

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Dicembre 1999

numero 10

IL PUNTO SU**Il virus respiratorio sinciziale**

Giorgio Bartolozzi

Da quando il virus respiratorio sinciziale (VRS) venne identificato nel 1956 da Chanock, in bambini con infezioni delle vie aeree inferiori, esso è stato riconosciuto come il più importante virus in patologia delle vie aeree del bambino.

Nel 1960 venne preparato un vaccino, costituito da VRS, inattivato col formolo, che si dimostrò immunogeno in un'alta percentuale di bambini vaccinati: tuttavia non solo non protesse dalle successive infezioni da parte del VRS, ma provocò nei vaccinati una malattia delle vie aeree inferiori più grave di quella presente nel gruppo di controllo. Di recente tuttavia, è stato prodotto un anticorpo monoclonale diretto verso il VRS che si è dimostrato protettivo nei confronti di bambini, nati prematuramente.

EPIDEMIOLOGIA

Il VRS è responsabile di numerose affezioni delle vie aeree del bambino nei primi anni di vita.

Si tratta di un virus stagionale, che si presenta nei mesi freddi nei climi temperati e nella stagione delle piogge, quando la temperatura si abbassa, nei climi tropicali.

Circa il 90% dei lattanti e dei bambini nel secondo anno di vita sono colpiti dal virus, con punte fra le 6 settimane e i 6 mesi. Sono comuni ripetute infezioni in tutti i gruppi di età, perché una precedente infezione non previene le infezioni successive, anche a distanza di un solo anno.

Spesso l'infezione del piccolo lattante è preceduta da una semplice rinite in un adulto della famiglia.

Nel vecchio, almeno il 10% delle ammissioni in ospedale sono determinate da infezioni del VRS, con una letalità del 10%. Queste cifre sono molto vicine a quelle che si osservano con l'influenza.

Nei Paesi sviluppati ci sono gruppi di soggetti ad alto rischio, nei quali alterazioni croniche sottostanti facilitano le infezioni gravi da VRS delle vie aeree inferiori; nei Paesi sviluppati la letalità va dallo 0,5 al 2%.

I gruppi a rischio nei Paesi sviluppati sono rappresentati da:

- lattanti nati da parto prematuro
- neonati con displasia broncopolmonare
- lattanti con malattia congenita di cuore (specialmente con shunt destro-sinistro e ipertensione polmonare)
- lattanti con fibrosi cistica
- soggetti con trapianti di midollo o di organo

- soggetti con alterazioni dell'immunità cellulare
- soggetti che vivono in istituzioni
- soggetti anziani
- basso livello socioeconomico
- condizioni di sovraffollamento
- fumo passivo
- storia familiare di asma e atopia
- e probabilmente un'infezione con il sottogruppo A del VRS.

Nei Paesi in via di sviluppo i fattori di rischio sono gli stessi; ma si differenziano da quelli dei Paesi sviluppati perché sono colpiti da forme gravi anche bambini di età superiore ai 2 anni, con una letalità che raggiunge il 7%.

EZIOLOGIA E IMMUNOLOGIA

Il genoma del VRS è formato da un'unica elica di RNA con 15.222 nucleotidi, che codificano per 10 proteine maggiori.

La glicoproteina F (fusione) e la glicoproteina G (aggancio) sono i due principali determinanti antigenici di superficie. Le altre proteine sono prevalentemente di tipo strutturale: le piccole proteine idrofobiche, le proteine della matrice e la proteina 22 kDa sono associate al rivestimento virale e la nucleoproteina, la fosfoproteina e la grande nucleoproteina si ritrovano nella parte centrale.

Il VRS colpisce le vie respiratorie superiori (particolarmente il naso-faringe) e gli occhi; il periodo d'incubazione è di 3-5 giorni.

L'infezione delle cellule epiteliali che tappezzano il bronchiolo determina infiammazione ed edema della regione peribronchiolare. La necrosi delle cellule epiteliali e i tappi all'interno del lume, contenenti muco e detriti cellulari, determinano un'ostruzione a valvola delle vie aeree, che porta all'iperinflazione delle vie aeree distali e degli alveoli: da qui il nome di bronchiolite.

Da un punto di vista patogenetico la bronchiolite va considerata come una malattia caratterizzata da necrosi epiteliale ed edema delle piccole vie aeree e non da broncospasmo.

L'infezione avviene più volte nella vita, anche con lo stesso ceppo di virus, da cui si deduce che la risposta immunologica sia incompleta. Le glicoproteine F e G di superficie sono le sole proteine del VRS a determinare la comparsa di anticorpi neutralizzanti nel bambino. Le IgA secretorie locali sono il principale mediatore umorale della resistenza delle vie aeree superiori; la protezione delle vie aeree inferiori è dovuta parzialmente alle IgG del siero, la cui concentrazione aumenta a ogni reinfezione.

L'immunità cellulare sembra giocare un ruolo preminente nella guarigione delle infezioni da VRS. Così soggetti con

immunodeficienze cellulari (ereditarie o acquisite) hanno infezioni da VRS più gravi e più prolungate dei soggetti normali.

Dopo un'infezione da VRS i bambini normali presentano una proliferazione dei linfociti T specifici e una risposta dei linfociti T citotossici VRS-specifici, che sembrano diminuire la gravità dell'infezione nell'adulto, come se la funzione dei linfociti T citotossici fosse essenziale per la guarigione dalla malattia. Sia i linfociti T CD4 che i CD8 sono coinvolti nell'arrestare la moltiplicazione del VRS durante l'infezione.

Ma nel bambino la stessa risposta linfocito T citotossica può talvolta esacerbare o aumentare la gravità della malattia clinica, associata all'infezione da VRS. Quanto è accaduto dopo la vaccinazione con il vaccino inattivato al formolo negli anni 60 può trovare così una spiegazione.

La chiave per la protezione dell'infezione delle vie aeree inferiori può essere quindi legata alle risposte immunitarie, neutralizzanti il virus (anticorpi e cellule), non accompagnata da un'aumentata risposta linfocito T citotossica.

QUADRO CLINICO

L'infezione più spesso dovuta al VRS è quella delle vie aeree superiori: rinite, tosse e talvolta febbre. L'**otite media** è presente in un terzo dei casi con infezione da VRS: in questi pazienti si isolano sia il VRS che i batteri patogeni. Anche il croup può seguire un'infezione da VRS; tuttavia la bronchiolite e la polmonite rimangono le manifestazioni più comuni.

I segni (**rinite**) a carico delle vie aeree superiori precedono di qualche giorno i segni legati alla localizzazione delle vie aeree inferiori; la febbre, quando è presente, è piuttosto bassa. Le infezioni delle vie aeree inferiori sono caratterizzate

da **dispnea, rientramenti della parete toracica e da difficoltà ad alimentarsi**. Nella bronchiolite dei bambini di oltre i 6 mesi, si ascolta il **fischio caratteristico** anche a orecchio nudo, accompagnato da un prolungata fase espiratoria e da rantoli fini caratteristici. L'aria intrappolata (**enfisema**) contribuisce all'aumento della frequenza respiratoria e a rendere palpabili la milza e il fegato; il **quadro radiologico** dimostra anch'esso un'iperinflazione con diffusi ispessimenti interstiziali e peribronchiali. Spesso si notano atelektasie segmentarie, che risolvono spontaneamente.

I bambini con **polmonite** presentano rantoli fini e un quadro radiologico di addensamento alveolare, segmentale o lobare. La sovrainfezione batterica è rara nei Paesi occidentali, mentre è frequente nei Paesi in via di sviluppo. Da qui la maggiore frequenza di morti in questi ultimi.

Le bronchioliti più gravi possono portare a un'insufficienza respiratoria acuta, con grave broncospasmo, ipossia da lieve a grave e ritenzione di CO₂.

Eseguito le **prove respiratorie** si riscontrano due quadri diversi:

- nei due terzi dei casi si trova una malattia ostruttiva delle piccole vie aeree (bronchiolite)
- nel terzo rimanente si riscontra un quadro restrittivo (polmonite).

La maggior parte di questi ultimi casi presenta i segni dell'**insufficienza respiratoria acuta**, che essa colpisce i soggetti più giovani con malattie predisponenti. Nei bambini più gravi si riscontra ipertensione polmonare e compromissione cardiovascolare, che richiede un sostegno inotropo.

Tabella n. 1 - Criteri per ammettere e dimettere un bambino con bronchiolite

Criteri	Gravità del quadro	Caratteristiche
Di ammissione	A) Malattia grave: indicazione assoluta	Scarsa o nessuna reazione - Incapacità ad alimentarsi - Ipossia che non risponde a basse pressioni di ossigeno ($= O_2 < 1$ L/minuto) - Apnea
	B) Malattia moderata: osservazione-ammissione	- Scarsa capacità ad alimentarsi, segni di disidratazione - Richiesta di ossigeno, che non può essere soddisfatta a domicilio
	C) Situazioni favorevoli all'ammissione	Malattia cardiopolmonare sottostante: - Displasia broncopolmonare - Prematurità - Malattia congenita di cuore con iperafflusso polmonare/ipertensione polmonare - Compromissione immunologica - Sospetta sepsi - Età inferiore alle 6 settimane - Malnutrizione - Cura a domicilio non sufficiente
2) Di dimissione	- Alimentazione adeguata - Miglioramento della respirazione - Mantenimento della saturazione di O ₂ a livelli superiori al 90%, nell'aria ambientale o a basso flusso di O ₂ per via nasale - Evitare in modo assoluto il fumo passivo	

L'**apnea** è più frequente nei lattanti al di sotto dei due mesi, con aree di atelectasia e nei nati da parto prematuro. Quando si verificano frequenti episodi di apnea è necessario ricorrere alla ventilazione meccanica.

Nell'**adulto** l'infezione da VRS può causare un peggioramento di un malattia ostruttiva cronica, di un polmonite e di una bronchite, che possono portare a morte un soggetto anziano. L'infezione a carico delle vie aeree inferiori dell'adulto è spesso caratterizzata da fischi, con rantoli e un quadro radiologico di polmonite (nel 40% dei casi).

DIAGNOSI

Per scopi diagnostici vengono usati aspirati o lavaggi nasofaringei, che tuttavia non debbono rientrare fra gli esami routinari, in corso di epidemia, ma vanno riservati ai casi dubbi. Sui campioni viene eseguita la prova dell'immunofluorescenza o dell'ELISA o i campioni vengono studiati in coltura. L'immunofluorescenza è più sensibile dell'ELISA, ma richiede personale preparato e il microscopio a fluorescenza. La prova ELISA richiede solo 20 minuti e poche attrezzature. In corso di epidemie e in una stagione nella quale siamo soliti osservare casi di bronchiolite, è inutile disporre della diagnosi definitiva, perché il trattamento non è VRS-specifico. Quando divenga importante la diagnosi definitiva (per esempio prima di sottoporre il soggetto alla ribavirina) è utile in un primo momento sottoporre il campione all'ELISA e poi alla prova in coltura se l'ELISA è negativa.

La radiografia del torace non trova una sua precisa indicazione (Perlstein et al., 1999).

La determinazione dei gas nel sangue va riservata ai casi gravi con dispnea (Perlstein et al., 1999).

TRATTAMENTO

Le infezioni da VRS delle vie aeree inferiori hanno di regola un decorso favorevole. La risposta infiammatoria in un soggetto normale ha più effetto sulla gravità della forma che sulla

moltiplicazione del VRS. Non ci sono prove che un qualsiasi farmaco possa ridurre la lunghezza della permanenza in ospedale di un lattante con infezione da VRS delle vie aeree inferiori.

La durata media del soggiorno in ospedale in Europa, e quindi anche in Italia, è di 8-9 giorni: il bambino viene dimesso solo quando sia completamente guarito. In USA, in Australia e nel Regno Unito la durata media della degenza è di 4 giorni: i bambini possono essere mandati a casa sotto ossigeno e con un minima assistenza domiciliare.

I criteri di ammissione e dimissione, usati presso l'ospedale dei bambini di Denver, sono riportati nella **Tabella n.1**.

Il VRS viene eliminato abbondantemente dalle vie aeree, per cui può passare da un paziente all'altro con grande facilità, anche attraverso le mani del personale di assistenza e degli stessi genitori. Per questo in ospedale i bambini con bronchiolite vanno isolati e il personale di assistenza deve rispettare tutti i canoni dell'igiene ospedaliera, primo fra tutti il frequente lavaggio delle mani.

Nella **Tabella n.2** sono riportate invece le linee guida per il trattamento.

L'**ipossia** può essere trattata con ossigeno mediante cannula per via nasale, da preferire al catetere nasale, perché essa causa meno complicazioni, e al box intorno alla testa, che richiede un maggior consumo di ossigeno. La fisioterapia toracica non trova mai indicazione nella bronchiolite (Perlstein et al., 1999).

La **ventilazione meccanica** nei lattanti con insufficienza respiratoria, shock o apnea ricorrente può abbassare la mortalità: circa il 2-3% dei bambini con bronchiolite richiede ventilazione meccanica (Macchiaiolo et al., 1999).

Tabella n.2 - Linee guida per il trattamento in ospedale

Tipo di Trattamento	Trattamento
Indicato	- Ossigenoterapia per l'ipossia - Idratazione - Adrenalina 0,25 mg/kg/dose - se risponde, essere pronti a somministrare più dosi - Ventilazione meccanica per: - l'insufficienza respiratoria ($\text{PaO}_2 < 55\text{-}40$ mm Hg) con compromissione dello stato mentale - acidosi respiratoria ($\text{PCO}_2 > 45\text{-}50$ mm Hg; pH arterioso = o $< 7,32$) - shock con pericolo di arresto - apnea ricorrente - Aspirazione delle vie aeree superiori, al bisogno
A volte	Salbutamolo per aerosol 0,5 mL, da dare se non risponde all'adrenalina. - Ribavirina nei bambini immunocompromessi o per un'incombente insufficienza respiratoria in bambini con malattia cardio-polmonare
Non indicato	- Fisioterapia toracica - Steroidi - Farmaci contro la tosse - Antibiotici

L'**adrenalina** (la levogira non è inferiore alla racemica) è superiore, come attività, al salbutamolo nel ridurre la resistenza delle vie aeree e nel diminuire la necessità della ospedalizzazione dei lattanti con bronchiolite.

L'adrenalina va somministrata per aerosol (ma va bene anche sottocute): il dosaggio utilizzato va da 0,25 mg/kg/dose fino a

un massimo di 1 mg/kg/dose per aerosol. Se si usano apparecchi di aerosol efficaci è sufficiente il dosaggio più basso. Nel nebulizzatore l'adrenalina va diluita con soluzione fisiologica fino a un volume minimo di 3 mL (Longo, 1998). Nelle fasi iniziali la somministrazione va ripetuta ogni due ore, a seconda delle condizioni generali del piccolo paziente.

L'aerosol con soluzione fisiologica o con **steroidi** o con broncodilatatori (salbutamolo) non trova indicazione routinaria nella bronchiolite (Perlstein et al., 1999).

Per quanto riguarda gli steroidi sono stati condotti molti studi che non hanno dimostrato alcun effetto al primo episodio di respiro fischiante, legato alla bronchiolite. I corticosteroidi quindi non trovano posto nel trattamento (Bulow et al., 1999). Nei lattanti con displasia broncopulmonare e asma gli steroidi sono utili, per la loro attività sulla reattività delle vie aeree.

La **ribavirina**, anche sulla base di uno studio di metanalisi, non sembra dotata di alcun effetto benefico, tanto meno sulla riduzione della mortalità (Randolph et al, 1996). Nella maggior parte dei centri, il suo uso è ristretto ai pazienti immunocompromessi e a quelli molto gravi. Nell'anziano mancano dati sicuri: tuttavia il suo uso, insieme alle Ig specifiche, in soggetti adulti con infezioni da VRS, sottoposti a trapianto di midollo, ha sortito un buon successo.

I supplementi di **vitamina A** non hanno alcun effetto.

L'uso di 1500 mg/kg di Ig VRS per EV (Rodriguez et al., 1997) o di 100 mg/kg di Ig per inalazione (Rimensberger et al., 1996) nella cura di infezioni delle vie aeree inferiori da VRS, non ha dimostrato alcun effetto.

Il trattamento della bronchiolite va limitato nella maggior parte dei casi alla terapia sintomatica; l'uso di antibiotici non trova alcuna indicazione (Perlstein et al, 1999).

PREVENZIONE

La disponibilità di un vaccino appare ovviamente utile: ci vuole un vaccino vivo attenuato, da somministrare poco dopo la nascita. I problemi da risolvere sono tuttavia molteplici: possibilità di un'insufficiente attenuazione del VRS, la sua termolabilità e la necessità di usare ceppi A e B. D'altra parte poiché, come abbiamo visto, nei bambini avvengono ripetute infezioni da VRS, si rende necessario che il vaccino sia più immunogeno della stessa malattia.

I lattanti ad alto rischio possono ricevere mensilmente Ig iperimmuni verso il VRS per EV o anticorpi monoclonali umanizzati per IM (Palivizumab, alla dose di 15 mg/kg), durante la stagione della bronchiolite (De Seta et al., 1999). Sebbene le infusioni mensili con Ig immuni per il VRS siano efficaci, esse sono indagose da somministrare, vanno ripetute più volte e sono molto costose (con 5 somministrazioni il prezzo supera gli 8 milioni. Il prodotto è entrato in commercio in USA nel giugno 1998 e in Australia e in molti Paesi dell'America Latina nell'aprile 1999.

In attesa di un vaccino efficace, anche nei lattanti sotto i 3 mesi, la profilassi passiva rimane l'unica arma a disposizione, nei Paesi sviluppati, per i lattanti ad alto rischio.

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA

American Academy of Pediatrics – Committee on Infectious Disease and Committee on Fetus and Newborn – Prevention of respiratory syncytial

virus infection: indication for the use of palivizumab and update on the use of RSL-IGIV – *Pediatrics* 102, 1211-6, 1998

Bulow SM, Nir M, Levin E et al – Prednisolone treatment respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants – *Pediatrics* 104, dicembre 1999, p.e. 77

De Seta L, Orso G – Palivizumab: un anticorpo monoclonale umanizzato contro il virus respiratorio sinciziale – *Medico Bambino* 18, 491-4, 1999

Fulginiti VA, Eller JJ, Sieber OF et al - Respiratory virus immunization: I, a field trial of two inactivated respiratory virus vaccines. an aqueous trivalent parainfluenza virus vaccine and an alum-precipitated respiratory syncytial virus vaccine - *Am J Epidemiol* 89, 435-8, 1969

Kellner JD, Ohlsson A, Gadomsli AM, Wang EL - Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis: a meta-analysis - *Arch Pediatr Adolesc Med* 150, 1166-72, 1996

Longo G – Bronchiolite. In M. Pocecco, F Panizon, *Pediatria Ospedaliera*, Carocci Ed. Roma, 1998, pag. 423-9

Longo G, Bradaschia F – Adrenalina: tante vie per tante indicazioni – *Medico Bambino* 16 17-21, 1997

Macchiaiolo M, Cascioli E, Viola L, Mastroiacovo P – Gestione del bambino con bronchiolite: un approccio basato sull'evidenza – *Medico Bambino* 18, 291-8, 1999

Perlstein PH, Kotagal UR, Bolling C et al – Evaluation of an evidence-based guideline bronchiolitis – *Pediatrics* 104, 1334-41, 1999

Randolph AG, Wang EEL - Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections - *Arch Pediatr Adolesc Med* 150, 942-7, 1996

Rimensberger PC, Burek-Kozłowska A, Morell A et al. - Aerosolized immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infection in infants - *Pediatr Infect Dis J* 15, 209-16, 1996

Rodriguez WJ, Gruber W, Groothuis JR et l - Respiratory syncytial virus immune globulin treatment for RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children - *Pediatrics* 100, 937-42, 1997

Simoes EAF - Respiratory syncytial virus infection - *Lancet* 354, 847-52, 1999

The Impact-RVS study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants - *Pediatrics* 102, 531-7, 1998