

Fibrosi Cistica e COVID-19

COVID-19 in patients with Cystic Fibrosis

Angela Sepe, Antonella Tosco, Giuseppe Neola e Valeria Raia

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali

Università Federico II Napoli

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

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

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

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

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

INTRODUZIONE

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

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

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

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

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

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

MATERIALI E METODI

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

Link utili:

www.ecfs.eu/ecfspr

www.registroitalianofibrosicistica.it

EPIDEMIOLOGIA

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

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

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

TRASMISSIBILITÀ E CENNI DI FISIOPATOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE FC NELL'ERA COVID-19

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

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

CONCLUSIONI

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

BIBLIOGRAFIA

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

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