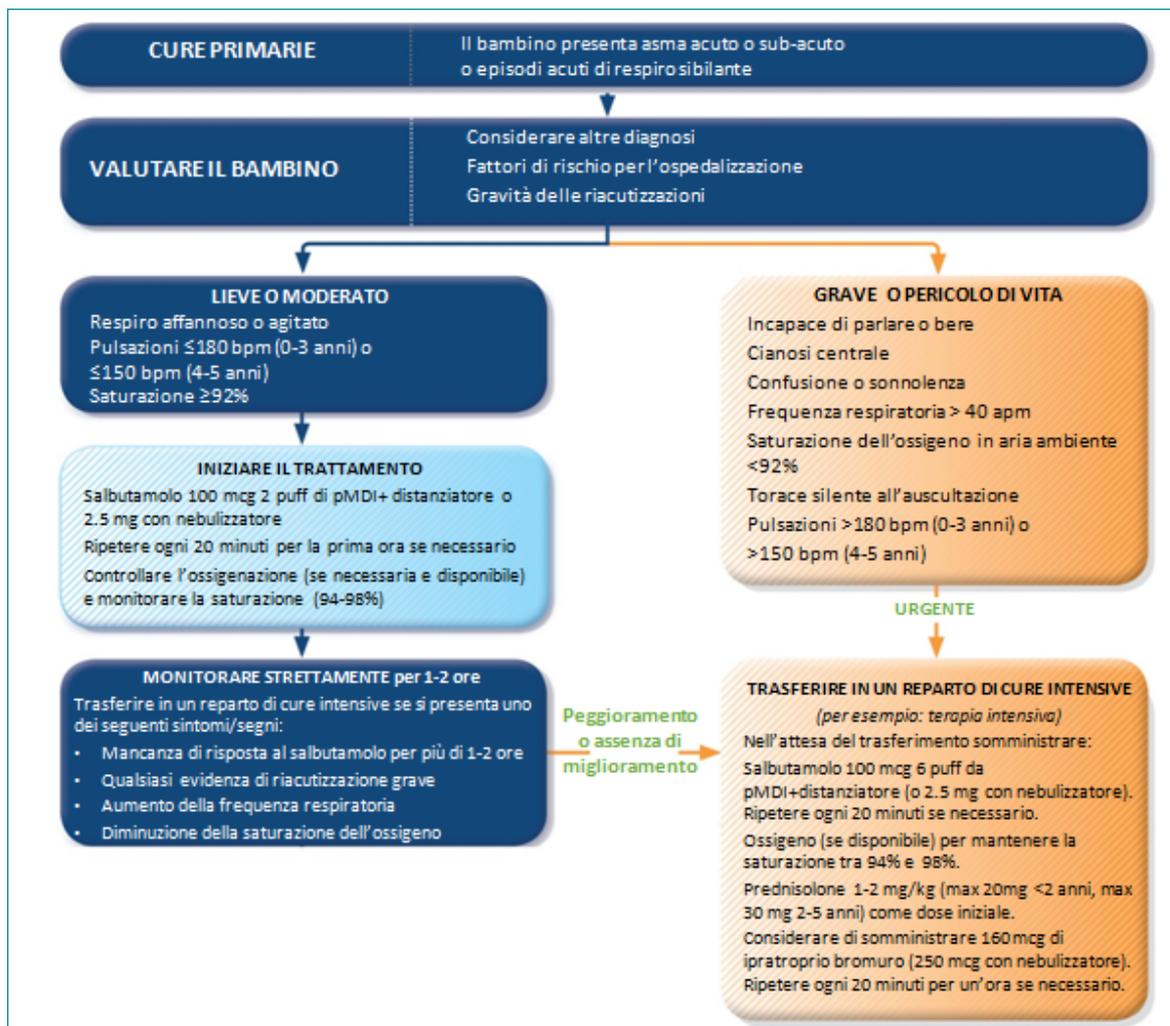
Box 11: Indicazioni per il trasferimento in ospedale di bambini di età ≤ 5 anni.

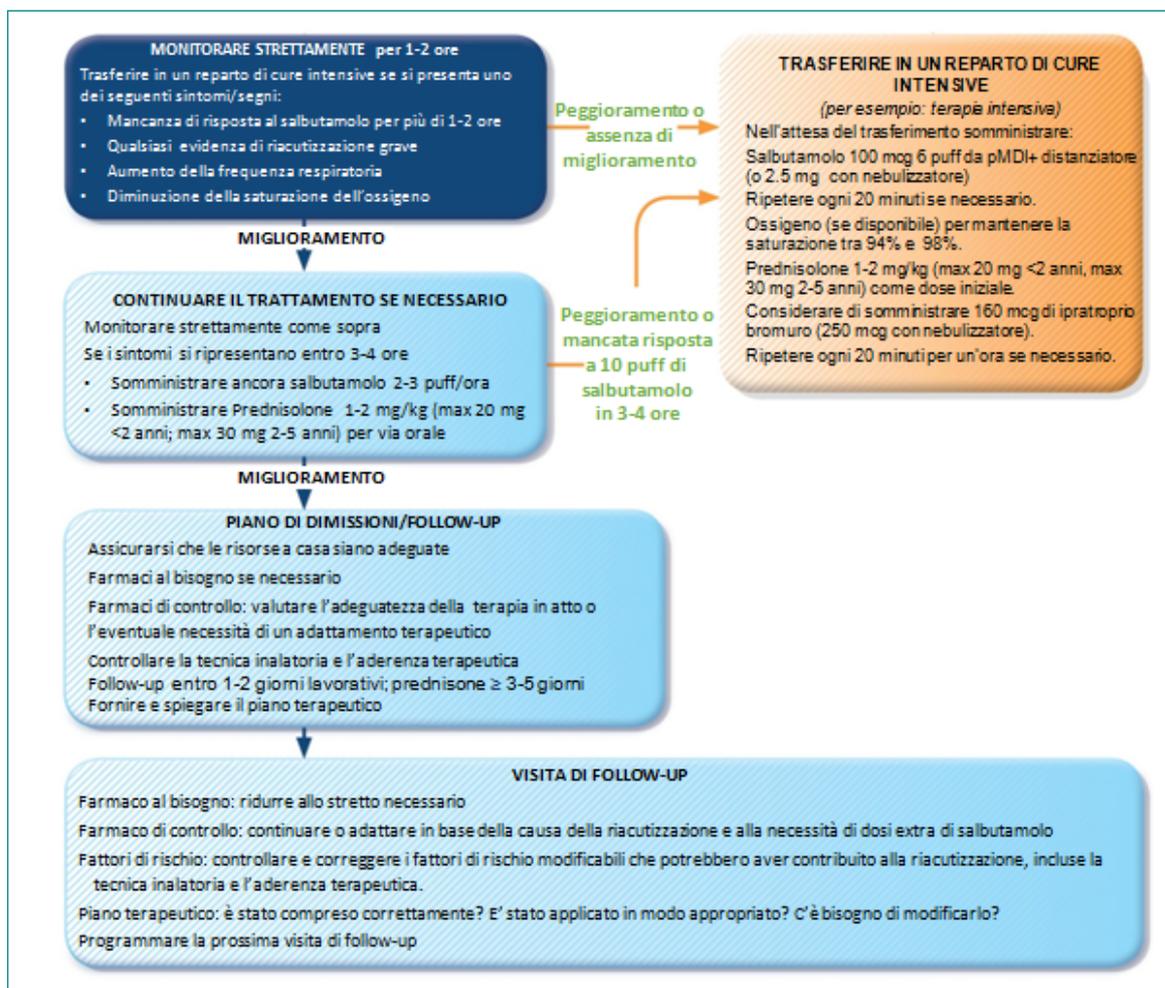
La terapia iniziale della crisi asmatica presuppone il ricorso a presidi e farmaci (**Box 12**).

Terapia	Dosaggio e somministrazione
O ₂ terapia	O ₂ al 24% somministrato con maschera facciale (solitamente 1L/min) per mantenere la saturazione in ossigeno tra 94 e 98%
SABA per via inalatoria	2-6 puffs di salbutamolo con distanziatore, o 2.5 mg con nebulizzatore, ogni 20 min per la prima ora, poi rivalutare la gravità. Se i sintomi persistono o si ripresentano, altri 2-3 puffs/ora. Ricoverare in ospedale se richiesti > 10 puffs in 3-4 ore.
Glucocorticoidi sistemici	Prednisolone soluzione orale (1-2 mg/kg, max 20 mg per età < 2 anni, 30 mg per 2-5 anni) oppure Betametasona compresse solubili (0.1-0.2 mg/kg/die in 1-2 somministrazioni) La via venosa va riservata a bambini gravi, non in grado di assumere farmaci per os (metilprednisolone 1-2 mg/kg/6-8 h, max 40 mg/dose; idrocortisone 5-10 mg/kg/6-8 h).
Opzioni aggiuntive nella prima ora di trattamento	
Ipratropio bromuro	Crisi moderate/gravi, 2 puffs di ipratropio bromuro da 80 mcg (o 250 mcg con nebulizzatore) ogni 20' per un'ora soltanto
Magnesio solfato	Crisi gravi età ≥ 2 anni: sol. isotonica (nebulizzare 150 mg; 3 dosi 1^ ora)

Box 12: Gestione iniziale delle crisi di asma nei bambini di età ≤ 5 anni.

La gestione delle crisi è schematizzata nel **Box 13**.

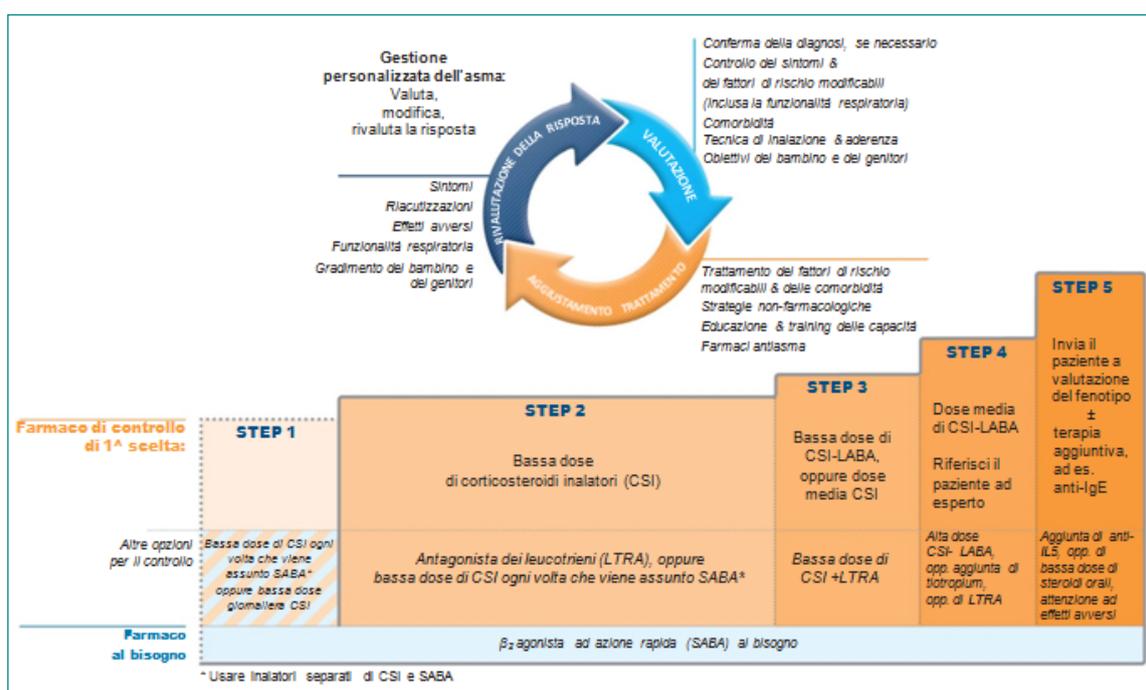




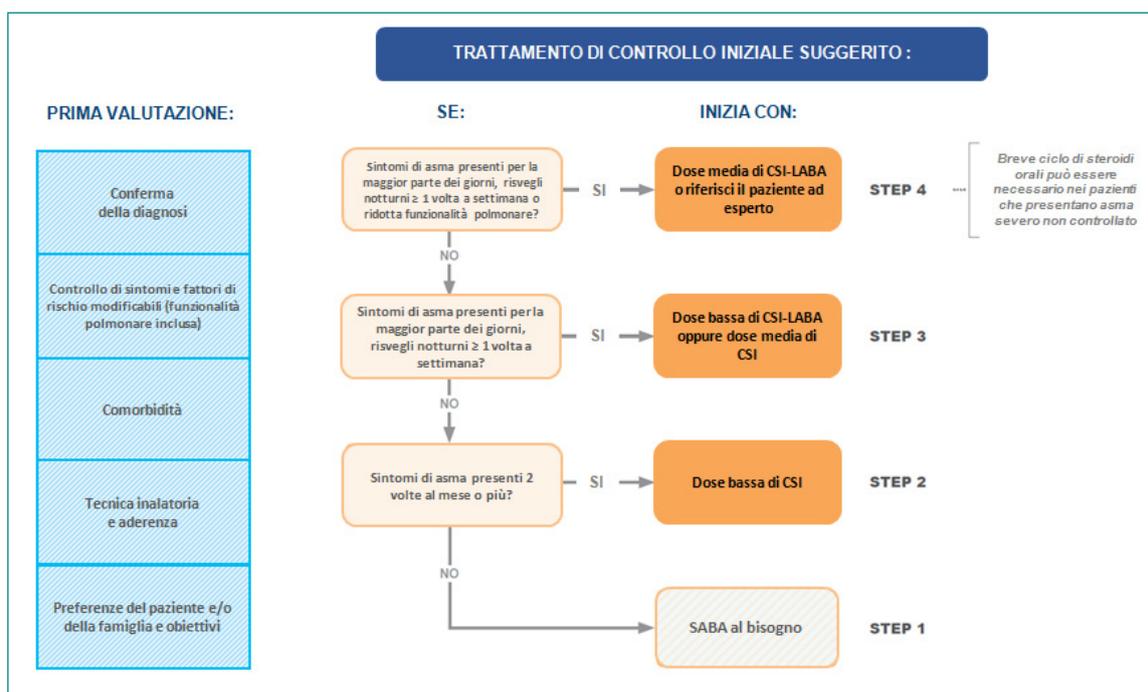
Box 13: Gestione delle crisi nel bambino di età ≤ 5 anni.

BAMBINI IN ETÀ SCOLARE (6-11 ANNI)

L'algoritmo di trattamento del bambino asmatico tra 6 e 11 anni è schematizzato nei **Box 14** e **15**.



Box 14: Algoritmo di trattamento in bambini di età 6-11 anni.



Box 15: Algoritmo di trattamento in bambini di età 6-11 anni.

La strategia al bisogno, per tutti gli step, rimane SABA in monoterapia. In alternativa, viene proposto CSI a bassa dose ogniqualvolta si assume SABA al bisogno (inalatori separati) già nello *step 1*, e CSI giornalieri a bassa dose + SABA al bisogno nello *step 2*.

Gli *step 4* e *5* prevedono per il bambino che non controlla i sintomi l'aggiunta di altri farmaci. Nello *step 5* (asma grave) sono indicati i farmaci biologici, tra cui oltre ad omalizumab, il mepolizumab, anticorpo monoclonale anti-IL-5, approvato in Italia per il trattamento dell'asma eosinofilo refrattario severo e conta eosinofila nel sangue ≥ 150 cellule/mmc (5). Altra opzione di trattamento è l'aggiunta di tiotropium (broncodilatatore anticolinergico per via inalatoria a lunga durata d'azione), in Italia prescrivibile a partire dai 18 anni, e per questo *off-label* al di sotto di questa età.

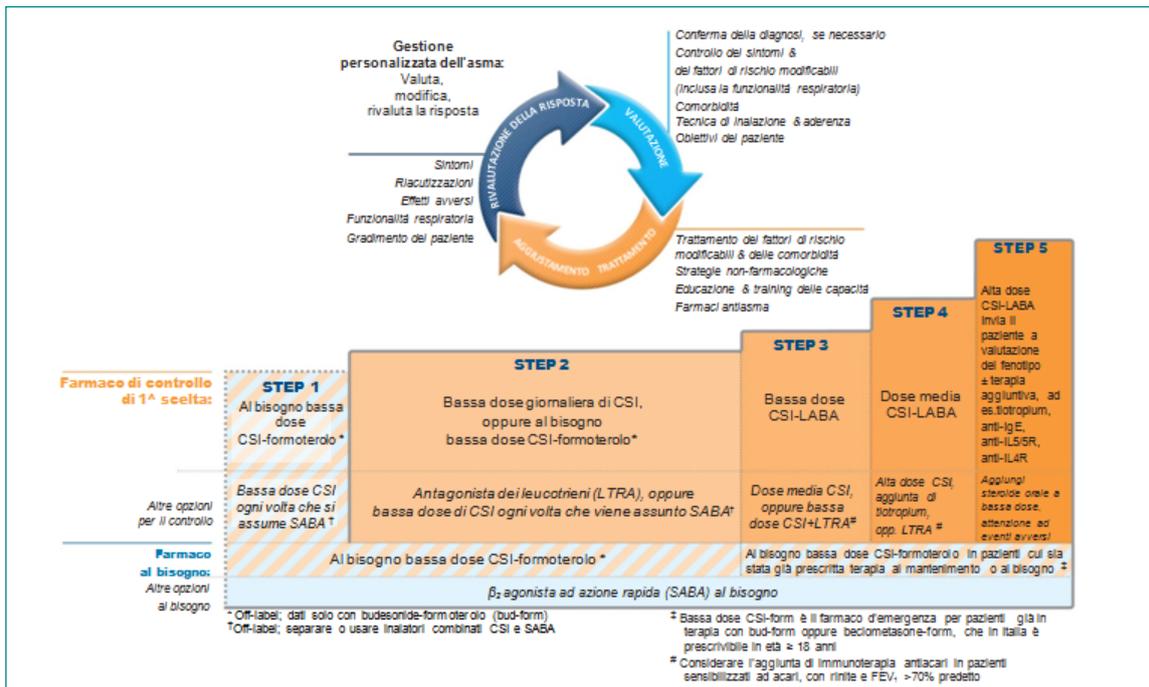
Anche in età scolare le basse dosi di CSI sono efficaci nella maggioranza dei bambini trattati, e dosi elevate sono necessarie solo in una minoranza di casi. In tabella (non di equivalenza) sono riportate le dosi basse, medie ed alte dei CSI più usati in Italia (**Box 16**).

Steroidi inalatori	Bassa dose mcg/die	Media dose mcg/die	Alta dose mcg/die
Beclometasone dipropionato (spray, HFA)	100-200	> 200-400	> 400
Budesonide (polvere)	100-200	> 200-400	> 400
Budesonide (nebulizzazione)	250-500	> 500-1000	> 1000
Fluticasone propionato (spray, HFA)	50-100	> 100-200	> 200
Fluicasone propionato (polvere)	50-100	> 100-200	> 200

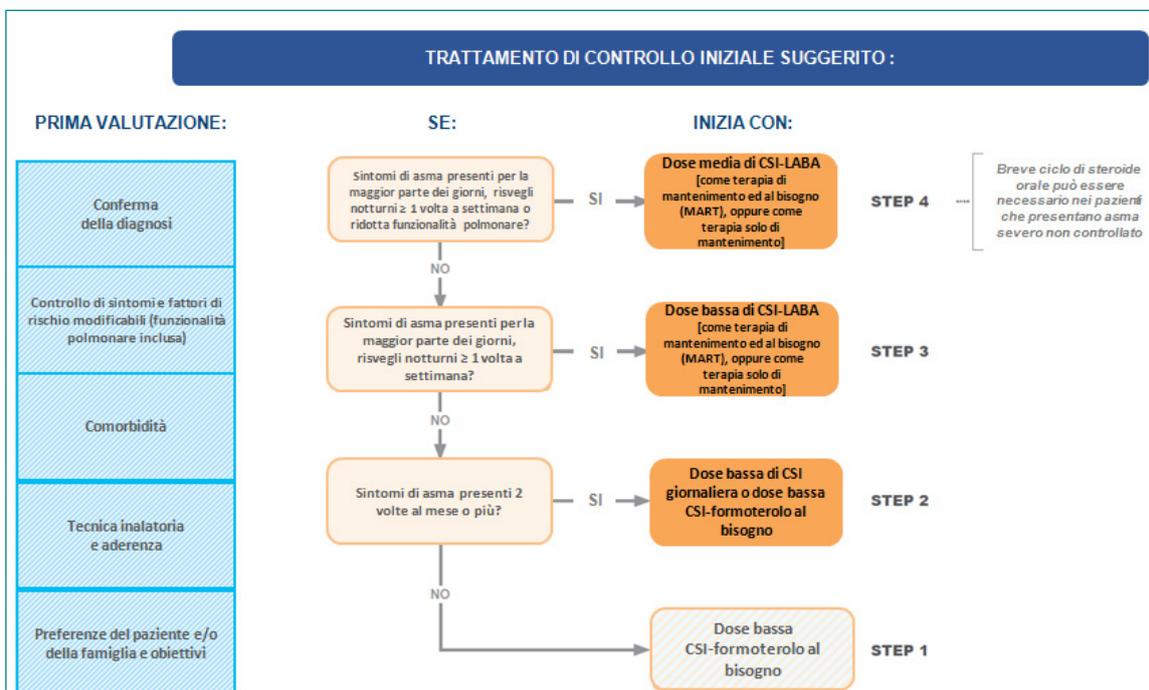
Box 16: Basse, medie e alte dosi giornaliere di CSI in età 6-11 anni

ADOLESCENTI (≥ 12 ANNI)

Il trattamento dell'adolescente (età ≥12 anni) è schematizzato nei **Box 17** e **18**.



Box 17: Algoritmo di trattamento in adolescenti (età ≥ 12 anni).



Box 18: Algoritmo di trattamento in adolescenti (età ≥12 anni).

Già dal 2019, per ragioni di sicurezza, GINA non consiglia più di iniziare il trattamento con soli SABA, e raccomanda che tutti gli adolescenti ricevano una terapia di controllo con CSI, per ridurre il rischio di gravi riacutizzazioni e controllare la sintomatologia (6, 7). Il **Box 17** mostra le opzioni di terapia di controllo con CSI nell'adolescente, che includono:

- **per l'asma lieve, nello step 1** è raccomandato l'utilizzo di basse dosi di budesonide associato a formoterolo al bisogno; in alternativa basse dosi di CSI ogniqualvolta venga assunto SABA (combinati in unico inalatore, o in inalatori separati); **nello step 2**, vengono raccomandate basse dosi giornaliere di CSI o un'associazione di basse dosi CSI-formoterolo al bisogno. Nell'asma lieve l'uso di CSI/formoterolo al bisogno è *off-label*.
- **nell'asma meno controllato, step 3-5**, terapia quotidiana con CSI o CSI-LABA, associata a bassa dose CSI/formoterolo nei pazienti in cui sia stato già prescritto come mantenimento o al bisogno, o in alternativa SABA al bisogno.

Gli *step 4 e 5* prevedono per l'adolescente che non controlla i sintomi l'aggiunta di altri farmaci. Nello *step 5* (asma grave) sono indicati i farmaci biologici, tra cui oltre ad omalizumab, mepolizumab e dupilumab, anticorpi monoclonale anti-IL-5 e anti-IL-4R α , rispettivamente, approvati in Italia per il trattamento dell'asma eosinofilo severo e conta eosinofila nel sangue ≥ 150 cellule/mm³ (5, 8, 9). Altra opzione di trattamento è l'aggiunta di tiotropium (broncodilatatore anticolinergico per via inalatoria a lunga durata d'azione), in Italia prescrivibile a partire dai 18 anni, e per questo *off-label* al di sotto di questa età.

Anche negli adolescenti le basse dosi di CSI sono in genere efficaci, e dosi elevate sono necessarie solo in pochi casi. In tabella (non di equivalenza) sono riportate le dosi basse, medie ed alte dei CSI più usati in Italia (**Box 19**).

Steroidi inalatori	Bassa dose mcg/die	Media dose mcg/die	Alta dose mcg/die
Beclometasone dipropionato (spray, particelle standard, HFA)	200-500	> 500-1000	> 1000
Budesonide (spray e polvere)	200-400	> 400-800	> 800
Ciclesonide (spray)	80-160	> 160-320	> 320
Fluticasone furoato (spray)	100	n.d.	200
Fluticasone propionato (spray, HFA, polvere)	100-250	> 250-500	> 500
Mometasone (polvere)	200-400	n.d.	> 400

Box 19: Basse, medie e alte dosi giornaliere di CSI in adolescenti.

Il report GINA 2020 illustra accuratamente i problemi più comuni che si incontrano nella esecuzione della terapia inalatoria in età pediatrica (**Box 20**).

L'aggiornamento GINA 2020 riporta il recente *warning box* della FDA americana emesso a marzo 2020 nei confronti del Montelukast a causa degli effetti indesiderati di tipo neuropsichiatrico osservati anche in età pediatrica (10). In Italia, l'avvertimento FDA è stato seguito nel luglio 2020 dall'emissione di una nota AIFA. Tra gli effetti avversi, seppur rari, sono stati riscontrati disturbi dell'umore e comportamentali, alterazione dell'attività onirica (insonnia, incubi, sonnambulismo, comparsa di agitazione, comportamento aggressivo o ostilità) ed infine ideazione suicidaria. Questo problema assume particolare rilevanza nell'età adolescenziale.

Dispositivo	Età/Contesto	Tecnica Ottimale	Problemi comuni
Spray con distanziatore (con valvola)	Tutte le età	Inalazioni lente profonde (30 L/min) seguite da 5 secondi di apnea	L'elettricità statica riduce la fuoriuscita del farmaco (la pulizia del device va effettuata evitando di sciacquare con acqua dopo uso del detergente e lasciando asciugare all'aria)
	Tutte le età, in presenza di sintomi acuti CSI scarsamente metabolizzati al primo passaggio nel fegato	Respirazione lenta a volume corrente (5-10 cicli)	Inalazioni ripetute
Spray	> 8 anni	Espirare esternamente al device, poi attivare l'inalatore durante una lenta (30 L/min) e profonda inspirazione, seguita da 5 secondi di apnea	Coordinazione di attivazione e inspirazione
Inalatore spray attivato dal respiro	> 7 anni	Espirare esternamente al device, poi effettuare una lenta (30 L/min) e profonda inspirazione, seguita da 5 secondi di apnea	Difficoltà nell'effettuare l'inspirazione lenta
Inalatore a polvere secca	> 5 anni	Espirare esternamente al device, poi effettuare un'inspirazione lenta, forzata (flusso minimo efficace variabile tra i diversi devices)	Perdita della dose se il bambino espira attraverso l'inalatore

Box 20: Scelta dell'inalatore, tecnica ottimale e problemi comuni nei bambini.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano i Professori Eugenio Baraldi, Renato Cutrera, Giorgio Piacentini, Carlo Capristo per il loro contributo all'aggiornamento annuale del documento GINA Italia – Asma in Pediatria.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2020 update). <http://ginasthma.org>. Ultimo accesso 2 Marzo 2021.
- (2) Strategia Globale per la Gestione e la Prevenzione dell'Asma (Aggiornamento 2020). <https://ginasma.it/> Ultimo accesso 2 Marzo 2021.
- (3) Castillo JR, Peters SP, Busse WW. *Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5: 918-927.
- (4) Cano Garcinuño A, Mora Gandarillas I. SLAM Study Group. *Early patterns of wheezing in asthmatic and nonasthmatic children*. *EurRespir J*. 2013; 42:1020-8.
- (5) Burki TK. *New asthma treatment recommendations*. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 479.
- (6) O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. *Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma*. *N Engl J Med*. 2018;378: 1865-1876.
- (7) Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. *As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma*. *N Engl J Med*. 2018;378: 1877-1887.
- (8) Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. *Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma*. *N Engl J Med*. 2018;378: 2486-2496.
- (9) Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. *Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma*. *N Engl J Med*. 2018;378: 2475-2485.
- (10) Montelukast. U.S. Food and Drug Administration website. <https://www.fda.gov/media/135840/download>. Aggiornamento 3 aprile 2020. Ultimo accesso: 2 marzo 2021.

