

Le malattie allergiche
e immunologiche del
bambino in era COVID-19

Infezione da COVID-19 e reazioni allergiche a farmaci, clorexidina e guanti di protezione

A cura della Commissione Farmaci della SIAIP

Fabrizio Franceschini¹, Annamaria Bianchi², Silvia Caimmi³,
Lucia Liotti⁴, Francesca Mori⁵, Claudia Paglialonga⁶, Francesca Saretta⁷,
Paolo Bottau⁸, Giuseppe Crisafulli⁹, Carlo Caffarelli¹⁰ (coordinatore)

¹ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; ² UOC Pediatria, Ospedale San Camillo, Roma; ³ Clinica Pediatrica Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ⁴ UOC Pediatria Ospedale Principi di Piemonte, Senigallia; ⁵ Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Anna Meyer, Firenze; ⁶ UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale-Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ⁷ SC Pediatria, Ospedale Latisana-Palmanova, Dipartimento Materno-Infantile Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale; ⁸ Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Imola (BO); ⁹ UO Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; ¹⁰ Clinica Pediatrica, Dipartimento Medicina e Chirurgia, Università di Parma

ABSTRACT

La Food and Drug Administration (FDA) ha allertato gli operatori sanitari sui rischi di reazioni allergiche rare ma gravi scatenate da disinfettanti per la pelle contenenti clorexidina gluconato in commercio come prodotti da banco. Anche se rare, le segnalazioni di casi gravi sono aumentate negli ultimi anni. Allo stesso modo le reazioni avverse da farmaci (ADRs) sono un importante problema di salute, in quanto responsabili di circa il 3% di tutte le ammissioni in ospedale ed una percentuale variabile dal 10 al 20% di tutti i pazienti ricoverati sviluppano una reazione avversa ad uno o più dei farmaci assunti. Queste patologie insieme alle reazioni allergiche che possono essere scatenate da dispositivi di protezione individuale (in particolare i guanti) sono particolarmente importanti da conoscere da parte degli operatori sanitari che si prendono cura di pazienti affetti da infezione da COVID-19.

PAROLE CHIAVE: allergia a farmaci, allergia a lattice, clorexidina, ipersensibilità

CORRISPONDENZA

Fabrizio Franceschini

allped@libero.it

Conflitto di interessi: gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

INTRODUZIONE

La gestione della ipersensibilità a farmaci in pazienti affetti da infezione da COVID-19 è particolarmente impegnativa, sia per il tipo e le caratteristiche dei farmaci usati che per motivi pratici, legati alle difficoltà che la sospensione di tutte le attività ambulatoriali e di Day-Hospital non urgenti comporta. Tuttavia in casi limitati è indicata l'esecuzione dei test diagnostici per farmaci (in particolare test cutanei e test di provocazione). Verranno trattate

le reazioni di ipersensibilità ai principali farmaci usati in corso di infezione da COVID-19, quelle a disinfettanti (clorexidina) e a dispositivi di protezione (guanti).

IPERSENSIBILITÀ AI FARMACI

Le reazioni allergiche possono riguardare sia i farmaci utilizzati per il trattamento di comorbidità che farmaci ad azione specifica per il COVID-19.

FARMACI UTILIZZATI PER IL TRATTAMENTO DI COMORBIDITÀ

Sono soprattutto antibiotici (in particolare beta-lattamici e macrolidi), antiinfiammatori (paracetamolo, FANS), farmaci biologici utilizzati per il trattamento di patologie croniche quali asma, orticaria e malattie autoimmunitarie o reumatologiche, chemioterapici usati in pazienti oncologici. Sono inoltre da considerare anche i *farmaci perioperatori*, in particolare in pazienti con necessità di ripetuti interventi chirurgici. Il test di provocazione per questi farmaci va eseguito solo se strettamente necessario e nel caso in cui non vi sia la possibilità di impiegare farmaci alternativi, in quanto si tratta di una procedura che può favorire la diffusione dell'infezione. Il test va praticato in ambienti dedicati, in strutture in cui ci sia la disponibilità di anestesista/rianimatore, con personale specificamente addestrato diverso da quello addetto alla assistenza ai malati COVID-19¹. È buona norma, prima di intraprendere il test eseguire un tampone per Sars-CoV-2.

IDROSSICLOROCHINA

La cloroquina/idrossicloroquina è usata nel trattamento e nella prevenzione della malaria e di alcune malattie autoimmuni, ed è in grado di inibire la crescita di diversi virus a DNA e RNA tra cui diversi Coronavirus umani. La cloroquina ha dimostrato un'efficacia significativa contro SARS-CoV-2 in prove di laboratorio e l'idrossicloroquina è stata proposta come possibile terapia per la infezione da COVID-19, in particolare della polmonite². Il farmaco può provocare reazioni di ipersensibilità, per la maggior parte reazioni cutanee ritardate che possono essere anche gravi. Poiché i test cutanei (*prick, patch*) con il idrossicloroquina risultano quasi sempre negativi, è consigliabile ricorrere al test di provocazione orale con il farmaco per accertarne la tolleranza³.

MACROLIDI

L'azitromicina è un derivato semisintetico dell'eritromicina e ha dimostrato di essere attiva *in vitro* contro virus quali Zika ed Ebola e di avere un effetto preventivo nei confronti di severe infezioni respiratorie quando somministrato in pazienti con infezioni virali^{4,5}. Risultati preliminari di uno studio sull'associazione terapeutica di idrossicloroquina e azitromicina nel trattamento di pazienti con infezione da COVID-19 suggeriscono l'effetto sinergico di tale associazione⁶; sono stati però espressi timori di un maggior rischio di prolungamenti gravi del QT in caso di combinazione dei due farmaci, motivo per il quale è raccomandata l'esecuzione di ECG. Gli effetti dell'azitromicina sono sia antimicrobici che antiinfiammatori. Essa riduce l'infiammazione neutrofila delle vie aeree attraverso il meccanismo di modulazione della produzione di interleuchina (IL -8). Per la mancanza di studi di sicurezza in età pediatrica, si raccomanda di non somministrare l'azitromicina al di sotto dei 6 mesi per le formulazioni orali e dei 16 anni per le formulazioni endovenose. L'ipersensibilità ai macrolidi è meno frequente dell'ipersensibilità ai beta-lattamici, con manifestazioni cliniche che variano da reazioni cutanee lievi che sono le più comuni

fino all'anafilassi^{7,8}. L'anafilassi da claritromicina è rara (1 per milione) nei bambini. Il work up diagnostico per la allergia a macrolidi è ostacolato dalla scarsa standardizzazione dei test cutanei e dalla mancanza di accurati test *in vitro*. Tuttavia, i test cutanei dovrebbero essere eseguiti in pazienti con storia di reazione grave in cui il test di provocazione orale non possa essere effettuato. Negli altri casi la diagnosi di allergia ai macrolidi si effettua con il test di provocazione orale⁹. In generale la cross-reattività tra i macrolidi è bassa e pertanto è possibile scegliere un antibiotico della stessa classe testandone la tolleranza in ambiente protetto; l'azitromicina sembra essere più allergizzante rispetto alla claritromicina. In letteratura è descritto un solo caso pediatrico di anafilassi sia da claritromicina che da azitromicina.

EPARINA

Le alterazioni della coagulazione e le complicanze trombotiche nei pazienti COVID-19 sono associate ad una alta mortalità. L'attuale ipotesi è che tali pazienti possano andare incontro ad una forma "atipica" di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), legata ad una trombosi del microcircolo polmonare. Analogo coinvolgimento del microcircolo di altri organi vitali sarebbe poi la causa di una multipla insufficienza d'organo e, quindi, di exitus¹⁰. L'Organizzazione Mondiale della Sanità lo scorso marzo aveva raccomandato la prevenzione del tromboembolismo venoso nei soggetti infetti da SARS-Cov2 ricorrendo alla somministrazione sottocutanea di eparina, preferibilmente a basso peso molecolare. Modelli sperimentali suggeriscono inoltre che l'eparina possa avere un'azione antivirale contro vari virus tra cui i coronavirus che sarebbe legata alla natura polianionica della molecola che le consentirebbe di legare differenti proteine di adesione dei virus, impedendo così ad essi di penetrare nelle cellule¹¹. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha recentemente autorizzato l'avvio di uno studio multicentrico INHIXACOV19, che prevede l'impiego del biosimilare di enoxaparina sodica (Inhixa®) nel trattamento dei pazienti con quadro clinico moderato o severo di COVID-19. Esistono differenti tipi di eparine: eparina non frazionata (UHF), eparina a basso peso molecolare (LMWH) tra cui l'enoxaparina, eparinoidi (danaparoid) ed eparine sintetiche (fondaparin).

Le reazioni da ipersensibilità ritardata si sviluppano nel 7,5% dei pazienti soprattutto nel sito di iniezione sottocutanea, con placche eritematose o eczematose, pruriginose che possono divenire generalizzate se il farmaco non viene interrotto. Tali reazioni compaiono dopo almeno 7-10 giorni ma più comunemente dopo settimane o mesi dall'inizio della terapia e sono più frequenti con uso di eparine a basso peso molecolare rispetto all'eparina non frazionata. Raramente descritte altre manifestazioni di ipersensibilità ritardata quali esantema delle flessure (Baboon syndrome), DRESS, AGEP, TEN, vasculite¹². Le reazioni di ipersensibilità di tipo immediato si verificano sporadicamente e sono descritte sia per uso di UHF che LMWH e sono caratterizzate da orticaria, prurito palmo-plantare, dispnea, angioedema e anafilassi. Queste reazioni sono spesso dovute ai conservanti o contaminanti presenti nei preparati di eparina derivati da fonti animali. Oggi sono raramente osservate a causa della disponibilità di formulazioni senza conservanti.

La trombocitopenia da eparina è una condizione immuno-mediata, insolita ma grave, indotta da anticorpi che riconoscono un complesso formato da eparina e fattore piastrinico 4 (PF4) ed è più frequente con uso di UFH. Compare a circa una settimana dall'avvio della terapia e si associa ad un paradossale stato pro-trombotico che, nel 50% dei casi, porta alla formazione di trombi a carico del distretto arterioso, venoso e del microcircolo. Circa il 5-10% dei pazienti sviluppa necrosi cutanea, che molti autori vedono come una iniziale manifestazione cutanea di trombocitopenia indotta da eparina¹².

I test cutanei e il test di provocazione sono utili nella diagnosi delle reazioni di ipersensibilità, tranne nella trombocitopenia indotta da eparina in cui essa viene posta sulla base della biopsia cutanea della lesione e dei test *in vitro* (rilevazione degli anticorpi anti-eparina/anti PF4 attivante le piastrine). Nel caso di sospette reazioni immediate i test cutanei (prick test e test intradermici), alle diluizioni raccomandate, sono considerati diagnostici laddove positivi, sebbene la sensibilità di tali test non sia nota. Nel caso di reazioni ritardate si utilizzano test intradermici e patch test, questi ultimi meno sensibili dei primi. Il test di provocazione sottocutanea, effettuato con dosi incrementali, viene utilizzato per testare la tolleranza o identificare anticoagulanti alternativi laddove i test cutanei siano risultati negativi. È necessario un follow-up a 7 giorni dalla esecuzione di tale test poiché si possono verificare reazioni positive ritardate¹³.

REMDESIVIR

Farmaco antivirale nella classe degli analoghi nucleotidici è stato utilizzato per uso compassionevole in 61 adulti con COVID-19. Un paziente ha sviluppato rash cutaneo da possibile ipersensibilità al farmaco. Non ci sono informazioni su reazioni allergiche gravi e sulla attendibilità dei test diagnostici per le reazioni di ipersensibilità¹⁴.

FARMACI BIOLOGICI

Studi preliminari condotti in corso di pandemia di COVID-19 hanno evidenziato nei pazienti elevati livelli ematici di alcune citochine ed interleuchine (ad esempio IL1-β, IL1RA, IL 6, IL7, IL8, IL9, IL10, IFNγ, TNFα, VEGFA) responsabili della risposta infiammatoria all'infezione e del conseguente quadro di distress respiratorio acuto (ARDS). L'effetto dell'inibizione dell'IL-6 tramite somministrazione di tocilizumab nelle forme avanzate di ARDS da COVID-19 negli adulti ha permesso di utilizzare il farmaco in politerapia con soddisfacente beneficio clinico¹⁵. Dati provenienti da studi e trial clinici svolti in Cina in adulti sembrano confermati anche nei bambini trattati con il medesimo farmaco - off label impiegato per uso compassionevole anche in Italia. Sono state avviate sperimentazioni cliniche con inibitori dell'IL1 (anakinra) e interferone γ. Il tocilizumab, un anticorpo monoclonale anti IL6 è approvato dai 2 anni d'età per forme moderate-severe di artrite reumatoide e artrite giovanile idiopatica; il farmaco può causare reazioni di ipersensibilità. Sono descritte reazioni locali come iperemia ed edema nel sito di iniezione, e reazioni generalizzate, nel 3,9% dei

casi. Tali reazioni possono essere moderate (anafilassi di grado II) o severe (anafilassi di grado III) e si verificano immediatamente dopo la infusione del farmaco. I test cutanei (prick test e successiva intradermoreazione) risultano positivi in una parte dei casi.

Alla luce di tali dati risulta necessario monitorare attentamente i pazienti in trattamento con tocilizumab soprattutto in caso di multiple somministrazioni per via endovenosa. Se la reazione è stata lieve e limitata alla cute in presenza di dei test cutanei negativi si può procedere al test di provocazione per giungere ad una conclusione diagnostica. La desensibilizzazione va eseguita quando i test cutanei risultano negativi ma la reazione è stata grave (la sensibilità dei test cutanei non è nota) e quando sia necessario proseguire il farmaco nonostante i test cutanei positivi¹⁶.

IPERSENSIBILITÀ A CLOREXIDINA

La clorexidina è un antisettico di sintesi. In Italia è presente in diverse formulazioni: preparati topici ad uso cutaneo, colluttori, disinfettanti per l'igiene ambientale, prodotti veterinari. Requisito indispensabile per l'efficacia antisettica sul COVID-19 è la associazione con etanolo (alcol etilico). I preparati utilizzati per la disinfezione della cute, degli strumenti sanitari e per l'antisepsi contengono concentrazioni di clorexidina a 0,05-0,1%, i colluttori 0,12-0,2%, i prodotti veterinari in genere al 4%.

L'uso della clorexidina per l'antisepsi della pelle è stata associata con ustioni chimiche nei neonati per cui il suo utilizzo non è raccomandato al di sotto dei due mesi di età. Va attentamente evitato il contatto con gli occhi. Nella cute la clorexidina può provocare dermatiti da contatto irritative, che possono favorire in circa il 2% dei casi l'insorgenza di sensibilizzazione a diversi allergeni per via cutanea in particolare in dipendenti sanitari¹⁷. La clorexidina inoltre può provocare reazioni di ipersensibilità ritardate come eczema e reazioni di ipersensibilità immediata con orticaria acuta e talvolta anafilassi, che si possono verificare a seguito al contatto di pelle o mucosa con tale composto. Esistono inoltre reazioni allergiche a clorexidina per via parenterale, che si verificano in ambito chirurgico od odontoiatrico. Nell'ambito delle reazioni perioperatorie, la clorexidina può essere considerato tra gli allergeni nascosti causa frequente di reazioni gravi come l'anafilassi.

La diagnosi di allergia a clorexidina si avvale dei test cutanei (prick test e intradermoreazioni) che possiedono buona sensibilità e specificità e del dosaggio di IgE specifiche. I prick test vengono eseguiti alla concentrazione di 5 ml/ml di clorexidina digluconato e le intradermoreazioni alla concentrazione di 0,02 mg/ml. La sensibilità delle IgE specifiche per la clorexidina varia tra l'84,2-91,6% e il 100% (con valore soglia di 0,35 kUA/L). La diagnosi delle reazioni ritardate si avvale dei patch test che vanno eseguiti con clorexidina digluconato all'1% e delle intradermoreazioni a lettura ritardata (48-72 ore). Nei soggetti con ipersensibilità accertata il disinfettante deve essere rigorosamente evitato¹⁸.

IPERSENSIBILITÀ A GUANTI DI PROTEZIONE

È un dispositivo di protezione Individuale qualsiasi attrezzatura destinata ad essere indossata e tenuta dal lavoratore allo scopo di proteggerlo contro uno o più rischi suscettibili di minacciarne la sicurezza o la salute durante il lavoro (D. Lgs. 626/94, art. 40). La convinzione che indossare i guanti prima di qualunque contatto con pazienti, o con gli effetti lettereschi, o con qualunque tipo di attrezzatura sanitaria, comporti in ogni caso un migliore livello di igiene, è diffusa ma sbagliata. Il lavaggio delle mani, prima e dopo l'uso del guanto è la misura cardine per il controllo delle infezioni, sia per il paziente che per l'operatore sanitario.

I guanti ad uso sanitario si presentano nelle seguenti alternative:

- lattice o lattice deproteinizzato "ipoallergenico";
- polimeri sintetici: policloroprene (neoprene, duraprene), stirene-butadiene stirene-isoprene-stirene, stirene-etilene-butadiene, stirene-etilene-butilene, stirene, poliisoprene, acrilonitrile-butadiene;
- lubrificati: o con rivestimento di polimeri sintetici (senza polvere) o con polvere vegetale (amido di mais) (con polvere);
- spessore standard, ultraspeso, ultrasottile;
- doppio strato (lattice esterno più strato interno sintetico);

I *guanti in lattice* hanno le migliori caratteristiche di elasticità, calzabilità, vestibilità, confortevolezza, manualità, resistenza alle sollecitazioni meccaniche e dal punto di vista economico sono i più vantaggiosi. Tuttavia sono spesso causa di reazioni allergiche per cui se ne sconsiglia l'uso, non solo nei soggetti allergici al lattice ma anche nei soggetti a rischio: bambini con dermatite atopica o con malattie atopiche, pazienti sottoposti a ripetuti interventi chirurgici specie nei primi giorni di vita come i bambini con spina bifida e malformazioni genito-urinarie o che utilizzano frequentemente prodotti sanitari in lattice (cateteri, ecc.). Nei pazienti con spina bifida la sensibilizzazione a lattice coinvolge il 30-40% dei soggetti. Nella popolazione generale non professionalmente esposta a lattice la sensibilizzazione a questo allergene risulta trascurabile.

Disturbi aspecifici irritativi sono collegati all'azione meccanica svolta dalla polvere lubrificante presente nella maggior parte dei guanti e sono rappresentati da senso di fastidio, prurito ed eritema e sono facilitati dalla azione meccanica svolta dal guanto e dall'ipersudorazione. Per i disturbi allergici fattori predisponenti sono la costituzione atopica (ossia la presenza di altre sensibilizzazioni verso pollini, acari della polvere domestica, derivati epidermici di animali), la anamnesi di dermatite atopica, la presenza di dermatite da contatto. Inoltre bisogna ricordare che la presenza di soluzioni di continuo della cute come i processi di infiammazione cutanea favoriscono la penetrazione dell'allergene e la comparsa di sensibilizzazione. Le reazioni allergiche IgE mediate si manifestano nella maggior parte dei casi nella sede di contatto con manifestazioni orticarioidi che possono generalizzarsi o con manifestazioni respiratorie come rinite, congiuntivite e asma. Le prime segnalazioni di disturbi respiratori collegati all'utilizzo di manufatti in lattice risalgono agli anni '80 quando vennero introdotti

ti i guanti in lattice, come mezzo di protezione a causa dell'avvento dell'infezione da HIV. L'aumento dell'allergia al lattice è stato negli anni '80 costante, per l'uso crescente di guanti, per la modificazione della cultura della pianta (*Hevea brasiliensis*), da cui deriva per l'utilizzo di fitormoni, per l'accelerazione della fabbricazione di guanti con minori lavaggi e quindi minor eliminazione della polvere. Quest'ultima gioca un ruolo importante nella genesi dei disturbi respiratori collegati al lattice in quanto funziona da adsorbente per le particelle proteiche di lattice e contribuisce notevolmente alla diffusione in aria dell'allergene¹⁹.

I *guanti in lattice ipoallergenici* sono guanti che, avendo subito alla fine del processo di fabbricazione un trattamento di lavaggio più prolungato presentano una quantità residua di additivi particolarmente bassa, e quindi sarebbero più biocompatibili dei guanti standard. Le regolamentazioni internazionali (es. *European DIN standard EN 455-3*) raccomandano di limitare il più possibile il contenuto in proteine nei guanti in lattice al minimo possibile a una concentrazione massima di 30 mcg di proteina per grammo di guanto.

La capacità di diffondere l'allergene lattice è però molto diversa da prodotto a prodotto presentando valori di unità di allergene estraibile per millilitro di liquido di lavaggio variabile tra 5 a 16.300 unità/ml indipendentemente dalla dizione "ipoallergenico" presente sulla confezione, in quanto la stessa fa riferimento alla presenza o meno di additivi per la gomma. Inoltre non è mai stata indicata una soglia quantitativa di allergeni residui al di sotto della quale si possa essere certi che i soggetti sensibilizzati non svilupperanno manifestazioni avverse.

I *guanti sintetici* sono costituiti da copolimeri di sintesi e sono prodotti con l'obiettivo di ottenere manufatti con le stesse caratteristiche del lattice ma senza rischio di manifestazioni avverse. Tuttavia anche per la fabbricazione dei guanti chirurgici sintetici sono impiegate sostanze chimiche che possono causare allergie cutanee cellulo-mediate (tiuramici, carmamati, mercaptobenzotiazoli, tiouree, guanidina). I limiti più importanti all'impiego di questi guanti, oltre al costo derivano dal fatto che per i polimeri attualmente utilizzati la tensione di rottura ed il limite elastico sono inferiori a quelli del lattice²⁰.

Bibliografia

- 1 Caffarelli C, Franceschini F, Caimmi D, et al. SIAIP position paper: provocation challenge to antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Ital J Pediatr* 2018;44:147-57. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0589-3>
- 2 Alia E, Grant-Kels JM. Does hydroxychloroquine combat COVID-19? A timeline of evidence. *J Am Acad Dermatol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.031>
- 3 Soria A, Barbaud A, Assier H. Cutaneous adverse drug reactions with antimalarials and allergological skin tests. *Dermatology* 2015;231:353-9. <https://doi.org/10.1159/000438787>
- 4 Retallack H, Di Lullo E, Arias C. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:14408-13. <https://doi.org/10.1073/pnas.1618029113>
- 5 Madrid P. Evaluation of ebola virus inhibitors for drug repurposing. *ACS Infect Dis* 2015;1:317-26.

- 6 Bosseboeuf E. Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. *J Antivirals Antiretrovirals* 2018;10:6-11.
- 7 Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial 2020. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 20:105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- 8 Shaeer KM, Chahine EB, Varghese Gupta S, et al. Macrolide allergic reactions. *Pharmacy* 2019;7:135. <https://doi.org/10.3390/pharmacy7030135>
- 9 Xu P, Zeng L, Xiong T. Safety of azithromycin in paediatrics: a systematic review protocol. *BMJ Paediatr Open* 2019;3:e000469. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000469>
- 10 Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc* 2020 April 15 [Epub ahead of print].
- 11 Mycroft-West C, Su D, Elli S, et al. The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 Receptor Binding Domain undergoes conformational change upon heparin binding. <https://doi.org/10.1101/2020.02.29.971093>
- 12 Gonzalez-Delgado P, Fernandez J. Hypersensitivity reactions to heparins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:315-22. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000281>
- 13 Vu TT, Gooderham M. Adverse drug reactions and cutaneous manifestations associated with anticoagulation. *J Cutan Med Surg* 2017;21:540-50. <https://doi.org/10.1177/1203475417716364>
- 14 Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
- 15 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 Feb 7 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
- 16 Soyer O, Demir S, Bilginer Y, et al. Severe hypersensitivity reactions to biological drugs in children with rheumatic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:833-40. <https://doi.org/10.1111/pai.13114>
- 17 Vu M, Rajgopal Bala H, Cahill J, et al. Immediate hypersensitivity to chlorhexidine. *Australas J Dermatol* 2018;59:55-6. <https://doi.org/10.1111/ajd.12674>
- 18 Beaudouin E, Kanny G, Morisset M, et al. Immediate hypersensitivity to chlorhexidine: literature review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36:123-6.
- 19 Quirce S, Swanson MC, Fernández-Nieto M, et al. Quantified environmental challenge with absorbable dusting powder aerosol from natural rubber latex gloves. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:788-94. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.166>
- 20 Dejonckheere G, Herman A, Baeck M. Allergic contact dermatitis caused by synthetic rubber gloves in healthcare workers: sensitization to 1,3-diphenylguanidine is common. *Contact Dermatitis* 2019;81:167-73. <https://doi.org/10.1111/cod.13269>