

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 Pediatria, 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 antileucotrieni 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>