



SIAIP

anno XXXIV Suppl. 1 al numero 02 | 2020

RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatria

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA



SUPPLEMENTO

**LE MALATTIE ALLERGICHE
E IMMUNOLOGICHE DEL BAMBINO
IN ERA COVID-19**

A cura delle Commissioni
della Società Italiana di Allergologia
e Immunologia Pediatrica

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

www.riaponline.it



SIAIP

anno XXXIV Suppl. 1 al numero 02 | 2020

RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatria

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

Co-Direttori

Marzia Duse
Giampaolo Ricci

COMITATO DI REDAZIONE

Responsabili coordinamento

Elena Galli (Roma)
Giuseppe Pingitore (Roma)

Componenti

Elena Carboni (Catanzaro)
Rita Carsetti (Roma)
Riccardo Castagnoli (Pavia)
Pasquale Comberinati (Pisa)
Arianna Giannetti (Bologna)
Alessandra Gori (Roma)
Ahmad Kantar (Bergamo)
Amelia Licari (Pavia)
Carla Mastroianni (Bari)
Domenico Minasi (Reggio Calabria)
Luca Pecoraro (Verona-Mantova)
Marianna Riccio (Roma)*
Alberto Tozzi (Roma)

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Gian Luigi Marseglia

Past President

Marzia Duse

Vice Presidente

Michele Miraglia Del Giudice

Segretario

Amelia Licari

Tesoriere

Fabio Cardinale

Consiglieri

Carlo Caffarelli, Claudio Cravidi,
Mauro Calvani, Alberto Martelli

Revisori dei conti

Elena Chiappini, Sara Manti

* Infermiere pediatrico

Edizione

Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300
info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Projects and Publishing Director
Office: 050 3130255 • Mail: atognelli@pacinieditore.it

Fabio Pojoncini

Sales Manager
Office: 050 3130218 • Mail: fpojoncini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato

Junior Sales Manager
Office: 050 3130239 • Mail: acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori

Advertising and New Media Manager
Office: 050 3130217 • Mail: mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lisa Andreazzi

Office: 050 3130285 • Mail: landreazzi@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Office: 050 3130231 • Mail: marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

PACINI
EDITORE
MEDICINA

www.riaponline.it

**LE MALATTIE ALLERGICHE E IMMUNOLOGICHE DEL BAMBINO
IN ERA COVID-19****1 EDITORIALE***M. Duse, G. Ricci***2 DERMATITE ATOPICA E PANDEMIA COVID-19: RACCOMANDAZIONI***A cura della Commissione Dermatite Atopica della SIAIP***5 EDUCARE ALLA PREVENZIONE E TERAPIA IN TEMPI DI COVID-19:
LE VACCINAZIONI PER I BAMBINI ALLERGICI***A cura della Commissione Famiglia, Scuola, Associazioni della SIAIP***7 INFEZIONE DA COVID-19 E REAZIONI ALLERGICHE A FARMACI, CLOREXIDINA
E GUANTI DI PROTEZIONE***A cura della Commissione Farmaci della SIAIP***12 DISTURBI DEL GUSTO E DELL'OLFATTO NEI SOGGETTI AFFETTI DA COVID-19***A cura della Commissione Rinosinusite e Congiuntivite della SIAIP***14 IMPORTANZA DELLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE NEI PAZIENTI PEDIATRICI
IN EPOCA COVID-19***A cura della Commissione Vaccini della SIAIP***17 COVID-19: ASMA E ALLERGIA PROTEGGONO DALLE FORME GRAVI?
RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DELL'ASMA IN TEMPO DI COVID-19***A cura della Commissione Asma della SIAIP***20 COVID-19 TRA INQUINAMENTO E CLIMA***A cura della Commissione Nuove Tecnologie Digitali della SIAIP***26 ASPETTI IMMUNOLOGICI PEDIATRICI NELL'ERA COVID-19***A cura della Commissione Immunologia della SIAIP***29 MALATTIE ALLERGICHE RARE DEL BAMBINO E INFEZIONE DA COVID-19***A cura della Commissione Malattie Allergiche e Rare della SIAIP*

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx>. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 e adeguamenti al Regolamento UE GDPR 2016 (General Data Protection Regulation) a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web <http://www.pacineditore.it/privacy/>. Nota dell'Editore: <http://www.riaponline.it/la-riap/>

Aut. Trib. di Pisa n. 14/86 dell'11/11/86 - Pubblicato online luglio 2020 da Pacini Editore Srl - Pisa

Editoriale

Marzia Duse
Giampaolo Ricci

Cari Amici, cari Colleghi,

seguendo le indicazioni del Presidente e del Direttivo della SIAIP, abbiamo pensato sia cosa interessante e utile produrre un numero speciale della RIAP sull'impatto dell'infezione da COVID-19 sulle malattie allergiche e immunologiche. Già, perché di fatto, seppure – o forse proprio perché – sommersi da un'abbondantissima produzione scientifica sull'argomento, pochi e diluiti sono gli articoli dedicati al bambino, men che meno al bambino allergico o con problemi immunologici. Da qui l'idea di dedicare un numero

speciale che ci orienti in questo *mare magnum* di letteratura.

È un numero che potremmo definire *work in progress*: le indicazioni di massima sul comportamento e sui consigli da dare ai bambini allergici, che avete avuto modo di vedere nelle *newsletter*, saranno meglio articolate, commentate e documentate. In altre parole, ogni Commissione sviluppa gli argomenti strettamente correlati con la gestione dei bambini con malattie allergiche o immunologiche in una breve ma esaustiva sintesi delle ultime novità emerse dalla letteratura. I lavori verranno pubblicati solo nella versione online della RIAP (www.riaponline.it), per avere un più pron-

to impatto con i lettori. Proprio perché è nella versione online, quindi subito accessibile a tutti, ogni articolo verrà pubblicato subito e il numero speciale della RIAP sarà realmente *in progress* e si completerà solo quando tutte le Commissioni avranno dato il loro contributo. Proprio perché la pubblicazione online è scaglionata in tempi differenti, una *newsletter* vi avviserà di ogni nuova uscita.

Ci auguriamo che questa iniziativa sia gradita e soprattutto utile nella pratica quotidiana.

Un caro saluto.

Marzia e Giampaolo

Dermatite atopica e pandemia COVID-19: raccomandazioni

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

A cura della Commissione Dermatite Atopica della SIAIP

Elena Galli¹ (coordinatrice), Giampaolo Ricci², Francesca Cipriani², Elisa Anastasio³, Elena Carboni⁴, Iolanda Chinellato⁵, Nunzia Maiello⁶

¹ Responsabile Commissione Dermatite Atopica SIAIP, UOS ImmunoAllergologia Pediatrica, Ospedale San Pietro FbF, Roma; ² UOC Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna; ³ Clinica Pediatrica, Università degli Studi "Magna Grecia" di Catanzaro; ⁴ SC Pediatria, Ospedale Maggiore ASST Cremona; ⁵ Pediatria, Ospedale San Pio Castellaneta; ⁶ Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Qual è l'impatto della pandemia di COVID-19 sui pazienti affetti da dermatite atopica nella quale, come è noto, le disregolazioni sono molteplici e coinvolgono anche la nostra prima difesa immunologica, la barriera cutanea? Ciascun paziente deve sempre seguire le regole generali, decise da Sistema Sanitario Nazionale, certo, ma cosa si può consigliare di più specifico a questi pazienti? In questo articolo, abbiamo raccolto le varie raccomandazioni proposte in questo specifico argomento, da marzo 2020 ad oggi, nelle pubblicazioni della letteratura internazionale.

1. COME REGOLARSI PER LE VISITE AMBULATORIALI

Tutti i soggetti che soffrono di dermatite lieve/moderata devono posticipare le loro visite ambulatoriali ed essere consigliati dal loro medico curante, telefonicamente o preferibilmente attraverso l'utilizzo della telemedicina. Nei soggetti nei quali invece si manifesta, specie se per la prima volta, una forma di dermatite grave, estesa e/o sovra-infetta, si suggerisce che sia il medico curante a dover valutare attentamente se sia necessaria una visita ambulatoriale, per impostare correttamente la terapia. Anche in questo momento di pandemia, infatti, per i pazienti con immunodeficienza, asma severa o in trattamento con ITS per veleno di imenotteri, generalmente è consigliata una visita ambulatoriale.

La **Telemedicina** nell'era COVID-19, può assumere un ruolo centrale nelle visite immuno-allergologiche non gravi ed urgenti, permettendo ai pazienti di ricevere un buon supporto, escludendo il contatto e potenziando così l'aiuto alle distanze sociali.

Bibliografia

- Lee I, Kovarik C, Tejasvi T, et al. Telehealth: helping your patients and practice survive and thrive during the COVID-19 crisis with rapid quality implementation. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1213-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.052>
- Portnoy J, Woller M, Elliott T. Telemedicina in the era of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1489-91. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.008>
- Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1477-88.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.012>
- Advice on coronavirus (COVID-19) for people with eczema. From <https://eczema.org/blog/advice-on-coronavirus-covid-19-for-people-with-eczema>. Accessed on April 19th 2020.

2. COME LAVARE CORRETTAMENTE LE MANI

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda lavaggi delle mani più frequenti e più accurati della norma, con acqua e sapone, allo scopo di rimuovere par-

CORRISPONDENZA

Elena Galli
galli.elena@fbfrm.it

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

Come citare questo articolo: Galli E, Ricci G, Cipriani F, et al. Dermatite atopica e pandemia COVID-19: raccomandazioni. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2020;34(Suppl.1):2-4.

© 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>

ticelle di virus e batteri, qualora presenti. Il sapone interferisce con i grassi nel guscio del virus e lo solleva dalle superfici. Il virus viene quindi sciacquato via dall'acqua insieme alla rimozione dello sporco e della pelle desquamata, che potrebbero ospitare particelle virali. Questo corretto, ma reiterato trattamento di igiene può causare riacutizzazioni delle lesioni con dermatite. Cosa si consiglia allora di fare?

Ci sono alcuni tipi di detergenti che i pazienti con eczema dovrebbero evitare?

La *British Association of Dermatologists* ha affermato che lavarsi le mani con detergenti liquidi potrebbe non essere altrettanto efficace di usare come detergente il sapone, perché le particelle di virus potrebbero essere lasciate sulla pelle all'interno del detergente residuo che non viene risciacquato via.

Si dovrebbero evitare anche i disinfettanti per le mani?

Molti lavaggi antisettici e antibatterici sono piuttosto aggressivi sulla pelle e un disinfettante adatto all'eczema non esiste poiché tutti contengono alcool.

La *National Eczema Society* suggerisce che il lavaggio delle mani con acqua e sapone sia generalmente migliore dell'uso di disinfettante.

Secondo l'OMS la formula dei disinfettanti in gel ha meno efficacia rispetto ai disinfettanti che contengono alcool in una concentrazione tra il 60% e il 95%. Esistono detergenti liquidi contenenti sostanze antibatteriche ammesse, in quantità limitate, anche in alcuni cosmetici, come ad esempio il triclosan.

Se si ritiene di dover usare in ogni caso un gel con sostanze antibatteriche, è fondamentale applicare successivamente un emolliente per ridurre al minimo gli effetti irritanti, quali appunto secchezza, arrossamento e prurito.

Le migliori strategie includono:

Pulizia sì ma senza essere maniacali. I lavaggi compulsivi possono alterare la natura strutturale della pelle distruggendone i microrganismi "buoni", con il rischio di essere ancora di più esposti a infezioni, ma anche a dermatiti sia irritative sia allergiche.

Attenzione alla temperatura dell'acqua, che non deve essere troppo alta per evitare di estrarre grassi dall'epidermide, danneggiando la struttura del film idrolipidico, barriera importante contro i microbi. Sarebbe preferibile, specie nei bambini, non utilizzare acqua dura, pur non essendoci dati conclusivi.

Asciugare bene le mani dopo il lavaggio, picchiettandole delicatamente con panno asciutto, senza mai sfregare.

Applicare una generosa quantità di crema idratante per rivestire l'intera superficie delle mani e delle dita subito dopo il lavaggio (quando la pelle è ancora leggermente umida) e molte altre volte durante il giorno, specie se la pelle è disidratata e/o dolorante. La scelta della crema idratante dipende in gran parte dalle singole preferenze e da ciò che è pratico per l'uso diurno e lo svolgimento di attività della vita quotidiana.

Se necessario, reidratare le mani anche durante la notte, applicando un unguento e indossando guanti di cotone bianchi puliti.

Se nonostante queste attenzioni preventive si verifica un peggioramento della barriera cutanea o si sospetta che la pelle sia infetta, contattare il medico di famiglia, perché potrebbe essere necessario un farmaco per ridurre l'infiammazione.

3. COME COMPORTARSI PRIMA DI INDOSSARE LA MASCHERINA FACCIALE QUANDO LA DERMATITE È PRESENTE SUL VOLTO?

Pulire bene la cute del viso con un detergente specifico per la dermatite e prima di indossare la mascherina applicare un idratante oppure, se si è particolarmente sensibili, una crema barriera. Alcune mascherine possono contenere una striscia di colla lungo il naso e gli zigomi oppure un filo di metallo per permettere di adattare la mascherina al volto. Il filo di metallo potrebbe essere di nichel e quindi provocare una reazione da contatto.

4. SONO NECESSARIE PRECAUZIONI PER EFFETTUARE LE PULIZIE DI CASA?

Quando è necessario maneggiare detergenti o altri prodotti per la pulizia della casa, che contengono sostanze potenzialmente irritanti, specie in presenza di cute lesa, è preferibile indossare guanti in nitrile, che hanno ottime caratteristiche di resistenza meccanica e chimica. Recenti studi dimostrano però che l'utilizzo, anche quotidiano, di detergenti per la casa non è associato ad un significativo incremento di sensibilizzazioni e/o dermatiti da contatto.

Evitare di effettuare le pulizie di casa nella stanza dove gioca un bambino con dermatite ed assicurarsi di areare regolarmente gli spazi in cui si vive.

Bibliografia

- 1 When and How to Wash Your Hands. From: <https://www.cdc.gov/handwashing/when-how-handwashing.html>. Accessed on April 19th 2020.
- 2 Cavanagh G, Wambier C. Rational hand hygiene during COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:e211. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.090>
- 3 Magdaleno-Tapia J, Martínez-Doménech A, Valenzuela-Oñate C, et al. Allergic contact dermatitis to chlorhexidine in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2019;36:540-1. <https://doi.org/10.1111/pde.13808>
- 4 Stone TE, Kunaviktikul W, Omura M, et al. Editorial: facemasks and the Covid 19 pandemic: what advice should health professionals be giving the general public about the wearing of facemasks? *Nurs Health Sci* 2020 Apr 12. <https://doi.org/10.1111/nhs.12724>
- 5 Bukalasa JS, Brunekreef B, Koppelman GH, et al. Use of cleaning agents at home and respiratory and allergic symptoms in adolescents: the PIAMA

birth cohort study. *Environ Int.* 2019;128:63-9. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.03.049>

- ⁶ Rundle CW, Hu S, Presley CL, et al. Triclorosan and its alternative in antibacterial soaps. *Dermatitis* 2019;30:352-7. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000519>

5. CI SONO PIÙ PROBABILITÀ DI INFETTARSI CON IL VIRUS ATTRAVERSO LE LESIONI CUTANEE QUANDO SONO MOLTO ACCENTUATE E GEMENTI?

Al momento non si conosce con certezza se questo possa realizzarsi. Tuttavia, poiché il coronavirus sembra diffondersi attraverso le goccioline respiratorie, sembra altamente improbabile che una barriera cutanea pur danneggiata, aumenti il rischio di sviluppare COVID-19.

6. CI SONO PIÙ PROBABILITÀ DI SVILUPPARE COVID-19 SE SI SOFFRE DI DERMATITE ATOPICA?

La dermatite atopica è una sindrome con disregolazione immune ma non c'è alcuna prova allo stato attuale della situazione, né alcuna segnalazione clinica, che suggerisca che le persone affette abbiano maggiori probabilità di sviluppare COVID-19 e/o eventualmente di sperimentarne una forma più grave.

Bibliografia

- ¹ Wollenberg A, Flohr C, Simon D, et al. European Task Force on Atopic dermatitis statement on SARS-Cov-2 infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 Mar 29. <https://doi.org/10.1111/jdv.16411>
- ² Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1477-88.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.012>
- ³ Zheng Y, Lai W. Dermatology staff participate in fight against Covid-19 in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 Mar 23. <https://doi.org/10.1111/jdv.16390>

7. COME CI SI DEVE COMPORTRARE SE SI SOFFRE DI DERMATITE E SI STA ASSUMENDO UN FARMACO IMMUNOSOPPRESSORE/FARMACO BIOLOGICO/STEROIDI ORALI?

Si sottolinea che, come sempre, si deve interrompere un farmaco solo su consiglio del proprio medico, che deciderà a seconda del singolo caso. Un nuovo inizio di terapia con dupilumab va valutato con estrema cautela ma si consiglia di continuare regolarmente una terapia già iniziata. Il dupilumab può essere effettuato per via sottocutanea anche a domicilio e non è correlato ad aumento di infezioni. Inoltre, non ci sono attualmente dati che questo biologico possa in qualche modo aumentare il rischio di infezione da coronavirus.

La *British Association of Dermatologists* ha pubblicato alla fine di marzo 2020 una griglia, per adulti e bambini, che classifica i livelli di rischio e di protezione in base al farmaco che si assume e ad altri fattori. Il 9 aprile 2020, il *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* ha pubblicato una guida per tutte le condizioni dermatologiche collegate, incluso l'eczema, in cui le persone vengono trattate con farmaci che influenzano la risposta immunitaria.

Bibliografia

- ¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng169/chapter/1-Communicating-with-patients-and-minimising-risk>
- ² Advice on coronavirus (COVID-19) for people with eczema. From <https://eczema.org/blog/advice-on-coronavirus-covid-19-for-people-with-eczema>. Accessed on April 19th 2020.
- ³ Wollenberg A, Flohr C, Simon D, et al. European Task Force on Atopic dermatitis statement on SARS-Cov-2 infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 Mar 29. <https://doi.org/10.1111/jdv.16411>
- ⁴ Torres T, Puig L. Managing cutaneous immune-mediated diseases during the COVID-19 pandemic. *Am J Clin Dermatol* 2020 Apr 10. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00514-2>
- ⁵ British Association of Dermatologists. Dermatology advice regarding self-isolation and immunosuppressed patients: adults, paediatrics and young people. From <https://www.bad.org.uk/healthcare-professionals/covid-19/covid-19-immunosuppressed-patients>. Accessed on April 19th 2020.

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

Educare alla prevenzione e terapia in tempi di COVID-19: le vaccinazioni per i bambini allergici

A cura della Commissione Famiglia, Scuola, Associazioni della SIAIP
Lucetta Capra¹, Rachele Antignani², Ermanno Baldo³, Luigi Calzone⁴,
Lucrezia Sarti⁵, Stefano Rizzi⁶, Giovanni Cavagni⁷ (coordinatore)

¹ Pediatra, Ferrara; ² Pediatra di Libera Scelta, Pomigliano d'Arco; ³ Consulente scientifico e Responsabile per l'Attività Pediatrica presso le Terme di Comano, Comano (TN); ⁴ UOS Pediatria di Comunità Distr. Fidenza, AUSL Parma; ⁵ UOC Allergologia Pediatrica Ospedale Meyer, Firenze; ⁶ Dipartimento di Scienze dell'Età Evolutiva AO Ospedale San Carlo Borromeo, Milano; ⁷ Servizio di Allergologia Pediatrica, Centro Diagnostico Europeo, Parma

CORRISPONDENZA

Giovanni CAVAGNI

giovanni.cavagni@gmail.com

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

Come citare questo articolo: Capra L, Antignani R, Baldo E, et al. Educare alla prevenzione e terapia in tempi di COVID-19: le vaccinazioni per i bambini allergici. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(Suppl.1):5-6.

© 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>

La pandemia da coronavirus ha colto la comunità medica impreparata ed indifesa. In una situazione emergenziale come quella che abbiamo vissuto e stiamo tuttora vivendo tutte le risorse sono state dirottate sulla gestione della epidemia e sono state imposte drastiche misure di distanziamento sociale per contenerla. Questi eventi hanno causato la chiusura dei servizi specialistici dedicati alle malattie croniche con conseguente interruzione del contatto fisico tra paziente, famiglia e specialista. I Servizi di Allergologia pediatrica non fanno eccezione e, anzi, a questo si aggiunge che le gravi ripercussioni sull'apparato respiratorio causate dal virus aumentano l'ansia dei pazienti affetti da patologia respiratoria allergica e le paure dei loro famigliari. Inoltre, in un quadro di recessione economica come quello che ci attende, le patologie croniche rischiano di avere meno attenzioni, con conseguenze molto impegnative sulla salute a lungo termine. In questo scenario assume un ruolo importante il lavoro che è stato fatto, nei pazienti con patologia cronica, nei confronti della "Educazione Terapeutica" e cioè un "trasferimento" di competenze terapeutiche pianificato e organizzato in cui le famiglie e i pazienti apprendono dal personale sanitario le informazioni, le capacità pratiche e gli atteggiamenti necessari all'autogestione della malattia. I pazienti e le famiglie "educati" si sentiranno meno soli di fronte ad una gestione della malattia in assenza delle visite

di controllo programmate e della relazione fisica con il Pediatra di riferimento e avranno meno paura di non sapere governare i sintomi e gestire i farmaci.

Certo sarà fondamentale mantenere un contatto a distanza: molto recentemente l'Istituto Superiore di Sanità ha redatto un rapporto sulla importanza della Telemedicina in questi frangenti e in quelli che verranno (Rapporto ISS COVID-19 n. 12/2020), tuttavia non dobbiamo dimenticare che l'accesso alla tecnologia non è uguale per tutti e sono proprio le fasce sociali più fragili (che sono più fragili anche nella gestione delle malattie croniche) a subire le maggiori limitazioni: per questi aspetti diventa fondamentale l'aver costruito un buon rapporto con la medicina del territorio (pediatri di libera scelta, servizi domiciliari) che sono e sempre più saranno un tramite fondamentale tra il paziente e lo specialista. Il buon rapporto tra le figure appena citate si rivelerà fondamentale non solo per i pazienti già in carico ma anche per quelli di nuova diagnosi per i quali dovremo elaborare percorsi diagnostici, assistenziali e anche educativi del tutto nuovi.

UN PUNTO FERMO SULLE VACCINAZIONI

Le vaccinazioni fanno parte dei livelli essenziali di assistenza, quindi sono prestazioni

che devono essere garantite in ogni momento a tutta la popolazione infantile, compresi i bambini allergici e quelli immunodepressi.

Sebbene in Italia le manifestazioni da virus SARS-CoV-2 sembrano essere meno importanti nella popolazione pediatrica, l'epidemia COVID-19 rischia di portare con sé conseguenze importanti, per questa popolazione, nei confronti di altre malattie infettive.

Nella prima fase più critica, in varie realtà locali in grave sofferenza per il diffondersi dell'epidemia, è stato necessario sospendere e riorganizzare la programmazione vaccinale per consentire alle Aziende Sanitarie di concentrare le risorse sulla gestione dell'emergenza al fine di garantire la massima sicurezza per i piccoli pazienti, genitori e operatori sanitari. Ai problemi organizzativi si è aggiunta la scelta da parte dei genitori di rimandare le vaccinazioni programmate per eccessivi timori del contagio.

Questo stato di cose potrebbe avere un impatto maggiore sulla popolazione dei bambini allergici e di quelli immunodepressi, già interessata da una riduzione e da un ritardo delle vaccinazioni di routine, causata da false credenze e preoccupazioni sul possibile maggior rischio di eventi avversi.

Sull'importanza delle vaccinazioni di routine in corso dell'attuale pandemia si è pronunciata l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che ha incluso le vaccinazioni tra i servizi sanitari prioritari durante la pandemia di COVID-19: *"qualsiasi interruzione delle sessioni di immunizzazione, anche per un breve periodo, può risultare in un accumulo di individui suscettibili e una più elevata probabilità di malattie prevenibili con i vaccini. Tali epidemie possono comportare decessi correlati alle malattie prevenibili con i vaccini e a un aumento del carico sui sistemi sanitari già logorati dalla risposta alla pandemia di COVID-19"*; pertanto l'OMS ha sottolineato l'importanza di *"eseguire le vaccinazioni di routine, fino a quando le misure di risposta alla pandemia da COVID-19 lo consentano"*.

Va quindi sottolineato che i bambini affetti da malattie allergiche come asma, rinite, orticaria o anche da dermatite atopica vanno vaccinati regolarmente e in sicurezza presso i centri vaccinali preposti, oppure, dove sia consentito, nell'ambulatorio del Pediatra di Libera Scelta.

Nonostante le difficoltà e le limitazioni, soprattutto iniziali, sono già in atto disposizioni per la regolare ripresa delle vaccinazioni secondo le indicazioni previste dal calendario vaccinale regionale; alle quali, nel prossimo autunno, si potrà aggiungere la vaccinazione antiinfluenzale, raccomandata per tutti i bambini a partire dai 6 mesi di vita, salvo rarissime specifiche controindicazioni.

Il Pediatra di Libera Scelta assume un ruolo importante nel rassicurare i genitori sulla sicurezza delle vaccinazioni e sulla loro importanza, in

quanto il mancato rispetto del calendario vaccinale vanifica l'immunizzazione necessaria alle difese del bambino e l'immunità di gregge, con il rischio di facilitare possibili focolai.

Sarà cura dello stesso medico curante, del personale dei centri vaccinali e degli organi preposti, informare sulla programmazione della riattivazione dei servizi sanitari territoriali, con tutte le misure che garantiscono ai cittadini l'accesso in sicurezza.

Determinante, pertanto, il ruolo del Pediatra per gli interventi propositivi a superare i timori genitoriali anche nei tempi di COVID-19:

- 1) la vaccinazione sarà effettuata in sicurezza, su appuntamento, in ambiente pulito e sanificato, con utilizzo dei dispositivi di protezione individuale;
- 2) la garanzia del distanziamento fisico nella sala di attesa;
- 3) l'igienizzazione delle mani: lavaggio delle mani con l'acqua corrente tiepida e con normale sapone (da strofinare su tutte le aree delle mani per almeno 30 secondi), o con un gel disinfettante, prima e dopo;
- 4) non essendoci controindicazioni, i bambini con infezione al COVID-19, non ricoverati, devono rinviare la vaccinazione fin dopo due test consecutivi negativi, a distanza di 24 ore. Se il test non è fattibile, l'OMS raccomanda di rinviare la vaccinazione di 14 giorni dopo la risoluzione dei sintomi.

Alle Autorità Sanitarie, Società scientifiche, come la Società Italiana di Allergologia e immunologia Pediatrica (SIAIP), e Associazioni dei pazienti, spetta il compito di contribuire a ripristinare quei percorsi già consolidati per i bambini a rischio, in particolare, la *vaccinazione in ambiente protetto*, prescritta, secondo procedure già codificate, per il minore con patologia allergica tale da determinare un rischio di gravi reazioni allergiche in seguito alla somministrazione del vaccino e per il minore immunodepresso.

Link utili

<http://www.fimmg.org/index.php?action=pages&m=view&p=43&art=3966>

<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-servizi-vaccinali>

<http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance/coronavirus-disease-covid-19-outbreak-technical-guidance-europe/guidance-on-routine-immunization-services-during-covid-19-pandemic-in-the-who-european-region-2020>.

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331818/WHO-2019-nCoV-immunization_services-FAQ-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

https://www.sip.it/wp-content/uploads/2020/04/Pediatria4-5_pag12-13.pdf

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 Pagliarlunga⁶, 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 "Consorziale-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

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.

Come citare questo articolo: Franceschini F, Bianchi A, Caimmi S, et al. Infezione da COVID-19 e reazioni allergiche a farmaci, clorexidina e guanti di protezione. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(Suppl.1):7-11.

© 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>

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

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>

Disturbi del gusto e dell'olfatto nei soggetti affetti da COVID-19

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

A cura della Commissione Rinosinusite e Congiuntivite della SIAIP
Giulia Brindisi¹, Lucia Diaferio², Daniele Giovanni Ghiglioni³,
Cristiana Indolfi⁴, Giuseppe Marchese⁵, Giuseppe Fabio Parisi⁶,
Anna Maria Zicari¹, Michele Miraglia del Giudice⁴ (coordinatore)

¹ UOS di Allergologia Pediatrica, "Sapienza" Università di Roma; ² UOC di Pediatria Generale e PS, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale-Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ³ Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano - UOSD Pediatria Alta Intensità di Cura - Ambulatorio Allergologia Pediatrica; ⁴ Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"; ⁵ Pediatra di libera scelta, Valcamonica; ATS della montagna; ⁶ UOC Broncopneumologia pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania

INTRODUZIONE

La pandemia COVID-19, secondaria all'infezione da un nuovo coronavirus denominato SARS-CoV-2, è una situazione in continua evoluzione con evidenza di nuovi sintomi e di diversi fattori prognostici come accade per tutte le malattie prima sconosciute. Pertanto l'evoluzione clinica rimane da essere completamente caratterizzata come anche sono pochi i dati riguardanti il meccanismo patogenetico della malattia ed ancora oggi non esiste una terapia farmacologica di provata efficacia. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, *World Health Organization*) ha definito questo nuovo coronavirus come 2019-nCoV ed il 30 gennaio 2020 ha denunciato tale epidemia come un problema di emergenza sanitaria a livello internazionale. Lo spettro clinico dell'infezione da SARS-CoV-2 è abbastanza vario con un panorama che include infezioni asintomatiche o di media gravità, caratterizzate da infezioni del tratto respiratorio superiore, infezioni più severe con interessamento polmonare bilaterale e distress respiratorio e quadri critici dove il paziente necessita di intubazione e di terapia intensiva. In rapporto a studi clinici provenienti dall'Asia il quadro clinico nella maggior parte dei casi è caratterizzato da febbre persistente, tosse, dispnea, espettorazione, mialgie, artralgie, cefalea, disturbi gastrointestinali, rinorrea e gola infiammata. La diffusione dell'infezione COVID-19 in Europa

ha messo in evidenza una presentazione talvolta atipica della malattia: disturbi del gusto e dell'olfatto.

ANOSMIA ED AGEUSIA

È stato ripetutamente riportato in pazienti con infezione da COVID-19 la perdita dell'olfatto (anosmia) e del gusto (ageusia). Alcuni pazienti hanno anche lamentato una disgeusia, un cambio nel gusto dei diversi cibi in bocca. È da sottolineare che l'anosmia e l'ageusia sono state già descritte in altre patologie non legate ai coronavirus, quali infezioni respiratorie ad altra eziologia, poliposi nasali, traumi cerebrali, alcuni farmaci, o anche la sola età avanzata. Ma è stato descritto in centri dedicati alla cura di pazienti con infezione da COVID-19 un significativo numero di essi il cui esordio della malattia è stato caratterizzato da febbre (> 37,5 °C), anosmia ed ageusia. Talvolta tale sintomatologia, non specifica e fuorviante, ha rappresentato la sola manifestazione della malattia. Negli adulti è stato già dimostrato che l'anosmia post-virale rappresenta la causa di perdita dell'olfatto in circa il 40% dei casi ¹. Un report in precedenza aveva segnalato in infezioni da coronavirus la presenza di anosmia nel 10-15% dei pazienti ². Studi su ceppi umani di coronavirus avevano attribuito tale sintomatologia all'invasione del sistema nervoso centrale da parte del coronavirus attra-

CORRISPONDENZA

Michele Miraglia del Giudice
michele.miraglia@unicampania.it

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

Come citare questo articolo: Brindisi G, Diaferio L, Ghiglioni DG, et al. Disturbi del gusto e dell'olfatto nei soggetti affetti da COVID-19. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(Suppl.1):12-13.

© 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>

verso il neuroepitelio e conseguente propagazione al bulbo olfattorio³. Questi studi rendono non sorprendente l'evidenza che anche il nuovo COVID-19 possa causare anosmia nei pazienti infetti. Un recente studio, condotto su 3191 pazienti COVID-19+, isolati e monitorati a domicilio per malattia di media gravità, ha evidenziato la presenza di anosmia e/o di ageusia nel 15,3% dei casi⁴. In un altro studio Mao et al. ha analizzato la frequenza di manifestazioni neurologiche in 214 pazienti con COVID-19 identificando anosmia in 11 (5,1%) ed ageusia in 12 (5,6%)⁵. Sembra infatti che nei pazienti COVID+ l'anosmia e l'ageusia non sia accompagnata da ostruzione nasale o da altri sintomi rinitici. Pertanto è molto probabile che in questa patologia la sintomatologia sia legata ad un danno diretto del virus sul bulbo olfattorio e/o i recettori del gusto⁶. L'importanza di porre una corretta diagnosi scaturisce dalla considerazione che in una percentuale non trascurabile di casi, soprattutto i soggetti COVID+ paucisintomatici l'anosmia e l'ageusia possono rappresentare la sola manifestazione sintomatica della malattia. Inoltre, sulla base di un'esperienza acquisita proprio in Italia, diventa molto importante informare specialisti come gli otorinolaringoiatri o anche gli allergologi di porre molta attenzione su queste possibili manifestazioni cliniche da infezione COVID-19. Tale conoscenza comporterebbe vantaggi non solo nel limitare la diffusione del virus da parte di soggetti scarsamente sintomatici ma anche acquisire nuove informazioni sulla possibile patogenesi di questo nuovo virus⁷. Non a caso un articolo del *New York Times* sottolineava un alto numero di infezioni da coronavirus tra gli otorinolaringoiatri con numerose morti riportate in Cina, Italia e Iran. Diventa pertanto fondamentale far emergere l'informazione che l'anosmia può rappresentare un sintomo precoce e talvolta isolato da infezione da COVID-19 e di conseguenza incoraggiare chi affetto ad un autoisolamento, importante per ridurre la diffusione del virus⁸. Hopkins et al. recentemente hanno pubblicato uno studio condotto su 2428 pazienti COVID-19 + orientato alla evidenza di anosmia in questi pazienti concludendo che l'anosmia era riportata in associazione ai ben noti sintomi da coronavirus ma che in 1 su 6 pazienti l'iniziale anosmia rappresentava l'unico sintomo da malattia⁴. Anche in uno studio condotto da Lechien et al. in 417 pazienti (263 femmine) affetti da infezione lieve o moderata COVID-19 la disfunzione olfattoria era presente, prima di altri sintomi, nel 11,8% dei casi. Non solo ma tra il 18,2% di pazienti senza ostruzione nasale o rinorrea, il 79,7% di essi era anosmico o ipoosmico. Gli Autori concludono confermando la necessità che la comunità scientifica internazionale riconosca l'anosmia e l'ageusia come sintomi importanti nel panorama sintomatologico da coronavirus-2⁹. Recentemente Gane et al. hanno pubblicato un case report di un paziente positivo al COVID-19 in cui l'anosmia era l'unico sintomo evidente per cui il paziente viene definito affetto da ISOA (*Isolated Sudden Onset Anosmia*) e vengono ipotizzati due possibili meccanismi patogenetici. Una sindrome olfattoria con ostruzione della mucosa e conseguenziale perdita di "conduzione" olfattoria o un'anosmia post-virale da diretta infezione della mucosa olfattoria e distruzione dei neuroni sensoriali (perdita neuronale). Nel primo caso il ritorno ad una normale sensibilità olfattiva può essere più rapido mentre nel caso di perdita neuronale il recupero può essere più lento e non totale¹⁰. Recentemente An et

Liggett¹¹ hanno descritto una famiglia di recettori olfattivi espressi sui neuroni corticali centrali, sulla muscolatura liscia vascolare e sull'epitelio delle vie aeree superiori e inferiori. Poiché SARS-CoV-2 infetta le cellule epiteliali respiratorie attraverso il recettore ACE-2, questa famiglia di recettori olfattivi potrebbe essere selettivamente interessata dall'infezione¹². Per quanto riguarda i corticosteroidi nasali, il loro impiego nel trattamento dell'anosmia da COVID-19 non sembra indicato. Tuttavia, essi non devono essere sospesi in caso di concomitante rinite allergica poiché l'incremento degli starnuti che ne conseguirebbe potrebbe favorire la diffusione del virus¹³.

Bibliografia

- 1 Welge-Lüssen A, Wolfensberger M. Olfactory disorders following upper respiratory tract infections. *Adv Otorhinolaryngol* 2006;63:125-32. <https://doi.org/10.1159/000093758>
- 2 Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005;5:718-25. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70270-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70270-X)
- 3 Dube M, Le Coupanec A, Wong AHM, et al. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. *J Virol* 2018;92(17). <https://doi.org/10.1128/JVI.00404-18>
- 4 Hopkins C, Surda P, Kumar BN. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology* 2020 Apr 11. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.116>
- 5 Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv* 2020.02.22.20026500. <https://doi.org/2020.02.22.20026500>
- 6 Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology* 1994;31:118-33.
- 7 Vaira LA, Salzano G, Deiana G, et al. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope* 2020 Apr 1. <https://doi.org/10.1002/lary.28692>
- 8 Russell B, Moss C, Rigg A, et al. Anosmia and ageusia are emerging as symptoms in patients with COVID-19: what does the current evidence say? *ecancer* 2020;4:ed98. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.ed98>
- 9 Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild to moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020 Apr 6. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- 10 Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 2020 Apr 2. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
- 11 An SS, Liggett SB. Taste and smell GPCRs in the lung: evidence for a previously unrecognized widespread chemosensory system. *Cell Signal* 2018;41:82-8. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.02.002>
- 12 Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, et al. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020 Apr 8. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0832>
- 13 Bousquet J, Akdis C, Jutel M, et al. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: an ARIA-EAACI statement. *Allergy* 2020 Mar 31. <https://doi.org/10.1111/all.14302>

Importanza della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti pediatrici in epoca COVID-19

A cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Maria Sangerardi¹, Giorgio Ottaviano², Mayla Sgrulletti³, Loredana Chini³, Rosa Maria Dellepiane⁴, Baldassarre Martire⁵, Davide Montin⁶, Caterina Rizzo⁷, Viviana Moschese³ (coordinatrice)

¹ Unità di Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari; ² Molecular and Cellular Immunology Unit, University College of London, Great Ormond Street Institute of Child Health, London, United Kingdom; ³ UOSD Immunopatologia e Allergologia Pediatrica, Università di Roma Tor Vergata, Policlinico Tor Vergata, Roma; ⁴ UOC Pediatria Media Intensità di Cura, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁵ Unità di Pediatria e Neonatologia, Ospedale "Monsignor A.R. Dimiccoli", Barletta; ⁶ Dipartimento di Pediatria e Sanità Pubblica, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Università di Torino; ⁷ Innovation and Clinical Pathways Unit, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Il virus dell'influenza causa ogni anno, nel mondo, un miliardo di casi di malattia. Come riportato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel corso delle epidemie influenzali stagionali da 3 a 5 milioni di persone contraggono la patologia in forma grave e da 290.000 a 650.000 muoiono per peggioramento della condizione respiratoria¹. In Italia, in particolare, circa l'8% (range 4-15%) della popolazione ne è annualmente colpita con in media 8.000 decessi correlati alla malattia e alle sue complicanze (40.000 morti l'anno nei Paesi dell'Unione Europea secondo le stime del Centro Europeo per il controllo delle malattie, ECDC)^{2,3}. Durante le epidemie influenzali stagionali i soggetti a maggior rischio di malattia grave sono i bambini, le donne in gravidanza, gli anziani e coloro che presentano condizioni di rischio come alcune malattie croniche (es. diabete, immunodeficienze, patologie cardiovascolari, respiratorie, renali, epatiche, neurologiche). I bambini, in particolar modo, rappresentano la fetta di popolazione più colpita durante le epidemie influenzali annuali (l'incidenza cumulativa decresce con l'aumentare dell'età) e giocano, altresì, un ruolo chiave nella trasmissione del virus all'interno della comunità. Secondo il *Report* epidemiologico di Influnet (rete italiana della sorveglianza

dell'influenza coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità con il sostegno del Ministero della Salute) nella quinta settimana del 2020, a fronte di un picco di casi di influenza stagionale pari a 13 casi per mille assistiti, si è registrata, nei bambini al di sotto dei 5 anni di età, una incidenza circa 3 volte più alta, ossia pari a 39.8 casi per 1000 assistiti^{4,5}. Inoltre, i dati dei sistemi di sorveglianza evidenziano che annualmente il 30-40% dei bambini italiani (fascia di età 0-14 anni) contrae tale patologia³. Ne deriva, pertanto, che l'intervento mirato alla prevenzione dell'infezione in età pediatrica può più di tutti modificare la curva epidemica all'interno della popolazione generale e quindi ridurre il carico di malattia dovuto a questo tanto invisibile quanto dannoso microrganismo.

Purtroppo, l'elevata morbosità e mortalità legate all'influenza sono spesso sottovalutate nel contesto delle epidemie stagionali; la loro rilevanza, invece, è ben riconosciuta nel corso delle pandemie. La nota influenza spagnola del 1918-1919 uccise in pochi mesi oltre 50 milioni di persone nel mondo e, nonostante i progressi scientifici che iniziarono a registrarsi da quell'epoca (sviluppo di vaccini, farmaci antivirali, test diagnostici), le successive pandemie influenzali continuano a mietere innumerevoli vittime (da 1 a

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

CORRISPONDENZA

Viviana Moschese
moschese@med.uniroma2.it

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

Come citare questo articolo: Sangerardi M, Ottaviano G, Sgrulletti M, et al. Importanza della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti pediatrici in epoca COVID-19. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(Suppl.1):14-16.

© 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>

4 milioni quelle del 1957-1958 e 1968-1969, da 100.000 a 400.000 quella del 2009-2010)¹. Per comprendere l'origine dell'ampia diffusione di talune infezioni è necessario fare riferimento al cosiddetto fenomeno di "spillover" attraverso il quale i virus – nello specifico quello dell'influenza che circola sempre tra gli animali – si trasmettono dall'animale all'uomo in condizioni che favoriscono il "salto interspecifico", da una specie ospite ad un'altra. Quello che ne deriva è un nuovo virus che attraverso continui errori di replicazione e quindi numerose mutazioni genetiche seleziona quelle che gli permettono di adattarsi meglio alla nuova specie, di aggirare nel tempo la sua barriera immunitaria e di causare così le nefaste pandemie ed epidemie stagionali. È facile a questo punto intuire che la minaccia di una pandemia influenzale è sempre presente e che, sebbene sia impossibile prevedere quando questa possa manifestarsi, tale evento sembra essere inevitabile. Ne è la prova ciò che sta accadendo di recente nel mondo intero. Una nuova pandemia (alla stregua di quella influenzale) dovuta al nuovo coronavirus SARS-CoV-2 ha colpito, in meno di 5 mesi (dati aggiornati al 20 maggio 2020), più di 4 milioni e mezzo di persone nel mondo (226.699 casi in Italia) provocandone la morte di circa 320.000 (all'incirca 168.000 e 32.000 decessi rispettivamente in Europa e nella nostra nazione)⁶. Si tratta, purtroppo, di un virus ancora più aggressivo di quello influenzale, con un maggiore "numero di riproduzione di base" o R0 (parametro che esprime la potenziale trasmissibilità di una malattia infettiva), un numero maggiore di infezioni gravi ed un tasso di mortalità più elevato rispetto a quello dell'influenza stagionale. Sebbene i dati attuali dimostrino infezioni per lo più asintomatiche e lievi in età pediatrica (maggior carico di malattia nella popolazione anziana al di sopra dei 60 anni e con condizioni di rischio sottostanti) i sintomi e i segni con i quali l'infezione da SARS-CoV-2 più frequentemente si manifesta sono molto simili a quelli della influenza annuale (febbre, tosse, faringite)⁷. Questo, di fatto, può rendere più difficile la diagnosi dell'una o dell'altra malattia in particolare nei pazienti non vaccinati per l'influenza per i quali, dal punto di vista clinico, entrambe le ipotesi diagnostiche sarebbero plausibili. Inoltre, dato che attualmente non è possibile prevedere se la pandemia da SARS-CoV-2 possa ripresentarsi con andamento stagionale, l'ottimizzazione della copertura vaccinale antinfluenzale eviterebbe la sovrapposizione di due epidemie con caratteristiche cliniche simili che senza dubbio rappresenterebbe un rischio estremo per il sistema sanitario di un Paese. D'altra parte, si conosce ancora poco sugli effetti di una possibile coinfezione da virus dell'influenza e SARS-CoV-2.

Come ben sappiamo, lo strumento più efficace per difenderci da numerose malattie infettive è la prevenzione vaccinale. Oggi la ricerca scientifica sta compiendo uno sforzo significativo per sviluppare rapidamente un vaccino contro il nuovo coronavirus. Tuttavia, il raggiungimento dell'obiettivo prevede tempi al momento ancora incerti. Quindi, pur restando concentrati sull'attuale pandemia ed alla luce di quanto sinora evidenziato, non dobbiamo assolutamente distogliere l'attenzione da malattie che potrebbero "approfittare" della contingente situazione riprendendo il sopravvento e verso le quali, fortunatamente, è già disponibile il vaccino (oltre che alla vaccina-

zione antinfluenzale si pensi a quella contro il morbillo, la varicella, la pertosse, ecc.).

La vaccinazione antinfluenzale presenta, come noto, limiti legati principalmente all'elevata variabilità antigenica che caratterizza il virus influenzale, da cui dipende la necessità della somministrazione annuale del vaccino. Inoltre, i vaccini annualmente disponibili contengono componenti antigenici di superficie dei ceppi virali caratterizzanti le stagioni precedenti, con potenziale riduzione dell'efficacia della vaccinazione stessa.

Pertanto, la comunità scientifica sta cercando di perfezionare il processo di sviluppo dei vaccini antinfluenzali attraverso l'utilizzo, nelle formulazioni vaccinali, di sostanze adiuvanti che ne potenzino l'immunogenicità. La ricerca mira, altresì, a ridurre l'intervallo di tempo tra l'identificazione del ceppo vaccinale e la produzione del vaccino stesso. Attualmente, si sta anche lavorando alla produzione di vaccini somministrabili attraverso cerotti a micro-ago che oltre ad essere auto-applicabili, risultano più accessibili ed economici rispetto a quelli per via intramuscolare⁸.

Nonostante i limiti dei vaccini antinfluenzali disponibili e gli ostacoli da superare per renderli più validi ed efficaci, è facile intuire che il peso, in termini di salute pubblica, di costi diretti (es. gestione della malattia e delle complicanze) ed indiretti (es. perdita di produttività per assenze dal lavoro, perdita di giorni di scuola per bambini e adolescenti) faccia pendere la bilancia sicuramente a favore della vaccinazione. È indubbio, infatti, che il costo sociale ed economico di una pandemia o epidemia influenzale superi di gran lunga quello della prevenzione, si considerino a questo riguardo anche i limiti delle terapie antivirali disponibili.

Dunque, gli obiettivi della vaccinazione antinfluenzale sono sia proteggere le persone ad alto rischio di complicanze di malattia con conseguente riduzione del numero di ricoveri e morti (efficacia vaccinale pari al 70-80%), sia prevenire, nella popolazione sana, la malattia clinica ed i disagi che questa può comportare (efficacia vaccinale pari al 70-90%). Sebbene la vaccinazione dei soggetti sani comporti un modesto vantaggio per il singolo (è necessario vaccinare un bambino sano per tre anni consecutivi al fine di evitargli per un solo anno la malattia influenzale), lo stesso diventa elevato se rapportato all'intera comunità⁵. Negli USA, durante le stagioni influenzali del 2017-2018 e 2018-2019, si è registrato nella fascia di età compresa tra 0 e 4 anni e quella tra 5 e 17 anni, un tasso cumulativo di ospedalizzazione per influenza pari rispettivamente a 72 e 20,4 su 100.000 bambini. Secondo i dati riportati dai Centri per la Prevenzione e il Controllo delle malattie (CDC), su un totale di 186 pazienti pediatrici deceduti per malattia influenzale nel 2017-2018 e 116 nel 2018-2019, circa il 50% non era affetto da alcuna patologia di base ed il 70-80% di quelli eleggibili per la vaccinazione non era stato immunizzato. L'Accademia Americana di Pediatria (AAP), perciò, raccomanda una vaccinazione antinfluenzale annuale universale per tutti i bambini a partire dai 6 mesi di vita (salvo specifiche controindicazioni), con particolare attenzione a coloro che presentano condizioni di rischio, ai loro caregivers e contatti domestici⁸.

Inoltre, l'OMS, attraverso la "Strategia globale per l'influenza 2019-

2030”, pur mirando ad un approccio olistico alla malattia, dalla sorveglianza alla prevenzione ed infine al controllo, considera la vaccinazione antinfluenzale annuale l’arma migliore contro questa patologia. Ad oggi, purtroppo, nonostante i 100 anni di progressi compiuti dalla prima pandemia influenzale, esistono importanti disuguaglianze tra le popolazioni, in termini di accesso alle cure. Questo spiega, almeno in parte, i numeri ancora elevati di casi di malattia, di malati gravi e di morti per influenza. A tal riguardo, la nuova strategia decennale dell’OMS, prevede che ogni Paese si doti di un programma plasmato sulle specifiche esigenze locali e che ovunque sia ulteriormente ampliato l’accesso al vaccino oltre che ai farmaci antivirali¹.

Nell’attuale periodo storico segnato dalla malattia respiratoria acuta da SARS-CoV-2 (o COVID-19, COroNa Virus Disease 19), la Società Italiana di Pediatria (SIP) ha proposto di rendere obbligatoria – sin dal prossimo ottobre – la vaccinazione antinfluenzale nei bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 14 anni, al fine di evitare la sovrapposizione delle due malattie infettive (influenza e COVID-19) e quindi, di individuare tempestivamente eventuali casi di COVID-19. Nella regione Lazio, in particolare, già a decorrere dal 15 settembre 2020 la vaccinazione antinfluenzale sarà obbligatoria per tutta la popolazione di età superiore a sessantacinque anni e per tutto il personale sanitario. Inoltre sarà fortemente raccomandata per tutti i bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 6 anni e la vaccinazione dovrà essere eseguita dai pediatri di libera scelta.

La Commissione Vaccini della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) ritiene che, attraverso la formazione ed il continuo aggiornamento, sia necessario offrire ai pediatri e agli operatori sanitari impegnati in ambito pediatrico gli strumenti per conoscere i rischi legati all’infezione nella popolazione pediatrica. Il pediatra e gli operatori sanitari hanno un ruolo fondamentale nel far comprendere l’importanza della vaccinazione antinfluenzale all’interno della comunità genitoriale. È altresì importante la cooperazione delle diverse strutture comunitarie (ad esempio scuole ed altre strutture per l’infanzia) affinché queste possano divenire luoghi in cui sostenere ed effettuare la vaccinazione, per raggiungere un numero sempre più alto di bambini. Inoltre, al fine di migliorare la copertura vaccinale ed in linea con le raccomandazioni della AAP, è necessario promuovere ed offrire l’immunizzazione, nei setting pediatrici, non solo ai piccoli pazienti ma anche ai loro genitori e/o caregivers. Alcuni studi dimostrano, infatti, che la vaccinazione per l’influenza stagionale nei genitori aumenta di 2,77 volte la probabilità che i propri figli vengano anch’essi vaccinati. Tale probabilità, per di più, raddoppia a 5,44 quando genitori precedentemente non vaccinati ricevono l’immunizzazione attiva⁸.

Concludendo, il rischio di una pandemia influenzale è sempre alle porte e per tale motivo tra gli obiettivi dell’OMS rientra anche la minimizzazione della trasmissione dei virus influenzali dall’animale all’uomo. In linea con l’obiettivo di salute pubblica globale e con la richiesta dell’OMS di ridurre i fattori confondenti per il COVID-19, la vaccinazione antinfluenzale universale in età pediatrica deve essere promossa a partire dal sesto mese di vita (salvo specifiche controindicazioni stabilite dal Centro Specialistico), su tutto il territorio nazionale. Certamente in futuro, molto si dovrà fare per sviluppare vaccini sicuri ed immunogeni per i bambini di età inferiore ai 6 mesi⁸. Il traguardo sarà raggiungere una più ampia protezione immunitaria rispetto all’attuale, in attesa di una vaccinazione e di un vaccino universali⁹.

Non sappiamo cosa ci aspetterà nei prossimi mesi, per cui, se da un lato è doveroso restare concentrati sulla situazione corrente, dall’altro è anche fondamentale non perdere di vista la necessità della vaccinazione antinfluenzale soprattutto in quest’epoca scossa da una pandemia che ha già messo a dura prova il nostro servizio sanitario nazionale oltre che l’intera comunità.

Bibliografia

- 1 GlobalInfluenzaStrategy2019-2030. Prevent. Control. Prepare. WHO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf>
- 2 Ministero della Salute. <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/homeInfluenza.jsp>
- 3 Epicentro, Il portale dell’epidemiologia per la sanità pubblica, Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/influenza/>
- 4 Influnet. Rapporto Epidemiologico N. 14 del 5 febbraio 2020. http://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2020_05.pdf
- 5 Influnet. Rapporto Epidemiologico N. 15 del 13 febbraio 2020. http://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2020_06.pdf
- 6 Ministero della Salute. Nuovo Coronavirus. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5338&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>
- 7 WHO. Q&A: Similarities and differences – COVID-19 and influenza. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-similarities-and-differences-covid-19-and-influenza>
- 8 Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2019-2020. *Pediatrics* 2019;144:e20192478.
- 9 Sgrulletti M, Ottaviano G, Sangerardi M, et al. One step closer to influenza vaccine inclusiveness. *Pediatric Allergy and Immunology*, submitted

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

COVID-19: asma e allergia proteggono dalle forme gravi?

Raccomandazioni per la gestione dell'asma in tempo di COVID-19

A cura della Commissione Asma della SIAIP

Amelia Licari¹, Maddalena Leone², Maria Elisa Di Cicco³, Sara Bozzetto⁴, Valentina De Vittori⁵, Maria Scavone⁶, Doriana Amato⁷, Carlo Capristo⁸, Dora di Mauro⁹, Maria Angela Tosca¹⁰ (coordinatrice)

¹Immuno-Allergologia Pediatrica e Malattie dell'Apparato Respiratorio, SC Pediatria, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Allergologia Pediatrica, Ospedale Niguarda, Milano; ³Allergologia Pediatrica, UO Pediatria 1, Azienda Ospedaliero Universitaria, Pisa; ⁴UOSD di Pneumologia Pediatrica, Università degli Studi di Padova; ⁵Servizio di Immunologia ed Allergologia Pediatrica, Policlinico Umberto 1, Università Sapienza, Roma; ⁶UO Pediatra, Università "Magna Graecia", Catanzaro; ⁷Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale-Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ⁸Clinica Pediatrica II Università degli Studi Napoli; ⁹UO Pediatria, Parma; ¹⁰UOSD Centro Allergologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

CORRISPONDENZA

Maria Angela Tosca
 mariangelatosca@gaslini.org

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

Come citare questo articolo: Licari A, Leone M, Di Cicco ME, et al. COVID-19: asma e allergia proteggono dalle forme gravi? Raccomandazioni per la gestione dell'asma in tempo di COVID-19. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(Suppl.1):17-19.

© 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>

È ormai noto che il rischio di malattia grave associata ad infezione COVID-19 è considerato elevato per i soggetti di età superiore a 60 anni di età, di sesso maschile e per coloro che presentano patologie concomitanti quali ipertensione, diabete, malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche e neoplasie. Anche l'asma è stata inizialmente considerata come un fattore di rischio per manifestazioni gravi da COVID-19. Tuttavia, studi sulla casistica cinese hanno documentato che la maggior parte dei pazienti ricoverati per COVID-19 non avevano nel passato una storia di asma o allergia. In particolare, uno studio cinese ha riportato una prevalenza di asma dello 0,9% nei pazienti ricoverati per COVID-19, significativamente inferiore rispetto alla popolazione generale, in cui la prevalenza era del 6,4%¹⁻³.

A sostegno di questa evidenza, è stato inizialmente ipotizzato che i soggetti con asma ed allergia potessero presentare una ridotta espressione del gene ACE-2, che codifica per il principale recettore del virus SARS-CoV-2 e che si trova maggiormente espresso su pneumociti e cellule endoteliali. Questa ipotesi ha trovato successiva conferma in uno studio recentissimo condotto dai ricercatori dell'Università di Tucson, che hanno valutato

gli effetti dei mediatori dell'infiammazione di tipo 2 sull'espressione di ACE-2 *ex vivo* nelle cellule epiteliali respiratorie ottenute mediante broncoscopia in soggetti atopici con e senza asma. I risultati dello studio dimostrano che l'IL-13 determina una riduzione dell'espressione di ACE-2 a livello respiratorio sia nei soggetti atopici con asma di tipo 2 che in quelli senza asma⁴. Gli stessi ricercatori hanno inoltre valutato due grossi set di dati sull'espressione genica delle cellule epiteliali della mucosa nasale e delle vie aeree: da quest'ultima analisi è emerso che l'espressione di ACE-2 è ridotta in bambini e adulti con asma tipo 2 e rinite allergica⁴. Queste evidenze suggeriscono un ruolo dell'infiammazione di tipo 2 nella modulazione dell'espressione dei recettori di SARS-CoV-2 nelle vie aeree e ciò potrebbe spiegare in parte la ridotta prevalenza e la minore gravità di COVID-19 nei soggetti con asma ed allergia. D'altra parte, l'eosinopenia (definita come $< 0,02 \times 10^9$ cells/L) è stata associata a una prognosi sfavorevole di evoluzione della malattia da COVID-19⁵. Gli eosinofili orchestrano la risposta immunitaria ai virus respiratori, rilasciando proteine citotossiche, aumentando la produzione di ossido nitrico e citochine di tipo 1, principalmente l'IL-12 e l'IFN- γ e re-

clutando linfociti T CD8. Gli eosinofili peraltro sono in grado di ridurre la carica virale, garantendo così un migliore recupero dalle infezioni virali. Sono state pertanto recentemente valutate le risposte di tipo eosinofilo a COVID-19⁶. In due ampie casistiche di pazienti adulti affetti da COVID-19, più del 50% presentava eosinopenia nei primi giorni di ospedalizzazione; in particolare, la normalizzazione del numero assoluto di eosinofili era stata poi osservata durante la risoluzione dei sintomi clinici⁶. Anche i risultati preliminari di alcune casistiche di pazienti pediatriche con COVID-19 confermano che la presenza di un numero assoluto normale o aumento di eosinofili è correlata ad una buona prognosi della malattia⁷.

La patogenesi dell'eosinopenia non è ancora chiarita ed è probabilmente multifattoriale (blocco della maturazione midollare, riduzione dei meccanismi rilascio in circolo, ridotta espressione dei recettori delle chemochine e/o dei fattori di adesione, oppure apoptosi eosinofila diretta indotta da IFN di tipo 1 rilasciato durante l'infezione acuta). È importante sottolineare inoltre che nel tessuto polmonare di soggetti con distress respiratorio acuto da COVID-19 non è stato riscontrato un infiltrato infiammatorio cellulare di tipo eosinofilo, bensì puramente linfocitario, sia nelle prime fasi di malattia, che nelle analisi *post-mortem* di alcuni soggetti deceduti⁶.

Tutti questi risultati rafforzano l'ipotesi che l'allergia potrebbe essere un fattore protettivo per lo sviluppo di infezioni da SARS-CoV-2. Per supportare ulteriormente questa ipotesi, uno studio molto recente ha dimostrato che la sensibilizzazione allergica è inversamente correlata all'espressione di ACE-2, così come l'esposizione naturale agli allergeni, e l'incremento del livello di eosinofili sembrerebbe poter ridurre l'espressione di ACE-2⁸.

È comunque probabile che anche altri fattori modulino la risposta al virus nei soggetti allergici; un approfondito studio di questi fattori potrebbe offrire spunti interessanti per chiarire gli aspetti fisiopatologici di questa nuova infezione e le sue interazioni con il sistema immunitario dell'ospite.

I pazienti con asma (grave o non controllato) possono essere considerati ad aumentato rischio di sviluppare COVID-19 in forma grave o complicata, ma alla luce dei dati ad oggi presenti in letteratura, le allergie preesistenti non possono al momento essere classificate come un significativo fattore di rischio. Tuttavia, gli allergologi pediatrici devono ottenere il miglior controllo dell'asma e, quando presente, della sottostante condizione allergica, educando i pazienti e i loro genitori al rispetto delle attuali raccomandazioni di profilassi, prevenzione e cura della malattia, per ridurre il rischio di contrarre l'infezione da COVID-19. Ottenere e mantenere il controllo dell'asma rappresenta quindi la priorità clinica e questo obiettivo va raggiunto proseguendo regolarmente la terapia di fondo, secondo le Linee Guida, ed implementando il trattamento in caso di peggioramento dei sintomi⁹.

Raccomandazione 1. Continuare a somministrare farmaci prescritti per mantenere il controllo dell'asma in maniera regolare, in particolare corticosteroidi per via inalatoria (ICS), broncodilatatori a lunga durata d'azione, farmaci antileucotrienici e, se necessario, corticosteroidi orali (OCS). La sospensione del trattamento può portare a una

condizione di scarso o mancato controllo dei sintomi, che espone maggiormente il bambino o l'adolescente al rischio di esacerbazioni asmatiche anche gravi. Per i pazienti con asma grave, è consigliabile continuare la terapia con farmaci biologici e valutare la possibilità di somministrazione a domicilio (o presso un centro ospedaliero locale) del farmaco. L'unica eccezione potrebbe essere rappresentata dalla sospensione dei farmaci biologici, durante la fase acuta dell'infezione da COVID-19¹⁰.

È importante che i clinici, nella gestione dell'asma, comunichino il programma "personalizzato" della terapia ai pazienti e ai loro genitori, per ottenere il massimo di aderenza al trattamento e il "coinvolgimento attivo del paziente" nel piano di cura (*Patient Engagement*) ed anche nel *self management* delle esacerbazioni asmatiche lievi e/o in fase iniziale¹⁰.

Raccomandazione 2. Assicurarsi che tutti i pazienti dispongano di un piano d'azione scritto della terapia di fondo, con le istruzioni su come aumentare il dosaggio del farmaco controller (*step-up*) e l'uso di farmaci broncodilatatori e OCS, in caso di ricomparsa o riacutizzazione dei sintomi. Se possibile, evitare l'uso di nebulizzatori (aumentano il rischio di diffusione del virus ad altri soggetti e operatori sanitari) e preferire la somministrazione di broncodilatatori e ICS, attraverso uno spray predosato (pMDI) con l'utilizzo di un adeguato distanziatore. Assicurarsi che i pazienti o i loro genitori sappiano quando contattare il proprio medico, il 112 o rivolgersi direttamente al PS per un peggioramento acuto dell'asma. In tempo di pandemia prescrivere sempre i farmaci per l'asma in quantità maggiore per compensare la mancanza di scorte^{10,11}.

Inoltre, in tempo di pandemia è fondamentale per evitare rischi inutili di contagio, differire l'esecuzione di alcuni test come le prove di funzionalità respiratoria e comunque seguire rigorosamente le norme di igiene e profilassi per evitare la diffusione del virus, soprattutto quando si valutino pazienti con sintomi respiratori, garantendo sempre la pulizia e la disinfezione degli strumenti usati durante la visita.

Raccomandazione 3. Evitare di eseguire la spirometria nei pazienti con infezione confermata o sospetta da COVID-19, poiché la sua esecuzione può favorire la diffusione del virus ed esporre tutto il personale e altri pazienti al rischio di infezione. I test di funzionalità respiratoria vanno preferibilmente rimandati o eseguiti solo in caso di reale necessità per scelte terapeutiche importanti e solo se i pazienti (e gli accompagnatori) non presentano sintomi simil-influenzali (febbre, tosse e dispnea). Va comunque garantita durante l'esecuzione della spirometria o in caso di procedure con generazione di aerosol (nebulizzazione, ossigenoterapia, ventilazione manuale, ventilazione non invasiva e intubazione), una condizione di massimo controllo di un possibile contagio (filtri monouso, sterilizzazione degli strumenti sanitari, dispositivi o apparecchiature utilizzati durante la visita o in altre procedure)¹⁰⁻¹².

In periodo della pandemia è fondamentale per i medici, i pazienti ed i loro genitori conoscere le raccomandazioni relative alle norme di prevenzione ed igiene da rispettare per evitare la diffusione di COVID-19.

Raccomandazione 4. Informare i pazienti e i loro genitori e tutti coloro che hanno contatto diretto con il bambino, di lavarsi regolarmente le mani e pulire i dispositivi come maschere, boccagli, distanziatori con un detergente appropriato (o seguendo le istruzioni del produttore) e raccomandando ai pazienti e ai loro genitori di non condividere inalatori, spray predosati e altri dispositivi con altri soggetti.

Raccomandazione 5. Evitare di fumare (genitori ed adolescenti) sempre e soprattutto in casa (fumo passivo per i bambini). Il fumo di sigaretta, oltre a essere sempre e comunque dannoso, determina un **aumento dell'espressione dei recettori ACE2**, con una possibile maggiore gravità di espressione della malattia^{13,14}. È stato dimostrato che l'**espressione del gene "ACE2"** (così come quella del gene "DPP4") **nel tessuto polmonare è più alta nei fumatori** (compreso gli ex-fumatori) rispetto ai non fumatori. Questo determina una **sovraespressione di ACE2** (e di DPP4) e dunque una maggior disponibilità di recettori per il virus aumentando le possibilità di attacco dello stesso alla cellula ospite. Inoltre, durante l'**atto del fumo** i movimenti ripetitivi che **mettono in contatto le mani con la bocca** aumentano la probabilità di accesso e di trasmissione del virus SARS-CoV-2 al tratto respiratorio superiore^{3,15}. In terzo luogo, il fumatore può sviluppare una **malattia polmonare** cronica (oltre ad una maggior permeabilità nelle cellule epiteliali) ed avere già una **compromissione della funzionalità respiratoria**, risultando più esposto e "suscettibile" all'attacco da parte del virus.

Utili i seguenti link:

- [www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](http://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125)
- www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html
- www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html, and for patients: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html

Bibliografia

- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 Feb 19. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Kimura H, Francisco D, Conway M, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2020 May 15:S0091-6749(20)30647-3. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.004>
- Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020 Apr 12:S0091-6749(20)30495-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
- Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol* 2020 Apr 25:S0091-6749(20)30569-8. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.021>
- 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 May 17. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1111/all.14369>
- 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 Apr 22:S0091-6749(20)30551-0. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>
- Brough HA, Kalayci O, Sediva A, et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics – the 2020 COVID-19 pandemic. A statement from the EAACI-Section on Pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol* 2020 Apr 22;10.1111/pai.13262. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1111/pai.13262>
- Global strategy for asthma management and prevention (GINA). Updated 2020.
- NICE 2020. (<https://www.nice.org.uk/>)
- NICE guideline COVID-19 rapid guideline: severe asthma, 3 April 2020 www.nice.org.uk/guidance/ng166
- Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, et al. Tobacco smoke induces and alters immune responses in the lung triggering inflammation, allergy, asthma and other lung diseases: a mechanistic review. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1033. <https://doi.org/10.3390/ijerph15051033>
- Vardavas CL, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020;18:20. <https://doi.org/10.18332/tid/119324>
- James L. Olds, Kabbani N. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? *FEBS J* First published: 18 March 2020. <https://doi.org/10.1111/febs.15303>

COVID-19 tra inquinamento e clima

A cura della Commissione Nuove Tecnologie Digitali della SIAIP
Auro Della Giustina¹, Maria Antonia Brighetti²,
Alessandro Di Menno di Bucchianico³, Stefano Pattini⁴, Ifigenia Sfika⁵,
Alessandro Travaglini², Velia Malizia⁶, Salvatore Tripodi⁷ (coordinatore)

¹ Pediatria di Famiglia, Parma; ² Aerobiologo, Dipartimento di Biologia Università di Roma "Tor Vergata", Roma; ³ Chimico, Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (ISPRA), Roma; ⁴ Allergologo-Clinico Immunologo, Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ⁵ Allergologo-Clinico Immunologo, Roma; ⁶ Istituto per la Ricerca ed Innovazione Biomedica (IRIB), Consiglio Nazionale della Ricerca (CNR), Palermo; ⁷ Allergologo, Servizio di Allergologia, Policlinico Casilino, Roma

INTRODUZIONE

L'epidemia da COVID-19, poi dichiarata dall'OMS pandemia l'11 marzo 2020 ¹, ha travolto l'intero pianeta Terra coinvolgendo inevitabilmente anche l'attuale dibattito tra inquinamento e salute. Il 20 marzo 2020 la Società Italiana Aerosol (IAS) ha emesso un Comunicato Ufficiale per chiarire la propria posizione riguardo un possibile collegamento tra inquinamento ambientale da particolato (PM) e diffusione della recente pandemia da COVID-19: IAS sottolineava la necessità di indagini più estese e approfondite e, secondo le conoscenze attuali, considerava priva di ogni evidenza scientifica la conseguente raccomandazione di ridurre l'inquinamento ambientale come mezzo per combattere il contagio da COVID-19 ². Tale Comunicato della IAS faceva di poco seguito ad un *Position Paper*, a firma della Società Italiana di Medicina Ambientale (SIMA), in collaborazione con alcuni ricercatori dell'Università Aldo Moro di Bari e altri del Centro Interdipartimentale di ricerca industriale, fonti rinnovabili, ambiente, mare ed energia dell'Università di Bologna, secondo il quale l'iniziale velocità di aumento dei contagi in alcune zone del Nord Italia era con ogni probabilità da mettere in relazione proprio con l'inquinamento da particolato atmosferico: il *Position Paper* concludeva suggerendo di tenere conto di questo contributo onde sollecitare misure

restrittive atte proprio a contenere l'inquinamento stesso ³. Tale convinzione è stata successivamente rafforzata da uno studio (pubblicato nella forma del *preprint*) che indicava la presenza del coronavirus SARS-Cov-2 su campioni di PM₁₀ raccolti nell'area di Bergamo tra febbraio e marzo 2020 ⁴ e da ulteriori pubblicazioni che sostenevano la presenza di una elevata relazione tra il numero di casi COVID-19 e lo stato di inquinamento da PM₁₀ delle provincie italiane, tra le più inquinate d'Europa ⁵, identificando quale vettore del virus anche il particolato atmosferico, responsabile quindi di aumentarne la diffusione ⁶. In pratica SIMA e collaboratori concludevano in modo esattamente opposto a quanto avrebbe poi scritto la IAS. D'altronde va considerato che la frazione fine del particolato aerodisperso è normalmente costituita, in parte, da componenti naturali inorganici, organici e biologici: allo spray marino, ai detriti organici e alle emissioni vulcaniche si aggiungono frammenti di insetti e particelle rilasciate dalle piante sotto forma di semi, pollini, spore fungine, cere di foglie e resine. Le particelle di bioaerosol più piccole includono singoli batteri, protozoi, alghe e anche i virus. I batteri e i virus si trovano solitamente legati ad altri granuli di materiale particolato, mentre le altre componenti possono esistere come singole particelle ⁷. I bioaerosol sono definiti come "aerosol che comprendono par-

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

CORRISPONDENZA

Auro Della Giustina
aurodella@alice.it

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

Come citare questo articolo: Della Giustina A, Brighetti MA, Di Menno di Bucchianico A, et al. COVID-19 tra inquinamento e clima. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(Suppl.1):20-25.

© 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>

ticelle di origine o attività biologica che possono influenzare gli esseri viventi attraverso infettività, allergenicità, tossicità, processi farmacologici o di altro tipo⁸.

D'altronde fenomeni come l'inquinamento dell'aria, così come le variazioni climatiche in generale, vengono da tempo ritenuti fattori in grado di influenzare la diffusione delle malattie infettive⁹⁻¹². Gli agenti patogeni, in determinate condizioni, possono infatti essere veicolati attraverso il particolato atmosferico. Tale possibilità, nonché la teorica capacità di conservare l'originale infettività, sono tuttavia strettamente legate al tipo di antigene in causa; parlando di virus esistono infatti vari fattori strutturali che incidono su tali aspetti (tipo di virus, a DNA, a RNA, a singolo o doppio filamento, virus incapsulati o meno).

COMPONENTE CLIMATICA

È ormai accertato che per la sopravvivenza, la riproduzione, la distribuzione e la trasmissione di agenti patogeni come virus, batteri, germi, parassiti e funghi siano necessarie condizioni climatiche adeguate. Sono proprio i fattori meteorologici, attraverso le alternanze di diverse variabili, tra cui la temperatura, i venti, l'umidità e le precipitazioni, ad esercitare una duplice influenza sui patogeni: da un lato condizionandone direttamente la sopravvivenza, la riproduzione e il ciclo di vita, dall'altro in modo indiretto, incidendo sul loro habitat e sull'ambiente in generale¹³.

Bassi tassi di umidità e temperature fredde, ad esempio, sembrano incidere in modo rilevante ogni anno sulla sopravvivenza e la diffusione di diversi virus respiratori: tipico esempio sono i virus influenzali, la cui diffusione è significativamente aumentata¹⁴⁻¹⁶.

Il tasso di umidità influenza la trasmissione delle patologie infettive delle vie aeree attraverso tre meccanismi: 1. azione diretta sull'ospite: una bassa umidità relativa renderebbe l'organismo ospite più suscettibile alle infezioni da parte dei virus respiratori; respirare aria secca causerebbe essiccazione della mucosa nasale, provocando danni epiteliali tramite un'azione lesiva sulla mucosa stessa; 2. azione sulle particelle virali: un'elevata umidità relativa andrebbe a compromettere la stabilità del virus stesso e quindi la sua capacità di replicazione e diffusione¹⁷; 3. l'umidità influenza la modalità e l'efficacia di diffusione delle goccioline respiratorie (*droplet*) attraverso le quali i virus si propagano nell'aria: a basso tasso di umidità goccioline con diametro aerodinamico inferiore a 5 µm possono rimanere sospese per un lungo periodo di tempo, aumentando così l'opportunità di trasmissione dei virus in causa¹⁸.

Anche il vento può talora rivestire un ruolo importante: alcuni studi hanno infatti evidenziato come agenti patogeni possano diffondersi dalle regioni endemiche ad altre regioni attraverso tempeste di vento e polvere, come nel caso di focolai di influenza aviaria sviluppati in alcune regioni sottovento, proprio durante la stagione delle tempeste di polvere, o il trasporto dall'Asia alle Americhe dei virus dell'influenza umana durante i mesi invernali¹⁰.

Le variazioni climatiche svolgono anche un ruolo fondamentale nell'influenzare i modelli delle attività e dei comportamenti umani, come ad esempio occupazioni stagionali, migrazioni, stili di vita, ed

esercizio fisico¹⁹; tutti fattori che, a loro volta, possono arrivare ad influenzare in modo significativo i modelli di trasmissione di tali malattie. Si ritiene ad esempio che in Europa la prevalenza stagionale dell'influenza sia in gran parte correlata all'abitudine delle persone di trascorrere più ore della giornata in ambienti chiusi durante l'inverno²⁰.

INQUINAMENTO

Esistono numerosi studi tendenti a dimostrare come alcuni inquinanti atmosferici, quali il materiale particolato (PM), il diossido di azoto (NO₂) e il monossido di carbonio (CO), facilitino direttamente la longevità e la diffusione dei virus specie se in condizioni climatiche favorevoli^{21,22}. Un'analisi epidemiologica del 2017 ha dimostrato come alti livelli di particolato di alcune zone urbane incidono in modo significativo sulla mortalità per cause cardiopolmonari, determinando tra l'altro un'alterazione delle difese immunitarie e favorendo quindi la suscettibilità verso le infezioni respiratorie²³. In effetti, è noto che l'inquinamento atmosferico da PM_{2,5} dopo dieta, fumo, ipertensione e diabete è uno dei fattori di rischio più importanti per la salute e causa ogni anno 2,9 milioni di morti in tutto il mondo²⁴: l'esposizione all'inquinamento atmosferico aumenta il rischio di patologie respiratorie e infezioni acute delle vie respiratorie in soggetti vulnerabili²⁵.

Sta di fatto che sebbene diversi studi abbiano dimostrato un certo nesso tra diffusione di virus ed alti tassi di inquinamento atmosferico, ipotizzando un ruolo specifico del particolato (PM₁₀ e PM_{2,5}) nella diffusione sia di epidemie influenzali umane^{10,26,27} sia della passata influenza aviaria¹⁰, sia di malattie causate dal virus respiratorio sinciziale²⁸, sia del morbillo²⁹, rimangono tuttavia ancora da accertare quali siano i meccanismi patogenetici che causano tali effetti: in pratica ancora poco si sa su come l'esposizione a inquinanti atmosferici possa arrivare a influenzare in termini di maggiore incidenza e/o gravità la comparsa e diffusione di alcune malattie respiratorie virali³⁰. Già durante l'epidemia di SARS-CoV-1 uno studio aveva mostrato come l'inquinamento atmosferico fosse associato a un aumentato rischio di morte per SARS-CoV-1³¹: il virus SARS-CoV-1 pareva aver trovato nelle particelle inquinanti dell'aria un ambiente ideale per sopravvivere più a lungo ed aumentare la propria aggressività; le regioni cinesi che presentavano tassi di inquinamento più elevati avevano mostrato un maggiore tasso di mortalità³¹. Un recente articolo sulla caratterizzazione del PM ha mostrato che la maggior parte dei microrganismi inalabili trovati nel PM (compresi anche funghi, batteri e virus a DNA) erano associati al suolo e non risultavano patogeni per l'uomo³².

COVID-19

A livello mondiale, la variazione del tasso di crescita di COVID-19 è fortemente associata a temperatura e umidità: l'epidemia si diffonde più rapidamente a temperature medie che si aggirano intorno ai 5°C e umidità specifica compresa tra 0,6 e 1,0 kPa; differenze tra nazioni nei livelli di inquinamento atmosferico, di densità abitativa, e di inve-

stimento pubblico nel sistema sanitario non sembrano avere effetti significativi sulla crescita dell'epidemia³³. Da questi presupposti ci si potrebbe attendere che questo sia potuto accadere anche in Italia durante l'attuale pandemia di COVID-19, ove l'inquinamento atmosferico andrebbe a influenzare la malattia con la sua doppia azione di veicolo e di impulso: potremmo insomma chiederci se il rapido diffondersi del COVID-19 in regioni inquinate del Nord, come la Lombardia e l'Emilia Romagna, specie se confrontato con regioni del Centro Sud, possa essere stato favorito da maggiori tassi di inquinamento e/o condizioni climatiche differenti. I dati sembrerebbero contrastanti. Nelle diverse regioni d'Italia il rischio epidemico risulta invece fortemente correlato con diversi indicatori, quali inquinamento atmosferico da PM₁₀, temperatura invernale, mobilità, densità e anzianità della popolazione, densità di strutture ospedaliere e densità abitativa³⁴.

Per quanto riguarda il PM, tuttavia, pare comunque al momento difficile che, anche qualora l'attuale virus SARS-CoV-2 venga ritrovato e trasportato dal particolato atmosferico, la carica infettiva del virus stesso possa rimanere inalterata specie se trasportata per lungo tempo e per lunghe distanze. In tale evenienza, infatti, le *droplet* subirebbero un processo di evaporazione che ne inattiverebbe fatalmente i virus presenti all'interno; c'è inoltre da aggiungere che, secondo alcuni autori, proprio la composizione chimica del PM stesso potrebbe arrivare ad inattivare il virus^{10,26,27,35}. Anche nella premessa di un lavoro, molto citato, dell'università di Harvard sull'associazione tra le concentrazioni di PM_{2.5} e la mortalità da COVID-19 negli Stati Uniti, si riteneva che l'esposizione al particolato fine potesse aggravare i sintomi delle infezioni virali in considerazione dell'influenza negativa che esercita sulle vie respiratorie e sul sistema cardiovascolare: sulla base di dati raccolti in circa 3.000 teorie negli Stati Uniti fino al 22 aprile 2020, lo studio mostra che l'aumento di solo 1 µg/m³ nella concentrazione in aria del PM_{2.5} è associato a un aumento del 15% nel tasso di mortalità da COVID-19³⁶.

Tuttavia, non c'è ancora alcuna indicazione circa il ruolo del particolato (PM) nel meccanismo di dispersione del virus, né della sua diffusione attraverso l'aria³⁷.

Lo studio SIMA voleva invece dimostrare proprio un ruolo primario dell'inquinamento nella propagazione di COVID-19, pur mancando al momento evidenze scientifiche che dimostrino inconfutabilmente che un'aria maggiormente inquinata possa essere considerato un fattore aggiuntivo di diffusione e/o mortalità per COVID-19. Pare altresì innegabile che l'inquinamento atmosferico rappresenti comunque una causa di infiammazione prolungata delle vie aeree, con conseguente iperattivazione del sistema immunitario nonché azione diretta sulla funzionalità delle ciglia vibratili e sugli endoteli. In particolare si è osservata un'altissima mortalità per COVID-19 in età senile; nell'anziano, la presenza di altre comorbidità va talora a intaccare ulteriormente sia le difese delle ciglia vibratili che delle vie aeree in generale, ulteriormente indebolite, oltre che dall'età, proprio dall'esposizione cronica all'inquinamento atmosferico, e tutto ciò potrebbe facilitare l'invasione del SARS-CoV-2, consentendogli di raggiungere agevolmente le vie aeree e da lì, complice il sistema immunitario già disregolato e debole, condurre a gravi complicanze e, talora, come vediamo quotidianamente, all'*exitus*⁵.

D'altra parte, c'è da aggiungere che un evento così inatteso, come l'attuale epidemia di COVID-19, diventata poi pandemia, ha fatto sì che il fenomeno sia stato in parte sottovalutato e quindi mal gestito nelle cruciali fasi iniziali, dove la diffusione e la trasmissione del virus, specie in talune zone, è parsa incontrollata, complici anche alcune peculiarità del virus stesso. Il SARS-CoV-2 è un virus a RNA positivo la cui trasmissione tra esseri umani avviene principalmente attraverso le goccioline (*droplet*) di maggiori dimensioni (e cioè > 5 µm) emesse da persone infette che si trovino entro i 2 metri di distanza, sebbene sia teoricamente ammesso il contagio anche dopo aver toccato superfici contaminate³⁸. Rimane invece oggetto di discussione, interesse e preoccupazione il ruolo delle micro-goccioline (*droplet nuclei* – chiamate anche "bioaerosol"), in quanto sembra siano prodotte in gran numero sia durante tosse e starnuti sia anche in condizioni di respirazione normale: la nuvola di bioaerosol carica di goccioline patogene arriva a spostarsi fino a 7-8 metri, in funzione della fisiologia del singolo paziente e delle condizioni ambientali, ed essendo di dimensioni assai ridotte, potrebbe rimanere in sospensione in atmosfera per lungo tempo, arrivare teoricamente ad essere inalata anche da persone poste non nelle immediate vicinanze, nonché, secondo alcuni, interagire con il particolato già presente in atmosfera³⁹.

Il possibile ruolo del bioaerosol è stato recentemente dimostrato in uno studio cinese sul contagio di più persone che stavano nella stessa sala di un ristorante, pur di ampia metratura, e ben distanziati tra loro, secondo cui la diffusione del SARS-CoV-2 è stata determinata dal flusso dell'aria condizionata⁴⁰. Un recente studio di van Doremalen⁴¹ avrebbe poi dimostrato che la capacità del SARS-CoV-2 di rimanere vitale per periodi anche discretamente lunghi, sia sotto forma di aerosol, sia depositato su vari tipi di superficie, sarebbe comunque molto influenzata dalle condizioni ambientali (temperatura, irraggiamento, ventilazione, umidità), nonché dal substrato ove il virus si va a depositare. Al riguardo, prove effettuate in laboratorio, avrebbero dimostrato una permanenza media del virus in bioaerosol (creato ad hoc) di circa 60 minuti. E un ulteriore recentissimo studio di Zhu et al.⁴², partendo proprio dal lavoro di van Doremalen⁴¹, ha evidenziato un'associazione positiva tra alte concentrazioni di alcuni dei principali inquinanti atmosferici (PM_{2.5}, PM₁₀, CO, NO₂ e O₃) e casi di COVID-19 confermati quotidianamente in 120 città della Cina. I risultati di questo studio paiono così allinearsi con altri della letteratura precedente che volevano dimostrare come l'inquinamento atmosferico sia strettamente correlato alle infezioni respiratorie causate da microrganismi. Se queste conclusioni venissero in futuro supportate da nuove e consolidate evidenze, andrebbero ad assumere importanti implicazioni di carattere pratico, in quanto significherebbe che arrivare a ridurre l'inquinamento atmosferico, specie in quelle regioni con elevata concentrazione di PM_{2.5}, PM₁₀, CO, NO₂ e O₃, potrebbe essere utile non solo per il controllo e la prevenzione del COVID-19, ma anche più in generale di molte malattie respiratorie infettive.

L'emergenza sanitaria scatenata a livello planetario dalla pandemia COVID-19 ha determinato la mobilitazione di tutti i settori della ricerca scientifica nel tentativo di conoscere a fondo il virus e l'ambiente in cui vive, comprendendone i meccanismi di sopravvivenza e contagio

in modo da combatterlo efficacemente: in queste ultime settimane, sono stati diffusi online contributi sotto forma di *pre-print* (senza *peer-review*); tra questi molti si occupano di analisi di dati sulla relazione tra i livelli di inquinamento atmosferico e l'epidemia di COVID-19. Consultando la letteratura scientifica, non si può non notare come spesso studi diversi associno ai medesimi cambiamenti di condizioni climatiche rischi differenti per la salute; una possibile ragione di ciò potrebbe essere la limitazione delle attuali conoscenze riguardo i reali effetti sulla salute indotti dai cambiamenti climatici, qualora i tre fondamentali aspetti delle malattie infettive (patogeni, ospiti e trasmissione) vengano influenzati in modi differenti.

Diverse sono le evidenze della relazione tra inquinamento dell'aria e salute umana. Sono infatti notevoli gli interrogativi che derivano dall'ipotesi di una stretta relazione tra inquinamento dell'aria e diffusione del COVID-19; similmente le possibili relazioni tra componenti biologiche dell'aerosol e diffusione del COVID-19. Si è ipotizzato che il particolato atmosferico possa essere un supporto (*carrier*) per la diffusione del virus per via aerea^{4,6}, ma questa ipotesi non sembra ancora aver trovato alcun riscontro sperimentale³⁷. Infatti, pur riconoscendo al PM la capacità di veicolare particelle biologiche (batteri, spore, pollini, virus, funghi, alghe, frammenti vegetali), attualmente non appare plausibile che i virus possano mantenere intatte le loro caratteristiche morfologiche e le loro proprietà infettive anche dopo una permanenza più o meno prolungata nell'ambiente outdoor. Temperatura, essiccamento e raggi UV danneggiano infatti l'involucro del virus e quindi la sua capacità di infettare. Ipotizzabile invece assegnare all'inquinamento un ruolo di cofattore implicato nei meccanismi di mortalità da COVID-19⁵: il 31,4% dei casi COVID-19 registrati in Italia presenta almeno una patologia prima della diagnosi, e il 61% dei decessi per i quali è disponibile la cartella clinica presentava 3 o più patologie preesistenti⁴⁵, ad indicare che patologie, anche associate all'inquinamento atmosferico, possono essere importanti fattori predisponenti. È un dato di fatto che l'esposizione al PM inneschi una risposta infiammatoria a livello polmonare, coinvolta nell'alterazione dell'omeostasi della fisiologia cardiovascolare; così come sembra che SARS-CoV-2 generi un rapido incremento di citochine infiammatorie, paragonabile a quello indotto dall'esposizione a breve termine al PM⁴⁴.

Nella valutazione degli studi, inoltre, occorre anche considerare che per una epidemia con contagio per via respiratoria il maggior determinante della diffusione sono la frequenza e la vicinanza dei contatti tra le persone. In tali condizioni, è più probabile che la correlazione tra inquinamento e contagi osservata in alcuni studi sia dovuta al fatto che le aree più inquinate sono anche quelle più densamente popolate dove il virus circola ovviamente con maggior facilità: la Pianura Padana è una delle aree maggiormente industrializzate in Italia, in cui le attività produttive sono sempre rimaste attive anche durante il *lockdown*, determinando un numero elevato di spostamenti e contatti. Questo fatto, da solo, può essere considerato il maggiore determinante dell'epidemia in quella regione. Inoltre, è ragionevole pensare che il distanziamento sociale, favorito dallo stesso blocco, abbia ridotto il contatto fisico, principale causa di contagio del COVID-19, rallen-

tando la velocità di trasmissione. In effetti, le misure attuate da molti paesi europei per fermare la diffusione di COVID-19 hanno portato a forti riduzioni del trasporto su strada in molte città e delle attività produttive. Sebbene ci si potesse aspettare una diminuzione delle concentrazioni di PM₁₀, non è ancora possibile osservare una riduzione consistente in tutte le città europee^{45,46}. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che le fonti del particolato sono più varie, e le condizioni meteorologiche possono influire sulla loro presenza in atmosfera. Ne sono un esempio i picchi di PM₁₀ registrati alla fine del mese di marzo a Roma e in alcune città del nord Italia, con valori superiori allo stesso periodo dello scorso anno, nonostante le stringenti limitazioni imposte dal *lockdown*; la spiegazione avrebbe fondatezza meteorologica: nei giorni 26-30 marzo 2020, una depressione ciclonica ha trasportato sabbia del deserto nell'Italia centro-settentrionale con l'ausilio di venti provenienti dall'est europeo, depositando sulle centraline di rilevamento particolato di origine naturale⁴⁷.

La possibilità di trasmissione aumenta ulteriormente se si considera che anche i soggetti asintomatici possono veicolare il virus. È per questo che gli ambienti indoor rappresentano un potenziale luogo di facilitazione della trasmissione del coronavirus.

Il fatto che si tratti di un *nuovo virus*, in quanto sconosciuto al sistema immunitario dell'uomo, fa sì che non sia presente alcuna memoria immunologica nella popolazione, per cui chiunque è potenzialmente suscettibile di malattia e veicolo di infezione.

CONCLUSIONI

Il periodo di monitoraggio disponibile per l'indagine epidemiologica è ancora limitato per trarre conclusioni scientificamente solide in relazione ai moltissimi fattori che influenzano il tasso di crescita del contagio, e anche le conoscenze su COVID-19 sono ancora incomplete.

Le incertezze relative ai dati e alle metodologie utilizzate e le conclusioni discordanti tra i vari studi pubblicati dimostrano come sia ancora prematuro dare informazioni certe circa la diffusione e la vitalità del virus in una situazione in continua evoluzione.

Bibliografia

- 1 Ministero della Salute. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4209>
- 2 Contini D, Perrino C., Gambaro A. 2020. Informativa sulla relazione tra inquinamento atmosferico e diffusione del COVID-19. Italian Aerosol Society, Bologna, 20/03/2020, available at: <http://www.iasaerosol.it>
- 3 Setti L, Passarini F, De Gennaro G, et al. Position Paper Relazione circa l'effetto dell'inquinamento da particolato atmosferico e la diffusione di virus nella popolazione. SIMA - Società Italiana di Medicina Ambientale marzo 2020a, pp. 1-5.
- 4 Setti L, Passarini F, De Gennaro G, et al. The potential role of Particulate matter in the spreading of COVID-19 in Northern Italy: first evidence-based research hypotheses, medRxiv 2020b.04.11.20061713. <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061713E>
- 5 Conticini B, Frediani D, Caro D. Can atmospheric pollution be considered

- a co-factor in extremely high level of SARS-CoV-2 lethality in Northern Italy? *Environ Pollut* 2020;261:114465. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114465>
- 6 Sanità di Toppi L, Sanità di Toppi L, Bellini E. Novel coronavirus: how atmospheric particulate affects our environment and health. *Challenges* 2020;11:6.
 - 7 U.S. EPA. Air Quality Criteria for Particulate Matter (Final Report, 2004). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA 600/P-99/002aF-bF, 2004.
 - 8 Hirst JM. Bioaerosols: introduction, retrospect and prospect. In: Cox CS, Wathes CM, eds. *Bioaerosols Handbook* Boca Raton, FL: Lewis Publishers 1995, pp. 1-10.
 - 9 Carugno M, Dentali F, Mathieu G, et al. PM10 exposure is associated with increased hospitalizations for respiratory syncytial virus bronchiolitis among infants in Lombardy, Italy. *Environ Res* 2018;166:452-7. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.06.016>
 - 10 Chen P-S, Tsai FT, Lin CK, et al. Ambient influenza and avian influenza virus during dust storm days and background days. *Environ Health Perspect* 2010;118:1211-6. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901782>
 - 11 Després VR, Huffman JA, Burrows SM, et al. Primary biological aerosol particles in the atmosphere: a review. *Tellus B: Chemical and Physical Meteorology* 2012;64:15598. <https://doi.org/10.3402/tellusb.v64i0.15598>
 - 12 Sedlmaier N, Hoppenheidt K, Krist H, et al. Generation of avian influenza virus (AIV) contaminated fecal fine particulate matter (PM_{2.5}): genome and infectivity detection and calculation of immission. *Vet Microbiol* 2009;139:156-64. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.05.005>
 - 15 Lipsitch M. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic. Center for Communicable Disease Dynamics, 2020. <https://ccdd.hsph.harvard.edu/will-COVID-19-go-away-on-its-own-in-warmer-weather/>
 - 14 Fuhrmann C. The effects of weather and climate on the seasonality of influenza: what we know and what we need to know. *Geography Compass* 2010;4/7: 718-30, <https://doi.org/10.1111/j.1749-8198.2010.00343.x>
 - 15 Shaman J, Kohn M. Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *PNAS* first published February 9, 2009. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806852106>
 - 16 Tamerius J, Nelson MI, Zhou SZ, et al. Global influenza seasonality: reconciling patterns across temperate and tropical regions. *Environmental Health Perspectives* 2011;119:439-45. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002383>
 - 17 Lowen AC, Mubareka S, Steel J, et al. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature Version 2. *PLoS Pathog* 2007;3:1470-6.
 - 18 Weinstein RA, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care setting. *Clin Infect Dis* 2003;37:1094-101. <https://doi.org/10.1086/378292>
 - 19 Viboud C, Pakdaman K, Boëlle PY, et al. Association of influenza epidemics with global climate variability. *Eur J Epidemiol* 2004;19:1055-9 <https://doi.org/10.1007/s10654-004-2450-9>
 - 20 Lofgren E, Fefferman NH, Naumov YN, et al. Influenza seasonality: underlying causes and modeling theories. *J Virol* 2007;81:5429-36. <https://doi.org/10.1128/JVI.01680-06>
 - 21 Domingo JL, Rovira J. Effects of air pollutants on the transmission and severity of respiratory viral infections. *Environ Res* 2020;187:109650. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109650>
 - 22 Fattorini D, Regoli F. Role of the chronic air pollution levels in the COVID-19 outbreak risk in Italy. *Environ Pollut* 2020;264:114732. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114732>
 - 23 Ciencewicz J, Jaspers I. Air pollution and respiratory viral infection. *Inhal Toxicol* 2007;19:1135-46. <https://doi.org/10.1080/08958370701665434>
 - 24 Health Effects Institute. 2019. State of Global Air 2019. www.stateofglobalair.org
 - 25 Su W, Wu X, Geng X, et al. The short-term effects of air pollutants on influenza-like illness in Jinan, China. *BMC Public Health* 2019;19:1319. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7607-2>
 - 26 Alonso C, Raynor PC, Davies PR, et al. Concentration, size distribution, and infectivity of airborne particles carrying swine viruses. *PLoS One* 2015;10:e0135675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135675>
 - 27 Zhao Y, Richardson B, Takle E, et al. Airborne transmission may have played a role in the spread of 2015 highly pathogenic avian influenza outbreaks in the United States. *Sci Rep* 2019;9:11755. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47788-z>
 - 28 Ye Q, Fu JF, Mao JH, et al. Haze is a risk factor contributing to the rapid spread of respiratory syncytial virus in children. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016;23:20178-85. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7228-6>
 - 29 Chen G, Zhang W, Li S, et al. Is short-term exposure to ambient fine particles associated with measles incidence in China? A multi-city study. *Environ Res* 2017;156:306-11. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.03.046>
 - 30 Mubareka S, Groulx N, Savory E, et al. Bioaerosols and transmission, a diverse and growing community of practice. *Front Public Health* 2019;7. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00023>
 - 31 Cui Y, Zhang ZF, Froines J, et al. Air pollution and case fatality of SARS in the People's Republic of China: an ecologic study. *Environ Health* 2003;2:15. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-2-15>
 - 32 Cao C, Jiang W, Wang B, et al. Inhalable microorganisms in Beijing's PM_{2.5} and PM₁₀ pollutants during a severe smog event. *Environ Sci Technol* 2014;48:1499-507. <https://doi.org/10.1021/es4048472>
 - 33 Ficitola F, Rubolini D. Climate affects global patterns of COVID-19 early outbreak dynamics. *medRxiv* 2020.03.23.20040501; <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20040501>
 - 34 Pluchino A, Inturri G, Rapisarda A, et al. A Novel methodology for epidemic risk assessment: the case of COVID-19 outbreak in Italy. In: *arXiv e-prints*, 2020, pp. 2004.02739.
 - 35 Sooryanarain H, Elankumaran S. Environmental role in influenza virus outbreaks. *Annu Rev Anim Biosci* 2015;3:347-73. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-022114-111017>
 - 36 Wu X, Nethery RC, Sabath BM, et al. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: A nationwide cross-sectional study. *medRxiv* 2020.04.05.20054502. <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20054502>
 - 37 Bontempi E. First data analysis about possible COVID-19 virus airborne diffusion due to air particulate matter (PM): the case of Lombardy (Italy). *Environ Res* 2020;186:109639. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109639>
 - 38 WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Feb 21, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (accessed Feb 21, 2020).

- ³⁹ Bourouiba L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions: potential implications for reducing transmission of COVID-19. *JAMA* 2020 Mar 26. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4756>
- ⁴⁰ Lu J, Gu J, Li K, et al. COVID-19 outbreak associated with air conditioning in restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26(7). <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>
- ⁴¹ van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- ⁴² Zhu Y, Xie J, Huang F, et al. Association between short-term exposure to air pollution and COVID-19 infection: evidence from China. *Sci Total Environ* 2020;727:138704. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138704>
- ⁴³ Epicentro 2020, <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia>
- ⁴⁴ Maffei G, DIMES Università di Bologna, CDR Ambiente, Prevenzione e Salute ARPAER
- ⁴⁵ SNPA, Sistema Nazionale per la Protezione dell'Ambiente. <https://www.snpambiente.it/2020/04/06/qualita-dellaria-e-COVID-19/>
- ⁴⁶ EEA, European Environmental Agency. Monitoring COVID-19 Impacts on Air Pollution (2020) Dashboard Prod-ID: DAS-217-en <https://www.eea.europa.eu/themes/air/air-quality-and-COVID19/monitoring-COVID-19-impacts-on-Google-Scholar>
- ⁴⁷ Amoroso A, Di Giosa AD, Ferrario ME, et al. L'effetto sulla qualità dell'aria nel Lazio dell'emergenza COVID-19 Analisi preliminare dei dati. ARPA Lazio SNPA 8 maggio 2020.

Aspetti immunologici pediatrici nell'era COVID-19

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

A cura della Commissione Immunologia della SIAIP

Fabio Cardinale¹ (coordinatore), Caterina Cancrini², Riccardo Castagnoli³, Stefania Corrente⁴, Silvia Federici⁵, Giuliana Giardino⁶, Francesco La Torre¹, Lucia Leonardi⁷, Vassilios Lougaris⁸, Annarosa Soresina⁹, Stefano Volpi¹⁰

¹ UOC di Pediatria e PS, Centro di Riferimento Regionale di Immunologia e Reumatologia, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ² Dipartimento di Medicina Sistemica, Università Tor Vergata, Roma; ³ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ⁴ UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma; ⁵ UOC di Reumatologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁶ Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli; ⁷ UOC di Pediatria, Ospedale Umberto I, Università La Sapienza, Roma; ⁸ Clinica Pediatrica e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia e ASST - Spedali Civili, Brescia; ⁹ Clinica Pediatrica, ASST - Spedali Civili of Brescia; ¹⁰ Centro Malattie Autoinfiammatorie e Immunodeficienze, IRCCS Istituto Giannina Gaslini e Università degli Studi di Genova

1. La terapia sostitutiva con immunoglobuline deve essere proseguita nei pazienti con immunodeficienza primitiva (PID) o secondaria, incoraggiando, ove possibile, la somministrazione per via sottocutanea previo training adeguato.

Razionale

La terapia sostitutiva con immunoglobuline costituisce un trattamento salvavita nei deficit anticorpali maggiori e in molte immunodeficienze complesse. Sebbene sia stata dimostrata la presenza dell'RNA del SARS-CoV-2 nel plasma e nel siero di individui affetti da COVID-19 e nei donatori di sangue, non è documentata ad oggi la trasmissione dell'infezione attraverso emoderivati. Inoltre è verosimile che le comuni procedure di inattivazione virale adoperate nell'allestimento di questi ultimi e in particolare delle immunoglobuline inattivino anche il SARS-CoV-2. Pertanto, la terapia con immunoglobuline deve essere proseguita senza variazioni di dosaggio o intervalli nei pazienti in terapia sostitutiva. L'utilizzo della via sottocutanea va incoraggiato, allo scopo di li-

mitare gli accessi ospedalieri, previo adeguato training del paziente e dei caregivers.

Bibliografia di riferimento

https://ipopi.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID19_Joint_StatementUpdate2_20200408_1600CET_FINAL.pdf

Raccomandazioni per la gestione dei pazienti immunodepressi residenti nel nostro Paese in corso di emergenza da COVID-19 (DPCM 27.3.2020).

Aggiornamento delle linee di indirizzo organizzative dei servizi ospedalieri e territoriali in corso di emergenza COVID-19* (25.3.2020) del Ministero della Salute.

AIP IPINet "COVID-19 Coronavirus Indicazioni specifiche per pazienti con Immunodeficienza Primitiva; AIP-AT-Aidel 22 Emergenza Sanitaria COVID-19 – Immunodeficienze Congenite".

Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety. *Transfus Med Rev* 2020;34:75-80. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.003>

Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1477-88.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.012>

CORRISPONDENZA

Fabio Cardinale
fabiocardinale@libero.it

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

Come citare questo articolo: Cardinale F, Cancrini C, Castagnoli R, et al. Aspetti immunologici pediatrici nell'era COVID-19. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2020;34(Suppl.1):26-28.

© 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>

2. La vaccinazione anti-influenzale, salvo specifiche controindicazioni, andrebbe attentamente considerata in tutta la popolazione pediatrica per l'anno 2020-2021, a prescindere dalla esistenza di condizioni di rischio. Nei pazienti con PID l'indicazione alla vaccinazione va concordata con il Centro di riferimento. È fortemente consigliata inoltre la vaccinazione dei familiari/conviventi.

Razionale

L'American Academy of Pediatrics per la stagione 2019/2020 ha consigliato la vaccinazione per l'influenza in tutti i soggetti in età pediatrica dai 6 mesi di vita in poi, con particolare enfasi per le categorie a rischio. A sua volta l'infezione da SARS-CoV-2 determina spesso sintomi *flu-like* nel bambino esposto, difficilmente distinguibili da quelli della comune influenza. È possibile che la coinfezione da virus dell'influenza possa aumentare la gravità dell'infezione da SARS-CoV-2. Inoltre la vaccinazione antinfluenzale potrebbe conferire una protezione aspecifica anche contro altre infezioni (trained immunity). Pertanto la vaccinazione per l'influenza andrebbe attentamente considerata in tutti i soggetti in età infantile dai 6 mesi di vita in poi, nella stagione 2020-2021, salvo specifiche controindicazioni, a prescindere dalla esistenza di condizioni di rischio. Anche molti pazienti con PID possono beneficiare della vaccinazione per l'influenza, preferendo il vaccino inattivato. L'indicazione andrà comunque valutata dal Centro di riferimento, sulla scorta della forma di PID, dei parametri immunologici al momento della vaccinazione e della terapia in atto. È fortemente consigliata inoltre la vaccinazione con vaccino inattivato nei familiari/conviventi.

Bibliografia di riferimento

- Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2019-2020. *Pediatrics* 2019;144:e20192478 <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2478>
- Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020 Mar 18. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
- Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:1066-75. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.09.012>
- AA vari. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:961-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.043>

3. Nei paziente con PID esposti al SARS-CoV-2 la ricerca del virus su tampone è fortemente consigliata. Nei pazienti in terapia immunosoppressiva o immunomodulatoria, la prosecuzione della terapia deve tenere conto del rapporto rischi/benefici e va concordata con il centro di riferimento.

Razionale

Ad oggi esistono solo poche segnalazioni di infezione da SARS-CoV-2 in pazienti affetti da PID. È verosimile che questa categoria di pazienti, specialmente se affetti da broncopneumopatia cronica, possa presentare un decorso clinico più grave. Al tempo stesso una eventuale terapia immunosoppressiva in atto (es. corticosteroidi), può attenuare alcuni dei sintomi di presentazione del COVID-19, tra cui la febbre. Pertanto, la ricerca virale su campioni biologici (solitamente tampone naso-faringeo) è fortemente raccomandata in tutti i soggetti esposti, ripetendola quando necessario secondo le migliori evidenze scientifiche ed indicazioni ministeriali del momento, in rapporto anche all'andamento clinico. I dati ad oggi disponibili segnalano infatti una sensibilità del 56-83% per la ricerca virale sul primo tampone nasofaringeo. È possibile che nei pazienti con immunodeficienze combinate e/o severe la clearance virale venga ad essere rallentata. Eventuali test sierologici, ancora in via di sperimentazione, possono rivelarsi di scarsa utilità nei pazienti con PID, in considerazione della incapacità da parte di alcune categorie di pazienti di elaborare risposte anticorpali efficaci. Nei pazienti in terapia con farmaci immunosoppressori o immunomodulatori la prosecuzione della terapia andrà valutata di concerto con il Centro di riferimento, tenendo conto dei rischi correlati con una eventuale sospensione e anche delle possibili interazioni farmacologiche con i prodotti adoperati per il trattamento del COVID-19.

Bibliografia di riferimento

- https://ipopi.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID19_Joint_StatementUpdate2_20200408_1600CET_FINAL.pdf
- Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol* 2020;8:1477-88.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.012>
- Raccomandazioni per la gestione dei pazienti immunodepressi residenti nel nostro Paese in corso di emergenza da COVID-19" (DPCM 27.3.2020).
- AIP IPINet "COVID -19 Coronavirus Indicazioni specifiche per pazienti con Immunodeficienza Primitiva; AIP-AT-Aidel 22 Emergenza Sanitaria COVID-19 – Immunodeficienze Congenite".

4. È raccomandato un approvvigionamento facilitato dei dispositivi di protezione individuale (DPI) per i pazienti con PID e relativi conviventi. Il loro utilizzo deve seguire procedure standardizzate secondo indicazioni delle autorità sanitarie e delle società scientifiche.

Razionale

Nell'ambito delle altre misure di prevenzione, la dotazione di DPI è consigliata dalle autorità regolatorie mondiali e locali per le categorie a rischio. Per i pazienti con PID specifiche raccomandazioni sono state diramate anche da parte del ministero della salute, di alcune società scientifiche e delle stesse associazioni di pazienti. Un accesso facilitato alla dotazione di DPI è raccomandato per i pazienti con PID

o con immunodeficit secondari e loro conviventi, attesa comunque l'importanza di adottare anche altre misure di prevenzione, quali il distanziamento sociale, sfruttando le opportunità della tele-health medicine, e le misure di igiene standard. L'efficacia dei DPI è comunque strettamente dipendente dal loro corretto utilizzo. Pertanto è opportuno che il paziente e la propria famiglia seguano scrupolosamente le procedure raccomandate dalle autorità sanitarie e dalle società scientifiche.

Bibliografia di riferimento

Raccomandazioni per la gestione dei pazienti immunodepressi residenti nel nostro Paese in corso di emergenza da COVID-19 (DPCM 27.3.2020).

<https://www.idsociety.org/public-health/COVID-19-Resource-Center/>

AIP IPINet "COVID -19 Coronavirus Indicazioni specifiche per pazienti con Immunodeficienza Primitiva; AIP-AT-Aidel 22 Emergenza Sanitaria COVID-19 – Immunodeficienze Congenite".

Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1477-88.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.012>

https://ipopi.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID19_Joint_StatementUpdate2_20200408_1600CET_FINAL.pdf

WHO. Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19). Interim guidance 19 March 2020.

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

Malattie allergiche rare del bambino e infezione da COVID-19

A cura della Commissione Malattie Allergiche e Rare della SIAIP
Elio Novembre¹ (coordinatore), **Francesca Mori¹**, **Simona Barni¹**,
Mattia Giovannini¹, **Francesca Saretta²**, **Riccardo Castagnoli³**,
Stefania Arasi⁴, **Carla Mastroilli^{5,6}**, **Luca Pecoraro^{7,8}**, **Lucia Liotti⁹**,
Lucia Caminiti¹⁰

¹ Struttura Complessa Dipartimentale Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze; ² Dipartimento Pediatrico Ospedale Latisana-Palmanova, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale; ³ Dipartimento di Pediatria, Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ⁴ Unità di Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale di Ricerca Bambino Gesù (IRCCS), Roma; ⁵ Unità di Pediatria ed Emergenza, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ⁶ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma; ⁷ Unità Pediatrica, ASST Mantova; ⁸ Dipartimento di Medicina, Università di Verona, Policlinico GB Rossi, Verona; ⁹ Unità Pediatrica, Ospedale Senigallia; ¹⁰ Dipartimento di Patologia Umana nell'Adulto e in Età Evolutiva "Gaetano Barresi", Unità di Allergologia, Dipartimento di Pediatria, AOU Policlinico Gaetano Martino, Messina

CORRISPONDENZA

Elio Novembre
 elio.novembre@unifi.it

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

Come citare questo articolo: Novembre E, Mori F, Barni S, et al. Malattie allergiche rare del bambino e infezione da COVID-19. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2020;34(Suppl.1):29-30.

© 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>

La infezione da coronavirus (COVID-19) sembra relativamente rara e lieve nel bambino, con circa il 2,4% dei casi riportati in individui di età inferiore ai 19 anni. Tra le comorbidità riscontrate le malattie cardiovascolari (13,2%), il diabete (9,2%), l'ipertensione (8,4%), le malattie respiratorie croniche (8,0%) e i tumori (7,6%)¹.

Poco è noto sui rapporti fra allergia e/o asma e infezione da COVID-19. Solo in un lavoro su 140 pazienti viene valutata la presenza di malattie allergiche o asma senza trovare alcuna associazione².

Risulta quindi difficile correlare la infezione da COVID con le malattie allergiche e tanto più con quelle rare. Risulta di conseguenza impossibile fornire delle raccomandazioni, solo segnalazioni di situazioni di interesse allergologico.

Una segnalazione può essere fatta relativamente alla vernal conjunctivitis, malattia rara di interesse allergo-immunologico, per quello che riguarda la gestione terapeutica. Infatti per questa malattia, come altre, (asma allergico persistente grave o orticaria cronica spontanea o dermatiti atopiche gravi) è stato consentito di prolungare la durata dei piani

terapeutici per i farmaci biologici per evitare lo spostamento dei malati³.

Un'altra segnalazione può riguardare la considerazione, nei soggetti con allergia sistemica al veleno di imenotteri, di proseguire la immunoterapia specifica (trattamento potenzialmente salvavita) come recentemente segnalato dall'*American Academy Allergy Asthma Immunology*⁴. Anche l'approfondimento diagnostico di pazienti con reazioni allergiche sistemiche gravi può essere considerata una prestazione non differibile nei casi di pazienti potenzialmente esposti.

Si può infine anche segnalare, sconfinando dal campo delle malattie allergiche rare a quello delle allergie rare, la possibilità di una aumentata espressione clinica di una allergia rara, come quella alla clorexidina. La clorexidina, noto antibatterico di sintesi, ma con scarsa attività sui virus, può impropriamente essere utilizzata per la disinfezione ripetuta delle mascherine non monouso, invece di altri preparati con sicura attività antivirale come etanolo al 62-71%, perossido di idrogeno allo 0,5% (acqua ossigenata) o ipoclorito di sodio allo 0,1%. La clorexidina può dare raramente reazioni allergiche soprattutto cu-

tanee sia di tipo IgE che non IgE mediato. L'aumentata utilizzazione di questa sostanza in questo periodo può quindi aumentare la possibilità di queste forme allergiche che devono essere prontamente riconosciute e trattate^{5,6}.

Bibliografia

- ¹ Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
- ² Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020, Feb 19. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
- ³ Comunicato AIFA misure transitorie relative alla proroga dei piani terapeutici aifa in tema di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, 11 marzo 2020.
- ⁴ https://education.aaaai.org/sites/default/files/Immunotherapy%20during%20the%20COVID-19%20Pandemic_a%20WGR%20on%20Administration%20of%20Subcutaneous%20Allergen%20Immunotherapy.pdf
- ⁵ Chiewchalernsri C, Sompornrattanaphan M, Wongsas C, et al. Chlorhexidine allergy: current challenges and future prospects. *J Asthma Allergy* 2020;13:127-33. <https://doi.org/10.2147/JAA.S207980>
- ⁶ Watts TJ, Thursfield D, Haque R. Fixed drug eruption due to chlorhexidine mouthwash confirmed by lesional patch testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:651-2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.038>

