

# Bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale A ON1: aumento della gravità nelle ultime sei stagioni epidemiche

Greta Di Mattia<sup>1</sup>, Antonella Frassanito<sup>1</sup>, Laura Petrarca<sup>1</sup>, Raffaella Nenna<sup>1</sup>, Carolina Scagnolari<sup>2</sup>, Alessandra Pierangeli<sup>2</sup>, Fabio Midulla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Pediatria, Università di Roma "La Sapienza"

<sup>2</sup>Laboratorio di Virologia, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Roma "La Sapienza"

**Corrispondenza:** Greta Di Mattia **e-mail:** greta.di.mattia@gmail.com

## INTRODUZIONE

La bronchiolite è la prima infezione virale delle basse vie respiratorie che colpisce i bambini di età inferiore ai 12 mesi. È la principale causa di ospedalizzazione in questa fascia d'età ed ogni anno vengono diagnosticati circa 150 milioni di casi, di cui il 2-3% richiede ricovero in ospedale (1-3). Il principale agente eziologico è il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), che circola prevalentemente nel periodo compreso tra novembre e maggio, quando si registra infatti il maggior numero di casi di bronchiolite.

Il VRS è un virus capsulato a RNA a singolo filamento, il cui genoma codifica per 11 proteine, di cui la proteina G (di attacco) e la proteina F (di fusione) rappresentano i principali determinanti antigenici (4-5). Il VRS è diviso, in base alla reazione di anticorpi monoclonali contro la proteina G, nei sottotipi A e B e, in base al sequenziamento della seconda metà della regione ipervariabile della proteina G, in diversi genotipi: 13 per il VRS A e 20 per il VRS B (5-7). Il VRS A ON1, isolato per la prima volta nel 2010 in Ontario, Canada, è caratterizzato dalla duplicazione di 72 nucleotidi nella regione C-terminale della proteina G. Possiede un'alta variabilità antigenica e un alto tasso di sostituzioni amminoacidiche, che ne hanno permesso la rapida diffusione a livello mondiale, con la progressiva scomparsa del precedente sottotipo circolante, il VRS A NA1 (6-7). Se questa spiccata capacità evolutiva si associ ad un'aumentata virulenza è tuttora oggetto di dibattito. In un precedente lavoro, il nostro gruppo ha dimostrato che il VRS A ON1, nei primi anni dopo la sua comparsa, causava forme di bronchiolite più lievi rispetto al VRS A NA1 (8). Tuttavia, la sua capacità di sostituire completamente il VRS A NA1 ci fa chiedere se nel corso degli anni la sua virulenza sia aumentata.

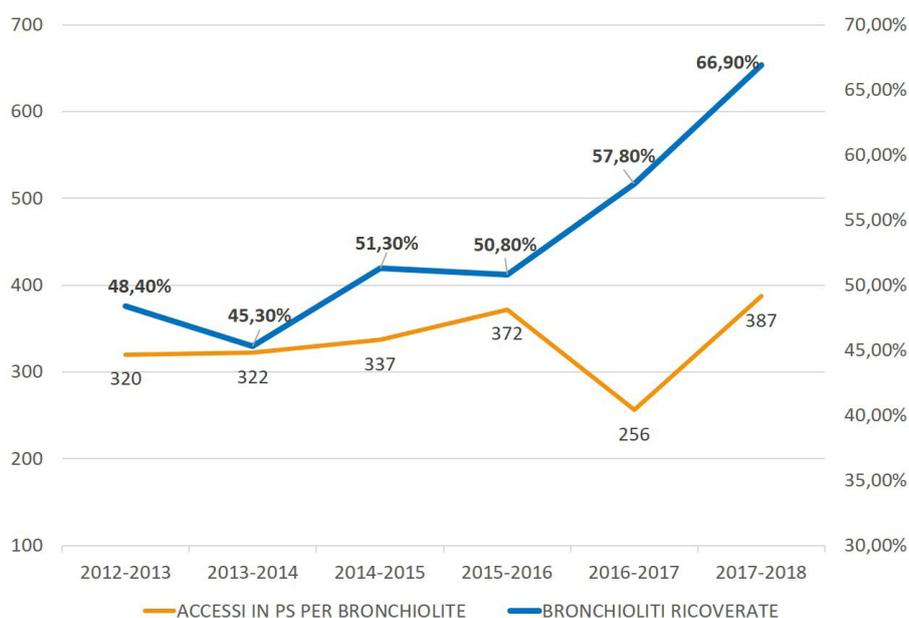
L'obiettivo del nostro studio è stato pertanto valutare se, a partire dalla stagione epidemica 2012/2013, in seguito alla comparsa del VRS A ON1 nella nostra casistica ci sia stato un aumento del tasso di ospedalizzazione per bronchiolite e un aumento della severità clinica nelle bronchioliti ricoverate.

## MATERIALI E METODI

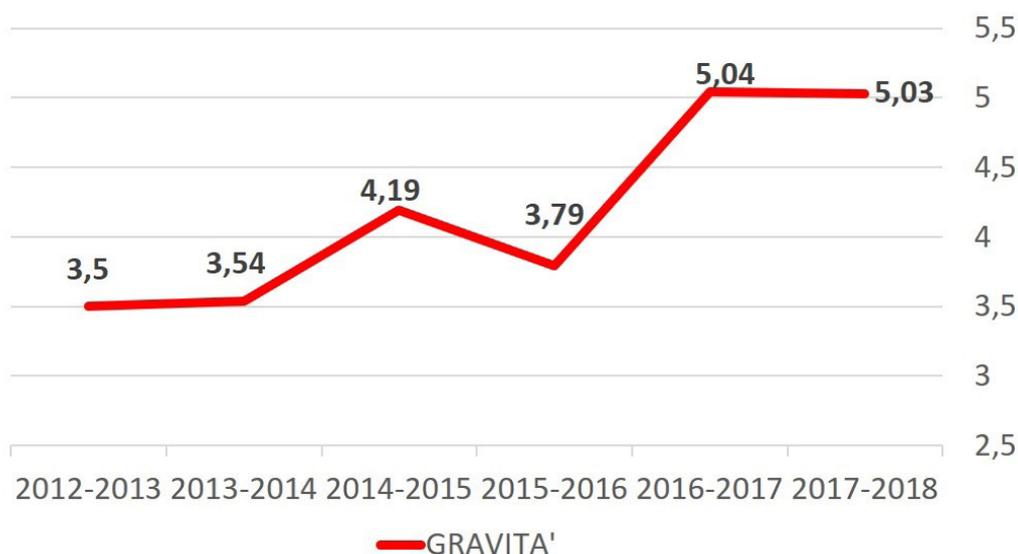
Durante le stagioni epidemiche 2012/2013 - 2017/2018 abbiamo reclutato 146 bambini ricoverati per bronchiolite da VRS A ON1. La bronchiolite è stata definita come la prima infezione delle basse vie aeree in bambini con età inferiore ai 12 mesi, caratterizzata all'auscultazione del torace da rantoli crepitanti diffusi. Per ogni paziente, i dati clinici e demografici sono stati raccolti dalle cartelle cliniche ed è stato calcolato uno *score* di gravità (*range*, 0-8) basato su frequenza respiratoria, saturazione periferica di ossigeno, presenza di rientramenti e capacità di alimentazione. Sono stati esclusi dallo studio bambini prematuri e con patologie sottostanti (immunodeficienze, fibrosi cistica, cardiopatie congenite, ecc.). Infine, attraverso il "Sistema Informativo di Pronto Soccorso GIPSE" abbiamo analizzato retrospettivamente il numero di bambini con bronchiolite visitati presso il pronto soccorso pediatrico e il numero di casi di bronchiolite ricoverati durante le stesse stagioni epidemiche.

## RISULTATI

Dalla stagione epidemica 2012/2013, quando nella nostra casistica è comparso per la prima volta il VRS A ON1, la percentuale di bambini ricoverati per bronchiolite rispetto a quella dei casi visitati presso il pronto soccorso pediatrico è progressivamente aumentata dal 48.4% nella stagione 2012/2013 al 66.9% nel 2017/2018 (fig 1). La gravità clinica dei bambini ricoverati ha mostrato lo stesso andamento crescente; lo score di gravità (media  $\pm$  deviazione standard) era  $3.5 \pm 1.58$  nel 2012/2013 e  $5.03 \pm 1.72$  nel 2017/2018, con un coefficiente  $\beta$  pari a 0.34 (intervallo di confidenza al 95%, 0.18-0.50) ed un valore di  $p < 0.007$ , calcolato tramite regressione logistica corretta per età, sesso, etnia, età gestazionale, allattamento materno, fumo e familiarità per atopia (fig 2). Durante il periodo analizzato, non ci sono stati cambiamenti statisticamente significativi nelle caratteristiche demografiche della popolazione (tab 1).



**Fig. 1:** Numero di accessi in pronto soccorso per bronchiolite e percentuale di bambini ricoverati per bronchioliti nelle stagioni epidemiche 2012/2013 – 2017/2018.



**Fig. 2:** Score di gravità (media) della bronchiolite nei pazienti ricoverati nelle stagioni epidemiche 2012/2013 - 2017/2018.

**Tab. 1:** Caratteristiche demografiche dei bambini ricoverati per bronchiolite da VRS A ON1 durante le stagioni epidemiche 2012/2013 - 2017/2018.

	2012-2013 (n=24)	2013-2014 (n=13)	2014-2015 (n=17)	2015-2016 (n=31)	2016-2017 (n=28)	2017-2018 (n=33)	p
<b>Età in mesi (mediana)</b>	2,08 (0,83-7,5)	1,53 (0,53-5,03)	2,33 (0,53-3,76)	2,33 (0,83-4,2)	2,4 (1,13-9,2)	2,43 (0,56-6,87)	ns
<b>Sesso maschile (N)</b>	16 (66,7%)	8 (61,5%)	4 (23,5%)	17 (54,8%)	11 (42,3%)	19 (57,6%)	ns
<b>Etnia caucasica (N)</b>	22 (91,7%)	11 (84,6%)	15 (88,2%)	26 (83,9%)	22 (84,6%)	26 (78,8%)	ns
<b>Parto cesareo (N)</b>	7 (29,2%)	7 (53,8%)	8 (47%)	18 (58,1%)	15 (53,6%)	14 (46,7%)	ns
<b>Peso alla nascita (mediana)</b>	3,2 (2,45-4,2)	3,36 (2,68-3,9)	3,29 (2,8-4,08)	3,3 (2,17-4,19)	3,1 (1,98-4,5)	3,25 (2,17-4,11)	ns
<b>Familiarità per atopìa (N)</b>	13 (54,2%)	5 (38,5%)	9 (52,9%)	16 (55,2%)	23 (82,1%)	23 (71,9%)	ns
<b>Fumo (N)</b>	12 (50%)	8 (61,5%)	8 (47%)	18 (64,3%)	13 (50%)	9 (28,1%)	ns
<b>Latte materno al ricovero (N)</b>	9 (37,5%)	5 (38,5%)	7 (41,2%)	20 (64,5%)	16 (57,1%)	22 (73,3%)	ns

## CONCLUSIONI

Nelle ultime sei stagioni epidemiche si è assistito ad un progressivo aumento del tasso di ospedalizzazione per bronchiolite e della gravità delle bronchioliti da VRS A ON1 nei pazienti ricoverati. Nel periodo di tempo analizzato non c'è stato alcun cambiamento nelle caratteristiche della popolazione studiata che potrebbe giustificare la maggiore severità clinica. È quindi verosimile che l'aumentata gravità sia dovuta a cambiamenti del VRS A ON1 che gli hanno conferito una maggiore virulenza. È ben noto infatti che il VRS A ON1 ha un alto tasso di variabilità antigenica, in particolare a livello di specifici siti di glicosilazione della proteina G, fondamentali per il riconoscimento del virus da parte del sistema immunitario (4-6, 9). In Olanda è stato recentemente identificato un nuovo ceppo di VRS A ON1 con mutazioni a livello dei siti di glicosilazione della proteina G associato a infezioni più severe (10). Ulteriori studi e l'analisi filogenetica dei ceppi di VRS A ON1 da noi isolati nelle sei stagioni epidemiche sono necessari per verificare se nuove varianti circolanti siano responsabili dell'aumentata gravità della bronchiolite da noi registrata.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. *Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants*. Arch Dis Child 2010; 95: 35-41.
- (2) Cangiano G, Nenna R, Frassanito A, et al. *Bronchiolitis: analysis of 10 consecutive epidemic seasons*. Pediatr Pulmonol 2016; 51: 1330-1335.
- (3) Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. *Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study*. Lancet 2017; 390: 946-958.
- (4) Pangesti KNA, Abd El Ghany M, Walsh MG, et al. *Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus*. Rev Med Virol 2018; 28: e1968.
- (5) Eshaghi A, Duvvuri VR, Lai R, et al. *Genetic variability of human respiratory syncytial virus A strains circulating in Ontario: a novel genotype with a 72 nucleotide G gene duplication*. PLoS One 2012; 7: e32807.

- (6) Pierangeli A, Trotta D, Scagnolari C, et al. *Rapid spread of the novel respiratory syncytial virus A NO1 genotype, central Italy, 2011 to 2013*. Euro Surveill 2014; 19: pii20843.
- (7) Otieno JR, Kamau EM, Oketch JW, et al. *Whole genome analysis of local Kenyan and global sequences unravels the epidemiological and molecular evolutionary dynamics of RSV genotype ON1 strains*. Virus Evol 2018; 4: vey036.
- (8) Midulla F, Nenna R, Scagnolari C, et al. *How respiratory syncytial virus genotypes influence the clinical course in infants hospitalized for bronchiolitis*. J Infect Dis 2019; 219: 526-534.
- (9) Hirano E, Kobayashi M, Tsukagoshi H, et al. *Molecular evolution of human respiratory syncytial virus attachment glycoprotein (G) gene of new genotype ON1 and ancestor NA1*. Infect Genet Evol 2014; 28: 183-191.
- (10) Vos LM, Oosterheert JJ, Kuil SD, et al. *High epidemic burden of RSV disease coinciding with genetic alterations causing amino acid substitutions in the RSV G-protein during the 2016/2017 season in the Netherlands*. J Clin Virol 2019; 112: 20-6.