

AUTORE: ALESSANDRA BOLOGNESI

**Università degli Studi di Firenze
Anno Accademico 2019/2020**

TITOLO: Epidemiologia e caratteristiche dell'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale (RSV) in età pediatrica in epoca pre-vaccinale

INTRODUZIONE:

Il virus respiratorio sinciziale è la prima causa di infezioni respiratorie acute del basso tratto respiratorio nei bambini in tutto il mondo. E' capace di sviluppare sintomi respiratori quali: riniti, otiti, bronchiti e polmoniti.

Colpisce principalmente i bambini sotto i due anni di età, con una stima, data dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, di circa 64 milioni di infezioni e 160 mila morti l'anno.

Nei paesi in via di sviluppo si riportano poche stime sull'incidenza di tale virus, nonostante ciò i dati esistenti indicano un'alta importanza della patologia in questione in età pediatrica. Uno studio sviluppato dall'Oms, negli anni '60, riporta che il 19% dei pazienti sotto i sei anni di età con infezione da RSV richiedevano un'ospedalizzazione in quanto manifestavano sintomi respiratori acuti gravi. Sempre in questi paesi si è verificata una maggiore incidenza di sovrainfezioni batteriche rispetto ai paesi industrializzati, ciò può quindi contribuire ad innalzare la mortalità attribuibile alle malattie respiratorie.

In paesi a clima temperato come Europa, Stati Uniti, Argentina, Pakistan il virus è protagonista di epidemie invernali o primaverili, mentre in paesi tropicali si verifica principalmente durante le stagioni delle piogge.

In otto paesi europei, nei bambini sotto i cinque anni di età, il 19% delle infezioni acute del tratto respiratorio inferiore è stato attribuito al Virus Respiratorio Sinciziale, che rappresenta l'80% di tutte le infezioni virali. Ancora oggi però non vi è una strategia di profilassi efficace destinata a tutti i bambini, essa viene riservata solo a categorie di popolazione maggiormente a rischio.

Data la sua ampia diffusione in tutto il territorio mondiale, ho avuto il piacere di approfondire questo tema analizzando la situazione epidemiologica in Toscana prendendo come campione bambini che hanno necessitato di un ricovero ospedaliero, valutandone la distribuzione per età e la stagionalità con cui si presenta. Auspicandoci una prossima introduzione di una vaccinazione contro tale virus, i dati derivanti da questo studio potranno essere utilizzati per la pianificazione di un'adeguata strategia vaccinale.

MATERIALI E METODI:

Questo studio osservazionale ha valutato retrospettivamente tutti i bambini, tra 0 e 17 anni, inclusi nel registro nazionale di sorveglianza molecolare che hanno necessitato di un ricovero negli ospedali di Arezzo, Empoli, Prato e Firenze con diagnosi di infezione da RSV nel periodo che va da novembre 2014 ad aprile 2020.

Il registro di sorveglianza molecolare è stato istituito presso il laboratorio di immunologia e malattie infettive dell'Ospedale pediatrico Meyer nel 2006. I dati clinici e di laboratorio sono stati registrati usando un modulo di rapporto standardizzato.

Lo studio è stato approvato dall'Istituto Review Board, nel quale tutti i dati raccolti sono stati ottenuti tramite l'attività clinica ordinaria, attuando una valutazione retrospettiva ed anonima;

per questo motivo, non è stato necessario richiedere un'approvazione specifica da parte del comitato etico.

I dati raccolti si hanno grazie all'analisi di laboratorio eseguita su tampone rinofaringeo o sul liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL).

Il test è stato richiesto in pazienti con sintomatologia simil-influenzale (ILI) cercando esclusivamente il virus respiratorio sinciziale o includendo il virus dell'influenza e il rhinovirus. La presenza di RSV nei campioni è stata valutata attraverso la reazione a catena della polimerasi inversa (RT-qPCR). L'RNA virale è stato estratto da campioni biologici usando Mini kit QIAamp Viral RNA (Qiagen, Hilden, Germania) e retrotrascritto da RNA a cDNA attraverso il Kit ad alta capacità secondo le istruzioni del produttore.

Sono stati attuati dei controlli positivi e negativi per convalidare ogni esecuzione.

Tutti i test sono stati eseguiti nell'ambito delle cure cliniche di routine attuando procedure di amplificazione

Tutte le reazioni sono state eseguite in duplicato; se dopo 40 cicli non veniva osservato alcun aumento del segnale fluorescente, il campione veniva considerato negativo.

RISULTATI:

Sono stati raccolti i dati di 727 bambini con infezione da RSV (399 maschi, 54,9% e 328 femmine, 45,1%). L'età media calcolata sui casi registrati è 15 mesi di vita, mentre la deviazione standard si aggira intorno ai 3 anni d'età (31 mesi di vita) .

Tutti i pazienti presentavano difficoltà respiratorie con necessità di ricovero ospedaliero.

L'analisi di laboratorio è stata eseguita in 691 casi su tamponi rinofaringei, mentre 30 casi su BAL ed altri 7 su entrambi i test (tampone rinofaringeo e lavaggio liquido broncoalveolare).

Vi è una stretta correlazione tra l'infezione da RSV e la prematurità. Per un sottoinsieme di dati è stato rilevato che il 24,5% riguardava bambini nati prematuri (<37 settimane di età gestazionale) di cui lo 0,96% presentava una diagnosi di broncodisplasia. Del totale dei neonati pretermine, il 72,5% erano quasi a termine (34–37 settimane), il 13,1% erano lievemente pretermine (32–33 + 6 settimane), l'8,5% erano molto pretermine (28–31 + 6 settimane) ed il 5,9% erano estremamente pretermine (<28 settimane).

Ulteriori fattori di rischio rilevati, sottostanti per l'infezione da RSV, includevano: 6 casi (0,83%) con disturbi cardiaci, 9 casi (1,2%) con deficit a livello del SNC, 16 casi (2,2%) con disturbi oncologici e 2 casi (0,3%) con fibrosi cistica.

Ben 26 casi (3,6%) riportavano dispnea ed insufficienza respiratoria e 13 casi (1,8%) bronchioliti.

Dei 16 casi con disturbi oncologici, ben 11 (68,8%) di essi si sono registrati nella popolazione tra i 6 ed i 17 anni.

I dati raccolti ci hanno permesso di definire la tendenza dell'infezione da RSV in Toscana nella popolazione pediatrica tra novembre 2014 ad aprile 2020. Il periodo epidemico di RSV inizia nel tardo autunno (novembre), presenta poi un picco in inverno (gennaio) ed ha una fine variabile all'inizio della primavera (aprile). Sono stati registrati 597/727 casi (82,1%) tra dicembre e febbraio e 690/727 casi (95%) tra dicembre e marzo.

Si può notare che i mesi nei quali si sono registrati il numero maggiore di casi sono da dicembre a marzo con un importante incremento nei mesi di gennaio e febbraio.

Lo studio ha anche mostrato un aumento del numero di casi positivi, parallelamente al progressivo aumento del numero di indagini richieste dai medici per l'analisi eziologica dell'ILI.

La distribuzione dei casi ospedalizzati registrati in base all'età ha dimostrato che 516/727 dei pazienti (71%) avevano meno di 1 anno, 406/727 (55,8%) avevano meno di 3 mesi e 135/727 (18,6%) avevano meno di 30 giorni di vita. Dei 516 pazienti di età inferiore a 1 anno, 406 (78,7%) avevano un'età compresa tra 0 e 3 mesi e 135 (26,2%) avevano meno di 1 mese.

L'età media dei casi registrati calcolata è 1 anno e 3 mesi di vita, mentre la deviazione standard si avvicina ai 3 anni d'età, precisamente 2 anni e 7 mesi.

Dei 727 bambini ospedalizzati inclusi nello studio, 61 (8,4%) hanno richiesto l'ammissione all'Unità di Terapia Intensiva Pediatrica (PICU); tutti avevano meno di 1 anno e in particolare 60/61 (98,4%) avevano meno di 3 mesi e 48/61 (78,7%) avevano meno di 1 mese di vita.

In un sottoinsieme di dati sono stati identificati cinque casi di reinfezione con nuova ospedalizzazione (0,8%). In un caso la reinfezione si è mostrata più grave e richiedeva l'ammissione in terapia intensiva. Due di questi cinque bambini avevano gravi comorbidità: leucemia in un caso e immunodeficienza primaria nell'altro.

Nella metà dei casi positivi, l'indagine di laboratorio eseguita è stata la PCR RSV, mentre per la restante metà sono state richieste la ricerca di una o tutte le malattie del pannello ILI; è stata così riscontrata la presenza di coinfezione nel 2,2% dei casi (due casi di infezione da Rhinovirus, uno di Influenza B e quattro di Influenza A H3N2). Solo in un caso (con coinfezione da Rhinovirus) la presentazione clinica era più grave e richiedeva l'ammissione in terapia intensiva.

CONCLUSIONI:

L'infezione da RSV rimane una delle più grandi sfide ancora da contrastare. Il virus respiratorio sinciziale (RSV) è associato alla maggior parte delle infezioni virali acute delle vie respiratorie con necessità di ricovero ospedaliero durante i primi mesi di vita, soprattutto nei nati pretermine. Nonostante la massiva diffusione della malattia, presente in tutto il mondo, attualmente non è stata concessa nessuna licenza per un vaccino destinato ad uso umano, ma sono presenti in corso molti studi clinici per individuare il vaccino più efficace capace di contrastare la diffusione di tale infezione.

Lo scopo di questo studio era quello di ottenere informazioni epidemiologiche per fornire suggerimenti sulla popolazione target e strategie di prevenzione prima dell'introduzione di nuovi vaccini o anticorpi monoclonali.

Abbiamo valutato retrospettivamente, per un periodo di 5 anni (novembre 2014 – aprile 2020), una popolazione di bambini italiani ricoverati in ospedale di età compresa tra gli 0 e i 17 anni con diagnosi per RSV positiva confermata da analisi di laboratorio.

E' stata valutata la necessità di ricorso alla terapia intensiva in relazione ai fattori di rischio, alla stagionalità dell'infezione, alla distribuzione in base all'età e ai casi di coinfezione e reinfezione.

Tale studio dimostra che l'infezione da RSV è più frequente nel periodo dell'anno tra dicembre e febbraio e nei bambini sotto i tre mesi di età. Questi dati sono necessari per pianificare strategie preventive, sia nel caso si identifichi come migliore strategia la pratica di un'immunizzazione passiva con anticorpi monoclonali ricombinanti, sia nel caso si verifichi la necessità di attuare una immunizzazione attiva della madre o del bambino.

Vaccinare le donne in gravidanza potrebbe essere la migliore strategia da attuare per proteggere i bambini nel primo periodo di vita, periodo in cui sono esposti ad un rischio

maggiore. La vaccinazione dovrebbe avvenire nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, in tal modo la madre ha il tempo di produrre un quantitativo di anticorpi utili a contrastare l'infezione e passare, per via transplacentare, l'adeguata quantità di anticorpi preformati al feto così da conferirgli una protezione per i primi 3 mesi di vita.

Altre ricerche affermano che l'immunizzazione passiva continui durante il periodo dell'allattamento al seno, riuscendo a proteggere il bambino da eventuali infezioni.

Gli studi, per individuare il vaccino più adatto alla popolazione target, si stanno sviluppando con difficoltà, in quanto ogni farmaco somministrato in gravidanza deve soddisfare alti livelli di sicurezza e tollerabilità.