

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

RICERCA GIOVANE IN PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

Associazione tra vitamina d totale e libera e
concentrazioni sieriche della vitamina d-binding protein
in una coorte di bambini asmatici

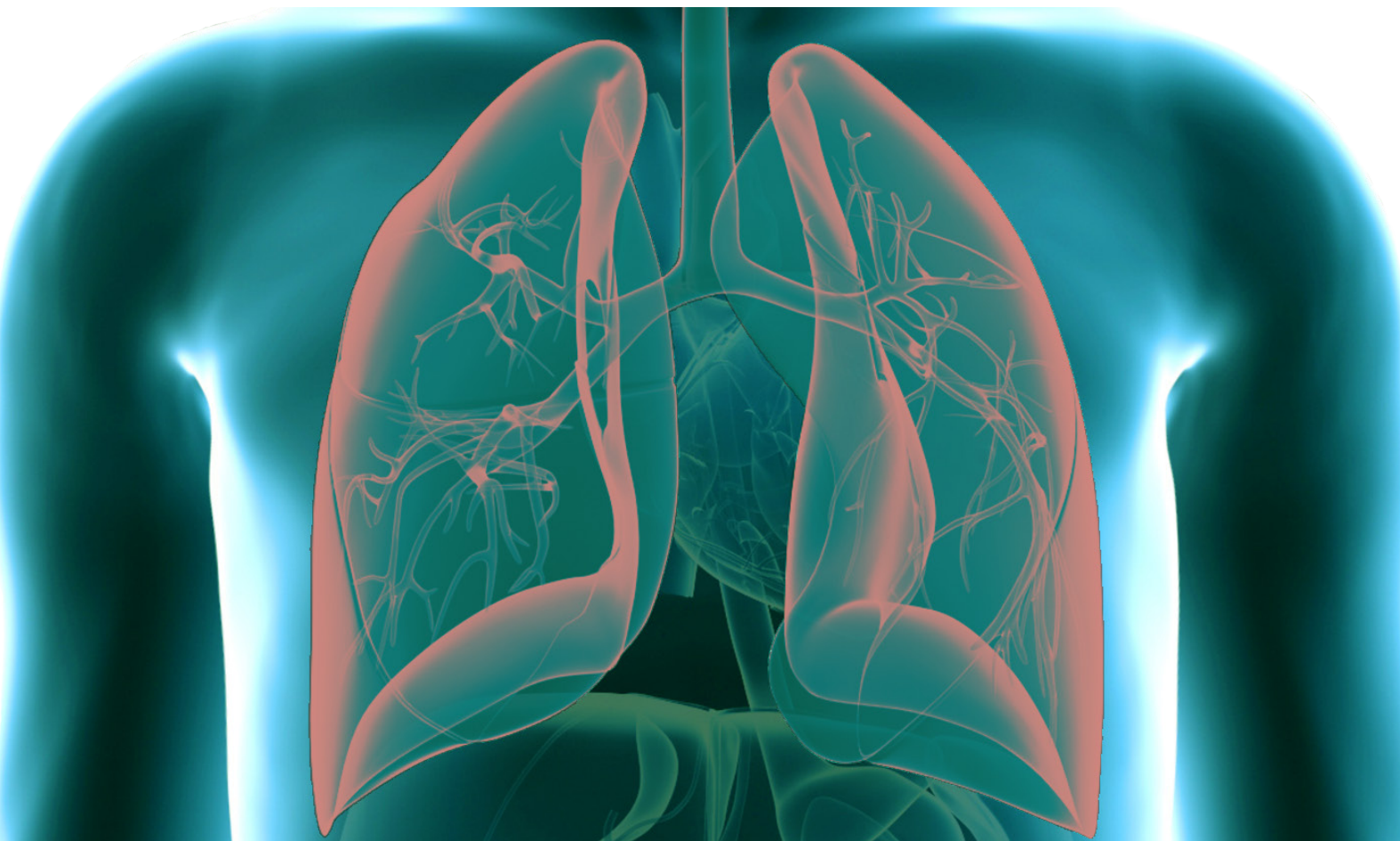
Ventilazione assistita nelle malattie neuromuscolari

Ruolo del test da sforzo cardiopolmonare (cpet) nel
follow-up della fibrosi cistica in età pediatrica

L'asma nell'adolescenza

Eziologia della tosse cronica: studio retrospettivo
su un'ampia casistica di pazienti in età pediatrica

La bronchiolite



INDICE

Editoriale

View point

Francesca Santamaria

Associazione tra vitamina d totale e libera e concentrazioni sieriche della vitamina d-binding protein in una coorte di bambini asmatici

Association between total vitamin d, free vitamin d and serum vitamin d-binding protein levels in a cohort of asthmatic children

Annalisa Allegorico, Laura Ruggiero, Michele Miraglia Del Giudice, Carlo Capristo

Ventilazione assistita nelle malattie neuromuscolari

Mechanical ventilation in neuromuscular disorders

Serena Caggiano, Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Maria Beatrice Chiarini Testa, Serena Soldini, Renato Cutrera

Ruolo del test da sforzo cardiopolmonare (cpet) nel follow-up della fibrosi cistica in età pediatrica

Role of cardiopulmonary exercise testing (cpet) during the follow-up of children with cistic fibrosis

Chiara Chiabotto, Lorenzo Appendini, Gabriela Ferrera, Sara Dal Farra, Aleksandar Veljkovic, Manuela Goia, Elisabetta Bignamini

L'asma nell'adolescenza

Asthma during adolescence

Diletta De Benedictis, Sara Macone

Eziologia della tosse cronica: studio retrospettivo su un'ampia casistica di pazienti in età pediatrica

Aetiology of chronic cough: a retrospective study on a large pediatric population

Violetta Mastrorilli, Anna Rita Cappiello, Paola Passoforte, Giorgia Borrelli, Giuseppina Mongelli, Arianna Goffredo, Fabio Cardinale

La bronchiolite

Bronchiolitis

Raffaella Nenna, Antonella Frassanito, Laura Petrarca, Fabio Midulla

Pneumologia Pediatria

Volume 16, n. 63 - settembre 2016

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi

Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e

Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di ___

La bronchiolite

Bronchiolitis

Raffaella Nenna, Antonella Frassanito, Laura Petrarca, Fabio Midulla.

Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria, Università la Sapienza di Roma.

Corrispondenza: Fabio Midulla **email:** midulla@uniroma1.it

Riassunto: La bronchiolite è una delle patologie respiratorie di più frequente riscontro nei bambini al di sotto dell'anno di età e nel 2-3% dei casi richiede l'ospedalizzazione. Nonostante sia una patologia conosciuta da molto tempo, la definizione non è univoca ed alcuni aspetti rimangono ancora aperti, tra cui il ruolo dei virus respiratori e quello della risposta immunitaria dell'ospite nell'espressione clinica e nello sviluppo di esiti a distanza. Essa è una patologia ad eziologia virale ed il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) è stato il primo virus isolato, attualmente implicato nel 75% dei casi. L'avanzamento delle conoscenze nel campo della biologia molecolare ha permesso di individuare diversi virus responsabili di infezioni delle basse vie aeree in età pediatrica, tra cui il Rhinovirus umano, il Metapneumovirus umano, il Bocavirus umano, i Virus Parainfluenzae 1-3, il Virus Influenzale e il Coronavirus umano. Le infezioni da VRS presentano un decorso più grave rispetto alle bronchioliti da altra eziologia e generalmente interessano i bambini più piccoli.

La bronchiolite ha una patogenesi multifattoriale, in cui l'immunità innata gioca un ruolo importante. Non è ancora chiaro il motivo per il quale alcuni bambini sani manifestano un quadro clinico più grave. Come è ormai noto, la bronchiolite può predisporre ad episodi di bronchite asmatica, soprattutto nei primi anni di vita. Non è però chiaro se il virus modifichi l'ospite causando lo sviluppo di asma o se solo evidenzi gli individui predisposti a sviluppare asma.

Parole chiave: Bronchiolite, Virus Respiratorio Sinciziale, eziologia, immunità, *follow-up*.

Summary: Bronchiolitis is the most common cause of lower respiratory tract infection in infants and the major factor responsible for hospitalization in infants under one year of age.

Despite being a well-known disease, the definition is not unique and some aspects are still open, including the roles of respiratory viruses and of the host immune response in the clinical expression and in the development of long-lasting sequelae. Bronchiolitis is a viral infection and Respiratory syncytial virus (RSV) was the first and still nowadays the most frequently isolated virus in affected infants. The improvement in viral detection techniques allowed the identification of other respiratory viruses associated with this disease, such as human Rhinovirus, human Metapneumovirus, human Bocavirus, Parainfluenzae viruses 1-3, Influenzae virus and human Coronavirus. RSV is more frequently isolated in previously healthy infants, is associated with a higher severity and affects younger children.

Actually, bronchiolitis has a multifactorial pathogenesis and immunity also plays a relevant role. It is still unclear why some healthy children develop a more severe clinical picture. Moreover, bronchiolitis may predispose to asthma, but it is debatable whether the virus modifies the host causing asthma or it only reveals individuals predisposed to develop asthma.

Key words: Bronchiolitis, Respiratory syncytial virus, etiology, immunity, *follow-up*.

La bronchiolite è la patologia delle basse vie respiratorie di più frequente riscontro nei bambini al di sotto dell'anno di età (1). L'incidenza mondiale stimata è di circa 150 milioni di casi l'anno, il 2-3% dei quali richiede l'ospedalizzazione (2). La diagnosi di bronchiolite è clinica. Nonostante sia una patologia conosciuta da molto tempo, la definizione non è univoca ed alcuni aspetti rimangono ancora aperti, tra cui il ruolo dei virus respiratori e quello della risposta immunitaria dell'ospite nell'espressione clinica e nello sviluppo di esiti a distanza dopo la bronchiolite.

In Europa la bronchiolite è considerata una patologia respiratoria acuta che interessa i bambini di età inferiore ai 12 mesi e che si presenta con corizza, talvolta febbre e, dopo qualche giorno, insorgenza di tosse, *distress* respiratorio e rantoli crepitanti (3).

Tale definizione è in contrasto con quella dell'*American Accademy of Pediatrics*, secondo la quale la bronchiolite è la più comune affezione respiratoria acuta virale dei bambini di età inferiore ai 24 mesi e si manifesta con *wheezing* (4). Queste controversie nella definizione della patologia causano difficoltà nell'interpretazione della letteratura in merito all'eziologia, al meccanismo patogenetico, all'efficacia dei farmaci ed alla possibile insorgenza di sequele a distanza.

Nel 75% dei casi di bronchiolite il virus implicato è il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), per anni ritenuto l'unico patogeno (1). Circa il 70% dei bambini contrae il VRS o un altro virus respiratorio nel primo anno di vita, ma solo il 22% dei bambini svilupperà la bronchiolite e solo il 2-3% richiederà il ricovero ospedaliero. Con l'avanzamento delle conoscenze in biologia molecolare è stato possibile individuare diversi virus responsabili di infezioni delle basse vie aeree in età pediatrica, tra cui il Rhinovirus umano (hRV) ed altri virus emergenti come il Metapneumovirus umano (hMPV) ed il Bocavirus umano (hBoV) (6). In uno studio condotto dal nostro gruppo su 182 bambini ricoverati per bronchiolite, abbiamo identificato il VRS nel 41.2% dei casi, il hBoV nel 12.2%, l'hRV nell'8.8% ed il hMPV nell'1.7% (7). Analizzando l'espressione fenotipica della bronchiolite, abbiamo evidenziato che il VRS più frequentemente interessa bambini più piccoli e meno allattati al seno ed è responsabile di una forma clinica più grave, mentre i bambini con hRV sono più grandi e presentano più frequentemente ipereosinofilia e familiarità per atopìa, come se fossero predisposti a sviluppare asma. I virus respiratori in corso di bronchiolite possono essere isolati in co-infezione nel 10-30% dei casi (4, 7, 8). Nostri dati recenti, in corso di pubblicazione, dimostrano che in undici stagioni epidemiche consecutive sono state riscontrate coinfezioni nel 12% dei bambini, prevalentemente da VRS associato a hRV o hBoV, ma la presenza contemporanea di più virus non sembrerebbe causare un quadro clinico più severo.

La bronchiolite da VRS presenta un picco stagionale durante i mesi invernali, approssimativamente da novembre a marzo, mentre le infezioni da virus differenti presentano una distribuzione costante in tutto l'anno (7, 9, 10). Nel 2016 abbiamo analizzato le caratteristiche epidemiologiche dei pazienti ospedalizzati per bronchiolite in 10 stagioni consecutive, dal 2004 al 2014. I risultati hanno dimostrato un'anticipazione, con la massima incidenza di bronchiolite a dicembre-gennaio rispetto a febbraio-marzo. Questo fenomeno potrebbe essere spiegato dai cambiamenti climatici che si sono verificati negli ultimi 10 anni ed in particolare l'aumento della temperatura e dell'umidità (11). Abbiamo inoltre riscontrato un aumento dell'incidenza di bronchiolite ogni quattro anni, che potrebbe trovare la sua spiegazione nel fenomeno delle oscillazioni dell'immunità di gregge o nella circolazione di varianti genotipiche dei virus coinvolti. A tal proposito, un nostro studio recente ha dimostrato come un nuovo sierotipo del VRS-A identificato in Ontario nel 2010 (ON1) e individuato per la prima volta in Italia nella stagione 2011-2012 si sia rapidamente diffuso nella stagione successiva. Questa rapida diffusione può essere spiegata in parte dalla relativa benignità di questo ceppo e dal fatto che, essendo nuovo, ha incontrato una popolazione non immune (12).

La bronchiolite è una patologia a patogenesi multifattoriale e la sua espressione clinica può essere legata, oltre che ai fattori propri del patogeno e dell'ospite, anche a fattori ambientali. I fattori climatici potrebbero avere un effetto diretto o indiretto sulla sopravvivenza virale, sull'efficienza della trasmissione, sull'immunità dell'ospite e sul cambiamento del comportamento sociale. Ancora non è chiaro quale sia il motivo per cui alcuni bambini sviluppano la bronchiolite e perché alcuni in forma grave. Evidenze scientifiche sottolineano il ruolo della risposta immunitaria dell'ospite, che potrebbe essere deficitario nel contenimento del virus o incapace di limitare l'infiammazione conseguente alla malattia. Dai dati attualmente disponibili, riteniamo che il virus evidenzii o prediliga alcuni bambini in qualche modo predisposti a sviluppare la patologia. L'infezione da parte del VRS o dell'hRV attiva dapprima la risposta immunitaria innata, grazie al riconoscimento del virus da parte dei *toll like receptor* (TLR) con attivazione della risposta mediata da NF- κ B. Si ha così l'induzione di citochine e chemochine, con conseguente richiamo di neutrofilo, macrofagi, cellule dendritiche e linfociti a livello delle vie aeree (12).

Tra i principali componenti della risposta adattativa troviamo i linfociti T, responsabili dell'attivazione di una risposta polarizzata di tipo *T-helper 1* o *T-helper 2* con produzione preponderante di IFN- γ o IL-4. Numerosi studi indicano che l'immunità innata possa influenzare l'insorgenza o meno della bronchiolite in corso d'infezione da parte di virus respiratori, oltre che la gravità della patologia stessa (14, 15).

Analizzando l'espressione dell'INF- λ , mediatore dell'immunità innata individuato recentemente, abbiamo dimostrato che il VRS elicitava maggiormente l'attivazione dell'INF- λ 1-3 rispetto all'hRV e che l'espressione dell'INF- λ 1 correla con la gravità della bronchiolite da VRS (16). Un altro punto ancora da definire nella bronchiolite è il suo rapporto con le sequele a distanza; infatti non è chiaro se il virus modifichi l'ospite causando lo sviluppo di asma o se solo evidenzia gli individui predisposti a sviluppare asma. Circa il 50% dei bambini che ha avuto la bronchiolite presenta episodi di bronchite asmatica ricorrente nei 12 mesi successivi al ricovero, frequenza che si riduce al 40% dopo 3 anni di *follow-up* (17). La maggior parte degli studi presenti in letteratura è stata condotta su bambini con bronchiolite da VRS, essendo questo il patogeno più frequentemente implicato (18). Uno studio recente del nostro gruppo evidenzia come un'elevata carica virale nei bambini con bronchiolite da VRS si associ più frequentemente a *wheezing* tre anni dopo. Si potrebbe ipotizzare che l'alta carica del virus provochi un'aumentata risposta infiammatoria, che potrebbe, a lungo termine, creare un *remodelling* delle vie aeree tale da spiegare un'iperreattività bronchiale (19). Dati recenti ottenuti analizzando 14 virus respiratori dimostrano che il rischio di sviluppare *wheezing* a 1 e 3 anni dalla bronchiolite è maggiore per i bambini con bronchiolite da hRV, soprattutto se presentavano ipereosinofilia e quindi una predisposizione all'atopia (20, 21). Questo dato è stato confermato da uno studio recente del nostro gruppo che ha valutato le differenze cliniche e demografiche tra i bambini ricoverati per bronchiolite durante i mesi di picco epidemico rispetto a quelli ricoverati nei restanti mesi dell'anno (11). Le bronchioliti da VRS, infatti, erano maggiormente concentrate durante i mesi di picco, mentre quelle da hRV erano equamente distribuite durante tutti i mesi. I pazienti ospedalizzati al di fuori dei mesi di picco epidemico avevano una maggiore familiarità per asma ed una minore esposizione al fumo materno durante la gravidanza, erano meno allattati al seno, avevano una maggiore concentrazione ematica di eosinofili e presentavano un più basso score clinico di severità. Abbiamo pertanto ipotizzato che esistano due popolazioni differenti di bambini: quelli ospedalizzati durante i mesi di picco con maggiore incidenza di VRS e con quadri clinici più gravi ed i pazienti ospedalizzati al di fuori dei mesi di picco, con incidenza maggiore per l'hRV, con quadri clinici meno gravi e più a rischio di sviluppare asma. In conclusione, si ipotizzano due differenti meccanismi patogenetici, scatenati uno dall'infezione da VRS e l'altro dall'hRV (22). Il VRS ha effetto citopatico, interessa prevalentemente i bambini più piccoli (nei quali causa una malattia grave), è responsabile di bronchiolite tipicamente nei mesi invernali ed induce un aumentato rischio di sviluppare *wheezing* in età prescolare a seguito di un'aumentata reattività bronchiale. L'hRV, invece, si riscontra in bambini più grandi e durante tutti i mesi dell'anno, si associa ad una malattia più lieve, ma interessa soprattutto soggetti con una predisposizione atopica e sembra agire da *trigger* per lo sviluppo di sequele a distanza.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Bronchiolitis in children. A national clinical guideline*. 2006 <http://www.sign.ac.uk>.
- (2) Nicolai A, Ferrara M, Schiavariello C, et al. *Viral bronchiolitis in children: a common condition with few therapeutic options*. *Early Hum Dev* 2013; 89: 7-11.
- (3) Smyth RL, Openshaw PJ. *Bronchiolitis*. *Lancet* 2006; 368: 312-322.
- (4) American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Diagnosis and management of bronchiolitis*. *Pediatrics* 2006; 118: 1774-1793.
- (5) Meissner HC. *Viral Bronchiolitis in Children*. *N Engl J Med* 2016; 374: 62-72.
- (6) Kahn JS. *Newly discovered respiratory viruses: significance and implications*. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 478-483.
- (7) 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.
- (8) Paranhos-Bacalà G, Komurian-Pradel F, Richard N, et al. *Mixed respiratory virus infections*. *J Clin Virol* 2008; 43: 407-410.
- (9) Bush A, Thomson AH. *Acute bronchiolitis*. *Brit Med J* 2007; 335: 1037-1041.
- (10) Hervás D, Reina J, Yañez A, et al. *Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 1975-1981.
- (11) Cangiano G, Nenna R, Frassanito A, et al. *Bronchiolitis: Analysis of 10 consecutive epidemic seasons*. *Perdiatr Pulmonol* 2016. doi: 10.1002/ppul.23476. [Epub ahead of print].
- (12) Pierangeli A, Trotta D, Scagnolari C, et al. *Rapid spread of the novel respiratory syncytial virus AON1 genotype, central Italy, 2011 to 2013*. *Euro Surveill* 2014; 19: 20843.
- (13) Halfhide C, Smyth RL. *Innate immune response and bronchiolitis and preschool recurrent wheeze*. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9 :251-262.
- (14) Lemanske RF. *The childhood origins of asthma (COAST) study*. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 Suppl 15: 38-43.
- (15) Jackson DJ, Lemanske RF. *The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 513-522.
- (16) Selvaggi C, Pierangeli A, Fabiani M, et al. *Interferon lambda 1-3 expression in infants hospitalized for RSV or HRV associated bronchiolitis*. *J Infect* 2014; 68: 467-477.
- (17) Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. *Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present*. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 661-75.
- (18) Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. *Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life*. *Thorax* 2010; 65: 1045-1052.
- (19) Nenna R, Ferrara M, Nicolai A, et al. *Viral load in infants hospitalized for respiratory syncytial virus bronchiolitis correlates with recurrent wheezing at thirty-six-month follow-up*. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 1131-1132.
- (20) Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G, et al. *Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up*. *Eur Respir J* 2012; 39: 396-402.
- (21) Midulla F, Nicolai A, Ferrara M, et al. *Recurrent wheezing 36 months after bronchiolitis is associated with rhinovirus infections and blood eosinophilia*. *Acta Paediatrica* 2014; 103: 1094-1099.
- (22) Rossi GA, Colin AA. *Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing*. *Eur Respir J* 2015; 45: 774-789.