

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PREMI SIMRI 2017
E ABSTRACT DAL CONGRESSO



Caratteristiche cliniche diverse in bambini con bronchiolite da RSV- NA1, A ON1 e RSV-B

Antonella Frassanito¹, Raffaella Nenna¹, Laura Petrarca¹, Carolina Scagnolari², Agnese Viscido², Guido Antonelli², Alessandra Pierangeli², Fabio Midulla¹

¹Dipartimento di Pediatria, "Sapienza" Università di Roma.

²Dipartimento di Medicina Molecolare, Laboratorio di Virologia, "Sapienza" Università di Roma.

Corrispondenza: Antonella Frassanito [email: antonella.frassanito@uniroma1.it](mailto:antonella.frassanito@uniroma1.it)

Il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) rappresenta la causa più frequente di infezione del tratto respiratorio nei bambini di età inferiore a 1 anno.

Le manifestazioni cliniche possono andare da semplici forme di rinite alla bronchiolite.

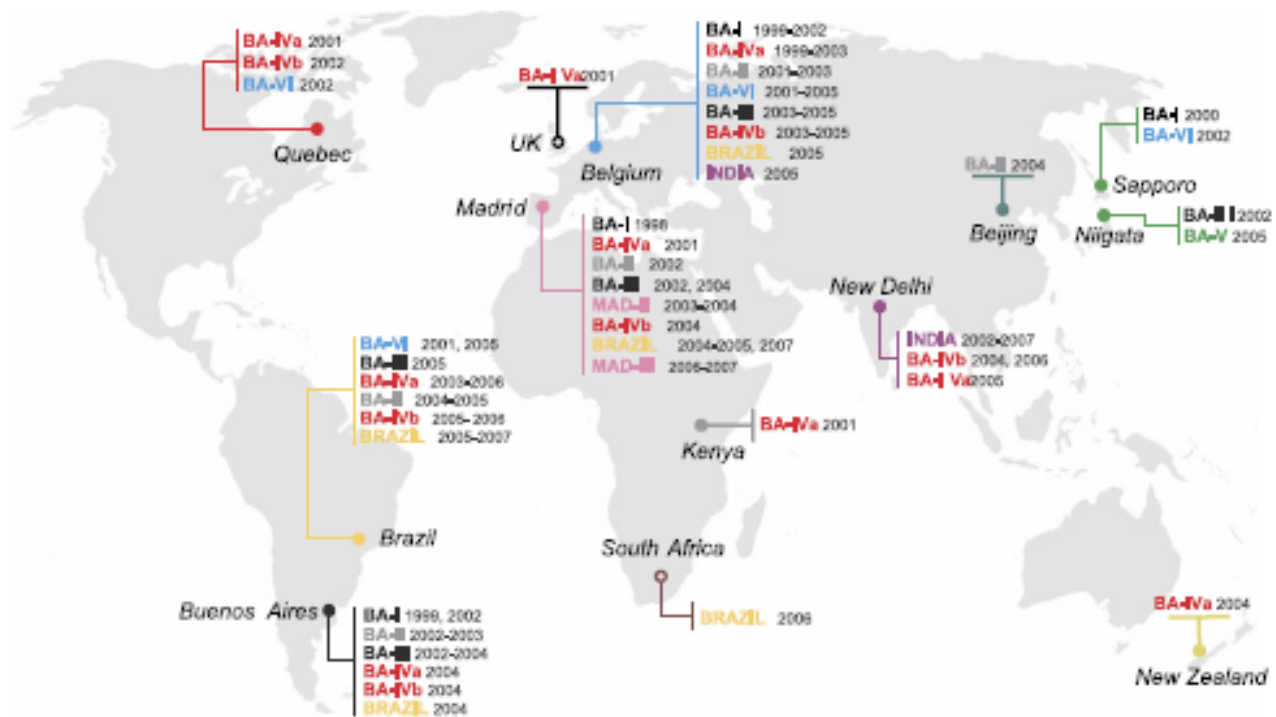
Nonostante numerosi siano oramai gli studi presenti in letteratura, nessuna prova conclusiva dimostra se la gravità della bronchiolite e delle sequele a lunga distanza dipendano dalle caratteristiche del virus (ad esempio cariche virali, genotipi del VRS o co-infezioni) (1).

Il VRS è un virus ad RNA a filamento singolo che contiene 10 geni che codificano per 11 proteine strutturali. L'envelope del virus è costituito dalla proteina di matrice M e dalla proteina SH; le proteine di superficie sono la glicoproteina G di attacco e quella F di fusione.

Queste due proteine sono fondamentali per la virulenza del virus perché contribuiscono all'attacco del virus alle cellule e al suo ingresso. Due sono i sottogruppi del virus VRS: A e B (2).

Entrambi i sottotipi di solito circolano contemporaneamente durante i periodi epidemici, seguendo un pattern di prevalenza irregolare e alternato: il sottotipo A è quello di più frequente riscontro rispetto al B (3). Il genotipo VRS-B fu identificato per la prima volta nel 1999 a Buenos Aires (denominato per questo BA); è caratterizzato da una duplicazione 60-nucleotide (nt) all'estremità 3' del gene G che gradualmente ha sostituito i vecchi genotipi VRS-B (4) (figura 1).

Fig 1. Distribuzione del VRS - B.



In anni più recenti, un genotipo VRS-A derivato da NA1, ha acquisito una duplicazione di 72 nt nella regione del gene G corrispondente a quella del genotipo BA (5). Questo nuovo genotipo denominato ON1 è stato identificato per la prima volta in Ontario e poi rapidamente diffuso in tutto il mondo (6) (figura 2).

Fig.2. Distribuzione del VRS - A.



Anche se si ritiene che il VRS-A abbia un decorso clinico più severo (7), diversi studi non hanno riportato differenze significative nella gravità della malattia tra i due sottotipi (2) o hanno riscontrato che il VRS-B causa una malattia più grave rispetto al VRS-A (8).

Tuttavia, i dati che confrontano la gravità del VRS – A con quella di altri genotipi di VRS sono ancora limitati e discordanti. Avere informazioni più affidabili renderebbe più facile lo sviluppo di nuove strategie per prevenire le forme gravi di bronchiolite.

Anche il nostro gruppo di ricerca ha portato avanti uno studio, attualmente in via di pubblicazione, allo scopo di valutare la distribuzione dei diversi genotipi del VRS in bambini ricoverati per bronchiolite e l'influenza dei genotipi del VRS sulle caratteristiche demografiche e cliniche di tali pazienti. L'analisi è stata effettuata su campioni di lavaggio nasofaringeo di una ampia coorte di bambini ricoverati presso il Dipartimento di Pediatria del Policlinico Umberto I di Roma.

Per l'assegnazione del genotipo, i lavaggi nasofaringei di bambini con bronchiolite da VRS sono stati sequenziati nella seconda metà ipervariabile del gene G che codifica per la corrispondente glicoproteina e successivamente analizzati.

Abbiamo riscontrato una più alta percentuale di casi di bronchiolite da VRS-A rispetto al VRS-B. Una scoperta epidemiologicamente utile e inaspettata in questo studio è stata la particolare distribuzione del genotipo del VRS nelle stagioni epidemiche analizzate.

In particolare, tutti i sottotipi di VRS-A circolanti nelle prime stagioni epidemiche appartenevano al genotipo NA1. Il genotipo ON1 che ha presentato l'inserzione del 72 nucleotide è apparso per la prima volta nel 2012 e da allora ha completamente soppiantato il genotipo NA1. Uno dei principali risultati evidenziati è che la gravità della bronchiolite dipende dal sottotipo di VRS e dal suo genotipo. I bambini con bronchiolite da VRS-A avevano una presentazione clinica leggermente peggiore rispetto ai bambini con VRS-B.

In particolare, i bambini con infezione da VRS NA1 hanno un quadro clinico più grave rispetto a quelli infettati con i nuovi genotipi ON1 o BA. Nonostante i numerosi studi presenti in letteratura, mancano prove conclusive sul fatto che i sottotipi A e B del VRS possano causare una presentazione e un decorso clinico diversi nei bambini ospedalizzati per bronchiolite (1, 7). Le possibili ragioni dell'incongruenza tra questi numerosi studi potrebbero essere differenze nella progettazione dello studio, nella popolazione dei pazienti, nella raccolta dei campioni e nelle tecniche utilizzate per rilevare il VRS. In uno studio precedente, Panayiotou et al. (9) hanno riportato che i bambini di età < 2 anni con infezione da VRS ON1 hanno avuto infezioni respiratorie acute significativamente più lievi rispetto a quelli con VRS NA1. Al contrario, altri studi hanno riportato un decorso clinico simile o che il genotipo ON1 era associato ad una più grave difficoltà respiratoria nei bambini con polmonite (10).

Nel nostro studio, i pazienti con infezione da VRS A ON1 hanno avuto una più alta carica virale, indicando che questo nuovo genotipo mette in atto una strategia antigenica di fuga immunitaria e forse ha una minore protezione crociata da anticorpi materni rispetto a NA1 e BA. I nostri risultati hanno mostrato chiaramente che, nonostante la sua capacità di replicarsi ad alti livelli nei bambini ospedalizzati per bronchiolite, il decorso clinico della bronchiolite da ON1 era più lieve di quello di NA1. Un risultato originale nel nostro studio è che i bambini ospedalizzati per bronchiolite e infettati dal sottotipo VRS B presentavano più fattori di rischio per asma e atopia (storia familiare per asma ed eosinofilia nel sangue) rispetto ai bambini infettati con VRS A. Possiamo pertanto concludere che la distribuzione del genotipo VRS in Italia è cambiata nelle ultime stagioni epidemiche, così come nel resto del mondo. Il nostro studio indica chiaramente che il decorso clinico dei bambini ospedalizzati per bronchiolite è legato in parte al sottotipo di VRS ma più precisamente al genotipo. I genotipi VRS meno virulenti (ON1 e BA) infettano preferenzialmente bambini con una possibile predisposizione genetica verso l'asma e l'atopia. Sia dai dati presenti in letteratura che dai nostri in corso di pubblicazione, ipotizziamo che conoscere il sottotipo e il genotipo del VRS possa aiutare a prevedere e prevenire il rischio che i bambini sani vengano ricoverati ospedalizzati per bronchiolite e abbiano un decorso clinico più grave o sequele respiratorie a distanza. Trovare una correlazione tra i fattori virali e la presentazione clinica potrebbe essere importante per il futuro sviluppo di nuove strategie terapeutiche e vaccinali.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. *Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment*. Clin Microbiol Rev 2017; 30: 277-319.
- (2) Mufson MA, Orvell C, Rafnar B, et al. *Two distinct subtypes of human respiratory syncytial virus*. J Gen Virol 1985; 66: 2111-2124.
- (3) Peret TC, Hall CB, Schnabel KC, et al. *Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community*. J Gen Virol 1998; 79: 2221-2229.
- (4) Trento A, Casas I, Calderón A, et al. *Ten years of global evolution of the human respiratory syncytial virus BA genotype with a 60-nucleotide duplication in the G protein gene*. J. Virol. 2010 Aug;84(15):7500-12.
- (5) Duvvuri VR, Granados A, Rosenfeld P, et al. *Genetic diversity and evolutionary insights of respiratory syncytial virus A ON1 genotype: global and local transmission dynamics*. Sci Rep. 2015 Sep 30;5:14268.
- (6) Pierangeli A, Trotta D, Scagnolari C, et al. *Rapid spread of the novel respiratory syncytial virus A ON1 genotype, central Italy, 2011 to 2013*. Euro Surveill 2014; 19: pii=20843.
- (7) Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, et al. *Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children*. J Infect Dis 1990; 162: 1283-1290.
- (8) Rodriguez-Fernandez R, Tapia LI, Yang CF, et al. *Respiratory syncytial virus genotypes, host immune profiles and disease severity in young children hospitalized with bronchiolitis*. J Infect Dis 2017. Epub.

- (9) Panayiotou C, Richter J, Koliou M, et al. *Epidemiology of respiratory syncytial virus in children in Cyprus during three consecutive winter seasons (2010-2013): age distribution, seasonality and association between prevalent genotypes and disease severity*. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 2406-2411.
- (10) Esposito S, Piralla A, Zampiero A, et al. *Characteristics and their clinical relevance of respiratory syncytial virus types and genotypes circulating in Northern Italy in five consecutive winter seasons*. *PLoS One* 2015; 10: e0129369.