



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 2, n. 8

Rivista trimestrale
Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 Pisa
Reg. Trib. Pl n. 12
del 3 giugno 2002

La bronchiolite da VRS

Perché parlare ancora di bronchiolite nel 2002? <

Organo ufficiale
della Società Italiana per le
Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

Il Virus Respiratorio Sinciziale:
la patogenesi del danno <

Fattori di rischio per bronchiolite e
wheezing nei bambini piccoli <

La bronchiolite da VRS e il rischio
di wheezing ricorrente:
un problema che è cambiato nel tempo <

La profilassi dell'infezione da Virus Respiratorio
Sinciziale: costi e benefici per la prevenzione
della bronchiolite nel bambino prematuro <

Bronchiolite: trattare, non trattare,
... come trattare? <

Editoriale	1
<i>View point</i>	
Perché parlare ancora di bronchiolite nel 2002?	2
<i>Bronchiolitis in 2002: why talk about it?</i>	
<i>Franca Rusconi, Lucetta Capra</i>	
Il Virus Respiratorio Sinciziale: la patogenesi del danno	6
<i>Respiratory Syncytial Virus: pathogenesis of the disease</i>	
<i>Fabio Midulla, Roberto Guidi, Giovanna De Castro, Giancarlo Tancredi, Anna Maria Zicari, Serena Quattrucci</i>	
Fattori di rischio per bronchiolite e wheezing nei bambini piccoli	16
<i>Risk factors for bronchiolitis and wheezing in young children</i>	
<i>Lucetta Capra, Emilia De Rosa</i>	
La bronchiolite da VRS e il rischio di wheezing ricorrente: un problema che è cambiato nel tempo	22
<i>RSV bronchiolitis and the risk of recurrent wheezing: an issue changed over time</i>	
<i>Mauro Baldini, Sabrina Quinti, Emanuela De Marco, Massimiliano Ciantelli</i>	
La profilassi dell'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale: costi e benefici per la prevenzione della bronchiolite nel bambino prematuro	28
<i>Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus: costs and benefits of bronchiolitis prevention in preterm infants</i>	
<i>Gian Vincenzo Zuccotti, Marta Torcoletti, Marcello Giovannini</i>	
Bronchiolite: trattare, non trattare, ... come trattare?	36
<i>Bronchiolitis: to treat or not to treat, ... how to treat?</i>	
<i>Stefania Zanconato, Eugenio Baraldi</i>	
Congressi	44
<i>Congresses</i>	
Scheda per domanda di ammissione alla SIMRI	46

Organo ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

Volume 2, n. 8 - Dicembre 2002

Spedizione in A.P. - 45%

art. 2 comma 20/b

legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa

Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

Direttore scientifico

Angelo Barbato (Padova)

Vice-Direttore scientifico

Giuliano Baldini (Pisa)

Comitato editoriale

Baraldi Eugenio (Padova)

Bernardi Filippo (Bologna)

Boner Attilio (Verona)

Capra Lucetta (Ferrara)

Chiamenti Gianpietro (Verona)

Corrias Adriano (Cagliari)

De Benedictis Fernando Maria (Perugia)

Fiocchi Alessandro (Milano)

Indinnimeo Luciana (Roma)

La Rosa Mario (Catania)

Leonardi Salvatore (Catania)

Longo Giorgio (Trieste)

Mappa Luigi (Bari)

Midulla Fabio (Roma)

Miraglia Del Giudice Michele (Napoli)

Pifferi Massimo (Pisa)

Pajno Giovanni (Messina)

Pelosi Umberto (Cagliari)

Rossi Giovanni (Genova)

Rusconi Franca (Milano)

Villa Maria Pia (Roma)

Villani Alberto (Roma)

Gruppo Allergologia

coord. G. Pajno (Messina)

Gruppo di Educazione

coord. S. Guarnaccia (Brescia)

Gruppo Endoscopia Bronchiale

coord. N. Forenza (Perugia)

Gruppo Fisiopatologia Respiratoria

coord. R. Cutrera (Roma)

Gruppo di Riabilitazione Respiratoria

coord. G. Tancredi (Roma)

Gruppo Sindrome Apnea Ostruttiva

coord. L. Brunetti (Bari)

Direttore responsabile

Angelo Barbato (Padova)

© Copyright 2002 by Primula Multimedia S.r.L.

Editore

Primula Multimedia S.r.L.

via C. Angiolieri, 7

56010 Ghezzano - Pisa

Tel. 050 877057; fax 050 877910

e-mail: info@primulaedizioni.it

Redazione

Angela Minuti

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

Tutto questo numero della Rivista interessa un argomento sempre di grande attualità: le bronchioliti da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS). La bronchiolite da VRS può avere un'espressività clinica variabile, da forme lievi a forme gravi, le quali ultime in ogni epidemia interessano circa 1,6% della popolazione infantile italiana (range 0,3%-2,8% a seconda delle casistiche). La diversa gravità dipende da una serie di variabili legate al paziente, all'agente infettante e all'ambiente dove vive il bambino.

È stato dimostrato un legame evidente tra l'infezione acquisita nei primi mesi di vita e lo sviluppo di iperreattività bronchiale nelle età successive (1, 2). I meccanismi patogenetici proposti per spiegare questo legame vanno dalla modificazione della risposta immunologica T-dipendente, alla alterazione della rete nervosa locale non-adrenergica non-colinergica come conseguenza della infezione da VRS. Recenti studi sui ratti suggeriscono un legame tra il meccanismo immunologico e quello neurogeno che potrebbe spiegare l'infiammazione delle vie aeree anche a distanza dalla infezione da VRS e che può essere prevenuta dall'immunoprofilassi passiva (3, 4). Inoltre sempre nel ratto altri esperimenti hanno dimostrato che il VRS aumenta la permeabilità vascolare polmonare promuovendo la liberazione di leucotrieni dai mastociti (5).

Quindi anche se attualmente la O₂-terapia resta il cardine della cura dei bambini con bronchiolite grave che vengono ospedalizzati, altre prospettive terapeutiche sembrano profilarsi all'orizzonte scientifico.

1. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. *Asthma and immunoglobulin E after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched control*. Pediatrics 1995; 95: 500-505.

2. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. *Respiratory Syncytial Virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7*. Am J Respir Care Med 2000; 161: 1501-1507.

3. King KA, Hu C, Rodriguez MM, et al. *Exaggerated neurogenic inflammation and substance P receptor upregulation in RSV-infected weanling rats*. Am J Respir Cell Mol Biol 2001; 24: 101-107.

4. Piedimonte G. *Origins of reactive airways disease in early life: do viral infections play a role?* Acta Paediatr 2002; 91 (S): 6-11.

5. Wedde-Beer K, Hu C, Rodriguez MM, Piedimonte G. *Leukotrienes mediate neurogenic inflammation in lungs of young rats infected with Respiratory Syncytial Virus*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002; 282: 1143-1150.

Angelo Barbato
e-mail: barbato@pediatria.unipd.it

Franca Rusconi*, Lucetta Capra°

* Clinica Pediatrica I dell'Università, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

° Divisione Pediatrica - Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara - Arcispedale S. Anna

Perché parlare ancora di bronchiolite nel 2002?

Bronchiolitis in 2002: why talk about it?

Parole chiave: VRS, bronchiolite

Key words: RSV, bronchiolitis

Riassunto. Le differenze nei tassi di ospedalizzazione e nell'approccio terapeutico alla bronchiolite evidenziano come ci siano tuttora incertezze sia sulla definizione clinica della malattia sia sull'efficacia di diverse terapie, per lo meno in alcune categorie di pazienti. La prevenzione nel neonato prematuro è attualmente discussa in termini di costi-benefici.

Summary. *The differences in hospitalisation rates, and in utilization of therapy for bronchiolitis underline how much uncertainty there still is on clinical patterns of RSV infections and on the effectiveness of the treatments available, at least within some categories of patients. Prevention may be the answer, at least for premature infants, but cost-effectiveness issues are still a concern.*

Corrispondenza: Dott.ssa Franca Rusconi, Centro di Allergologia e Broncopneumologia, Clinica Pediatrica I dell'Università - Istituti Clinici di Perfezionamento, Via Commenda 9, 20122 Milano; e-mail: franca.rusconi@unimi.it

Il tema bronchiolite continua a ricorrere nei congressi di pediatria e sulle riviste specializzate e non. È perché si sono ormai esauriti altri temi più nuovi e questo è un tema che cattura comunque l'attenzione di diversi specialisti, dal pediatra di base a quello ospedaliero, dall'intensivista allo pneumologo e all'allergologo? O è perché la bronchiolite resta una patologia estremamente frequente la cui incidenza a livello di popolazione non è ben nota ma che si sa essere causa di ricovero ospedaliero nel 2-3% di ogni coorte annuale di nati in Europa, Nord America e Australia? O, infine, perché non vi è tuttora chiarezza sul tipo di danno causato dalla malattia che, come si sa, è per lo più dovuta al Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), sui suoi effetti a distanza, sulla terapia dell'attacco acuto e, ultimamente, anche sulla sua prevenzione?

È probabile che tutti questi argomenti siano in maggiore o minore misura veri e che sia importante ogni 3-4 anni riconsiderare il problema rivedendo criticamente e, soprattutto per ciò che

riguarda la terapia, con un'attenzione alla medicina basata sulle prove di efficacia o "evidence based medicine" le decine di articoli pubblicati ogni anno.

Prevalenza

Due studi della fine degli anni '90, uno condotto in Italia nella regione Lazio (1) e l'altro internazionale ma con una partecipazione anche italiana (2), mostrano come ancora pochi anni fa vi fossero grosse differenze nel tasso di ospedalizzazione per bronchiolite, nell'approccio terapeutico a livello ospedaliero, ma, probabilmente, anche a livello ambulatoriale, e nella durata della ospedalizzazione. Il primo studio pubblicato da Cutrera e al. (1) sulla *Rivista Italiana di Pediatria* esamina i dati relativi a tutte le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) dei pazienti dimessi nel Lazio nel 1995 con codice di diagnosi 466,1 (codice dell'International Classification of Disease-ICD 9 per la bronchiolite). Lo studio è, tra l'altro, interessante perché,

come concludono gli Autori, ci mostra come il tanto criticato e criticabile sistema di finanziamento a prestazione abbia consentito l'acquisizione di dati prima assolutamente impensabili per le carenze dei sistemi informativi ospedalieri e di conseguenza faciliti l'esecuzione di studi su ampie casistiche che potrebbero permettere ai singoli e alle Società Scientifiche riflessioni sulla necessità di Linee Guida per la definizione, classificazione e percorsi diagnostico-terapeutici. In questo studio si dimostra come il tasso di ospedalizzazione per bronchiolite nel primo anno di vita sia del 1.6% (il che conferma come la bronchiolite sia effettivamente una patologia rilevante) con, tuttavia, un'estrema variabilità nell'ambito delle province esaminate: da uno 0.3% per la provincia di Viterbo a un 2.4% per la provincia di Frosinone.

Epidemiologia

L'analisi dei ricoveri per mese mostra un andamento epidemico tra dicembre e marzo, compatibile con l'andamento epidemico delle infezioni da VRS. Gli Autori ritengono che nella variabilità geografica, oltre alla possibile diversa propensione al ricovero dei pediatri curanti, e al possibile diverso accesso alle cure, vi possa essere anche un problema di fondo e cioè una disomogeneità nella definizione di bronchiolite. Questo è un problema effettivamente riscontrato anche in letteratura: gli Autori nordamericani utilizzano il termine bronchiolite per un primo episodio di *wheezing* associato ad infezione respiratoria, mentre gli Autori inglesi ed australiani lo riservano ai bambini che presentano un impegno bronchiolo-alveolare con rantolini crepitanti all'auscultazione toracica. Il problema può essere rilevante sia nella valutazione di studi sull'argomento ma anche, come è ovvio, per ciò che riguarda l'approccio terapeutico.

Nello studio epidemiologico internazionale (2) sono stati considerati casi di provata infezione da VRS ricoverati negli anni 1994-1996 in 41 centri pediatrici europei (tra cui tre italiani), statunitensi e australiani. L'utilizzo di terapie definite di supporto, come broncodilatatori, cortisonici sistemici, idratazione endovena, antibiotici, fisioterapia respiratoria era estremamente variabile non solo tra una nazione e l'altra ma anche tra diversi centri nella stessa nazione, indipendentemente dalla gravità della patologia. Anche la durata dell'ospedalizzazione era molto variabile con un chiaro

trend per i paesi del centro Europa a tenere più a lungo ricoverati i pazienti (mediana 8-9 giorni) rispetto agli Stati Uniti, Australia, Gran Bretagna e Finlandia (4 giorni).

La rilettura di questi studi fa porre due ordini di considerazioni: da una parte appare estremamente attuale ed opportuno studiare ancora una patologia come la bronchiolite che a fronte di un grande impegno di risorse era ancora pochi anni fa diagnosticata e trattata in modo molto eterogeneo; dall'altra rimane da chiarire se le conclusioni e i suggerimenti degli studi di intervento effettuati in diversi paesi si possano estendere a tutti i bambini con bronchiolite e a tutti i centri che trattano bambini con bronchiolite.

Terapia

I *trial* terapeutici randomizzati e controllati effettuati negli ultimi anni hanno contribuito a risolvere questi problemi? Sicuramente, come puntualizzato nell'articolo di S. Zanconato ed E. Baraldi, è stato sufficientemente chiarito che la bronchiolite è una malattia spesso non grave ed autolimitante, che nella maggior parte dei casi classici di bronchiolite (prima infezione in bambini sotto i 12 mesi senza patologie croniche sottostanti e con reperto di rantolini crepitanti diffusi senza *wheezing*) non ci si deve aspettare un miglioramento con i farmaci comunemente ed efficacemente utilizzati per l'asma bronchiale, quali i corticosteroidi sistemici o topici e i broncodilatatori ma attenersi ad una terapia di supporto: aspirazione delle secrezioni, idratazione ed eventualmente ossigenoterapia. A dire il vero anche per i casi classici, quelli su cui si può esercitare l'"evidence based medicine", la mancata efficacia di alcuni farmaci (corticosteroidi sistemici) o la supposta efficacia di altri (adrenalina per aerosol) sono ricorrentemente messi in discussione da nuovi studi (3,4), ma, come sottolineato anche in un recente editoriale JT McBride (5), considerata l'alta frequenza della patologia non sarà difficile ripetere questi studi per verificare anche la "effectiveness" e cioè l'efficacia "sul campo" dei diversi interventi e, nel frattempo attenersi a ciò che è stato negli ultimi anni dimostrato. Seguendo questa linea di pensiero Perlstein et al. (6) hanno dimostrato come per i casi classici di bronchiolite l'implementazione di Linee Guida cliniche per il trattamento dei casi diagnosticati in un singolo centro ospedaliero (Children's Hospital

Medical Center in Cincinnati, USA) abbia portato ad una diminuzione dei ricoveri del 29%, ad un accorciamento dei tempi di ospedalizzazione del 17%, ad una diminuzione del 20% dell'esecuzione di radiografie del torace, ad una significativa riduzione di tutte le terapie respiratorie, in particolare dell'uso di broncodilatatori per aerosol (meno 51% di dosi ripetute), senza che vi fosse un aumento di casi di riospedalizzazione per la malattia o una minore soddisfazione da parte delle famiglie. Ciò a dimostrazione che prestazioni cliniche di buona qualità possono allo stesso tempo portare ad un considerevole risparmio di risorse. Tuttavia quanti sono i casi classici e quanti invece i casi in cui accanto al reperto di rantolini crepitanti diffusi vi è anche un reperto di *wheezing*, i casi che hanno già avuto precedentemente altri episodi, quelli che insorgono nel secondo o terzo anno di vita, quelli in bambini affetti da pneumopatia preesistente (ad esempio i prematuri con broncodisplasia, malattia respiratoria cronica, i neonati con patologia malformativa, i pazienti con fibrosi cistica) e infine quelli che si presentano al primo episodio come casi classici e che presenteranno in seguito *wheezing* ricorrente? Se, da una parte, giustamente, nei *trial* clinici più recenti e più rigorosi questi pazienti non sono stati considerati per arrivare a valutare casistiche il più possibile uniformi (quelle che come abbiamo detto possono beneficiare di un approccio "evidence based") dall'altra proprio questi casi rappresentano una buona parte delle bronchioliti, e in particolare quelle clinicamente gravi, che ci si trova ad affrontare soprattutto a livello ospedaliero. Per questi pazienti è possibile che il medico debba considerare l'uso di alcuni farmaci (corticosteroidi sistemici ad alte dosi, adrenalina per aerosol a dosi ravvicinate) (7,8) per lo meno nella fase iniziale della malattia, quella gravata da possibili maggiori complicanze quali insufficienza respiratoria e sviluppo di atelettasie. Sarebbe inoltre auspicabile, anche se molto più complesso, effettuare studi *ad hoc* anche per queste tipologie di pazienti.

Variabilità clinica

Un'ulteriore considerazione è che la variabilità sia nelle manifestazioni cliniche che nella risposta alla terapia ben si accorda con altri problemi non ancora completamente risolti riguardo alle infezioni da VRS e cioè perché alcuni bambini e non altri

ammalino di bronchiolite e perché in alcuni la bronchiolite rappresenti il punto di partenza di una patologia respiratoria ricorrente o cronica.

Profilassi

Se per ciò che riguarda la terapia della bronchiolite da VRS molti punti rimangono ancora da chiarire, anche se notevoli passi avanti sono stati compiuti negli ultimi anni, un tema del tutto nuovo è rappresentato dall'efficacia ma soprattutto dall'estensibilità della profilassi con anticorpi monoclonali alle categorie di pazienti a rischio di bronchiolite grave. Le importanti limitazioni poste all'uso della ribavirina (mancanza di prove di efficacia, costi elevati, difficoltà di somministrazione), le difficoltà nello sviluppo di un vaccino, hanno certamente giocato un ruolo nella rapida approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) americana di due preparazioni attive per la profilassi passiva di pazienti ad alto rischio, una preparazione di immunoglobuline con alto titolo di anticorpi neutralizzanti anti-RSV (RSV-IVIG, Respigam, Medimmune Inc.) e una preparazione di anticorpi monoclonali preparati con la tecnica del DNA ricombinante attivi nei confronti della glicoproteina F del VRS (Palivizumab; Synagis, Medimmune Inc./Abbott). L'efficacia di questa seconda preparazione, in commercio attualmente in numerosi paesi tra cui l'Italia, nella prevenzione dell'ospedalizzazione (e quindi dell'insorgenza di infezioni gravi da VRS) di vaste categorie di neonati prematuri, è stata confermata in diversi paesi, come esposto nell'articolo di Zuccotti et al. L'AAP e alcuni esperti (9,10) raccomandano anche, tuttavia, che prima dell'introduzione a largo raggio di queste preparazioni nei singoli paesi sia fatta una valutazione della morbilità e mortalità da infezioni da VRS nei neonati pretermine. Alcuni esperti hanno, negli ultimi 2-3 anni, rimesso in discussione non tanto l'efficacia delle preparazioni quanto l'opportunità di estenderne l'uso al di fuori di neonati a rischio molto elevato quali quelli estremamente prematuri (<28 settimane di età gestazionale) rimasti a lungo ossigenodipendenti (28 giorni di vita e/o 36 settimane di età post-concezionale) o con fattori di rischio multipli per grave infezione da VRS sulla base di dati di farmacoeconomia, ossia un troppo alto costo delle preparazioni rispetto al beneficio della riduzione nelle ospedalizzazioni (11-13). In sostanza in questi

lavori si ritiene che le categorie di pazienti in cui considerare l'uso delle immunoglobuline specifiche siano troppo vaste rispetto al costo che la società può permettersi di pagare, considerato l'alto numero di neonati prematuri. È questo un argomento molto difficile (perché difficile è effettuare studi di post-marketing ben condotti e generalizzabili che valutino il rapporto costo-beneficio) e che vedrà presumibilmente nei prossimi anni ulteriori sviluppi.

In conclusione il tema della bronchiolite e delle infezioni da VRS sono stati negli ultimi anni indagati da diversi punti di vista più o meno speculativi,

con ampliamento delle conoscenze sui danni acuti e a distanza così come dei risvolti terapeutici, ma anche con l'individuazione di nuove problematiche. La bronchiolite sembra rappresentare un'abnorme risposta all'infezione da VRS. Una migliore caratterizzazione di questa risposta e delle sue basi genetiche potrà portare ad una migliore identificazione dei pazienti a rischio di infezione e di ricorrenza di problemi respiratori nel tempo. Un'attenta revisione della letteratura permette, comunque, già da ora, un approccio da una parte più uniforme e dall'altra individualizzato ma critico per ciò che riguarda la prevenzione, la terapia e il *follow-up*.

Bibliografia

1. Cutrera R, Chiarini Testa B, Di Marco A, et al. *Ricoveri ospedalieri per bronchiolite nella Regione Lazio: necessità di una definizione comune a livello nazionale*. Riv Ital Pediatr 1999; 25:329-333.
2. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, and Watson PH for the International RSV Study Group. *International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus*. Eur J Pediatr 1998; 157: 215-220.
3. Schuh S, Coates AL, Binnie R, et al. *Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis*. J Pediatr 2002; 140: 27-32.
4. Abul-Ainine A, Luyt D. *Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomized controlled study*. Arch Dis Childh 2002; 86: 276-279.
5. Mc Bride JT. *Dexamethasone and bronchiolitis: a new look at an old therapy*. J Pediatr 2002; 140: 8-9.
6. Perlstein PH, Kotagal UR, Bolling C, et al. *Evaluation of an evidence-based guideline for bronchiolitis*. Pediatrics 1999; 104: 1334-1341.
7. Simoes EA. *Respiratory syncytial virus infection*. Lancet 1999; 354: 847-852.
8. Van Woensel JBM, van Aalderen WMC. *Treatment of bronchiolitis: the story continues*. Lancet 2002; 360: 101-102.
9. American Academy of Pediatric, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. *Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV*. Pediatrics 1998; 102: 1211-1216.
10. Hall CV, Stevens TP, Swantz RJ, et al. *Development of local guidelines for prevention of respiratory syncytial virus infections*. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 850-853.
11. Joffe S, Ray T, Escobar GJ, et al. *Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants*. Pediatrics 1999; 104: 419-427.
12. Moler FW. *RSV immune globulin prophylaxis: is an ounce of prevention worth a pound of cure?* Pediatrics 1999; 104: 559-560.
13. Sharland M, Bedford-Russell A. *Preventing respiratory syncytial virus bronchiolitis*. BMJ 2001; 322: 62-63.

*Fabio Midulla, *Roberto Guidi, **Giovanna De Castro, *Giancarlo Tancredi, **Anna Maria Zicari, *Serena Quattrucci

*Servizio Speciale Fibrosi Cistica; **Servizio Speciale Immuno-allergologia, Policlinico "Umberto I", Università di Roma "La Sapienza"

Il Virus Respiratorio Sinciziale: la patogenesi del danno

Respiratory Syncytial Virus: pathogenesis of the disease

Parole chiave: Virus Respiratorio Sinciziale, bronchiolite, danno polmonare

Key words: *Respiratory Syncytial Virus, bronchiolitis, lung damage*

Riassunto. Il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) è il patogeno respiratorio, che più frequentemente infetta i bambini nei primi due anni di vita. Emergono sempre nuove evidenze che dimostrerebbero come l'infezione grave e precoce (primi mesi di vita) con il VRS sia un fattore di rischio importante per lo sviluppo di wheezing ricorrente ed asma in età pediatrica. Numerosi studi eseguiti negli ultimi dieci anni hanno permesso di migliorare le nostre conoscenze sui meccanismi specifici coinvolti nella patogenesi della bronchiolite e successivamente nelle malattie respiratorie croniche ostruttive in età pediatrica. Gli studi sull'infezione da VRS sono stati eseguiti sugli animali, sulle cellule umane coltivate in vitro e sui bambini, ma tutti con le proprie limitazioni. I meccanismi attraverso i quali il VRS è in grado di scatenare sintomi respiratori cronici sono ancora sconosciuti. Le linee di ricerca attualmente seguite ipotizzano tre meccanismi:

1. presenza di fattori anatomici predisponenti; 2. alterazione da parte del VRS del controllo neurologico della muscolatura liscia bronchiale; 3. alterata risposta immunologica dell'organismo verso il VRS.

Una migliore comprensione dei meccanismi attraverso i quali il VRS è in grado di determinare un danno polmonare permetterebbe di sviluppare nuove strategie terapeutiche.

Summary. *Respiratory syncytial virus (RSV) is the most common respiratory pathogen in infancy, infecting nearly all children within the first 2 yrs of life. There is growing evidence that severe RSV lower respiratory infection early in life is an important risk factor for developing recurrent wheezing and asthma later in childhood. Extensive research in the past decades has elucidated the specific mechanisms involved in the pathogenesis of RSV bronchiolitis and subsequent chronic obstructive airway disease in paediatric age. Studies of RSV infection are performed in humans, cell culture models, and animal models, each with their own specific limitations. The mechanisms by which RSV triggers recurrent respiratory symptoms are still unknown, but lines of investigation have considered mainly the following three as possible: predisposing anatomic factors, altered neural control of airway smooth muscle, and an altered host response to the infection. A better understanding of the pathogenesis of RSV-induced diseases would help in developing specific therapeutic strategies.*

Corrispondenza: Dott. Fabio Midulla, Servizio Speciale Fibrosi Cistica - Università di Roma "La Sapienza", Viale Regina Elena 324, 00178 Roma; e-mail: midulla@uniroma1.it

Introduzione

Il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) è il patogeno respiratorio che più frequentemente infetta i bambini nei primi due anni di vita (1). In un'elevata percentuale di queste infezioni (10-40%) vengono colpite le basse vie respiratorie (bronchiolite e polmonite), specialmente nei bambini d'età compresa tra uno e sei mesi (1). Sebbene siano stati identificati numerosi fattori di rischio per le malattie respiratorie pediatriche, sono ancora sconosciuti i

motivi per i quali il VRS è in grado di scatenare la bronchiolite o la polmonite solamente in alcuni bambini. Numerosi studi epidemiologici hanno confermato l'associazione esistente tra infezione da VRS, episodi di "wheezing" ricorrente ed asma (2-6). Rimane però ancora irrisolto il dilemma se è il VRS da solo a determinare questi stadi patologici o se i fattori che predispongono alla bronchiolite sono gli stessi che in un secondo momento determineranno la comparsa di patologie ostruttive

delle vie aeree. Da studi eseguiti sull'uomo e su modelli cellulari ed animali è risultato evidente che vari componenti del sistema immunitario sono coinvolti prima nella bronchiolite e poi nella comparsa di *wheezing* ricorrente ed asma. Non si può escludere però, che anche diversi fattori legati esclusivamente all'ospite, possano risultare importanti nel determinare l'evoluzione dell'infezione e quindi la comparsa di sintomi respiratori cronici.

Struttura del Virus Respiratorio Sinciziale

Il VRS, fu isolato per la prima volta nel 1956 durante un'epidemia di raffreddore in uno scimpanzé (Figura 1) (7). Il VRS appartiene alla famiglia dei Paramixovirus ed è un virus formato da una unica catena di RNA a polarità negativa. Il genoma virale codifica per 10 proteine, di cui solo due non sono strutturali. Le due proteine strutturali più importanti, sia nella patogenesi dell'infezione che nella risposta immunologica dell'ospite, sono le glicoproteine G ed F. La proteina G, o proteina di attacco, è quella che permette al virus di legarsi alle cellule da infettare e la proteina F, o proteina di fusione, è quella che permette al virus di penetrare all'interno delle cellule e di formare i sincizi tra le cellule infette e le cellule epiteliali adiacenti (8). Esistono due sottogruppi del VRS, A e B,

determinati principalmente dalle mutazioni presenti nella proteina G; di questi, l'infezione con il sottogruppo A è la più frequente (8).

Virus Respiratorio Sinciziale e bronchiolite: risposta immunologica

L'infezione da VRS inizia dalle cellule epiteliali del naso e dell'ipofaringe ed in alcuni giorni può propagarsi per continuità ai bronchioli terminali ed agli alveoli dove è in grado di stimolare una intensa risposta infiammatoria. Quasi tutti i componenti del sistema immunitario vengono coinvolti nella immunopatogenesi dell'infezione da VRS (9). I macrofagi alveolari residenti nelle vie aeree svolgono un ruolo primario nell'orchestrare la risposta immunologica del polmone durante l'infezione. Studi eseguiti su macrofagi alveolari umani coltivati *in vitro* e isolati da bambini con bronchiolite hanno, infatti, dimostrato che queste cellule sono suscettibili all'infezione con il VRS, sono capaci di replicarlo, e di esserne attivate. Tale attivazione comporta la secrezione di numerose citochine e mediatori della flogosi in grado di innescare una intensa risposta immunologica ed infiammatoria locale richiamando dal sangue nel polmone linfociti, neutrofilo ed eosinofili (Figura 2) (10-13).

La risposta acquisita naturale dell'ospite verso il VRS non è duratura, né completa. Tuttavia, dopo

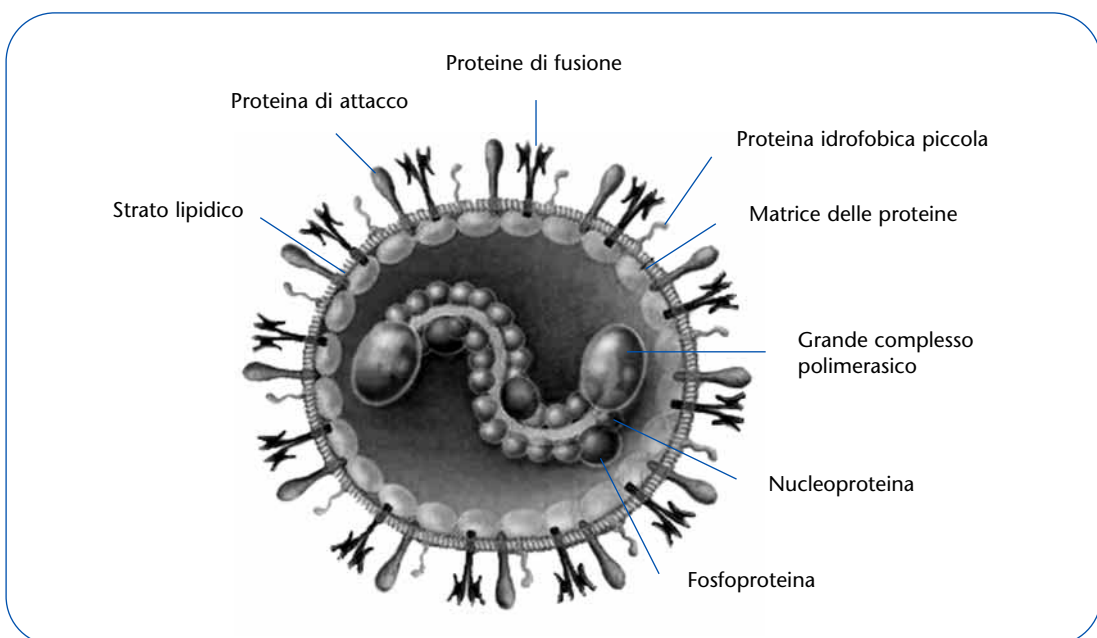


Figura 1 Struttura molecolare del VRS.

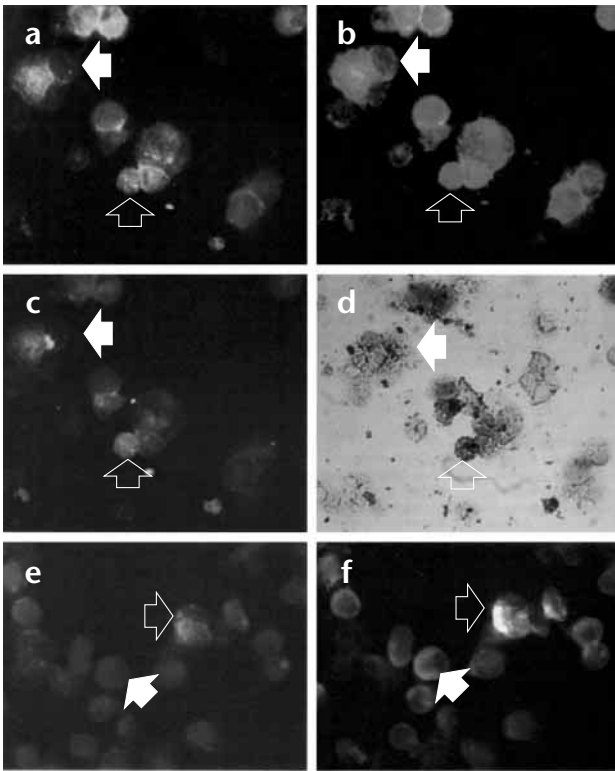


Figura 2 Immunofluorescenza di macrofagi alveolari isolati nel liquido di lavaggio bronchiale di bambini con la bronchiolite da VRS. I macrofagi alveolari esprimono le proteine virali (a), gli antigeni HLA-DR (b), l'IL-1 (c) ed il TNF alfa (f). Si tratta di macrofagi alveolari perché si colorano positivamente con l'esterasi non specifica (d). Da [13].

l'infezione primaria il bambino acquisisce una protezione, che in corso di reinfezioni impedisce l'instaurarsi di una "malattia grave".

Molte delle nostre conoscenze sulla risposta immunologica dell'ospite durante la bronchiolite da VRS derivano dal primo tentativo negli anni '60 di usare nell'uomo un vaccino con virus inattivato con la formalina. In seguito ad un nuovo contatto con il VRS, circa l'80% dei bambini vaccinati presentarono una forma di bronchiolite gravissima rispetto a 5% dei controlli non vaccinati (14-17). Un'attenta analisi dei risultati ottenuti ha permesso quindi di stabilire che i bambini vaccinati presentavano una risposta immunologica incompleta verso il VRS se confrontati con quelli che in seguito ad una infezione da "strada" presentavano una risposta immunologica naturale. Questo dimostra, che la protezione immunologica verso il VRS è caratterizzata da un delicato equilibrio tra risposta anticorpale e cellulare. I bambini, che sono stati vaccinati non avevano anticorpi specifici secretori

e non erano presenti nel siero anticorpi neutralizzanti verso le proteine G e F (18). Inoltre, alcuni pazienti vaccinati presentavano una spiccata eosinofilia ed una aumentata risposta linfo-proliferativa verso il VRS (19).

Numerosi studi sono stati fatti in seguito nel tentativo di studiare le risposte immunologiche anticorpale e cellulare, che contribuiscono da una parte alla protezione immunitaria e dall'altra alla patogenesi dell'infezione. In generale, è stato dimostrato che la risposta anticorpale (secretoria e sierica) protegge il bambino dall'infezione sia delle alte che delle basse vie respiratorie, mentre la risposta cellulare funziona più per controllare e bloccare la diffusione del virus (20, 21). La presenza di anticorpi specifici verso le proteine G e F del VRS e quelli della sottoclasse IgG1 ha un effetto protettivo verso l'infezione (22). È stato dimostrato nei topi che la profilassi con anticorpi monoclonali specifici verso le proteine F e G del VRS determina una protezione quasi totale verso l'infezione delle basse vie respiratorie, ma non verso quelle delle alte vie respiratorie (23). Nei bambini la presenza di alte concentrazioni plasmatiche di anticorpi neutralizzanti di origine materna o esogeni determina sicuramente un effetto protettivo verso l'infezione (21,24).

La risposta cellulare mediata è più importante durante le fasi di guarigione e per eliminare il virus dall'organismo. Infatti i pazienti con compromissione della risposta immunitaria cellulare presentano una forma grave e duratura dell'infezione dimostrando l'importanza dei CD4 e dei CD8 nel controllarla.

Virus Respiratorio Sinciziale, wheezing ricorrente ed asma: meccanismi patogenetici

L'infezione con il VRS nei primi mesi di vita è motivo di studi continui non solo perché è una delle cause principali di malattie acute delle basse vie respiratorie durante i primi due anni di vita del bambino, ma anche per le complicanze respiratorie croniche a distanza che può determinare. Da più di tre decenni numerosi ricercatori hanno segnalato con studi di popolazione l'associazione esistente tra infezione grave e precoce (nei primi mesi di vita) con il VRS, episodi ricorrenti di "wheezing", iperreattività bronchiale ed asma (25-29). I meccanismi attraverso i quali il VRS è in

grado di determinare la comparsa di episodi ricorrenti delle vie respiratorie sono ancora sconosciuti. Tre sono le ipotesi più accreditate e quindi le linee di ricerca attualmente seguite (Figura 3). La prima presuppone la presenza di fattori anatomici congeniti del bambino, che lo predispongono non solo ad ammalarsi di bronchiolite, ma anche a sviluppare successivamente problemi respiratori cronici. Di conseguenza, il VRS avrebbe solamente il ruolo di evidenziare una caratteristica genetica dell'ospite presente già alla nascita. La seconda ipotesi presuppone invece che il VRS sia in grado di modificare il controllo neurogenico della muscolatura liscia bronchiale attraverso un rimodellamento della rete neurogenica presente nella sottomucosa dei bronchi. La terza ipotesi presuppone, infine, che il VRS sia in grado di indirizzare la risposta immunologica del bambino verso una risposta di tipo Th2.

1. Virus Respiratorio Sinciziale e wheezing ricorrente: fattori anatomici predisponenti

Martinez e colleghi sono stati i primi a dimostrare che i bambini che alla nascita avevano valori di funzionalità respiratoria più bassa, erano quelli che venivano infettati dal VRS e che presentavano wheezing ricorrente nei primi anni di vita (30-32). Questa osservazione è stata in seguito confermata anche da altri Autori (33,34). Questi lavori dimostrerebbero che i bambini che si ammalano di bronchiolite da VRS presentano un

albero bronchiale più piccolo e il VRS metterebbe in evidenza una caratteristica genetica già presente alla nascita. Sicuramente vari fattori sia esogeni, che endogeni, che agiscono durante la gravidanza possono modulare la presenza di questa caratteristica.

2. Virus Respiratorio Sinciziale, wheezing ricorrente ed asma: controllo neurogenico delle vie aeree

Il calibro delle vie aeree dipende dal grado di contrazione delle fibre muscolari lisce, dall'edema della mucosa e dalla presenza di secrezioni bronchiali e viene controllato da quattro sistemi neurologici: adrenergico, colinergico, non adrenergico-non colinergico inibitorio (NANCI) e non adrenergico-non colinergico eccitatorio (NANCe). L'acetilcolina è il neurotrasmettitore del sistema colinergico, le catecolamine del sistema adrenergico. La sostanza P e la neurokinina A sono i neuro-mediatori del NANCI, la proteina vasoattiva intestinale (VIP) insieme all'ossido nitrico sono i neuro-trasmettitore principale del NANCe. Tutti e quattro i sistemi contribuiscono a mantenere pervie o chiuse le vie aeree. I meccanismi neuronali, che contribuiscono a mantenere dilatate le vie aeree agiscono attraverso il sistema adrenergico ed il sistema NANCI, insieme a fattori non neurologici legati all'integrità dell'epitelio bronchiale ed a vari mediatori secreti dall'epitelio. Al contrario i meccanismi neurologici responsabili della riduzione di calibro delle vie aeree sono legati ai sistemi

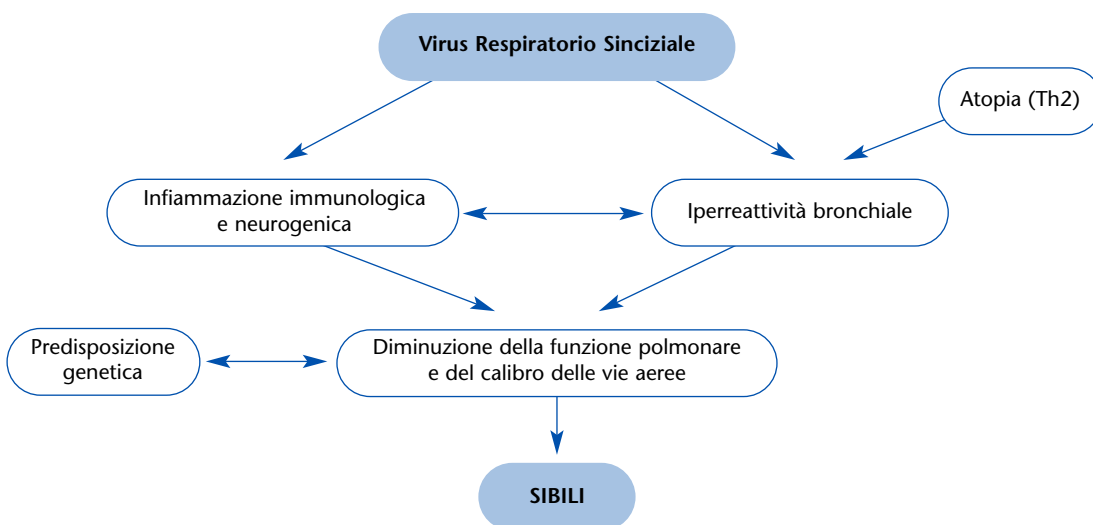


Figura 3 Interazione tra i vari fattori che determinano la presenza di sibili ricorrenti in bambini che hanno presentato la bronchiolite.

colinergico e NANCe insieme alla perdita di integrità dell'epitelio bronchiale ed a numerosi prodotti secreti dall'epitelio. In particolare la sostanza P, che è il mediatore principale del sistema NANCi, agisce attraverso tre recettori: NK-1, NK-2 e NK-3. La sostanza P presenta una alta affinità selettiva verso il recettore NK-1 ed attraverso questo legame media tutti i suoi effetti proinfiammatori ed immunomodulatori (35).

Le nostre conoscenze sui rapporti esistenti tra infezioni virali e controllo neurogenico delle vie aeree derivano prevalentemente da studi eseguiti su modelli animali. L'infezione sperimentale nei topi con il VRS aumenta la stimolazione vagale della muscolatura liscia bronchiale ed altera nei furetti le risposte eccitatorie ed inibitorie del sistema noncolinergico-nonadrenergico per un periodo prolungato dopo l'infezione acuta (36,37). Inoltre è stato ipotizzato che la sostanza P, che causa l'infiammazione neurogenica nell'asma, sia coinvolta nel controllo neurogenico del calibro delle vie aeree durante l'infezione da VRS. Infatti è stato dimostrato che nei topi l'infezione con il VRS risulta in un potenziamento della risposta infiammatoria neurogenica delle basse vie respiratorie mediata dalla sostanza P (38). In particolare, il VRS sembrerebbe capace di stimolare l'espressione genica del recettore NK-1 anche per un lungo

periodo di tempo dopo la fase acuta dell'infezione (Figura 4). In questo stesso modello il pretrattamento con palivizumab, un anticorpo monoclonale contro la proteina F del VRS, sia prima che 3 giorni dopo l'inoculazione del virus, inibisce l'infiammazione neurogenica (39). Gli Autori hanno speculato che il palivizumab, bloccando l'azione della proteina F, può efficacemente bloccare la penetrazione del virus all'interno delle cellule epiteliali delle vie aeree, riducendo quindi l'eventuale risposta infiammatoria neurogenica nelle vie respiratorie. In un modello murino, l'instillazione intranasale di VRS determina la produzione di sostanza P nelle vie aeree. L'inibizione dell'attività della sostanza P attraverso anticorpi specifici è in grado di alterare la caratteristica risposta immunologica (cellulare e citochimica) mediata dai linfociti T (40). L'utilizzazione di questi anticorpi potrebbe un giorno essere un importante rimedio terapeutico nelle infezioni da VRS delle basse vie aeree. Basandosi su questo modello sperimentale si potrebbe speculare, che durante l'infanzia, le vie aeree potrebbero diventare "iperreattive" in seguito ad un abnorme densità e/o reattività dell'innervazione afferente, riprogrammata attraverso la super espressione di fattori specifici virali direttamente controllati dal VRS (41). L'attivazione di queste fibre da parte di sostanze irritative

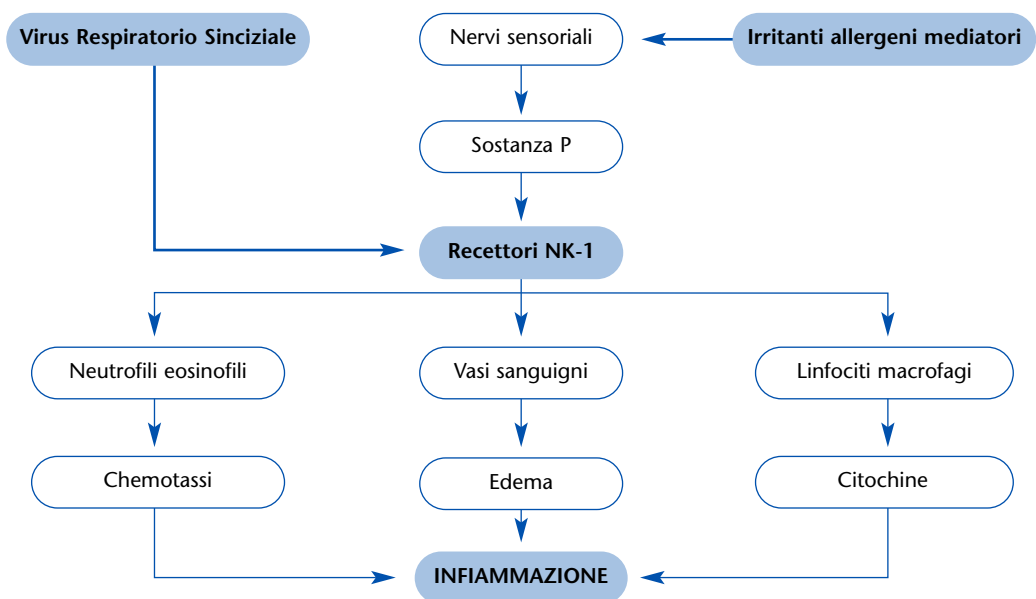


Figura 4 Il VRS modula la risposta infiammatoria neurogenica attraverso un' aumentata espressione genica dei recettori NK-1.

potrebbe scatenare una serie di reazioni a cascata, che determinerebbero l'essudazione di plasma (42), il richiamo e l'attivazione di leucociti polimorfonucleati e mononucleati, e la degranolazione dei mastociti con liberazione di leucotrieni (43) ed altri mediatori della flogosi. Infine l'iperreattività tessutale locale scatenata da questi meccanismi neuro-immunologici potrebbe essere responsabile dell'infiammazione ricorrente delle vie aeree con conseguente restringimento del loro lume, che continuerebbe anche dopo l'infezione acuta con il VRS.

3. *Virus Respiratorio Sinciziale, wheezing ricorrente ed asma: meccanismi immunologici del danno polmonare*
 Circa 20 anni fa, Welliver e colleghi dimostrarono la presenza nelle secrezioni nasali di bambini con bronchiolite sia durante la fase acuta, che quella di convalescenza, di immunoglobuline IgE specifiche per il VRS (44). Successivamente, gli stessi Autori hanno dimostrato come la presenza di IgE specifiche per il VRS e di leucotrieni fosse correlata sia con la gravità della malattia sia con la presenza di wheezing ricorrente vari anni dopo la bronchiolite (45,46). Da questi primi studi, si cominciò a valutare come il VRS fosse in grado o di modificare la risposta immunologica dell'ospite o di evidenziare una tendenza innata, presente solo in alcuni bambini, verso una risposta di tipo T helper (Th) 2.

La dicotomia della risposta cellulare T-helper tra sviluppo di una risposta immunologica prettamente cellulo-mediata (risposta Th1) o verso una risposta di tipo allergico (risposta Th2), può aiutare a capire l'aumentata incidenza di episodi ricorrenti di wheezing e atopia dopo l'infezione da VRS. La risposta Th1 è tipicamente caratterizzata dalla produzione di interleuchina (IL)-12, interferon-gamma ed immunoglobuline G. Al contrario, la risposta Th2 è caratterizzata dalla produzione di IL-4, IL-5, IL-11 e IL-13, coinvolgimento degli eosinofili e produzione di immunoglobuline IgE.

Si può ipotizzare che alcuni tipi di infezione durante i primi mesi di vita del bambino possano influenzare la risposta immunologica verso una risposta di tipo Th1 o di tipo Th2 (47). Numerose evidenze sperimentali sembrano confermare che l'infezione precoce con il VRS possa determinare, in individui selezionati, una risposta immunologica di tipo Th2, predisponendoli a sviluppare in un secondo momento asma o episodi ricorrenti di wheezing anche in risposta a scatenamenti con antigeni più diversi (48,49). Il VRS sarebbe dunque capace di danneggiare il polmone attraverso una reazione infiammatoria prolungata (50) secondaria ad una risposta immunologica di tipo Th2 (Figura 5).

A conferma di questa ipotesi, con studi eseguiti sui topi, è stato dimostrato che le due principali

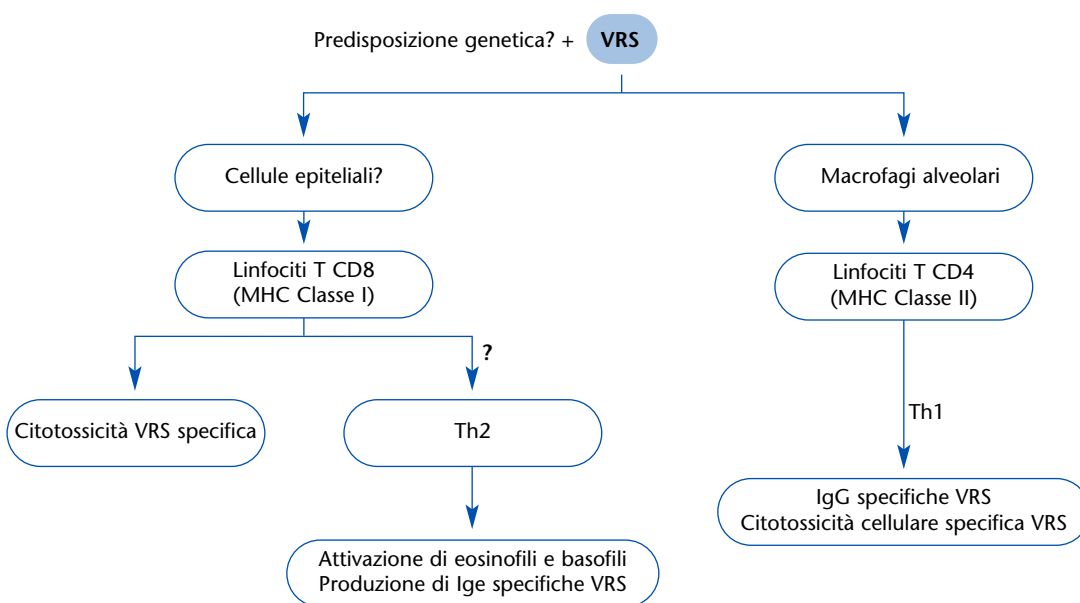


Figura 5 Schema dei meccanismi immunologici implicati nel danno polmonare da VRS.

proteine strutturali del VRS, la G e la F, sono capaci di influenzare il tipo di risposta immunitaria. La proteina G sembra stimolare prevalentemente una risposta Th2, caratterizzata da un aumento degli eosinofili nel polmone e produzione locale di IL-4 e IL-5, mentre la proteina F sembra stimolare una risposta Th1 (51).

In ulteriori studi eseguiti sempre su animali da esperimento è stato evidenziato, che il VRS è in grado di stimolare la produzione nel polmone di citochine associate non solo ad una risposta di tipo Th2 (IL-5, IL-11 e IL-13), ma anche ad iperreattività bronchiale (52-55).

Queste osservazioni sono state confermate in seguito anche su cellule umane. Infatti, è stato dimostrato, che i monociti isolati del sangue di bambini ospedalizzati per bronchiolite da VRS producono, se stimolati *in vitro*, citochine caratteristiche della risposta immunologica Th2 (48,49,56). Inoltre, la concentrazione della proteina infiammatoria dei macrofagi (MIP)-alfa (chemiotattica per gli eosinofili) nel liquido di lavaggio broncoalveolare è significativamente maggiore nei bambini ospedalizzati per gravi forme di bronchiolite rispetto ad un gruppo di bambini con solo flogosi delle alte vie respiratorie da VRS. I livelli di MIP-alfa sono positivamente correlati con la concentrazione plasmatica della proteina cationica degli eosinofili (57). Infine negli studi di Pifferi e colleghi e di Ehlenfeld e colleghi, si segnala come la presenza nel sangue degli eosinofili e della proteina cationica degli eosinofili (*marker* di attivazione della cellula) sia correlata alla gravità della bronchiolite (58,59). Questi studi eseguiti su materiale biologico di bambini durante la bronchiolite da VRS confermano il ruolo degli eosinofili e quindi della flogosi di tipo allergico nella patogenesi delle infezioni gravi da VRS.

Quindi, l'età precoce (primi mesi di vita) di acquisizione di forme gravi di bronchiolite da VRS, la prolungata risposta infiammatoria che ne consegue (50, 60), e la deviazione della risposta immunologica verso una risposta di tipo Th2, specialmente in quei

bambini con una familiarità positiva per atopia, potrebbe in parte spiegare l'associazione tra VRS e malattie respiratorie croniche.

Purtroppo tutti questi studi non chiariscono il dilemma se è il VRS a determinare il danno polmonare o se il virus agisce solamente in bambini, che già alla nascita hanno un sistema immunologico programmato verso una risposta di tipo Th2. Blanco-Quiròs e colleghi sembrano dimostrare, con uno studio di *follow-up* durato più di un anno, che i neonati che presentano la bronchiolite e quindi *wheezing* ricorrente, sono quelli che nascono già predisposti. Questi Autori hanno dimostrato, infatti, che la concentrazione di IL-12 (citochina Th1) nel sangue del cordone ombelicale era significativamente ridotta solo nei neonati che nel corso del *follow-up* presentavano la bronchiolite (61).

Anche altre citochine non coinvolte nella risposta immunologica di tipo Th2 sono state associate alla presenza di sintomi respiratori ricorrenti in pazienti con bronchiolite da VRS. Per esempio è stato dimostrato che l'interleuchina-10 viene prodotta *in vitro* in elevate concentrazioni dai monociti del sangue prelevati da bambini che hanno avuto la bronchiolite da almeno 3-4 settimane (62). Dopo un anno di *follow-up*, i bambini che avevano una concentrazione più elevata di IL-10 erano quelli che presentavano episodi di *wheezing* ricorrente (62).

Conclusioni

Riuscire a dimostrare quali siano i meccanismi attraverso i quali il VRS è in grado di determinare la comparsa di sintomi respiratori cronici, sarà di fondamentale importanza per indirizzare correttamente strategie adatte ad identificare i bambini a rischio per malattie croniche del polmone e ritardare il più a lungo possibile l'infezione con il VRS. Questi interventi saranno tanto più importanti quanto prima verranno eseguiti, affinché venga superato quel periodo critico della vita durante il quale lo sviluppo immunologico del bambino può subire modificazioni importanti.

Bibliografia

1. Hall CB. *Respiratory Syncytial Virus a continuing culprit and conundrum*. J Pediatr 1999; 135: 2-7.
2. Long CE, McBride JT, Hall CB. *Sequeale of respiratory syncytial virus infection: a role for intervention studies*. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1678-1681.
3. Pullan CR, Hey EN. *Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy*. Br Med J 1982; 284: 1665-1669.
4. Noble V, Murray M, Webb MS, et al. *Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis*. Arch Dis Child 1997; 76: 315-319.
5. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. *Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls*. Pediatrics 1995; 95: 500-505.
6. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. *Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1501-1507.
7. Morris JA, Blount RE Jr, Savage RE. *Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with cori-za*. Proc Soc Exp Biol Med 1956; 92: 544-549.
8. Collins PL, McIntosh K, Chanock RM. *Respiratory syncytial virus*. In: Fields BN, Knipe DM, Howely PM (eds). "Fields virology". 3rd ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 1205-1241.
9. van Schaik SM, Welliver RC, Kimpen JLL. *Novel Pathways in the Pathogenesis of Respiratory Syncytial Virus Disease*. Pediatr Pulmonol 2000; 30: 131-138.
10. Midulla F, Huang YT, Gilbert IA, et al. *Respiratory Syncytial Virus Infection of Human Cord and Adult Blood Monocytes and Alveolar Macrophages*. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 771-777.
11. Panuska JR, Midulla F, Cirino NM, et al. *Virus-induced alterations in macrophages production of tumor necrosis factor and prostaglandin E₂*. Am J Physiol 1990; 259: L396-L402.
12. Panuska JR, Cirino NM, Midulla F, et al. *Productive infection of isolated Human Alveolar Macrophages by Respiratory Syncytial Virus*. J Clin Invest 1990; 86: 113-119.
13. Midulla F, Villani A, Panuska JR, et al. *Respiratory Syncytial Virus Infection in Infants: Immunoregulatory Role of Infected Alveolar Macrophages*. J Infect Dis 1993; 168: 1515-1519.
14. Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, et al. *Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population*. Am J Epidemiol 1969; 89: 449-453.
15. Fulginiti VA, Eller JJ, Sieber OE, et al. *Respiratory virus immunization. I. A field trial of two inactivated respiratory virus vaccine: an aqueous trivalent parainfluenzae vaccine and an alum-precipitated respiratory syncytial virus vaccine*. Am J Epidemiol 1969; 89: 435-448.
16. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, et al. *An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine*. Am J Epidemiol 1969; 89: 405-421.
17. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, et al. *Respiratory Syncytial Virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine*. Am J Epidemiol 1969; 89: 422-434.
18. Murphy BR, Prince GA, Walsh EE, et al. *Dissociation between serum neutralizing and glycoprotein antibody responses of infants and children who received inactivated respiratory syncytial virus vaccine*. J Clin Microbiol 1986; 24: 197-202.
19. Kim HW, Leikin SL, Arrobio J, et al. *Cell-mediated immunity to respiratory syncytial virus induced by inactivated vaccine or by infection*. Pediatr Res 1976; 10: 75-78.
20. Chanock RM, Parrot RH, Connors M, et al. *Serious respiratory tract disease caused by respiratory syncytial virus: prospect for improved therapy and effective immunization*. Pediatrics 1992; 90: 137-143.
21. Anderson LJ, Heilman CA. *Protective and disease-enhancing immune responses to respiratory tract disease caused by respiratory syncytial virus*. J Infect Dis 1995; 171: 1-7.

- 22.** Falsey AR, Walsh EE. Relationship of serum antibody to risk of respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *J Infect Dis* 1998; 177: 463-466.
- 23.** Prince GA, Hemming VG, Horswood RL, et al. Immunoprophylaxis and immunotherapy of respiratory syncytial virus infection in the cotton rat. *Virus Res* 1985; 3: 193-206.
- 24.** Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998; 102: 1211-1216.
- 25.** Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory Syncytial Virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.
- 26.** Smyth RL, Fletcher JN, Thomas HM, et al. Respiratory syncytial virus and wheeze. *Lancet* 1999; 354: 1997-1999.
- 27.** Kattan M. Epidemiologic evidence of increased airway reactivity in children with a history of bronchiolitis. *J Pediatr* 1999; 135: S8-S13.
- 28.** Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, et al. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000; 89: 654-660.
- 29.** Eriksson M, Bennet R, Nilson A. Wheezing following respiratory tract infections with respiratory syncytial virus and influenza A in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 193-197.
- 30.** Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 1112-1117.
- 31.** Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illness during the first three years of life: Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1991; 143: 312-316.
- 32.** Martinez FD, Wright AI, Taussing LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life: the Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
- 33.** Young S, O'Keefe PT, Arnot J, et al. Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995; 72: 16-24.
- 34.** Young S, Arnot J, O'Keefe PT, et al. The association between early life lung function and wheezing during the first 2 years of life. *Eur Respir J* 2000; 15: 151-157.
- 35.** Bozic CR, Lu B, Hopken UE, et al. Neurogenic amplification of immune complex inflammation. *Science* 1996; 273: 1722-1725.
- 36.** Colusardo GN, Hemming VG, Prince GA, et al. Human respiratory syncytial virus affects nonadrenergic noncolinergic inhibition in cotton rat airways. *Am J Physiol* 1995; 268: 1006-1011.
- 37.** Colusardo GN, Hemming VG, Prince GA, et al. Human respiratory syncytial virus produces prolonged alteration of neural control in airways of developing ferrets. *Am J Crit Care Med* 1998; 157: 1506-1511.
- 38.** Piedimonte G, Rodriguez MM, King KA, et al. Respiratory syncytial virus upregulates expression of substance P receptor in rat lungs. *Am J Physiol* 1999; 277: 831-840.
- 39.** Piedimonte G, King KA, Holmengren KA, et al. A humanized monoclonal antibody against respiratory syncytial virus (palivizumab) inhibits RSV-induced neurogenic-mediated inflammation in rat airways. *Pediatr Res* 2000; 47: 351-356.
- 40.** Tripp RA, Moore D, Winter J, et al. Respiratory syncytial virus infection and G and/or SH protein expression contribute to substance P, which mediates inflammation and enhanced pulmonary disease in BALB/mice. *J Virol* 2000; 74: 1614-1622.
- 41.** Hu C, Wedde-Beer K, Auais A, et al. Nerve growth factor and nerve growth factor receptors in respiratory syncytial virus-infected lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L494-L502.
- 42.** King KA, Hu C, Rodriguez MM, et al. Exaggerated neurogenic inflammation and substance P receptor upregulation in RSV-infected weanling rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 101-107.
- 43.** Wedde-Beer K, Hu C, Rodriguez MM, et al. Leukotrienes mediate neurogenic inflammation in lungs of young rats infected with respiratory syncytial virus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L1143-L1150.

- 44.** Welliver RC, Wong DT, Sun M, et al. *The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection.* N Eng J Med 1981; 305: 841-846.
- 45.** Volvovitz B, Welliver RC, De Castro G, et al. *The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease.* Pediatr Res 1988; 24: 504-507.
- 46.** Welliver RC, Duffy L. *The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7-8 years.* Pediatr Pulmonol 1993; 15: 19-27.
- 47.** Openshaw PJ, Hewitt C. *Protective and harmful effects of viral infection in childhood on wheezing disorders and asthma.* Am J Crit Care Med 2000; 162 (suppl): 40-43.
- 48.** Roman M, Calhoun WJ, Hinton KL, et al. *Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th2-like response.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 190-195.
- 49.** Pala P, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. *Enhanced IL-4 responses in children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy.* Eur Respir J 2002; 20: 376-382.
- 50.** Smyth RL, Fletcher JN, Thomas HM, et al. *Respiratory syncytial virus and wheeze.* Lancet 1999; 354: 1997-1998.
- 51.** Alwan WH, Record FM, Openshaw PJ. *Phenotypic and functional characterization of T cell lines specific for individual respiratory syncytial virus proteins.* J Immunol 1993; 150: 5211-5218.
- 52.** Schwarze J, Cieslewicz G, Hamelmann E, et al. *IL-5 and eosinophils are essential for the development of airway hyperresponsiveness following acute respiratory syncytial virus infection.* J Immunol 1999; 162: 2997-3004.
- 53.** Einarsson O, Geba GP, Zhu Z, et al. *Interleukin-11: stimulation in vivo and in vitro by respiratory viruses and induction of airways hyperresponsiveness.* J Clin Invest 1996; 97: 915-924.
- 54.** Lukacs NW, Tekkanat KM, Berlin A, et al. *Respiratory syncytial virus predisposes mice to augmented allergic responses via IL-13 mediated mechanisms.* J Immunol 2001; 167: 1060-1065.
- 55.** Tekkanat KM, Maassab HF, Cho DS, et al. *IL-13 induced airway hyperreactivity during respiratory syncytial virus infection is STAT6 dependent.* J Immunol 2001; 166: 3542-3548.
- 56.** Renzi PM, Turgeon JP, Marcotte JE, et al. *Reduced interferon-gamma production in infants with bronchiolitis and asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1417-1422.
- 57.** Harrison AM, Bonville CA, Rosenber HF, et al. *Respiratory syncytial virus-induced chemokine expression in the lower airways. Eosinophils recruitment and degranulation.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1918-1924.
- 58.** Pifferi M, Ragazzo V, Caramella D, et al. *Eosinophil cationic protein in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis: predictive value for subsequent development of persistent wheezing.* Pediatr Pulmonol 2001; 31: 419-424.
- 59.** Ehlenfeld DR, Cameron K, Welliver RC. *Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease.* Pediatrics 2000; 105: 79-83.
- 60.** Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, et al. *Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children.* Lancet 1999; 353: 196-200.
- 61.** Blanco-Quiròs A, Gonzalez H, Arranz E, Lapena S. *Decreased interleukin-12 levels in umbilical cord blood in children who developed acute bronchiolitis.* Pediatr Pulmonol 1999; 28: 175-180.
- 62.** Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, et al. *Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one year follow-up study.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1518-1523.

*Lucetta Capra, **Emilia De Rosa

* Divisione Pediatrica - Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara - Arcispedale S. Anna; ** Scuola di Specializzazione in Pediatria - Università di Ferrara

Fattori di rischio per bronchiolite e wheezing nei bambini piccoli

Risk factors for bronchiolitis and wheezing in young children

Parole chiave: bronchiolite, wheezing nel bambino piccolo, fattori di rischio

Key words: bronchiolitis, wheezing in the young child, risk factors

Riassunto. La bronchiolite e la patologia broncostruttiva del bambino piccolo hanno fattori di rischio legati sia alle caratteristiche degli agenti infettanti sia alle caratteristiche dell'ospite. I fattori di rischio possono essere associati ad una predisposizione genetica o agire in epoca pre-, peri- o post-natale. Il riconoscimento dei soggetti a rischio per gravità e frequenza delle manifestazioni respiratorie broncostruttive è fondamentale per elaborare strategie preventive.

Summary. Bronchiolitis and obstructive disease in young children are associated with a genetic predisposition and/or familial, pre-, peri-, and post-natal factors. Furthermore, RSV and other respiratory viruses may have some characteristics (genotype, ability to dysregulate local immunity) that determine the disease's severity. Recognizing those individuals at risk both for the severity and the frequency of obstructive respiratory symptoms is fundamental in elaborating preventive strategies.

Corrispondenza: Dott.ssa Lucetta Capra, Divisione Pediatrica - Azienda Ospedaliera Universitaria Arcispedale S. Anna di Ferrara, Corso Giovecca 203, 44100 Ferrara; e-mail cpl@dns.unife.it

Sia la bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) che il *wheezing* ricorrente del bambino piccolo continuano ad essere un importante problema di salute pubblica in termini di prevalenza della malattia e di costi sanitari. Il 50% dei bambini contraggono la loro prima infezione con VRS durante il primo anno di vita ed un terzo di essi sviluppa un interessamento delle basse vie aeree con una percentuale di ricovero che va dallo 0,5 al 2%. Praticamente tutti i bambini tra i 2 e i 3 anni di vita sono stati infettati con VRS ed è abituale la reinfezione. Negli ultimi 10 anni la morbilità e la mortalità per infezione da VRS sembrano essere diminuite rispetto al passato, tuttavia il VRS rimane il patogeno respiratorio più importante nella prima infanzia (1,2).

Nel bambino oltre il primo anno di vita, ma prima dell'età scolare, la patologia ostruttiva bronchiale, causata sia da VRS che da altri patogeni (Tabella 1),

Tabella 1 Patogeni associati a sintomi broncostruttivi nei primi anni di vita.

- VRS
- Rhinovirus
- Parainfluenza virus
- Influenza virus
- Herpes virus
- Clamydia
- Mycoplasma

continua ad essere un problema; riguarda circa il 30% dei bambini ed è causa frequente di accesso ai servizi di Pronto Soccorso Pediatrico e di ricovero.

L'individuazione dei soggetti maggiormente a rischio per gravità e frequenza di queste manifestazioni respiratorie potrebbe avere un significato nell'elaborazione di strategie preventive.

Tabella 2 Fenotipi del wheezing in età prescolare.

Transient early wheezers	Presentano wheezing ricorrente nei primi 3 anni, remissione dei sintomi in età scolare
Persistent wheezers	Hanno un inizio precoce dei sintomi e persistenza dei sintomi stessi
Late onset wheezers	I sintomi broncostruttivi compaiono dopo i 3 anni e persistono nell'età scolare. Hanno funzionalità respiratoria normale subito dopo la nascita

Oltre a ciò, l'associazione tra bronchiolite e *wheezing* nelle età successive, che è stata oggetto negli ultimi anni di numerosi lavori retrospettivi (3) e di *follow-up* (4), rende ancora più interessante, dal punto di vista speculativo e della ricerca clinica, lo studio delle diverse caratteristiche presentate dai bambini piccoli con patologia ostruttiva delle vie aeree.

Gli studi di Tucson (5) e altri successivamente anche in Italia (6), hanno dimostrato che, in età prescolare, esistono 3 diverse popolazioni di bambini con sintomi respiratori ostruttivi (*Tabella 2*): quelli che presentano sintomi precoci ma transitori, quelli che presentano sintomi precoci ma persistenti anche in età scolare ed infine quelli che presentano un esordio dei sintomi broncostruttivi dopo il 3° anno di vita. I 3 gruppi si differenziano oltre che per le modalità di esordio, anche per i fattori di rischio (*Tabella 3*) (7).

È verosimile che alcuni fattori di rischio siano comuni alla bronchiolite da VRS e al *wheezing* precoce che, quando siano escluse patologie malformative congenite, è quasi sempre scatenato da infezioni virali.

Quello che rimane in un certo senso confondente è il fatto che non tutti i bambini che si infettano con il VRS e non tutti i bambini che si infettano con gli altri patogeni respiratori capaci di provocare

broncostruzione, presentano quadri ugualmente gravi e non tutti sviluppano una patologia respiratoria ricorrente. È probabile che ci siano meccanismi in parte legati all'ospite ed in parte legati all'agente infettante che si combinano variamente tra loro e che possono essere genetici e/o agire in epoca pre-, peri- e post-natale.

Fattori pre- e post-natali

I maschi vanno più frequentemente incontro a patologia respiratoria ostruttiva nel primo anno di vita e anche per tutta la durata dell'età prescolare (6); i neonati prematuri, inoltre, presentano una ipertrofia della muscolatura liscia dell'albero respiratorio.

I bambini con bronchiolite e *wheezing* precoce hanno più spesso una storia familiare di malattie delle vie aeree inferiori (6) (asma, COPD); questi bambini hanno una alterata funzionalità respiratoria alla nascita che precede le manifestazioni patologiche, probabilmente congenite e probabilmente dovute ad una riduzione del calibro delle vie aeree (8).

La storia familiare di atopia ha ancora un ruolo controverso tra i fattori di rischio della bronchiolite e del *wheezing* precoce, mentre costituisce un chiaro fattore favorente il *wheezing* ad insorgenza tardiva

Tabella 3 Fattori di rischio.

	Transient wheezers	Persistent wheezers	Late wheezers
Fumo di sigaretta in gravidanza	+++	+++	+-
Storia familiare di patologia delle vie aeree inferiori	+++	++	+-
Infezioni	+++	+++	-(?)
Storia familiare di atopia	-	+++	+++
Asma della madre	-	+++	++
Esposizione al fumo nei primi anni	+-	+++	+-

e per la sua persistenza in età scolare (9). In uno studio svizzero pubblicato nel 2000 (10), la familiarità per atopia è stata dimostrata essere un significativo fattore di rischio per infezione severa da VRS, desunta dalla maggiore percentuale di ricoveri e dalla maggiore durata degli stessi. Gli Autori hanno ipotizzato che la maggiore gravità del quadro clinico nei bambini con familiarità atopica fosse dovuta ad un coinvolgimento della risposta immunologica di tipo Th2: questo sarebbe anche in accordo con la segnalazione di una spiccata produzione di IgE specifiche verso il VRS nei bambini infettati che hanno familiarità atopica (11). Anche Pifferi e coll. nel 2001 (12) hanno sottolineato l'importanza di una correlazione con la flogosi allergica, dimostrando che l'infezione da VRS si associa ad un'infiammazione eosinofila (con aumento della Proteina Cationica degli eosinofili) e questo tipo di risposta correla con la persistenza del sintomo di *wheezing*.

Nell'articolo di Trefny e coll. (10) ed anche in un recente articolo di Autori italiani (13), si sottolinea come indipendentemente dalla familiarità per atopia, la giovane età (<6 mesi) sia correlata con la frequenza e la gravità della bronchiolite più dei fattori generalmente considerati come causa predisponente al manifestarsi di questa patologia (14) (Tabella 4).

Va ricordato che il fatto stesso di essere lattante costituisce di per sé un "rischio" per lo sviluppo di una patologia ostruttiva bronchiale, per motivi legati all'anatomia e alla fisiologia (15,16).

Nel bambino piccolo le vie aeree periferiche, per il loro ridotto calibro, possono contribuire a più del 50% delle resistenze totali. La resistenza al flusso è inversamente proporzionale al raggio del bronco alla 4ª potenza (legge di Poiseuille); di conseguenza in caso di ostruzione anche lieve, che

interessi le vie aeree, si ha un netto incremento delle resistenze. Inoltre, alla nascita, è presente una ridotta *compliance* polmonare responsabile di una diminuita pressione di *recoil* elastico e di una precoce chiusura delle vie aeree anche durante il respiro a volume corrente (Figura 1).

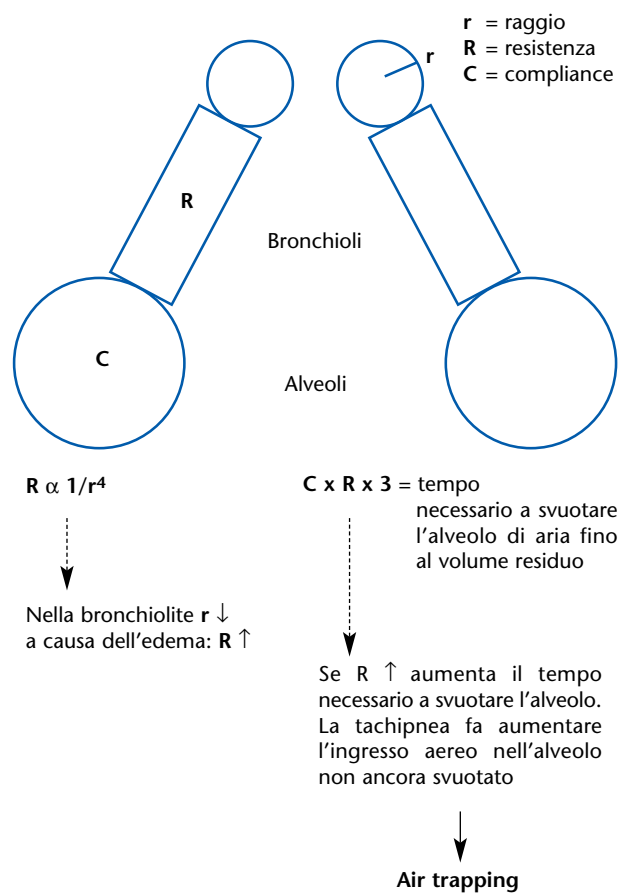


Figura 1 Rappresentazione schematica delle vie aeree periferiche.

Tabella 4 Fattori di rischio (pre-, peri-natali).

- Basso peso alla nascita (<2500 gr)
- Prematurità (<36 settimane)
- Malformazioni cardiache
- Malformazioni del tratto respiratorio
- Malattia polmonare cronica del prematuro
- Reflusso gastroesofageo
- Patologie neuromuscolari che coinvolgono la funzionalità respiratoria
- Immunodeficit

Lo sviluppo della gemma polmonare dall'intestino embrionale comincia dalla 25ª giornata di gestazione e nel corso delle 2 settimane successive si differenziano la trachea ed i grossi bronchi; alla 25ª settimana la muscolatura liscia è già ben rappresentata e i meccanismi di controllo sono già attivi. È intuibile come l'esposizione ad eventi nocivi anche precocemente durante la gravidanza possa interferire con lo sviluppo e la crescita polmonare e predisporre ad una maggiore frequenza e gravità della patologia respiratoria.

Tra gli agenti nocivi che possono interferire con lo sviluppo del polmone e della sua funzionalità, il più indagato è stato il fumo di tabacco da parte della madre durante la gravidanza. Gli studi di Hanrahan (17) nel 1992 ed altri successivamente (6,18), hanno dimostrato (come già era avvenuto su modelli animali) che il fumo in gravidanza è associato ad una ridotta (e dose dipendente) funzionalità polmonare. La prematurità ed il basso peso alla nascita, dal canto loro, si associano ad una maggiore predisposizione a manifestare patologia respiratoria ostruttiva non solo nel primo o nei primi anni di vita, ma anche nelle epoche successive (19,20), probabilmente per una ridotta funzionalità dovuta al danno dello sviluppo intrauterino delle vie aeree. È noto, peraltro, che il fumo in gravidanza interferisce con lo sviluppo del feto e con la durata della gestazione stessa: il fumo di sigaretta della madre rappresenta, dunque, uno dei fattori di rischio prenatali più importanti per la patologia respiratoria delle prime epoche della vita e non si può non tenerne conto nella predisposizione di interventi attivi per la prevenzione della patologia respiratoria ostruttiva del bambino piccolo.

Fattori post-natali

L'esposizione al fumo di tabacco compare anche tra i fattori di rischio post-natali (21) ed è di nuovo il fumo della madre ad essere associato ad un alto rischio per bronchiolite e wheezing, probabilmente perché i bambini piccoli passano il loro tempo più con le madri che non con altri membri della famiglia.

Tra i fattori di rischio post-natali, uno dei più studiati e di quelli che hanno fornito le informazioni più interessanti è quello riguardante l'esposizione precoce alle infezioni respiratorie. Vivere in un ambiente domestico affollato (in sostanza avere fratelli) e frequentare un asilo nido costituisce un rischio sia per la comparsa di bronchiolite che di wheezing precoce (22) come costituisce un rischio di contrarre bronchiolite l'essere ricoverati in ospedale durante le epidemie di VRS.

La stessa esposizione precoce alle infezioni sarebbe invece un fattore protettivo per il wheezing ad insorgenza tardiva (quello con le caratteristiche più simili all'asma allergico) in quanto promuoverebbe una risposta Th1 e una *down regulation* dei Th2 e delle citochine proinfiammatorie indotte da questa classe di T linfociti (23).

L'allattamento materno protratto (>6 mesi), migliorando la risposta alle infezioni, risulta essere un fattore protettivo per la bronchiolite e il wheezing precoce, ma non per il wheezing ad insorgenza tardiva (24).

L'importanza del tipo di risposta immunologica e della precocità del contatto con il virus è sottolineata anche in un recente lavoro di Legg (25) che dimostra come una sensibilizzazione pre-natale al VRS (dalla 22^a settimana di gestazione) induca la produzione di α -interferone e di una risposta Th1 che determina una minore gravità della malattia da VRS contratta successivamente alla nascita.

Un aumentato rischio di wheezing durante il primo anno di vita è stato riscontrato anche in bambini esposti precocemente ad elevate concentrazioni di endotossine batteriche nella polvere di casa sia in presenza che in assenza di familiarità atopica (26). Le endotossine batteriche sembrerebbero capaci da un lato di promuovere la flogosi delle vie aeree facilitando l'insorgenza del wheezing, dall'altro di attivare risposte immuni Th1 proteggendo dal rischio di atopia. Gli ambienti confinati sono fonte anche di altri inquinanti come combustibili per il riscaldamento e quelli usati per cucinare. Questi inquinanti *indoor* sono costantemente associati ad un'alta frequenza di disturbi respiratori a causa del danno derivato dai prodotti di combustione altamente dannosi (ossidi di azoto e zolfo, polveri fini). La loro importanza come cofattori delle malattie respiratorie del bambino è così grande da avere indotto gli osservatori dell'OMS a fare una dichiarazione molto allarmante a questo riguardo nel corso dell'ultima conferenza per lo sviluppo sostenibile svoltosi tra agosto e settembre 2002 a Johannesburg.

Anche la presenza di muffa nella stanza dove dorme il bambino aumenta il rischio di disturbi respiratori con wheezing del bambino piccolo (21). Non ci sono studi che mettono in correlazione la bronchiolite da VRS con gli inquinanti *indoor*, tuttavia il danno sull'epitelio bronchiale causato dai prodotti di combustione va considerato un fattore di rischio per i disturbi respiratori a qualsiasi età. Il bambino piccolo, inoltre, passa la maggior parte della sua vita in ambienti confinati e l'inquinamento *indoor* è quasi certamente più dannoso di quello atmosferico urbano sulle sue vie respiratorie.

Fattori legati all'agente infettante

Ricordiamo infine come la gravità di una malattia broncostruttiva possa essere determinata anche dalle caratteristiche dell'agente infettante. Uno studio recente ha dimostrato come il sierotipo I 6 del rhinovirus, legandosi ad uno specifico recettore (ICAM1) sulle cellule della muscolatura liscia bronchiale, sia in grado di innescare il rilascio di proteine proflogistiche (IL-5, IL-1 β) e modificazioni funzionali similasmatiche, indipendentemente dall'effetto citopatico conseguente alla penetrazione del virus nel tessuto muscolare stesso (27).

Nel 1997 Fletcher et al (28) avevano ipotizzato che il genotipo SHL I-G del VRS fosse associato a quadri clinici più gravi di bronchiolite in quanto la glicoproteina codificata dal gene G poteva essere responsabile dei primi danni istopatologici a causa dell'adesione alla cellula ospite.

Gli stessi Autori nel 2002 (29) hanno rivisto la loro posizione, attribuendo alla risposta immunologica locale piuttosto che alle caratteristiche del virus, la gravità del quadro clinico della bronchiolite: i bambini con malattia più grave presentavano più alte concentrazioni di IL-8 nel nasoaspirato indipendentemente dal genotipo del virus infettante.

Ricordiamo infine che negli ultimi mesi il gruppo di pneumologia pediatrica di Miami (30) ha dimostrato come il VRS in maniera del tutto peculiare sia in grado di indurre modificazioni preinfiammatorie nei bronchioli agendo sul sistema di innervazione NANC (non adrenergico non colinergico) dell'albero respiratorio.

Conclusioni

L'estendersi delle indagini epidemiologiche, le migliori conoscenze delle caratteristiche immunologiche dei bambini che precocemente si ammalano di patologia broncostruttiva e le migliori conoscenze delle caratteristiche dei diversi genotipi virali hanno consentito di individuare diversi fattori di rischio (e protettivi) per la frequenza e la gravità della bronchiolite e del *wheezing*. Resta ancora motivo di discussione e di studio il riconoscimento del diverso peso che questi fattori di rischio rivestono nelle diverse patologie. Una migliore definizione in questo senso è fondamentale per formulare strategie preventive: alcune di esse sono di relativo impegno economico ma richiedono una capillare diffusione degli interventi di educazione sanitaria (sui danni da fumo, sulla limitazione alla diffusione intraospedaliera dell'infezione); ma quelle attualmente più discusse dalla letteratura (impiego di RSV-IGIV, di anticorpi monoclonali per la immunoprofilassi passiva, impiego di steroidi inalati per lunghi periodi dopo la bronchiolite per la prevenzione del danno a distanza) hanno un notevole costo sia in termini economici che in termini di possibili effetti collaterali nel tempo. Un'accurata comprensione dei diversi meccanismi dei fattori di rischio nelle diverse popolazioni e un'analisi del rapporto costo/beneficio restano un requisito fondamentale per un'applicazione corretta della prevenzione.

Bibliografia

1. Eriksson M, Bennet R, et al. *Population based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting*. Acta Paediatr 2002; 91: 593-598.
2. Kimpen JL, Simoes EA. *Respiratory Syncytial Virus and reactive airway disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 51-56.
3. Sigurs N, Bjarnason R, et al. *Respiratory Syncytial Virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1501-1507.
4. Bont L, Van Aalderen WM, et al. *Airflow limitation during respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection predicts recurrent wheezing*. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 277-282.
5. Martinez FD, Wright AL, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
6. Rusconi F, Galassi C, et al. *Risk factors for early, persistent and late-onset wheezing in young children*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1617-1622.

7. Castro-Rodriguez JA, Holberg CS, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-1406.
8. Young S, Sherril DL, Arnott J, et al. Parental factors affecting respiratory function during the first year of life. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 331-340.
9. Martinez FD, Helms PJ. Types of asthma and wheezing. *Eur Respir J* 1998; 12 (suppl. 27): S3-S8.
10. Trefny PH, Stricker T, Baerlocher C, Sennhauser FH. Family history of atopy and clinical course of RSV infection in Ambulatory and Hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 302-306.
11. Welliver RC, Wong DT, Sun M, et al. The development of RSV-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981; 15: 841-846.
12. Pifferi M, Ragazzo V, Caramella D, Baldini G. Eosinophil Cationic Protein in infants with RSV bronchiolitis: predictive value for subsequent development of persistent wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 419-424.
13. Lanari M, Giovannini M, Giuffrè L, et al. Prevalence of RSV infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections and association between RSV, infections risk factors and disease severity. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 458-465.
14. Carlsen KH, Larsen S. Acute bronchiolitis: predisposing factors and characterization of infants at risk. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 153-160.
15. Finder JD. Understanding airway disease in infants. *Curr Probl Pediatr* 1999; 29: 65-81.
16. Frey U, Makkunen K, Wellman T, et al. Alterations in airway wall properties in infant with history of wheezing disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1825-1829.
17. Hanrahan JP, Tager IR, Segal MR, et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Rev Respir Dis* 1992; 154: 1129-1135.
18. Brown RW, Hanrahan JP, Castile RG, Tager IB. Effect of maternal smoking during pregnancy on passive respiratory mechanics in early infancy. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 23-28.
19. Von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr* 1993; 123: 223-226.
20. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstruction airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-675.
21. SIDRIA. Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente. Pubblicazione Regione Emilia Romagna, Dossier 45, 1997.
22. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538-543.
23. Haby MM, Marks GB, Peat JK, Leeder SR. Day-care attendance before the age of two protects against atopy in preschool age children. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 377-384.
24. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56: 192-197.
25. Legg JP, Jones CA, Warner JA, et al. A hypothesis: antenatal sensitisation to RSV in viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2002; 86: 431-433.
26. Gehring U, Bolte G, Borte M, et al. Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 847-854.
27. Grunstein MM, Hakonarson H, et al. Rhinovirus elicits proasthmatic changes in airway responsiveness independently of viral infection. *J Hel Clin Immunol* 2001; 108: 997-1004.
28. Fletcher JN, Smyth RL, Thomas HM, et al. RSV genotypes and disease severity among children in hospital. *Arch Dis Child* 1997; 77: 508-511.
29. Smyth RL, Mobbs KJ, O'Hea U, et al. RSV bronchiolitis: disease severity, interleukin-8, and virus genotype. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 339-346.
30. Piedimonte G. Origins of reactive airways disease in early life: do viral infections play a role? *Acta Paediatr Suppl* 2002; 437: 6-11.

* # Mauro Baldini, # Sabrina Quinti, # Emanuela De Marco, # Massimiliano Ciantelli

* Azienda Ospedaliera Pisana

Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Pisa

La bronchiolite da VRS e il rischio di wheezing ricorrente: un problema che è cambiato nel tempo

RSV bronchiolitis and the risk of recurrent wheezing: an issue changed over time

Parole chiave: VRS, Bronchiolite, Wheezing ricorrente

Key words: RSV, Bronchiolitis, Recurrent wheezing

Riassunto. La bronchiolite da VRS è associata ad un aumento del rischio di *wheezing* negli anni successivi all'episodio acuto. Ma qual è il meccanismo attraverso il quale l'infezione da VRS può condurre al *wheezing* ricorrente? E tale *wheezing* è espressione di un'alterazione transitoria o invece di una patologia evolutiva? Il dibattito è aperto in attesa del progresso delle conoscenze sulle complesse interazioni tra VRS ed ospite.

Summary. *RSV Bronchiolitis is associated to increased risk of wheezing, subsequently to an acute episode. What is the mechanism by which RSV infection may lead to recurrent wheezing? Is such wheezing a transient alteration or a progressive disease? The debate is open, waiting for new insights from research on the complexity of host-RSV interactions.*

Corrispondenza: Dott. Mauro Baldini, Clinica Pediatrica - Università di Pisa - Via Roma 67, 56126 Pisa; mbaldini@clp.med.unipi.it

Introduzione

È ormai universalmente riconosciuto che una proporzione elevata (40-50%) dei bambini che hanno avuto la bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) presentano episodi ricorrenti di *wheezing* associati ad iperreattività bronchiale e ad alterazioni della funzionalità polmonare negli anni successivi all'infezione acuta (1,2).

Al contrario, altrettanto ampio consenso non esiste né sui potenziali meccanismi proposti per spiegare questa associazione epidemiologica né sulla evolutività del *wheezing* post-bronchiolite. Sebbene non si possa escludere un ruolo predisponente di fattori genetici oppure che specifici sottogruppi virali possano essere collegati ad una maggior gravità di malattia e ad un aumentato rischio di *wheezing* ricorrente, l'aspetto su cui si sono concentrati maggiormente gli sforzi della ricerca è stato senz'altro il rapporto tra VRS, sviluppo polmonare e risposta immunitaria nelle prime epoche della vita. Esistono sostanzialmente

due diverse correnti di pensiero: l'una sostiene il ruolo del VRS come elemento centrale nel determinare alterazioni dello sviluppo polmonare o del sistema immunitario tali da predisporre ad un aumentato rischio di asma allergico e quindi di patologia cronica, progressiva nelle epoche successive. L'altra interpreta invece i dati della letteratura come indicativi del fatto che il VRS slantizzi una predisposizione a sviluppare *wheezing* negli anni successivi, sottolineando però sia l'assenza di associazione con la sensibilizzazione allergica sia la transitorietà del *wheezing*, destinato ad estinguersi nel tempo.

La bronchiolite da VRS come fattore di rischio per l'asma allergico ...

Partendo dalla certezza che la stragrande maggioranza degli attacchi acuti di asma avvengono in presenza di una evidenza microbiologica di infezione virale (3) e che non vi è dubbio che anche

nel bambino le infezioni respiratorie associate a *wheezing* sono in larga misura attribuibili ai virus, si è giunti all'ipotesi che i virus stessi possano alterare lo sviluppo polmonare e/o del sistema immunitario creando le condizioni di base per lo sviluppo dell'asma e dell'allergia.

Studi su modelli animali hanno evidenziato un'interazione tra infezioni virali ed esposizione ad allergeni inalanti nello sviluppo dell'infiammazione delle vie aeree e dell'atopia. Nel modello murino, l'inalazione di ovalbumina promuove la produzione di IgE specifiche solo se l'animale è infettato con virus influenzale (4). Inoltre, quando l'esposizione antigenica coincide con l'infezione influenzale, sia il titolo di IgE sieriche che la reattività bronchiale al *challenge* con metacolina aumentano sensibilmente; tuttavia, né l'ovalbumina, né il virus dell'influenza A (5) sono in grado di determinare singolarmente queste risposte. Questi dati suggeriscono che l'infiammazione virale possa determinare una maggiore permeabilità degli allergeni attraverso la barriera epiteliale della mucosa respiratoria con conseguente promozione della sensibilizzazione. Prendendo spunto da queste premesse, molto si è indagato sulla relazione tra bronchiolite da VRS e tendenza dei bambini colpiti da bronchiolite a presentare *wheezing* ricorrente negli anni successivi all'episodio acuto. L'esistenza di una correlazione tra IgE specifiche anti VRS durante l'episodio acuto di bronchiolite e il *wheezing* all'età di 4 anni (6) sembrò indicare che il virus potesse essere fattore causale di questo tipo di asma mediante la promozione di un fenotipo immunologico di tipo T-helper- (Th-) 2 e di sensibilizzazione allergica. Tuttavia gli stessi Autori mostrarono, in seguito, l'assenza di correlazione tra IgE antiVRS ed asma e sensibilizzazione allergica all'età di 7 - 8 anni (7). Il panorama della letteratura internazionale sembra indicare che non esista alcuna evidenza epidemiologica che l'infezione da VRS determini un aumento di sensibilizzazione allergica nelle età successive (8-10). Eccezioni a questa conclusione vengono da studi con *follow-up* non oltre l'età prescolare o da studi basati su bambini ospedalizzati per bronchiolite. Sigurs et al. hanno recentemente riportato, in bambini con bronchiolite severa necessitanti ricovero ospedaliero, un aumento dello sviluppo di asma e di sensibilizzazione allergica all'età di 7 anni (11), concludendo che tale dato supporta l'ipotesi che l'infezione da

VRS in età precoce sia in grado di influenzare i meccanismi coinvolti nello sviluppo dell'asma e dell'allergia, magari perpetuando la dominanza Th2 dimostrata a livello fetale (12). Comunque, dato che la polarizzazione di tipo Th1 mediante trattamento con Interleuchina- (IL-)12 non previene significativamente l'infiammazione da VRS nell'animale da laboratorio (13), è tuttora da chiarire se un fenotipo immunologico di tipo Th2 sia un fattore causale centrale nella bronchiolite o se invece rappresenti solo un marker precoce di predisposizione atopica.

... la bronchiolite da VRS come trigger di una predisposizione a wheezing ricorrente, (ma non evolutivo come nell'asma allergico)

Dati epidemiologici provenienti dal Tucson Children's Respiratory Study (14) hanno identificato due classi di bambini con infezioni virali delle basse vie respiratorie associate a *wheezing* (WLRI) nei primi anni di vita: quelli che continuavano ad avere *wheezing* all'età di 6 anni (*wheezing* persistente, WP) e quelli che invece avevano cessato di avere sintomi a tale età (*wheezing* transitorio, WT). I bambini con WP avevano inoltre molte delle caratteristiche osservate nei bambini ad alto rischio di sviluppare asma (livelli più elevati di IgE, maggiore prevalenza di dermatite atopica e di asma materna) rispetto sia ai bambini con WT, sia ai soggetti controllo che non avevano mai presentato *wheezing*. Più recentemente, gli stessi Autori hanno dimostrato l'esistenza di differenze significative tra bambini con WP e con WT nella risposta acuta all'epoca del primo episodio di WLRI (nei 2/3 circa dei casi, sia nel gruppo dei bambini con WT che in quello dei bambini con WP, l'agente in causa era il VRS) (15). Infatti, solo i primi mostravano un significativo aumento delle IgE sieriche totali in fase acuta rispetto alla fase convalescente. Inoltre, mentre nei bambini con WT e nei controlli la conta degli eosinofili all'epoca della fase acuta dell'infezione era significativamente inferiore a quella effettuata a distanza di tempo, tale risposta eosinopenica non veniva osservata nei soggetti con WP. È pertanto probabile che, prima ancora dell'insorgenza del primo episodio di bronchiolite, esistano già delle differenze nella natura della risposta immunitaria dei bambini che svilupperanno WP in età successive.

Questi dati potrebbero quindi spiegare i risultati contrastanti ottenuti dagli studi suddetti sull'associazione tra bronchiolite da VRS e successivo sviluppo di asma. È possibile che il risultato dipenda, infatti, dalla proporzione tra bambini con WT e bambini con WP nella popolazione di studio. Per esempio, nella popolazione di Tucson i bambini con sintomi più gravi di bronchiolite in età precoce hanno maggiore probabilità di far parte in futuro del gruppo dei bambini con WP; questo potrebbe spiegare il motivo per cui gli studi basati su bambini ospedalizzati per bronchiolite tendano a mostrare una maggiore associazione con l'asma nelle età successive (11).

Inoltre, Stein et al. hanno chiaramente dimostrato come il rischio di *wheezing* post-bronchiolite nei bambini con sintomi non tali da necessitare il ricovero ospedaliero sia in costante riduzione nel tempo e cessa all'età di 13 anni di essere significativamente maggiore rispetto al rischio di avere *wheezing* nella popolazione di controllo dei bambini che non avevano avuto la bronchiolite nei primi anni di vita (10). Al contempo, non si riscontrava alcuna associazione tra l'aver avuto la bronchiolite e la successiva sensibilizzazione ai principali allergeni inalanti locali (10).

Un dato interessante emergeva invece riguardo alla funzionalità polmonare, poiché il volume espiratorio forzato durante il primo secondo di espirazione (FEV₁) misurato all'età di 11 anni era significativamente ridotto nei bambini con storia positiva per bronchiolite, ma tale deficit era rapidamente reversibile dopo l'inalazione di un broncodilatatore *short-acting* (10). Ed è utile ricordare che un precedente studio sulla stessa coorte aveva evidenziato la presenza di una ridotta funzionalità respiratoria già durante i primi mesi di vita nei bambini che poi avrebbero presentato WLRI (16).

Il complesso di questi dati sembra pertanto indicare che la bronchiolite da VRS sia associata ad aumentato rischio di *wheezing* durante l'età prescolare ed i primi anni di scolarità, ma che tale rischio si riduca fino a scomparire in epoca preadolescenziale. Questo tende a negare l'importanza di uno sbilanciamento della risposta immunitaria in senso Th2 come meccanismo che lega causalmente il VRS al successivo sviluppo di *wheezing*. Stein et al. suggeriscono invece l'ipotesi che il principale fattore associato con lo sviluppo dell'ostruzione bronchiale nella bronchiolite e del *wheezing*

ad essa susseguente sia da ricercare nell'alterazione del calibro delle vie aeree e/o della regolazione del tono delle vie aeree.

VRS e wheezing post-bronchiolite: quali meccanismi patogenetici?

Il rapporto esistente tra la bronchiolite e lo sviluppo di *wheezing* ricorrente potrà essere chiarito approfondendo le conoscenze sull'interazione tra VRS e sistema immunitario in via di sviluppo, al momento ancora poco note almeno nell'uomo. L'infezione da VRS potrebbe di per sé essere causa del suddetto aumento del tono delle vie aeree e della conseguente predisposizione al *wheezing* ricorrente con meccanismi alternativi alla proposta e non consistentemente dimostrata polarizzazione Th2 della risposta immunitaria. A tal proposito, è stato recentemente esplorato il potenziale ruolo della risposta dei monociti, ritenuta la fonte prevalente di IL-10 e IL-12 nel sangue periferico in seguito ad infezione da VRS (17). Bont et al. hanno osservato che la produzione di IL-10 da parte di cellule del sangue periferico in fase di convalescenza di bronchiolite in bambini con *wheezing* ricorrente ad un anno dall'episodio acuto di bronchiolite era significativamente maggiore di quella riscontrata in bambini che non presentavano più *wheezing* al *follow-up* e che tale risposta era direttamente proporzionale al numero degli episodi di *wheezing* durante il *follow-up* (17). Gli stessi Autori osservavano la mancanza di correlazione tra risposte Th1 (IFN- γ) e Th2 (IL-4) e *wheezing* al *follow-up*, suggerendo anch'essi che i meccanismi immunitari responsabili del *wheezing* successivo a bronchiolite potrebbero essere diversi da quelli coinvolti nell'asma allergico (17). I meccanismi con cui un aumento di produzione di IL-10 da parte dei monociti possa spiegare il *wheezing* ricorrente successivo a bronchiolite devono essere chiariti. È stato proposto che la capacità di IL-10 di inibire l'attività di presentazione degli antigeni da parte dei macrofagi possa sopprimere almeno in parte le risposte immunitarie antivirali a livello delle basse vie aeree, facilitando l'estensione dell'infezione da VRS dalle alte alle basse vie respiratorie e la conseguente ostruzione bronchiale. IL-10 potrebbe anche regolare il tono delle vie aeree agendo sulla muscolatura liscia direttamente o attraverso meccanismi indipendenti dalla risposta allergica. Comunque, dato che VRS è in grado di promuovere risposte IL-10 da parte di

macrofagi (18) e cellule epiteliali (19), è ragionevole supporre che soggetti con aumentate risposte IL-10 in seguito ad infezione da VRS possano avere alterazioni della regolazione del tono delle vie aeree che li predispongono all'ostruzione bronchiale ricorrente, ma tale ipotesi necessita di verifiche sperimentali.

È stato proposto che il VRS possa influenzare meccanismi di controllo neurale delle vie aeree quale il sistema di innervazione non-adrenergico, non-colinergico (NANC) (20). Questo sistema è caratterizzato dall'equilibrio tra una componente eccitatoria, broncocostrittiva e proinfiammatoria (NANCe) mediata dalla sostanza P e dalla neurochinina A (NKA) (21) ed una componente inibitoria, broncodilatatrice ed antiinfiammatoria (NANCi) mediata soprattutto dall'ossido nitrico e dal peptide vasoattivo intestinale (22). È stato pertanto ipotizzato che fattori stimolanti il NANCe od inibenti il NANCi potrebbero sbilanciare l'equilibrio tra le due componenti nel senso di favorire l'iperreattività e l'infiammazione delle vie aeree. Dati sperimentali hanno dimostrato un aumento della risposta contrattile all'NKA e una diminuzione di quella broncodilatatrice mediata dal NANCi da parte di strisce di muscolo liscio tracheale di ratto infettato precocemente con VRS (23). Particolare attenzione è stata riservata allo studio della componente NANCe, costituita da fibre sensoriali demielinizzate che formano una rete localizzata appena al di sotto dell'epitelio respiratorio (21) e quindi in grado di percepire modificazioni fisiche o chimiche di tale rivestimento. Una volta stimulate, le fibre del NANCe rilasciano localmente la sostanza P ed altri neurotrasmettitori in grado di provocare broncocostrizione, aumento della permeabilità capillare e degranulazione delle mast cellule. È stato dimostrato che il VRS promuova l'espressione del gene che codifica il sottotipo recettoriale NK1, responsabile degli effetti infiammatori ed immunomodulatori del sistema NANCe (24); al contrario, il VRS non influenza l'espressione del gene per il sottotipo recettoriale NK2 che media gli effetti broncocostrittori del NANCe (24). Ciò suggerirebbe che il restringimento delle vie aeree in corso di infezione

da VRS dipenda prevalentemente dall'edema infiammatorio della mucosa piuttosto che dalla costrizione della muscolatura liscia, il che è in accordo con la frequente scarsa risposta clinica ai broncodilatatori osservata nei bambini con bronchiolite. Questa perturbazione dell'equilibrio nell'espressione dei sottotipi di recettori appartenenti al sistema NANCe, apparentemente privilegiante la componente proinfiammatoria di tale sistema, potrebbe pertanto generare le condizioni per la ricorrenza o persistenza dell'infiammazione e della reattività delle vie aeree dopo infezione da VRS.

I meccanismi di controllo neurale possono inoltre entrare a far parte di un network ancora più complesso intrecciandosi con meccanismi immunitari. Contrariamente a quanto osservato nell'animale libero da patogeni, si è visto che il tessuto linfatico associato ai bronchi (BALT) dell'animale da laboratorio infettato con VRS è particolarmente ipertrofico (25). Inoltre, mentre nel BALT dell'animale *germ-free* non si evidenzia espressione di recettori NK1, questi ultimi sono densamente espressi sulla membrana dei linfociti T appartenenti al BALT di animali con infezione da VRS. Questi dati suggeriscono che il VRS possa "iniziare" i linfociti a rispondere agli effetti stimolatori della sostanza P, il ligando naturale dei recettori NK1. È pertanto plausibile che la promozione dell'espressione dei recettori NK1 da parte del VRS si traduca nell'aumentato flusso di linfociti nelle vie aeree da parte delle fibre NANCe ed osservabile nel BAL anche a distanza di giorni dalla stimolazione delle fibre nervose.

Conclusioni e prospettive

Il complesso dei dati a nostra disposizione sembra favorire l'ipotesi che il *wheezing* ricorrente, associato alla bronchiolite da VRS, possa essere un fenomeno non evolutivo e destinato ad estinguersi nel tempo. I progressi della ricerca sulle complesse interazioni esistenti tra il VRS e la sfera neuroimmunologica potrebbe contribuire a chiarire i meccanismi attraverso i quali l'infezione precoce da VRS riesce a determinare l'aumento del rischio di *wheezing* a distanza.

Bibliografia

1. McConnochie KM, Roghman KJ. *Bronchiolitis as a possible cause of wheezing in childhood: new evidence.* Pediatrics 1984; 74: 1-10.
2. Pullan CR, Hey EN. *Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy.* Br Med J 1982; 284: 1665-1669.
3. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, et al. *The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis.* Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 654-660.
4. Sakamoto M, Ida S, Takishima T. *Effect of influenza virus infection on allergic sensitization to aerosolized ovalbumin in mice.* J Immunol 1984; 132: 2614-2617.
5. Suzuki S, Suzuki N, Yamamoto N, et al. *Influenza A virus infection increases IgE production and airway responsiveness in aerosolized antigen-exposed mice.* J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 732-740.
6. Welliver RC, Sun M, Rinaldo D, Ogra PL. *Predictive value of respiratory syncytial virus-specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis.* J Pediatr 1986; 109: 776-780.
7. Welliver RC, Duffy L. *The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7-8 years.* Pediatr Pulmonol 1993; 15: 19-27.
8. Carlsen KH, Larsen S, Bjerve O, Leegard J. *Acute bronchiolitis: predisposing factors and characterization of infants at risk.* Pediatr Pulmonol 1987; 3: 153-160.
9. Noble V, Murray M, Webb MS, et al. *Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis.* Arch Dis Child 1997; 76: 315-319.
10. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. *Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years.* Lancet 1999; 354: 541-545.
11. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. *Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1501-1507.
12. Wang SZ, Forsyth KD. *Asthma and respiratory syncytial virus infection in infancy: is there a link?* Clin Exp All 1998; 28: 927-935.
13. Hessel T, Khan U, Openshaw P. *IL12 treatment attenuates T helper cell type 2 and B cell responses but does not improve vaccine-enhanced lung illness.* J Immunol 1997; 159: 328-334.
14. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life.* N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
15. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, et al. *Differential immune responses to acute lower respiratory illnesses in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma.* J All Clin Immunol 1998; 102: 915-920.
16. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. *Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants.* N Eng J Med 1988; 319: 1112-1117.
17. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, et al. *Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one-year follow-up study.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1518-1523.
18. Panuska JR, Merolla R, Rebert NA, et al. *Respiratory syncytial virus induces interleukin-10 by human alveolar macrophages. Suppression of early cytokine production and implications for complete immunity.* J Clin Invest 1995; 96: 2445-2453.
19. Bonfield TL, Konstan MW, Burfeind P, et al. *Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the antiinflammatory cytokine interleukin-10, which is downregulated in cystic fibrosis.* Am J Respir Cell Mol Biol 1995; 13: 257-261.
20. Barnes PJ. *Non-adrenergic non-cholinergic neural control of human airways.* Arch Int Pharmacodyn Ther 1986; 280: 208-228.
21. Piedimonte G. *Tachykinin peptides, receptors and peptidases in airway disease.* Exp Lung Res 1995; 21: 809-834.

22. Said SI. *Anti-inflammatory actions of VIP in the lungs and airways.* In: Said SI (ed). "Proinflammatory and anti-inflammatory peptides". Marcel Dekker 1998; 345-362.

23. Larsen GL, Colasurdo GN. *Neural control mechanisms within airways: disruption by respiratory syncytial virus.* J Pediatr 1999; 135: S21-S27.

24. King KA, Hu C, Rodriguez MM, et al. *Exaggerated neurogenic inflammation and substance*

P receptor upregulation in RSV-infected weanling rats. Am J Respir Cell Mol Biol 2001; 24: 101-107.

25. Piedimonte G, Rodriguez MM, King KA, et al. *Respiratory syncytial virus upregulates expression of the substance P receptor in rat lungs.* Am J Physiol 1999; 277: L831-L840.

La profilassi dell'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale: costi e benefici per la prevenzione della bronchiolite nel bambino prematuro

Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus: costs and benefits of bronchiolitis prevention in preterm infants

Parole chiave: Virus Respiratorio Sinciziale, profilassi, bronchiolite, prematurità

Key words: Respiratory Syncytial Virus, prophylaxis, bronchiolitis, preterm infant

Riassunto. Il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) è la causa principale di infezione delle basse vie aeree nei lattanti e nei piccoli bambini. Nei neonati pretermine l'infezione può causare manifestazioni particolarmente gravi che possono richiedere una più frequente ospedalizzazione. Nel corso degli ultimi venti anni l'immunoprofilassi attiva è stata oggetto di numerosi studi, ma la limitazione principale allo sviluppo ed utilizzo di un vaccino anti-VRS è legata alla notevole eterogeneità del virus. Recenti sono le esperienze cliniche di immunoprofilassi passiva sia con immunoglobuline specifiche che con anticorpo monoclonale. Trial clinici hanno dimostrato che la profilassi con palivizumab è efficace nel ridurre il rischio di ospedalizzazione in pazienti pediatrici, specie pretermine con o senza displasia broncopulmonare. A causa del suo elevato costo recentemente è stato messo in discussione il rapporto costo-beneficio di tale programma preventivo. Al fine di effettuare una valutazione scientificamente corretta, si rende tuttavia necessario tenere conto del costo economico aggiuntivo delle spese non mediche sostenute dalla famiglia e dalla società.

Summary. Respiratory Syncytial Virus (RSV) is the most important causative agent of viral respiratory tract infections in infants and young children. In preterm newborns the infection can cause particularly severe manifestations that may require frequent hospitalisation. Intensive research during the past two decades has resulted in several interesting candidate vaccines, some of which have gone through testing in humans. Recently, passive immunization against RSV, and in particular monoclonal antibodies with neutralizing activity have become available. In randomised trials, prophylaxis with palivizumab was associated with a significantly lower hospitalisation rate in infants born prematurely with or without chronic lung disease. Because of the high cost, prophylaxis with palivizumab might not be cost effective; however a scientifically correct evaluation will have take into account the extra non-medical expenses, which are an economical burden both for the patient's family and society.

Corrispondenza: Dott. Gian Vincenzo Zuccotti, Clinica Pediatrica dell'Università di Milano, Via A. Di Rudini 8
20142 Milano; e-mail: zuccottig@libero.it

L'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) è una delle cause più importanti di ricovero ospedaliero nei bambini fino a 18 mesi di vita e in particolar modo è riconosciuto come l'agente eziologico più rilevante delle infezioni del tratto respiratorio distale del lattante (bronchiolite e polmonite) (1,2).

Il virus presente in tutte le regioni geografiche e climatiche causa epidemie annuali con picchi d'incidenza variabili. Nel nostro emisfero le epidemie si verificano da ottobre a giugno, durano circa 5 mesi con un picco tra gennaio e febbraio (3,4).

Il virus è molto contagioso; oltre il 90% dei bambini a due anni di età ha acquisito l'infezione e presenta anticorpi specifici (1).

Tra i bambini ricoverati per bronchiolite al di sotto dei due anni di età la positività per VRS è circa il 60% nei bambini con età gestazionale <33 settimane e del 47.4% in quelli con età gestazionale >35 settimane. I bambini VRS positivi presentano maggiore gravità clinica rispetto ai negativi (4).

Il periodo medio di degenza è 4 giorni negli Stati Uniti e nel Regno Unito e 9 giorni nel nostro paese, in Germania e in Francia (5).

Situazioni patologiche preesistenti associate a più elevata incidenza di ricovero e a prognosi peggiore (maggiore morbilità e mortalità) sono la prematurità, le malattie cardiache congenite, l'immunodeficienza primitiva, secondaria e le pneumopatie croniche. In questi bambini viene riportato un indice di mortalità intorno al 4-5% (6-9).

Gruppi particolarmente a rischio di infezione da VRS sono anche i bambini ricoverati in ospedale; se è presente un'infezione da VRS dopo una settimana si sono infettati il 45% dei bambini ricoverati e dopo un mese il 100% (10).

L'importanza del VRS come patogeno in età pediatrica, la morbilità e la mortalità ad esso associate rendono indispensabile un corretto ed efficace intervento preventivo.

Due sono i momenti fondamentali per instaurare misure preventive efficaci: l'identificazione dei soggetti a rischio per l'immunizzazione attiva/passiva e quella precoce dei soggetti malati per ridurre il numero delle infezioni nosocomiali.

Immunoprofilassi attiva

L'immunizzazione vaccinale contro il VRS è una sfida assai difficile, sia perché l'immunità acquisita è transitoria ed incompleta, sia perché ancora oggi non è del tutto chiara la sua funzione protettiva. Altri fattori che limitano lo sviluppo e la sperimentazione del vaccino sono la mancanza di modelli animali adeguati alla sperimentazione e la necessità di somministrare il vaccino alla nascita. Ciononostante i dati ricavati in modelli animali e dagli studi di epidemiologia umana suggeriscono che l'infezione primaria costituisca una sorta di protezione contro la gravità clinica delle infezioni successive. Come ciò avviene non è ancora noto. Le reinfezioni inducendo un'immunità cumulativa proteggerebbero il bambino dalla bronchiolite e dalla polmonite attraverso l'azione di anticorpi neutralizzanti presenti nel siero; la transitorietà dell'immunità nelle alte vie, spiegata dall'attività delle Ig A secretorie, sarebbe invece alla base della ripetizione degli episodi infettivi a carico delle vie aeree superiori (11). L'azione protettiva svolta dagli anticorpi neutralizzanti sarebbe inoltre sostenuta dalla infrequente osservazione delle infezioni delle basse vie aeree da VRS nel corso delle prime quattro settimane di vita, epoca nella quale i titoli anticorpali di origine materna sono ancora particolarmente elevati (12).

La maggior parte delle nostre conoscenze sull'immunoprofilassi attiva è limitata agli studi svolti negli Anni '60 per creare il primo vaccino (13).

I bambini vaccinati con un vaccino inattivato con formalina hanno presentato una forma di malattia più grave rispetto ai controlli nel momento in cui venivano naturalmente a contatto con il VRS; l'ospedalizzazione si è resa necessaria nell'80% dei vaccinati rispetto al 5% dei controlli.

A seguito di tale vaccinazione sono state rilevate numerose anomalie della risposta immunitaria, rispetto alla risposta osservata dopo un'infezione naturalmente acquisita. I soggetti vaccinati, infatti, non avevano anticorpi specifici di superficie e gli anticorpi nel siero presentavano una ridotta attività neutralizzante e di inibizione dei sincizi, lasciando supporre che l'inattivazione con formalina fosse responsabile di una selettiva alterazione degli epitopi dentro le importanti glicoproteine di superficie G ed F. I soggetti vaccinati avevano inoltre una predominanza dei linfociti TCD4+ virus specifici e una riduzione relativa dei linfociti T citotossici CD8+ VRS specifici, suggerendo che la risposta protettiva è il risultato di un equilibrio tra immunità umorale e immunità cellulare (14,15).

Un vaccino contro il VRS deve essere in grado non solo di fornire una protezione maggiore rispetto all'immunità naturale ma deve anche essere efficace fin dalla prima settimana di vita. Attualmente diversi sono i vaccini oggetto di ricerca:

a. Vaccini attenuati e termosensibili

I primi vaccini attenuati, ricavati da mutanti a basse temperature, hanno dato buoni risultati negli adulti ma il loro utilizzo è stato precluso nei neonati. Sino ad oggi i vaccini studiati o hanno infatti presentato scarsa capacità immunogena, come conseguenza dell'eccessiva attenuazione necessaria per ridurre al minimo gli effetti collaterali, o hanno dimostrato una ripresa della virulenza dopo passaggi nell'uomo (Tabella 1) (16).

Recentemente un vaccino, il cpts 248/404, è risultato in *trial* di fase I immunogeno in lattanti con età maggiore di sei mesi ma associato a febbre e congestione delle alte vie aeree in lattanti di età inferiore (17).

b. Vaccini a subunità virali

Sono in sperimentazione una nuova generazione di vaccini a subunità virali (composti di antigeni F o G o di polipeptidi di fusione contenenti gli epitopi F o G) più immunogeni e con il vantaggio

Tabella 1 Vaccini candidati per l'immunoprofilassi attiva contro il VRS.

Tipo di vaccino	Vaccino candidato	Studi pubblicati (anni)	Commenti
Inattivato	Inattivato con formalina	1960	Malattia più grave dopo esposizione a VRS
Subunità	PFP-1	1993-1994	Adeguato per bambini. Sicuro ed immunogeno.
	PFP-2	1996-1998	Adeguato per adulti o bambini. Sicuro ed immunogeno.
	PFP-3	No	Immunogenicità potenziata dalla coformulazione con glicoproteina G in primati.
	FG glicoproteine chimeriche	No	Immunogenicità variabile.
	BBG2Na	No	Somministrazione intranasale. Immunogeno nel topo.
Vivo attenuato	Cpts 248/955	1997	Adeguato per adulti o bambini. Attenuazione insufficiente.
	Cpts 530/1009	1997	Adeguato per adulti o bambini. Attenuazione insufficiente.
	Cpts 248/404	2000	Adeguato per adulti o bambini. Immunogeno sopra i 6 mesi.
cDNA		No	
Veicolato da vettori	Vaccinia virus	No	Scarsamente immunogeno
	Adenovirus	No	Scarsamente immunogeno

della somministrazione intranasale e dell'induzione quindi sia dell'immunità sistemica che mucosale (18). Vaccini a subunità sono stati utilizzati anche per l'immunizzazione di donne in gravidanza o delle puerpere. Con questa strategia vaccinale si è inteso aumentare la protezione dei neonati incrementando i livelli di anticorpi nel siero e nel latte come hanno dimostrato Dudas ed Englund utilizzando un vaccino ottenuto con una proteina di fusione purificata (PFP-2) (19,20). Il vantaggio preventivo viene però meno proprio per i bambini prematuri poiché il trasferimento transplacentare avviene prevalentemente nel corso del terzo trimestre di gestazione.

Recentemente è stato anche ipotizzato l'utilizzo dello stafilococco come *carrier* per gli antigeni del VRS (vaccini a subunità) e l'utilizzo di adiuvanti comprendenti la tossina del colera modificata (21). I vaccini veicolati da vettori (adenovirus) hanno mostrato invece scarsa immunogenicità (22).

c. Vaccini a DNA

Attraverso l'induzione di varie mutazioni del genoma virale sono stati ricavati nuovi ceppi vaccinali, di particolare interesse per la profilassi dei sieropositivi.

Attraverso metodi di ingegneria genetica ricombinante si è potuto assemblare una sequenza completa di DNA virale in grado di trascrivere RNA infettante. Con questa tecnica sarà quindi possibile progettare in futuro un genoma virale dotato di forti caratteristiche immunogene, sufficientemente attenuato e privo di effetti collaterali (23).

Immunoprofilassi passiva

Un approccio profilattico è rappresentato dalla somministrazione materna o alla nascita di immunoglobuline in grado di incrementare il titolo degli anticorpi neutralizzanti le proteine F e G in popolazioni di pazienti a rischio, in particolar

modo lattanti prematuri e/o portatori di displasia broncopolmonare (DBP).

In modelli animali la somministrazione di immunoglobuline con alti titoli di anticorpi neutralizzanti il VRS ha prevenuto la comparsa di infezioni del tratto respiratorio inferiore, mentre nell'uomo l'effetto più importante sembra consistere nell'attenuazione della gravità della malattia (24).

La somministrazione mensile per endovena di globuline iperimmuni anti-VRS ad alte dosi (750 mg/kg) riduce il rischio di ricovero per infezione da VRS, riducendo il grado di compromissione clinica e la severità complessiva della patologia. In due ampi studi (NIAID-trial e PREVENT-study) la somministrazione di VRS IgEV ha, infatti, ridotto l'incidenza di ricovero del 41%-57% e ha ridotto le giornate totali di ricovero per infezione da VRS del 53-97% (25,26). Questi risultati sono relativi a neonati pretermine con e senza displasia broncopolmonare. Nei neonati con cardiopatie cianogene questo tipo di profilassi ha però prodotto un maggior numero di effetti collaterali a causa dell'ipervolemia associata all'infusione e all'iperviscosità (27). È doveroso inoltre considerare il potenziale rischio di trasmissione di agenti infettivi in seguito alla somministrazione endovena di preparati ottenuti da donatori.

Il prodotto più recente contro il VRS è un anticorpo monoclonale Ig G umanizzato anti-proteina F: palivizumab preparato con la tecnica del DNA ricombinante (28). La proteina F è stata scelta come bersaglio per poter neutralizzare entrambi i sierotipi, A e B. Il legame dell'anticorpo alla proteina F previene l'infezione, evitando che la membrana del virus si fonda con quella della cellula, ma anche la diffusione del virus da una cellula all'altra, inibendo la formazione di sincizi. La somministrazione mensile (15 mg/kg) per via intramuscolare (più pratica ed efficace delle immunoglobuline ad alte dosi) in neonati prematuri o in neonati con pneumopatie croniche ha ridotto significativamente il rischio di ricovero per pneumopatia da VRS ed è stata ben tollerata. La sicurezza e l'efficacia di palivizumab nei neonati pretermine ad alto rischio con o senza broncodisplasia sono state dimostrate inizialmente da uno studio pilota condotto in Canada, Stati Uniti e Regno Unito (IMPact-study) (29) e successivamente confermate anche da un'indagine italiana che ha coinvolto 28 centri (30).

Il *trial* clinico IMPact-study, studio multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco ha

arruolato 1502 bambini suddivisi in due gruppi: 1) nati pretermine (EG <35 sett.), di età < 6 mesi; 2) bambini di età < 24 mesi con displasia broncopolmonare richiedenti trattamento medico nei sei mesi precedenti.

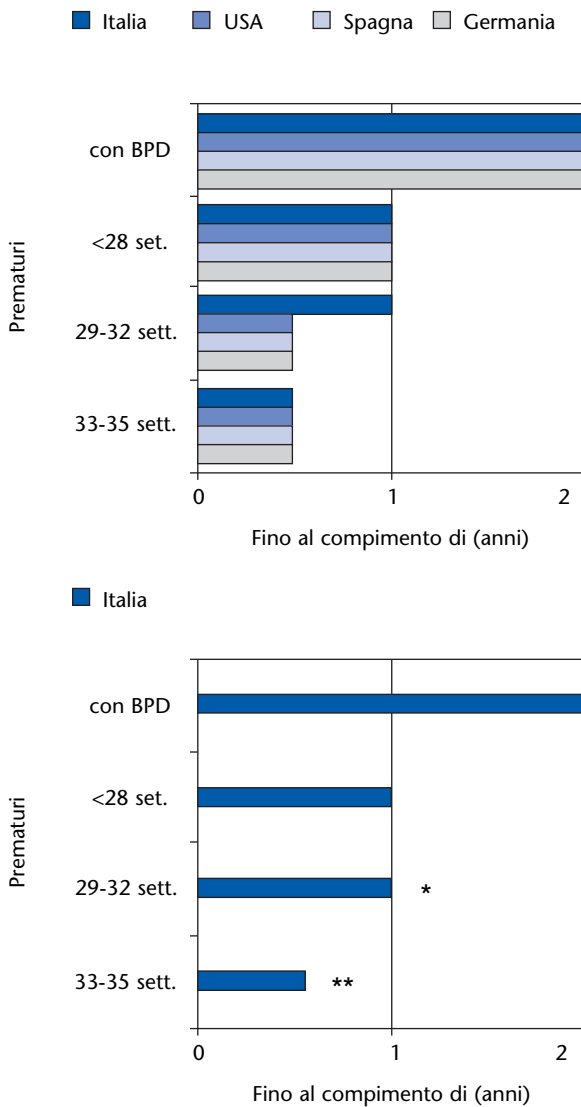
Il *trial* ha riscontrato una riduzione del 55% dell'incidenza dell'ospedalizzazione da VRS; nei bambini pretermine non affetti da DBP la riduzione è stata del 78%. Inoltre tra i bambini trattati si è avuta una minore incidenza di giorni in cui si è resa necessaria l'ossigenoterapia, un minor numero di giorni di degenza e una più bassa incidenza di ricoveri in terapia intensiva. Osservazioni successive su altri 56000 bambini trattati negli USA nel periodo 1998-1999 hanno dimostrato chiaramente, anche nella pratica clinica, l'efficacia e la tollerabilità di palivizumab, con dati sovrapponibili o addirittura migliori di quelli riportati nello Impact-study (31).

Il palivizumab presenta un'attività neutralizzante da 50 a 100 volte superiore a quella delle VRS-IgEV. Il basso dosaggio e la somministrazione intramuscolare oltre a consentire volumi ridotti di somministrazione permettono di evitare l'ospedalizzazione del bambino. Un ulteriore vantaggio è rappresentato dalla non interferenza con le vaccinazioni facoltative e/o obbligatorie che possono essere eseguite contemporaneamente.

In base a questi studi, la Società Italiana di Neonatologia, dopo aver preso visione dei dati forniti dalla letteratura internazionale e delle raccomandazioni e delle proposte formulate dalla Accademia Americana di Pediatria (32) e dalla Società Spagnola di Neonatologia (33) (Figura 1), ha formulato le seguenti raccomandazioni che hanno lo scopo di profilassare i soggetti a rischio elevato di contrarre una malattia grave dopo infezione da VRS, in particolare per il periodo di maggiore esposizione (autunno-inverno), in questo modo limitando i costi di intervento (34):

- 1.** Altamente raccomandato in soggetti affetti da displasia broncopolmonare in età fino ai 24 mesi ed in pretermine (età gestazionale <28 settimane) fino a 12 mesi, ma limitatamente al periodo autunno invernale.

- 2.** Raccomandato in pretermine (età gestazionale 29-32 settimane) fino a 12 mesi, ma solo in quei soggetti con coesistenza di rischi addizionali (presenza di genitori fumatori, ordine di genitura elevato, condizioni socioeconomiche sfavorevoli,



* Fattori di rischio: esposizione a fumo passivo, condizioni socioeconomiche sfavorevoli, numero di fratelli/sorelle, predisposizione alle forme atopiche

** A giudizio del clinico

Figura 1 Linee-Guida internazionali e nazionali per la prevenzione con palivizumab dell'infezione da VRS.

predisposizione alle forme atopiche), e limitatamente al periodo autunno invernale.

3. Possibile impiego su indicazione particolare a giudizio del clinico nei prematuri con età gestazionale di 33-35 settimane, sino a sei mesi di età.

Riduzione delle infezioni nosocomiali

Il VRS si diffonde facilmente da persona a persona con le secrezioni respiratorie e per tale motivo rappresenta un'importante minaccia di infezione nosocomiale nei reparti di pediatria. Le due modalità principali di trasmissione sono il contatto diretto con secrezioni e l'autoinoculazione con le mani (nelle congiuntive o nel naso), infettatesi attraverso il contatto con oggetti contaminati. La trasmissione mediante aerosol di piccole particelle non è significativa, quindi il rischio di acquisire l'infezione si riduce con l'aumentare della distanza dal paziente. La sopravvivenza del virus sulle superfici ambientali è di oltre 6 ore, di 30-45 minuti sulle mani ed è possibile isolare il VRS dai guanti di gomma per 1 ora e 30 minuti (35). Questo virus è invece estremamente labile alle variazioni di temperatura e di pH e la sua componente lipidica viene distrutta in meno di un minuto dal contatto con alcol o con detergenti. Queste particolarità spiegano il grande valore protettivo esercitato da misure di profilassi ambientale e di igiene personale come disinfettare superfici ed oggetti contaminati con alcol denaturato o come lavarsi le mani con il sapone: se non si è rispettosi delle comuni norme igieniche, le infezioni nosocomiali possono essere, quindi, alquanto frequenti. La contagiosità viene ad aumentare notevolmente a causa del lungo periodo di eliminazione del virus. Si considera che la durata media dell'eliminazione sia di 6-7 giorni ma può protrarsi anche per sei settimane nel soggetto immunocompromesso e che l'eliminazione del virus avviene anche in pazienti asintomatici (36).

In considerazione di ciò si ritiene necessario l'isolamento del paziente in stanze singole o in ambienti condivisi con altri pazienti affetti, l'attenzione del personale sanitario che dovrà indossare guanti, camici monouso, mascherina ed eventualmente mascherine oculari (37). Sarebbe inoltre auspicabile l'allontanamento dai reparti di degenza di lattanti e neonati, del personale e dei parenti visitatori con infezione respiratoria in atto.

Valutazione rapporto costo-beneficio

Dalla pubblicazione dell'Impact-study (29), diversi studi hanno confermato l'efficacia e la tollerabilità del palivizumab dimostrando una riduzione dell'ospedalizzazione anche in misura maggiore.

In seguito a questi risultati sono state elaborate a livello internazionale Linee Guida per l'uso del

palivizumab alle quali hanno fatto seguito lavori scientifici che hanno messo in discussione la reale opportunità di tale profilassi e soprattutto hanno sottolineato l'importanza della valutazione del rapporto costo-beneficio che un tale programma comporta. Poiché i dati presenti in letteratura sono alquanto differenti e per alcuni aspetti incompleti è ancora oggi difficile fare una valutazione di farmaco-economia e stabilire se questo rapporto sia o meno favorevole.

Se dovessimo valutare il rapporto costo-beneficio basandoci sui dati dell'Impact-study questo risulterebbe sfavorevole. In questo studio, riducendosi la percentuale di ospedalizzazione dal 10.6% nel gruppo controllo (placebo) al 4.8% nel gruppo trattato, l'NNT calcolato (cioè il numero di soggetti che devono essere sottoposti ad una determinata terapia per prevenire un evento non desiderato) risulta pari a 17. Considerando il costo medio di una dose di circa 900 euro, per le 5 dosi necessarie per la profilassi di un bambino si devono spendere circa 4500 euro e dividendo tale somma per l'AAR (rischio assoluto di riduzione) si ottiene che la spesa necessaria per prevenire un'ospedalizzazione è di 76.500 euro circa, con un rapporto costo-beneficio sfavorevole considerando il costo medio di un ricovero.

Se dovessimo invece valutare il rapporto costo-beneficio basandoci su studi successivi che hanno dimostrato una maggiore efficacia preventiva (riduzione dei ricoveri in bambini trattati: REACH: 1.5%; Expanded Access: 2.3%) e su studi che hanno documentato un'aumentata incidenza di ospedalizzazione nei soggetti non trattati (spiegata dal miglioramento delle misure preventive adottate dai familiari nei confronti dei lattanti del gruppo controllo che assumevano il placebo) noi potremmo ottenere un rapporto costo-beneficio meno sfavorevole.

Infatti prendendo in considerazione questi dati [NIAID-trial (26): l'incidenza di ospedalizzazione

20.2%] il valore del NNT calcolato risulta pari a 6-9 con una riduzione della spesa per prevenire un'ospedalizzazione a 27.000-40.000 euro.

Tuttavia queste valutazioni non prendono in considerazione tre importanti variabili:

a. il costo economico aggiuntivo per le giornate lavorative perse dai genitori, per il consulto medico, telefonico e non, da parte dei genitori, per i farmaci acquistati e per i trasporti. Lo studio di Mediema (40) ha stimato un aumento di circa il 15% del costo puramente medico per il ricovero;

b. il costo delle procedure ambientali per limitare la diffusione e il contagio in ambito ospedaliero. Lo studio di Macartney (41) ha stimato una spesa di 1563 euro per prevenire un'infezione nosocomiale che secondo gli autori ha un costo medio per le sole cure mediche di circa 9419 euro a causa della maggior morbilità e mortalità che caratterizza questi pazienti. Il rapporto costo beneficio per la prevenzione dell'infezione nosocomiale è 1:6.

c. il costo delle giornate di degenza in Unità di Terapia Intensiva. Nell'Impact-study solo per lo 0.2% dei soggetti ospedalizzati trattati è stata necessaria la ventilazione meccanica verso lo 0.7% dei non trattati (placebo). La differenza tra i due gruppi diventa però maggiore se consideriamo lo studio di Behrendt (42) e di Greenough (43) che riportano una percentuale più elevata di bambini non trattati che devono essere trasferiti presso la Terapia Intensiva (2.2% e 5% rispettivamente).

Accanto a queste variabili ne vanno aggiunte almeno altre due sicuramente non meno importanti: le spese sostenute durante il ricovero in Terapia Intensiva per permettere la nascita e la crescita dei neonati pretermine e le spese a cui le famiglie e la società potrebbero andare incontro a causa dei ricorrenti episodi di *wheezing* che spesso accompagnano per alcuni anni i bambini che hanno sofferto di infezioni da VRS a carico delle vie aeree inferiori.

Bibliografia

1. Heilman CA. *Respiratory syncytial and parainfluenza virus*. J Infect Dis 1990; 161: 402-406.
2. Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, et al. *Occurrence of groups A and B RSV over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children*. J Infect Dis 1990; 162: 1283-1290.
3. Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, et al. *Epidemiology of RSV in Washington, DC. Importance in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution*. Am J Epidemiol 1973; 98: 216-225.
4. Lanari M, Giovannini M, Giuffrè L, et al. *Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalised for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity*. Pediatr Pulmonol 2002; 33: 458-465.
5. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, et al. *International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV study group*. Eur J Pediatr 1998; 157: 215-220.
6. Law BJ, De Carvalho V. *Respiratory syncytial virus infection in hospitalized canadian children: regional differences in patient populations and management practices*. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 659-663.
7. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, et al. *Respiratory syncytial virus infection in children with compromised immune functions*. N Engl J Med 1986; 315: 77-81.
8. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, et al. *Respiratory syncytial virus infection in infants with congenital heart disease*. N Engl J Med 1982; 307: 397-400.
9. Groothuis JR, Gutierrez KM, Laurer BA. *Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia*. Pediatrics 1988; 82: 199-203.
10. Hall CB, Kopelman AE, Douglas RG, et al. *Nosocomial respiratory syncytial virus infection*. N Engl J Med 1975; 293: 1343-1346.
11. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA, et al. *Respiratory syncytial virus infections, reinfections and immunity*. N Engl J Med 1979; 300: 530-534.
12. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, et al. *Risk factors for respiratory syncytial virus associated lower respiratory illness in the first year of life*. Am J Epidemiol 1991; 133: 1135-1151.
13. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, et al. *Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine*. Am J Epidemiol 1969; 89: 422-434.
14. Murphy BR, Walsh EE. *Formalin-inactivated respiratory syncytial virus vaccine induces antibodies to the fusion glycoprotein that are deficient in fusion-inhibiting activity*. J Clin Microbiol 1988; 26: 1595-1597.
15. Murphy BR, Prince GA, Walsh EE, et al. *Dissociation between serum neutralizing and glycoprotein antibody responses of infants and children who received inactivated respiratory syncytial virus vaccine*. J Clin Microbiol 1986; 24: 197-202.
16. Vujovic O, Mills J. *Preventive and therapeutic strategies for respiratory syncytial virus infection*. Current Opinion in Pharmacology 2001; 1: 497-503.
17. Wright PF, Karron RA, Belshe RB, et al. *Evaluation of a live, cold passaged, temperature-sensitive respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy*. J Infect Dis 2000; 182: 1331-1342.
18. Walsh EE. *Humoral, mucosal and cellular immune response to topical immunization with a subunit respiratory syncytial virus vaccine*. J Infect Dis 1994; 170: 345-350.
19. Dudas RA, Karron RA. *Respiratory syncytial virus vaccines*. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 430-439.
20. Englund JA, Glezen WP, Piedra PA. *Maternal immunization against viral disease*. Vaccine 1998; 16: 1456-1463.
21. Tebbey PW, Scheuer CA, Peek JA, et al. *Effective mucosal immunization against respiratory syncytial virus using purified F protein and genetically detoxified cholera holotoxin, CT-E29H*. Vaccine 2000; 18: 2723-2734.
22. Collins PL, Purcell RH, Londen WT, et al. *Evaluation in chimpanzees of vaccinia virus recombinants that express the surface glycoproteins of human respiratory syncytial virus*. Vaccine 1990; 8: 164-168.

- 23.** Li X, Sambhara S, Li CX, et al. *Protection against respiratory syncytial virus infection by DNA immunization.* J Exp Med 1998; 188: 681-688.
- 24.** Prince GA, Hemming VG, Horswood RL, et al. *Immunoprophylaxis and immunotherapy of respiratory syncytial virus infection in the cotton rat.* Virus Res 1985; 3: 193-206.
- 25.** The Prevent study group. *Reduction of respiratory syncytial virus hospitalisation among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globuline prophylaxis.* Pediatrics 1997; 99: 93-99.
- 26.** Groothuis JR, Simoes EAF, Levin MJ, et al. *Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globuline to high risk infants and young children.* N Engl J Med 1993; 329: 1524-1530.
- 27.** Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH, et al. *Respiratory syncytial virus immune globuline for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The cardiac study group.* J Pediatr 1998; 133: 492-499.
- 28.** Johnson S, Oliver C, Prince GA, et al. *Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus.* J Infect Dis 1997; 176: 1215-1224.
- 29.** The Impact study group. *Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalisation from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants.* Pediatrics 1998; 102: 531-537.
- 30.** Zuccotti GV, Giuffrè L, Marini A, et al. *Immunoprofilassi dell'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) in lattanti ad alto rischio: impiego del palivizumab e sua tollerabilità.* Riv Ital Pediatr 2000; 26: 456-461.
- 31.** Groothuis JR for the Northern Hemisphere Expanded Access Study Group. *Safety and tolerance of palivizumab administration in a large Northern Hemisphere trial.* Pediatric Infect Dis J 2001; 20: 628-630.
- 32.** American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of fetus and newborn. *Prevention of respiratory syncytial virus infection indication for the use of Palivizumab and update on the use of RSV-IGIV.* Pediatrics 1998; 102: 1211-1216.
- 33.** Carbonell Estrany X, Quero Jimenez J. *Recomendaciones para la prevencion de la infeccion por virus respiratorio sincizial.* An Esp Pediatría 2000; 52 (4): 372-374.
- 34.** Direttivo SIN. *Raccomandazioni per la prevenzione della malattia da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS).* Riv Ital Pediatr 2000; 26: 379-381.
- 35.** Hall CB, Douglas RG. *Modes of transmission of respiratory syncytial virus.* J Pediatr 1981; 99: 100-103.
- 36.** Hall CB, Douglas RG, Geiman JM, et al. *Respiratory syncytial virus infections in infants: quantitation and duration of shedding.* J Pediatr 1976; 89: 11-15.
- 37.** Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia.* MMWR 1997; 46 (RR-1): 1-79.
- 38.** Mediema CJ, Kors AW, Tjon A, et al. *Medical consumption and socio-economic effects of infection with respiratory syncytial virus in the Netherlands.* Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 160-163.
- 39.** Macartney KK, Gorelick MH, Manning ML, et al. *Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the cost-effectiveness and cost-benefit of infection control.* Pediatrics 2000; 106: 520-526.
- 40.** Behrendt CE, Decker MD, Burch BJ, et al. *International variation in the management of infants hospitalised with respiratory syncytial virus. Internat RSV study group.* Eur J Pediatr 1998; 157: 215-220.
- 41.** Greenough A, Cox S, Alexander J, et al. *Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection.* Arch Dis Child 2001; 85: 463-468.

Bronchiolite: trattare, non trattare, ... come trattare?

Bronchiolitis: to treat or not to treat, ... how to treat?

Parole chiave: bronchiolite, broncodilatatori, adrenalina, corticosteroidi

Key words: acute bronchiolitis, bronchodilators, epinephrine, corticosteroids

Riassunto. Esiste una considerevole variabilità tra diversi paesi e tra diversi ospedali nel trattamento della bronchiolite. La maggior parte degli studi non dimostra un'efficacia dei broncodilatatori somministrati per via inalatoria, ma, dal momento che una minoranza di pazienti sembra trarne beneficio, molti Autori sono concordi nel suggerire che un trial con β_2 agonisti può essere giustificato in pazienti con bronchiolite, ma che tale terapia va proseguita solo in presenza di una risposta positiva. Negli ultimi 10 anni varie pubblicazioni hanno dimostrato un'efficacia dell'adrenalina somministrata per via inalatoria nel trattamento della bronchiolite, ma sono state soggette a critiche sull'impostazione degli studi. Recentemente, è stata messa in discussione la superiorità dell'adrenalina rispetto al placebo o alle cure generali di supporto. L'evidenza correlata all'utilizzo degli steroidi appare fonte di controversie, anche se la maggior parte degli studi non dimostra alcun beneficio clinico in pazienti trattati con steroidi per via orale, parenterale o inalatoria. In conclusione, al momento attuale nessuna terapia è stata dimostrata essere sicuramente efficace per il trattamento della bronchiolite. È probabile che la malattia delle vie aeree inferiori da VRS comprenda uno spettro diverso di fenomeni patologici e che differenze individuali nel bilancio tra l'attività citotossica del virus e la risposta immunologica dell'organismo sia alla base della risposta individuale alle diverse terapie.

Summary. The Management of bronchiolitis varies considerably between different countries and even different hospitals. Although, very little evidence supports the efficaciousness of nebulized β_2 agonists in bronchiolitis, it seems that a number of patients do benefit from this treatment. Therefore, many authors agree that a trial with a β_2 agonist may be justified recommending, though, that repeated doses of inhaled β_2 agonists be reserved only for those patients with a sustained clinical improvement after the initial trial. In the last 10 years, several studies on the efficacy of inhaled epinephrine in the treatment of bronchiolitis have reported, but received criticism for the study design. Recently, the superiority of epinephrine nebulization to placebo or to general supportive care has been questioned. The evidence related to the use of corticosteroids is conflicting, with most studies demonstrating no clinical or hospitalization benefit in infants treated with systemic or inhaled corticosteroids. In conclusion, at the moment there is no effective treatment available for acute bronchiolitis. It is likely that RSV lower respiratory tract infection is not a uniform disease and that interindividual differences in the balance between viral cytotoxic and immunological phenomena determine the individual response to different treatments.

Corrispondenza: Dott.ssa Stefania Zanconato, Dipartimento di Pediatria, Via Giustiniani 3, 35128 Padova;
e-mail zanconat@pediatria.unipd.it

"Oxygen is important in bronchiolitis and there is little convincing evidence that any other therapy is consistently useful"

Reynolds and Cook, *J Pediatr* 1963; 62: 1205

Casi clinici

Caso n. 1 Letizia, 6 mesi di età, nata alla 38^a settimana di gestazione, con un'anamnesi patologica non rilevante, giunge alla nostra osservazione in Pronto Soccorso Pediatrico per dispnea e polipnea.

Da 2 giorni la bambina presenta rinite sierosa, TC 37.5° C, da 10 ore polipnea e dispnea con lieve difficoltà di alimentazione. All'arrivo la bambina si presenta reattiva, non presenta segni di disidratazione, TC 37.2° C, FR 64/min, FC 140/min, SatO₂ 92%, dispnea moderata con rientramenti intercostali e al giugulo. L'auscultazione toracica dimostra un ingresso di aria lievemente ridotto bilateralmente, crepitii e sibili bilaterali. Sulla base dell'anamnesi e dell'obiettività viene posta diagnosi di bronchiolite di grado moderato

e viene iniziata terapia con ossigeno e salbutamolo per via inalatoria. Nella prima ora vengono somministrate 3 dosi di salbutamolo pari a 0.15 mg/kg ciascuna. Al termine la bambina viene rivalutata e l'obiettività dimostra ora FR 60/min, FC 150/min, SatO₂ 92% in aria ambiente e 97% in ossigeno, la dispnea si mantiene moderata, anche se lievemente migliorata, all'auscultazione del torace si rilevano crepitii e sibili bilaterali.

Dal momento che l'obiettività risulta poco migliorata e la SatO₂ si mantiene <94%, la bambina è ricoverata. Si esegue aspirato naso-faringeo per Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) che risulterà positivo. Durante il ricovero si continua solo la terapia con ossigeno e si prosegue alimentazione per via orale. Dopo circa 24 ore, durante le quali le condizioni della bambina si mantengono stazionarie, si assiste ad un graduale e progressivo miglioramento dei parametri clinici e di ossigenazione e Letizia viene dimessa dopo 3 giorni senza alcuna terapia.

Caso n. 2 Filippo, 3 mesi, viene condotto al nostro Pronto Soccorso Pediatrico per l'insorgenza da 2 giorni di difficoltà respiratoria e ridotta alimentazione. Il bambino presenta rinite da 3 giorni. A domicilio eseguiva terapia con salbutamolo e steroidi per via inalatoria da 48 ore. All'anamnesi si rilevano nascita alla 40° settimana di gestazione, non problemi perinatali, alimentazione al seno e crescita regolare. Fino ad ora Filippo non ha presentato alcun problema. Ha una sorellina di 3 anni che frequenta la scuola materna e che da 6 giorni presenta rinite sierosa.

All'arrivo in Pronto Soccorso Filippo si presenta pallido, irritabile e difficilmente consolabile, TC 37.4° C, FR 76/min, FC 150/min, SatO₂ 88%, tempo di *refill* <2 sec, dispnea moderata-grave. All'auscultazione si rilevano ridotto ingresso di aria in entrambi i campi polmonari e crepitii bilaterali, non *wheezing*. La bronchiolite viene classificata come grave, viene subito iniziata terapia con ossigeno e viene somministrata una dose di adrenalina per via inalatoria pari a 0.25 mg/kg. Si inizia inoltre monitoraggio continuo dei parametri vitali. Dopo 20 minuti il bambino appare irritabile ma consolabile, FR 64/min, FC 150/min, SatO₂ 90%, dispnea moderata-grave.

Il bambino viene ricoverato, vengono eseguiti Rx torace che dimostra iperinflazione bilaterale senza segni di addensamento parenchimale o atelettasia,

aspirato naso-faringeo positivo per VRS, esami ematochimici che non evidenziano squilibri idroelettrolitici oltre ad emogasanalisi arteriosa che dimostra pH 7,31, pCO₂ 47 mmHg, pO₂ 60 mmHg, HCO₃⁻ 20 mmol/L. Viene proseguita terapia con O₂, si decide, inoltre, di ripetere adrenalina per via inalatoria dopo 3 ore e di iniziare idratazione endovena vista la difficoltà ad alimentarsi *per os*. Si prosegue inoltre con monitoraggio continuo dei parametri vitali. Dopo altre 5 dosi di adrenalina eseguite ad intervalli di 3-4 ore lo *score* clinico appare migliorato, il bambino comincia ad alimentarsi, la SatO₂ è pari a 92%. Si decide pertanto di sospendere la somministrazione di adrenalina e di proseguire ossigenoterapia ed idratazione parenterale. Dopo 4 giorni di ricovero Filippo viene dimesso.

Caso n. 3 Giulia, 10 mesi, nata alla 38° settimana di gestazione, con una anamnesi patologica non rilevante, giunge alla nostra osservazione in Pronto Soccorso Pediatrico, perché da 3 giorni presenta rinite, dispnea e polipnea che secondo i genitori risultano peggiorate nelle ultime ore. La bambina, apiretica, si è sempre alimentata regolarmente. All'arrivo Giulia si presenta reattiva, interagisce con l'esaminatore, sorride, non presenta segni di disidratazione, TC 36.9° C, FR 60/min, FC 120/min, SatO₂ 93%, dispnea lieve-moderata. All'auscultazione toracica si rilevano un buon ingresso di aria bilaterale e sibili diffusi.

Viene posta diagnosi di bronchiolite di moderata gravità e viene iniziata terapia con ossigeno e salbutamolo per via inalatoria. Vengono somministrate 3 dosi di salbutamolo pari a 0.15 mg/kg ciascuna. Dopo un'ora la bambina viene rivalutata e l'obiettività dimostra ora FR 50/min, FC 126/min, SatO₂ 96%, dispnea lieve, all'auscultazione si rilevano sibili bilaterali alle basi polmonari.

Visto il miglioramento dei parametri clinici e della SatO₂, si decide di inviare Giulia a domicilio in terapia con salbutamolo per via inalatoria 0.15 mg/kg ogni 6 ore. Si consiglia rivalutazione del curante dopo 24-48 ore.

Abbiamo visto tre casi di lattanti affetti da bronchiolite, malattia sul cui trattamento si discute da decenni e per cui al momento attuale manca ancora un consensus internazionale a cui ci si possa riferire. Questo porta ad un'enorme variabilità nel trattamento, evidenziata sia tra nazione e nazione, ma anche all'interno dello stesso paese

tra ospedale e ospedale (1,2). Questo è probabilmente, a sua volta, dovuto alla mancanza di "evidenze" pubblicate sull'efficacia dei diversi approcci terapeutici.

Broncodilatatori

Tra i nostri casi vediamo come in due bambini presentatisi al Pronto Soccorso con bronchiolite di moderata entità sia stata eseguita una terapia iniziale con salbutamolo che però poi è stata proseguita solo nella paziente in cui è stato documentato un miglioramento clinico. I broncodilatatori e in particolar modo il salbutamolo risultano i farmaci più utilizzati e più discussi nel trattamento della bronchiolite. Decine di studi sono stati pubblicati sull'argomento, ma molti di questi valutano l'efficacia della terapia con salbutamolo solo nelle prime ore dopo la somministrazione di una dose di farmaco ed inoltre i risultati di molti di questi lavori possono essere alterati dal fatto che vengono inclusi pazienti con precedenti episodi di *wheezing* o patologie pregresse e che pertanto potrebbero rispondere in modo diverso alla terapia. Nel valutare l'efficacia di trattamenti farmacologici nella bronchiolite, è, quindi, molto importante prendere in considerazione solo studi che includono pazienti di età inferiore a 24 mesi, meglio se inferiore a 12 mesi, nati a termine, senza patologie croniche e che non abbiano presentato precedenti episodi di *wheezing*. Uno studio di metanalisi (3), che ha preso in esame 15 pubblicazioni, ha dimostrato che i broncodilatatori hanno un lieve effetto positivo nell'indurre un miglioramento a breve termine del punteggio clinico (quattro pazienti devono essere trattati per raggiungere un miglioramento significativo in uno), mentre non hanno effetto nel prevenire l'ospedalizzazione in una popolazione con bronchiolite non grave. Un secondo studio di metanalisi (4), che ha valutato 5 lavori eseguiti in pazienti non ricoverati, raggiunge simili conclusioni. Gli Autori avvertono comunque che gli studi presi in considerazione valutavano solo l'effetto delle prime due dosi di broncodilatatore, mentre nella pratica clinica la terapia viene protratta per alcuni giorni.

L'efficacia di dosi ripetute di salbutamolo sull'andamento della bronchiolite è stata studiata da Dobson et al. (5) che hanno dimostrato come il salbutamolo somministrato per 3 giorni a pazienti ospedalizzati avesse un effetto nullo sulla necessità

di ossigenoterapia, sullo score clinico e sulla durata dell'ospedalizzazione. Dal momento comunque che una parte, anche se minima, dei pazienti sembra rispondere alla terapia con salbutamolo e che tali pazienti non possono essere individuati *a priori*, molti Autori suggeriscono (6,7) di eseguire un *trial* con salbutamolo per via inalatoria in tutti i bambini con bronchiolite, ma di proseguire tale terapia solo in presenza di una chiara risposta positiva, come è stato fatto nei nostri pazienti.

Le dosi di salbutamolo in genere accettate per il trattamento della bronchiolite corrispondono a 0.15 mg/kg/dose, simili a quelle utilizzate per l'asma, anche se è tuttora fonte di dibattito se bambini con ostruzione delle piccole vie aeree richiedano dosi maggiori di tale farmaco per assicurare una adeguata deposizione a livello periferico ed essere quindi in grado di valutarne l'efficacia.

Adrenalina nebulizzata

Negli ultimi anni sta aumentando l'attenzione sull'uso dell'adrenalina per via inalatoria in bambini affetti da bronchiolite. L'utilizzo di un farmaco che agisce sui recettori α -adrenergici oltre che su quelli β -adrenergici viene supportato dal fatto che il principale evento patofisiologico che porta all'ostruzione delle vie aeree nella bronchiolite è rappresentato dall'edema della parete dei bronchioli. La stimolazione dei recettori α -adrenergici da parte dell'adrenalina causa una vasocostrizione delle arteriole pre-capillari riducendo pertanto il *leakage* dalla parete dei vasi sanguigni e l'edema della mucosa della parete delle vie aeree. Dal 1993 al 1995 vari studi hanno dimostrato che l'adrenalina risulta più efficace rispetto al placebo e al salbutamolo nel migliorare i parametri clinici nelle prime due ore dopo la somministrazione (8-11). In uno studio di Bertrand et al. (11), pazienti ricoverati trattati con dosi ripetute di adrenalina nebulizzata fino alla dimissione presentavano un miglioramento dello score clinico più rapido rispetto a quelli trattati con salbutamolo, ma al quarto giorno di studio non c'erano differenze tra i due gruppi. Inoltre, non c'erano differenze significative nella durata del ricovero tra i gruppi trattati con i due farmaci.

Due studi recenti mettono in discussione l'utilizzo dell'adrenalina nebulizzata in modo indiscriminato in tutti i pazienti affetti da bronchiolite. Numa et al. (13) hanno dimostrato come in un gruppo di

bambini affetti da bronchiolite grave che richiedeva ventilazione meccanica l'adrenalina fosse in grado di migliorare la resistenza delle vie aeree ma non gli indici di ossigenazione e ventilazione. L'efficacia dell'adrenalina nella bronchiolite è stata messa in discussione anche da Abul-Ainine et al. (14) che hanno evidenziato come la somministrazione di cure di supporto, tra cui antipiretici ed aspirazione delle narici ostruite, portasse ad un miglioramento della frequenza cardiaca e respiratoria in bambini affetti da bronchiolite di moderata entità, mentre la terapia con adrenalina nebulizzata somministrata in un secondo tempo non portava invece ad alcun miglioramento dei parametri clinici e della SatO₂. Inoltre, per quanto la maggior parte degli studi non riportino effetti collaterali significativi ascrivibili alla terapia con adrenalina nebulizzata, vi sono segnalazioni di casi di infarto miocardico in bambini sottoposti a tale terapia (15).

In attesa di ulteriori studi che valutino più approfonditamente la reale efficacia clinica dell'adrenalina, per il momento possiamo dedurre che la terapia con adrenalina nebulizzata possa essere utile in bambini affetti da bronchiolite soprattutto per il suo effetto sui recettori α -adrenergici, ma riteniamo che l'utilizzo di tale farmaco vada riservato a pazienti che necessitano di una risposta clinica rapida anche se breve. Ricordiamo, infatti, che in 2-3 ore l'effetto dell'adrenalina si esaurisce e dosi ulteriori dovrebbero essere somministrate. Pertanto i pazienti che più potrebbero beneficiare da questa terapia sembrano essere quelli con forme più gravi di malattia. Questo risulta essere il caso del nostro secondo paziente, a cui la somministrazione di adrenalina sembra aver portato un beneficio nella fase in cui la malattia risultava peggiorata, con importante impegno respiratorio e impossibilità all'alimentazione orale. Riteniamo che la terapia con adrenalina per via inalatoria vada proseguita finché la malattia rimane grave, per essere poi gradualmente dilazionata e sospesa in presenza di uno stabile miglioramento clinico. Non dobbiamo, infatti, dimenticare che, a differenza di altre malattie respiratorie acute, come l'asma o la laringite, la bronchiolite ha un andamento monofasico in cui, dopo un iniziale peggioramento, si assiste ad un graduale miglioramento. Il paziente con bronchiolite lieve o moderata che riesce ad alimentarsi non sembra, quindi, poter trarre un significativo giovamento da una terapia il cui effetto si esaurisce così rapidamente e che non è in

grado di alterare la storia naturale della malattia. Per quanto riguarda le dosi di adrenalina da somministrare per via inalatoria, dosaggi diversi sono stati riportati nelle varie pubblicazioni, ed in alcune di queste è stata utilizzata adrenalina racemica, che contiene i due isomeri destrogiro e levogiro, in quanto anni fa si riteneva che l'isomero destrogiro, farmacologicamente quasi inattivo, fosse in grado di proteggere dagli effetti collaterali cardiovascolari dell'adrenalina levogira, dato poi smentito. Nella maggior parte degli studi l'adrenalina veniva somministrata in dose unica, con dosaggi variabili da 0.9 a 2 mg/kg per la forma racemica e da 0.2 a 1 mg/kg per la L-adrenalina. Riteniamo vadano considerate ragionevoli singole dosi di L-adrenalina pari a 0.25 mg/kg, eventualmente ripetibili se necessario.

Corticosteroidi

Un altro argomento molto discusso riguarda l'utilizzo degli steroidi nel trattamento della bronchiolite. Dopo anni di silenzio sull'argomento, negli ultimi anni '90 vari studi (16-19) sono apparsi concordi nel riportare un effetto nullo degli steroidi somministrati per via sistemica nella bronchiolite. Sorprendono perciò i risultati di una recente metanalisi (20) che dimostrano come nella bronchiolite il trattamento con steroidi sistemici porti ad un più rapido miglioramento dei sintomi e ad una minore durata di ospedalizzazione rispetto ai pazienti trattati con placebo. C'è però da segnalare che lo studio che più fa propendere questa metanalisi verso un effetto positivo degli steroidi include pazienti con malattie polmonari croniche e non dovrebbe pertanto essere preso in considerazione (21). Non c'è dubbio, infatti, che davanti ad un bambino con bronchiolite e dispnea affetto da malattia polmonare preesistente venga fortemente preso in considerazione l'utilizzo di steroidi nonostante la loro discussa efficacia in pazienti precedente sani.

Recentemente, Shuh et al. (22) hanno riportato come pazienti visti in Pronto Soccorso per bronchiolite moderata-grave e trattati con una dose di desametasone per via orale presentassero a distanza di 4 ore un migliore score clinico rispetto a quelli trattati con placebo con una percentuale di ricovero ospedaliero del 19% rispetto al 44% del gruppo placebo. Sorprende un po' questo rapido effetto del desametasone, anche perché i

pazienti che proseguivano la terapia con desametasone per 5 giorni dopo la dimissione dal Pronto Soccorso non presentavano al settimo giorno differenze nello score clinico rispetto al gruppo trattato con placebo. A tal proposito un editoriale di McBride sull'argomento (23) mette in guardia dal lasciarsi indurre ad utilizzare gli steroidi in tutti i pazienti con bronchiolite, ponendo in dubbio che forse l'effetto del desametasone, dimostrato da Shuh et al., possa non esser dovuto ad una causa antiedemigena ma forse all'effetto antipiretico che tale farmaco sembra avere.

Inoltre, recentemente, Buckingham et al. (24) hanno dimostrato che la somministrazione di desametasone per via endovenosa per 4 giorni in pazienti intubati per bronchiolite grave da VRS si associa ad una ridotta clearance del virus dalle secrezioni delle vie aeree inferiori nelle prime 24-48 ore e non porta ad alcun beneficio in termini di durata della ventilazione meccanica e dell'ospedalizzazione rispetto ad un gruppo di bambini trattati con placebo. Alla luce di questi studi, non sembra pertanto esservi al momento attuale l'indicazione a trattare i pazienti affetti da bronchiolite con steroidi per via sistemica.

Sempre per quanto riguarda gli steroidi, nessun effetto è stato dimostrato da parte degli steroidi somministrati per via inalatoria durante un episodio di bronchiolite né sull'andamento della malattia né sulla ricorrenza degli episodi di *wheezing* nei mesi successivi (25,26). Una conclusione diversa, una riduzione cioè degli episodi di *wheezing* nei mesi successivi ad un episodio di bronchiolite nei pazienti trattati con steroidi per via inalatoria, viene invece riportata da due studi che presentano però vari difetti metodologici, tra cui l'inclusione di pazienti con *wheezing* ricorrente, e non riteniamo pertanto vadano presi in considerazione (27,28). Quindi, per quanto finora dimostrato, gli steroidi somministrati per via inalatoria, tuttora ampiamente utilizzati in diversi paesi, non dovrebbero far parte dell'approccio terapeutico alla bronchiolite.

Antibiotici

Molti bambini affetti da bronchiolite sono trattati con terapia antibiotica per via orale o, se ricoverati, per via parenterale. Sembra però che l'incidenza di infezioni batteriche concomitanti in bambini con bronchiolite sia piuttosto bassa. Anche se in corso di infezione da VRS è stata riscontrata con

una certa frequenza la presenza di otite media, il ruolo di questa infezione non è ancora ben chiaro. C'è, infatti, chi pensa si tratti di una malattia virale, dovuta allo stesso VRS, mentre altri Autori propendono per un'infezione batterica sovrapposta (29). Per quanto riguarda la presenza di infezioni batteriche in pazienti, uno studio recente ha dimostrato come in oltre 2000 bambini ricoverati per bronchiolite da VRS la presenza di infezioni batteriche gravi che richiedessero una terapia antibiotica per via parenterale fosse quasi trascurabile e gli Autori concludono che l'uso empirico di antibiotici per via endovenosa non sia necessario in bambini con i tipici segni e sintomi della bronchiolite da VRS (30).

Bronchiolite grave: vecchi e nuovi approcci terapeutici

Nella maggior parte dei bambini, la bronchiolite ha un decorso favorevole con un progressivo miglioramento clinico nell'arco di alcuni giorni. Comunque, il 3-8% dei bambini ricoverati per bronchiolite sviluppa un'insufficienza respiratoria acuta che richiede l'utilizzo di ventilazione meccanica. Un farmaco che sembrava molto promettente per il trattamento della bronchiolite grave negli anni '80, ma che poi sembra avere deluso le aspettative iniziali, è rappresentato dalla ribavirina, nucleoside sintetico ad azione antivirale (31). Vista la dubbia efficacia di questo farmaco, l'American Academy of Pediatrics, che in precedenza ne raccomandava l'utilizzo in particolari situazioni, nel 1996 ha stabilito che l'uso della ribavirina "può essere preso in considerazione" per la terapia della bronchiolite in pazienti ad alto rischio di malattia grave, come bambini nati prematuri, affetti da cardiopatia, BPD, immunodeficienza, malattia grave in bambini molto piccoli (32). Da una revisione della letteratura fatta recentemente dalla Cochrane Library (33) emerge la conclusione che i trial con ribavirina eseguiti in bambini affetti da bronchiolite mancano di potere sufficiente per valutare in modo appropriato l'efficacia di tale terapia. Oltre che dalla mancanza di dati sulla sua efficacia, l'utilizzo della ribavirina è stato anche limitato dal costo elevato, la difficoltà di somministrazione con la tendenza a precipitare nei circuiti dei ventilatori e il potenziale effetto teratogeno nelle donne gravide esposte.

Studi recenti hanno cercato di valutare l'efficacia di altre terapie atte a ridurre la gravità della malattia

e la durata della ventilazione meccanica in bambini affetti da bronchiolite grave. Tra i vari trattamenti proposti, sono stati studiati la somministrazione di desossiribonucleasi ricombinante umana (rhDNasi) e quella di surfactant.

Tra i fattori che contribuiscono all'insorgenza di insufficienza respiratoria in corso di bronchiolite vi sono l'abbondanza di muco molto denso e l'incapacità di mobilizzarlo dalle vie aeree. In analogia con quanto avviene nei pazienti con fibrosi cistica, uno studio preliminare ha dimostrato come in 5 bambini con bronchiolite grave di cui 2 con atelettasia polmonare molto estesa e non ventilati e 3 sottoposti a ventilazione meccanica la somministrazione di rhDNasi per via inalatoria fosse associata ad un rapido miglioramento dei parametri clinici e radiologici (34).

Recentemente, è stato dimostrato che i pazienti affetti da bronchiolite da VRS presentano un deficit qualitativo e quantitativo di surfactant (35), che contribuisce all'aumento delle resistenze delle vie aeree ed è stato proposto l'utilizzo di surfactant per la terapia di bambini affetti da bronchiolite grave ventilati meccanicamente. A tal riguardo, Tibby et al. hanno dimostrato che la somministrazione di due dosi di surfactant è in grado di prevenire il progressivo deterioramento della funzionalità respiratoria osservato in bambini ventilati per bronchiolite, con un più rapido miglioramento degli indici di ventilazione e di ossigenazione nei bambini trattati rispetto ai non trattati (36). Dobbiamo comunque ricordare che si tratta di studi pilota ed ulteriori ricerche saranno necessarie per valutare se effettivamente ci siano terapie in grado di ridurre la gravità della bronchiolite nei pazienti con forme più importanti di malattia.

Conclusioni

Possiamo quindi concludere che nonostante decenni di studi, a parte l'utilizzo di cure di supporto,

come la somministrazione di ossigeno e di fluidi in pazienti con difficoltà ad alimentarsi, nessuna terapia è stata dimostrata essere sicuramente efficace nel trattamento della bronchiolite. Una parte di questa difficoltà può derivare dal fatto che con il termine bronchiolite includiamo forse entità cliniche diverse anche se parzialmente sovrapponibili. Non dobbiamo dimenticare, infatti, che mentre in Europa ed Australia viene definita come bronchiolite una malattia caratterizzata da infezione acuta delle alte vie respiratorie associata a tachipnea, dispnea e crepitii diffusi all'auscultazione del torace in presenza o meno di *wheezing*, negli USA si tende a definire come bronchiolite ogni primo episodio di *wheezing* associato ad un'infezione virale delle vie respiratorie.

È possibile, quindi, che l'infezione delle basse vie aeree da VRS non sia una malattia uniforme e che differenze nel bilancio tra l'attività citotossica del virus e la risposta immunologica dell'organismo, che si è visto giocare un importante ruolo nelle manifestazioni cliniche della malattia, determinino la patogenesi della malattia e di conseguenza la risposta a diversi trattamenti farmacologici (37). Questo potrebbe spiegare perché terapie come i broncodilatatori e gli steroidi risulterebbero efficaci solo in una minoranza di pazienti, che però, al momento attuale, non possono essere identificati sulla base dei dati clinici ed anamnestici.

In attesa perciò che studi futuri ci aiutino ad identificare questi pazienti e che chiare Linee Guida vengano pubblicate sull'approccio terapeutico alla bronchiolite, in un'epoca in cui sempre più si parla di "evidence based medicine", dovremmo ricordarci che nella maggior parte dei pazienti la bronchiolite è una malattia lieve che si risolve spontaneamente, il cui decorso non viene modificato dalle terapie attualmente disponibili, che pertanto non dovrebbero essere utilizzate in modo indiscriminato, ma riservate a casi selezionati in presenza di una documentata risposta clinica.

Bibliografia

1. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. *International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus.* Eur J Pediatr 1998; 157: 215-220.
2. Brand PLP, Vaessen-Verberne AAPH. *Differences in management of bronchiolitis between hospitals in The Netherlands.* Eur J Pediatr 2000; 159: 343-347.
3. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomsky AM, Wang EE. *Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis: a meta-analysis.* Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 1166-1172.
4. Flores G, Horwitz RI. *Efficacy of β_2 -agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis.* Pediatrics 1997; 100: 233-239.
5. Dobson JV, Stephen-Groff SM, McMahon SR, et al. *The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis.* Pediatrics 1998; 101: 361-368.
6. Adcock PM, Sanders CL, Marshall GS. *Standardizing the care of bronchiolitis.* Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152: 739-744.
7. Perlstein PH, Kotagal UR, Bolling C, et al. *Evaluation of an evidence-based guideline for bronchiolitis.* Pediatrics 1999; 104: 1334-1341.
8. Sanchez I, De Koster J, Powell RE, et al. *Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis.* J Pediatr 1993; 122: 145-151.
9. Kristjansson S, Loprup-Carlsen KC, Wennergren G, et al. *Nebulized racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers.* Arch Dis Child 1993; 69: 699-700.
10. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. *A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis.* J Pediatr 1995; 126: 1004-1007.
11. Reijonen T, Korppi M, Pitkakangas S, et al. *The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis.* Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149: 686-692.
12. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I. *Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis.* Pediatr Pulmonol 2001; 31: 284-288.
13. Numa AH, Williams GD, Dakin CJ. *The effect of nebulized epinephrine on respiratory mechanics and gas exchange in bronchiolitis.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 86-91.
14. Abul-Ainine A, Luyt D. *Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled study.* Arch Dis Child 2002; 86: 276-279.
15. Butte MJ, Nguyen BX, Hutchison BX, et al. *Pediatric myocardial infarction after racemic epinephrine administration.* Pediatrics 1999; 104: e9.
16. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, et al. *Dexamethasone in bronchiolitis: a randomized controlled trial.* Lancet 1996; 348: 292-295.
17. DeBoeck K, van der Aa N, van Lierde S, et al. *Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study.* J Pediatr 1997; 131: 919-921.
18. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, et al. *Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: A randomized, controlled trial.* J Pediatr 1997; 130: 191-196.
19. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, et al. *Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up.* Pediatr Pulmonol 1998; 26: 162-166.
20. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, et al. *Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis.* Pediatrics 2000; 105: e44.
21. Van Woensel JB, Wolfs TF, van Aaleren WM, et al. *Randomized double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis.* Thorax 1997; 52: 634-637.
22. Schuh S, Coates AL, Binnie R, et al. *Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis.* J Pediatr 2002; 140: 27-32.
23. McBride JT. *Dexamethasone and bronchiolitis. A new look at an old therapy?* J Pediatr 2002; 140: 8-9.
24. Buckingham SC, Jafri HS, Bush AJ. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV) infection: effects on RSV quantity and clinical outcome.* J Infect Dis 2002; 185: 1222-1228.

- 25.** Cade A, Brownlee KG, Conway SP, et al. *Randomized placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis.* Arch Dis Child 2000; 82: 126-130.
- 26.** Richter H, Seddon P. *Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of post-bronchiolitic wheezing.* J Pediatr 1998; 132: 849-853.
- 27.** Reijonen T, Korppi M, Kuikka A, Remes K. *Antiinflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis.* Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 512-517.
- 28.** Kajosaari M, Syvanen P, Foras M, Juntunen-Backman K. *Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus bronchiolitis may decrease subsequent asthma.* Pediatr Allergy Immunol 2000; 11: 198-202.
- 29.** Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, et al. *The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media.* Arch Dis Child 2000; 83: 317-319.
- 30.** Purcell K, Fergie J. *Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections.* Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 322-324.
- 31.** Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, et al. *Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 829-834.
- 32.** American Academy of Pediatrics, and Committee on Infectious Disease. *Reassessment of the indication for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections.* Pediatrics 1996; 97: 137-140.
- 33.** Randolph AG, Wang EEL. *Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract (Cochrane Review).* In: The Cochrane Library, 2, 2001. Oxford: Update Software.
- 34.** Merkus PJFM, de Hoog M, van Gent R, de Jongste JC. *DNase treatment for atelectasis in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis.* Eur Respir J 2001; 18: 734-737.
- 35.** Dargaville PA, South M, McDougall PN. *Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis.* Arch Dis Child 1996; 75: 133-136.
- 36.** Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, et al. *Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1251-1256.
- 37.** Van Woensel JBM, van Aaleren WMC. *Treatment for bronchiolitis: the story continues.* Lancet 2002; 360: 101-102.

Congressi

Congresses

GENNAIO 2003

Strategie vaccinali: le proposte, la realizzazione, le verifiche, l'informatica

Aosta (AO) 10 - 13 gennaio 2003

Segreteria organizzativa:

Selene S.r.L.

Tel. 011.5683534

Fax 011.5681010

E-mail selene@seleneweb.com

FEBBRAIO 2003

"Casi indimenticabili"

Vicenza (VC) 7 febbraio 2003

Segreteria organizzativa: Quickline Congressi

Tel. 040.773737

Fax 040.7606590

E-mail quick@trieste.com

3° Corso Internazionale di Fisiopatologia Neonatale

Palermo (PA) 7 - 8 febbraio 2003

Segreteria organizzativa:

Alfa Service

Tel. 06.3701121

Fax 06.3729067

E-mail info@alfaservice.com

3° Corso di perfezionamento vaccini e strategie di vaccinazione

Come nasce un vaccino

Firenze (FI) 12 - 14 febbraio 2003

Segreteria scientifica:

Dipartimento di Sanità Pubblica

Corso di Perfezionamento in Vaccini e Strategie di Vaccinazione

Tel. 055.3262401

Fax 055.3262436

E-mail: pesavento@dsp.unifi.it

MARZO 2003

3° Corso di perfezionamento vaccini e strategie di vaccinazione

Basi epidemiologiche delle strategie vaccinali

Firenze (FI) 12 - 14 marzo 2003

Segreteria scientifica:

Dipartimento di Sanità Pubblica

Corso di Perfezionamento in Vaccini e Strategie di Vaccinazione

Tel. 055.3262401

Fax 055.3262436

E-mail: pesavento@dsp.unifi.it

**2° Incontro di Broncopneumologia ed
Endocrinologia Pediatrica**

Benevento (BN) 21 - 22 marzo 2003

Segreteria organizzativa:

Idea Congress S.r.l.

Tel. 06.35402148

Fax 06.35402151

E-mail: info@ideacpa.com

The Netherlands

Tel. +31-20-50 40 200

Fax +31-20-50 40 225

E-mail icc2003@cingrex.nl

<http://www.congrex.nl/icc2003>

MAGGIO 2003

ATS 2003

Seattle, Washington (USA) 16 - 21 maggio 2003

Electronic submission deadline: october 24, 2002

Paper submission deadline: october 17, 2002

<http://www.thoracic.org/ic/ic2003/call4input.asp>

SETTEMBRE 2003

13th ERS Annual Congress

Vienna (Austria) 27 settembre - 1 ottobre 2003

Segreteria scientifica:

ERS Headquarters

1, boulevard de Grancy,

CH - 1006 Lausanne Switzerland

Tel. +41 21 613 02 02

Fax +41 21 617 28 65

E-mail info@ersnet.org

<http://www.ersnet.org>

GIUGNO 2003

**23rd International Congress of
Chemotherapy**

Durban (South Africa) 7 - 10 giugno 2003

Segreteria organizzativa:

23rd ICC Secretariat

Congrex Holland bv

AJ Ernststraat 595K

1082 LD, Amsterdam



Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, presa visione delle norme statutarie della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili, che si impegna a rispettare e a far rispettare, chiede di essere ammesso quale socio ordinario.

DATI PERSONALI

Cognome e Nome _____

Luogo e data di nascita _____

Domicilio (via/piazza) _____

CAP _____

Città _____

Prov. _____

Regione _____

Sede di lavoro _____

Reparto _____

Indirizzo _____

Recapiti telefonici: Casa _____

Studio _____

Fax _____

Ospedale _____

Cellulare _____

e-mail _____

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea _____

Specializzazioni _____

Altri titoli _____

CATEGORIA

Universitario

Ospedaliero

Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

Professore Ordinario

Professore Associato

Ricercatore

Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

Dirigente di 2° Livello

Dirigente di 1° Livello

Altro _____

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili a pubblicare i dati anagrafici sopra indicati nell'Annuario SIMRI

Data _____

Firma del Richiedente _____

Quota sociale: € 30,00. Pagamento da effettuarsi su c/c postale n. 45109006 intestato a Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili - Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano.
Causale versamento: quota SIMRI.

Compilare in stampatello e spedire allegando la copia del versamento a
Rag. Mario Ciocca - Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano.

**Per informazioni telefonare a: Rag. Mario Ciocca - Tel. 06.4403900 - Fax 06.44250889
e-mail fn41840@flashnet.it**



La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini.

La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche.

La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME GENERALI

Testo: in lingua italiana o inglese, in triplice copia, dattiloscritto, con ampio margine, con interlinea doppia, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, in inglese;
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer, purchè scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Dos e Apple Macintosh).

Nella **prima pagina** devono comparire: il *titolo* (conciso); i *nomi* degli Autori e l'*istituto o Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il *nome*, l'*indirizzo* e l'*e-mail* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Il manoscritto va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire la uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo una introduzione, descrivere i materiali e i metodi, indagine statistica utilizzata, risultati, e discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Nelle **ultime pagine** compariranno la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure.

Tabelle (3 copie): devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

Figure (3 copie): vanno riprodotte in foto e numerate sul retro. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purchè di buona qualità.

Si accettano immagini su supporto digitale (floppy disc, zip, cd) purchè salvate in uno dei seguenti formati: **tif, jpg, eps** e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benchè con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario, non sono

utilizzabili in alcun modo le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

La redazione si riserva di rifiutare il materiale ritenuto tecnicamente non idoneo.

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a quattro si riportano tutti, se sono cinque o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al.". Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis.* J Pediatr 1989; 114: 392-395.

libri:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation.* Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty.* In: Conly J, Dickinson JT, (eds). *"Plastic and Reconstructive Surgery of the Face and Neck"*. New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza anagrafica e scientifica:

Prof. Angelo Barbato
Dipartimento di Pediatria
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
35128 Padova
barbato@pediatria.unipd.it

INFORMAZIONI

Gli estratti sono addebitati agli Autori a prezzo di costo. Assegni e vaglia vanno inviati a:

"PNEUMOLOGIA PEDIATRICA"
Primula Multimedia S.r.l.
Via C. Angiolieri, 7
56010 Ghezzano - Pisa

ABBONAMENTI

"PNEUMOLOGIA PEDIATRICA" è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti: Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Primula Multimedia S.r.l.
Via C. Angiolieri, 7
56010 Ghezzano - Pisa