

Le virosi respiratorie nel primo mese di vita

di Antonio Pisanti

Anche se non esistono studi di vasta portata sulle virosi respiratorie nel bambino di età inferiore a 1 mese, osservazioni ripetute in piccole coorti in vari anni hanno dimostrato che l'etiologia principale (> 50% dei casi) è data dal virus respiratorio sinciziale (VRS), specialmente nei primi 4 mesi dell'anno, in tutto il mondo; l'espressione clinica più importante, in questo caso, è la bronchiolite, mentre molto meno frequente è la polmonite e irrilevanti per frequenza e gravità sono le manifestazioni cliniche da infezioni delle alte vie aeree (URI). Tra gli altri agenti implicati nella patologia respiratoria infettiva delle basse vie aeree (Tabella 1) assumono importanza, specialmente per gravità e resistenza alla terapia,

le infezioni da Adenovirus [1] e, più raramente, da virus influenzale A [2]. Come è possibile notare dalla Tabella 2, i virus che provocano infezioni respiratorie nel primo mese di vita non sono sostanzialmente diversi, tranne qualche eccezione, da quelli che interessano le altre età in pediatria. Molto importanti per l'immunizzazione contro i virus risultano essere il particolare momento epidemiologico, l'influenza degli anticorpi materni [3] e,

TABELLA 2.

PRINCIPALI AGENTI ETIOLOGICI IMPLICATI NELLE VIROSI RESPIRATORIE DEL PRIMO MESE DI VITA

VRS
Adenovirus
V. influenzali A e B
V. parainflenzali I, II e III
Rhinovirus
Altri (Herpesvirus, CMV, rubeola, virus ECHO, Coxsackievirus, Coronavirus, Rotavirus, ecc.)

TABELLA 1.

TASSONOMIA DEI VIRUS IMPLICATI NELLE MALATTIE RESPIRATORIE IN ETÀ PEDIATRICA (0-14 ANNI)

FAMIGLIA	SOTTOFAM.	GENERI	GENOMA	BERSAGLI
Adenoviridae		Mast-adenovirus (specie umane h1-h42)	DNA	Mucose, T linfoide
Herpesviridae	Alphaherpesvirus Betaherpesvirus Gammaherpesvirus	Simplexvirus, Varicellovirus, Cytomegalovirus, Epstein-Barr	DNA	Ubiquitari. Inf. latenti e persistenti
Coronaviridae		Coronavirus	RNA	P.V.R.
Picornaviridae		Enterovirus Rhinovirus	RNA	Mucosa int. e resp.
Reaviridae		Rotavirus	RNA	Mucosa int. e resp.
Ortomyxoviridae		Influenzae virus A-B Influenzae virus C	RNA	Muc. resp., altri tessuti
Paramyxoviridae		Pneumovirus (VRS) Paramyxovirus (parainfl.) Morbillivirus (v. Morbillo)	RNA	P.V.R. B.V.R.

TABELLA 3.

STUDIO SUGLI AGENTI ETIOLOGICI DELLE INFEZIONI ACUTE VIRALI DELLE BASSE VIE RESPIRATORIE [5]

AGENTE ISOLATO	%
VRS	27,2
Parainfluenzae virus type III	7,8
Adenovirus	3,9
Influenzae virus A	3,9
Parainfluenzae virus type I	1,7
Influenzae virus B	1,4
Parainfluenzae virus type II	0,5
Altro	0,9

attualmente, anche la pratica vaccinale e la profilassi [4]. A questo proposito sono stati condotti molti studi, tra cui quello di Yun e collaboratori [5], nel quale venivano esaminati, nel periodo Novembre-Aprile 1990-1994, 804 aspirati nasali di 712 bambini affetti da infezioni acute delle basse vie respiratorie, con l'intento di isolare il germe responsabile (Tabella 3). I virus implicati nelle infezioni respiratorie del bambino di età inferiore a 1 mese hanno alcune particolarità e caratteristiche:

- breve periodo d'incubazione (di solito 3 giorni o anche meno, raramente fino ad una settimana);
- breve durata della contagiosità dopo la malattia (fanno eccezione gli Adenovirus che possono essere eliminati con le feci anche per settimane);
- immunità incompleta (possibilità di reinfezione successiva, ma in genere con gravità minore);
- predilezione per le età molto precoci (epoca post-natale - primo mese di vita, specialmente se da VRS).

Le infezioni da virus respiratori nei neonati non sono particolarmente frequenti rispetto alle età successive e ciò si verifica anche per le infezioni virali nosocomiali dei neonati ricoverati nei reparti neonatali o in Terapia Intensiva Neonatale (TIN). Le infezioni virali nei neonati a maggior rischio di contrarre malattie respiratorie gravi (nati pretermine, cardiopatici,

pazienti con Fibrosi Cistica del Pancreas, malformati, immunodepressi) non sono generalmente più frequenti, né più gravi nel primo mese di vita. Le infezioni virali nosocomiali (nido, reparti di patologia neonatale, reparti di pediatria generale, centri immaturi, TIN) possono essere contratte dal bambino attraverso varie modalità: dalla madre (vie di trasmissione: transplacentare, canale del parto, contatto diretto postnatale), dal personale sanitario (medici, infermieri, vigilatrici d'infanzia, ecc.), da un altro bambino; sono più frequenti, però, le infezioni non nosocomiali (infezioni di comunità), specialmente in determinati periodi dell'anno, quando sono in corso epidemie (VRS, Adenovirus, Influenzae virus, Parainfluenzae virus, ecc.). Per comprendere meglio l'epidemiologia, la clinica e la diagnosi delle affezioni respiratorie nel primo mese di vita ci sembra interessante riferire alcuni dati provenienti dal Reparto di Patologia Neonatale dell'A.O.R.N. Santobono-Pausilipon di Napoli, al quale affluiscono neonati da tutte le località della Regione Campania. Nell'anno 2001 sono stati effettuati in questo reparto 876 ricoveri, di cui il 19,4% per affezioni acute respiratorie virali; di questi, il 78,2% presentava un'affezione delle basse vie respiratorie (bronchiolite 83,5%, broncopolmonite 1,5%, tracheobronchiti 9,8%, pleurite 0,8%, altro 4,4%) (Figura 1).

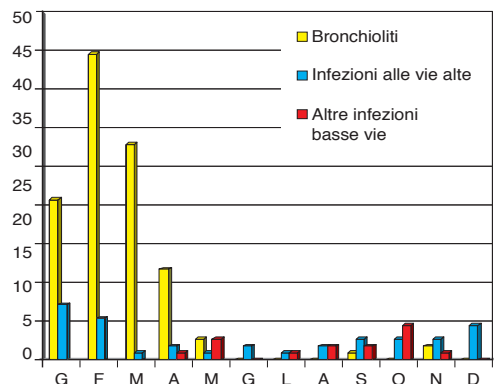


FIGURA 1. INCIDENZA DELLE VIROSI RESPIRATORIE NEI VARI MESI DEL 2001

Alla luce dei suddetti dati la patologia respiratoria virale più importante per frequenza e gravità nel primo mese di vita è la bronchiolite, e l'agente etiologico principale è il VRS; tale patologia si caratterizza per infiammazione ed edema a livello dei bronchioli terminali, che sostanzialmente inducono 3 tipi di ostruzione: intra-luminale, extra-luminale e intra- + extra-luminale. Probabilmente possiamo affermare che al primo estremo (intra-) si collocano i bambini più piccoli (primi 2 mesi di vita), al secondo estremo (extra-) i bambini più grandi (> 6 mesi), al centro quelli di età compresa tra i 2 e i 6 mesi. Nel primo mese di vita, quindi, la bronchiolite assume un aspetto ben definito, cioè di bronchiolite "pura" (caratterizzata da edema, necrosi epiteliale, desquamazione, aumentata e densa secrezione mucosa nei bronchioli) con, principalmente, ostruzione intraluminale per la mancanza anatomo-funzionale di una sufficiente ed efficace muscolatura liscia extraluminale.

I primi segni clinici della bronchiolite possono essere aspecifici: cambiamento del comportamento alimentare, apatia, svogliatezza, irritabilità, colorito pallido, rinite. In seguito le manifestazioni cliniche possono diventare più specifiche: alitamento delle pinne nasali, tachipnea (> 40 atti/min), dispnea, cianosi, ipotermia, tosse (spesso metallica, "brassy cough"), rientramenti sternali, retrazioni costali. All'esame obiettivo si rilevano: alla percussione iperfonesi diffusa o, in caso di addensamenti, ipofonesi "distrettuali"; all'auscultazione rantolini o ronchi (ma solo nelle profonde inspirazioni), fischi alla fine dell'espiazione (nel 1° mese possono anche mancare del tutto), prolungamento dell'esprium, oppure nessun rumore; alla palpazione organi ipocondriaci palpabili (per abbassamento del diaframma); alla saturimetria desaturazione arteriosa ($\text{SaO}_2 < 95\%$); all'emogasanalisi arteriosa ipossiemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) e, nei casi più gravi, ipercapnia

($\text{PaCO}_2 > 40$ mmHg). Gli esami di laboratorio spesso non sono d'aiuto, ad eccezione dell'IFA (Immunofluorescence Assay) o dell'EIA (Enzyme Immuno Assay) su aspirato nasale o tracheale per la ricerca del VRS. Radiologicamente si notano iperdianfanie diffuse o distrettuali (da iperinsufflazione), abbassamento del diaframma, atelettasie e/o aree di consolidamento. Per il trattamento della bronchiolite sono stati proposti numerosi approcci terapeutici, che sono stati oggetto di vari studi; non sempre, si è, però, giunti ad un accordo unanime sull'efficacia dei vari trattamenti via via proposti; ciò è accaduto per i broncodilatatori [6,7,8,9,10,11,12,13], per i cortisonici [13,14,15], per gli anticolinergici [23,24]; unica eccezione è rappresentata dall'uso dell'adrenalina [18,19,20,21,22], su cui tutti, finora, si sono trovati d'accordo per ciò che concerne la sua efficacia: il razionale del suo effetto positivo sarebbe dovuto non tanto alla sua azione broncodilatatrice ma soprattutto alla sua azione vasocostrittrice e antiedema sulla mucosa dei bronchioli. Oltre ai farmaci sopramenzionati altri tipi di trattamento sono stati proposti:

1. una miscela di elio al 70% e ossigeno al 30% (Heli-Ox) è efficace nel ridurre la tachipnea e la tachicardia, ma sostanzialmente non migliora l'evoluzione naturale della malattia rispetto al trattamento con la sola ossigenoterapia [25];
2. l'uso della ribavirina per via aerosolica è stato raccomandato solamente nei bambini a rischio aumentato (cardiopatici, pretermine, immunodepressi), ma lo svantaggioso rapporto costo-beneficio ne ha praticamente definitivamente sconsigliato l'utilizzo [32];
3. gli antibiotici sono assolutamente inutili, ma il loro uso è ritenuto obbligatorio nel caso si sospetti minimamente un'etiologia batterica primitiva o secondaria dopo aver controllato il radiogramma del torace e gli indici di flogosi-infettività;

4. l'ossigenoterapia, cardine del trattamento della bronchiolite, deve essere impiegata in maniera attenta e razionale in relazione, naturalmente, alle necessità dettate dal monitoraggio della saturazione arteriosa e/o della emogasanalisi; l'ossigeno deve essere umidificato e riscaldato opportunamente e le vie di somministrazione devono essere di volta in volta vagliate a seconda delle esigenze: nasocannula, maschera facciale (non sempre ben tollerata), cappe di vario volume (richiedono alti flussi, e possono portare ad accumulo di CO₂); una saggia gestione fin dall'inizio, consente di usare solo la cappa, che permette anche di alimentare senza eccessive difficoltà il bambino;
5. il surfattante va riservato alle forme più severe e precoci, quindi solo nei casi di alveolite che si accompagna alla formazione di membrane ialine e ad un importante riduzione del surfattante [31].

Solitamente solo l'1-3% dei bambini ospedalizzati necessita di terapia intensiva (insufficienza respiratoria acuta tale da richiedere ventilazione meccanica).

La bronchiolite è una patologia ad andamento monofasico; pertanto, la dimissione può essere avviata in caso di iniziato miglioramento clinico (SaO₂ > 94% in aria ambiente, capacità di assunzione orale di liquidi, assenza di apnee nelle precedenti 48 ore).

Un aspetto importante nella gestione del bambino con bronchiolite è il controllo della capacità di alimentarsi. A tal proposito in uno studio caso-controllo sulla capacità di suzione e di deglutizione in bambini affetti da bronchiolite [27], è stato evidenziato che i bambini malati dedicano significativamente meno tempo alla suzione rispetto ai controlli sani e che la media del volume succhiato è inferiore; inoltre, è stato dimostrato che, sebbene la frequenza delle deglutizioni sia molto più alta nei bambini affetti, il volume di latte consumato per ciascuna deglutizione è circa la metà di quello consumato dal gruppo controllo; è stato sottolineato che

la coordinazione della respirazione con la deglutizione è meno efficace nei bambini affetti rispetto ai controlli. Infine i bambini con bronchiolite severa a causa della polipnea e della suddetta difficoltà di alimentazione presentano un rischio elevato di disidratazione e di squilibrio elettrolitico, che vanno opportunamente corretti. Ultime novità emerse da recentissimi studi in tema di bronchiolite e di infezione da VRS riguardano il positivo effetto del trattamento con antileucotrieni (Montelukast) nel prevenire la sintomatologia asmatiche, poiché sembra che, dopo un'infezione da VRS, vi sia un'abnorme produzione di leucotrieni che sarebbero responsabili di un aumento della reattività bronchiale [29,30].

BIBLIOGRAFIA

- [1] Rieger-Fakeldey E, Aumeier S et al. *Infection* 2000 Jul.-Aug.; 28(4):237-9
- [2] Reina J, Ballesteros F, Mesquida X, Galmes M et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001 Dec.; 19(10):499-500
- [3] Crowe JE jr. - *Clin. Infect. Dis*. 2001 Nov.; 15; 33(10):1720-7
- [4] Bont L, van Vught Aj - *Prophylaxis against respiratory SVR in premature infant-Lancet* 199 Sep 18; 354:1003-4
- [5] Yun BY, Kim Mr et al. *Viral etiology and epidemiology of acute lower respiratory tract infections in children - Pediatric Infect. Dis. J.* - 1995
- [6] Wang EE, Milner R, Allen U, Maj H. *Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. Arch. Dis. Child* 1992 Mar.; 67(3):289-293
- [7] Ho L, Collis, Landau, LI, Le Souef PN. *Effect of Salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. Arch. Dis. Child* 1991 Sep.; 66(9):1061-4
- [8] Cengizlier R, Saraclar Y, Adalioglu G, Tuncer A. *Effect of oral and inhaled salbutamol in infants with bronchiolitis. Acta Paediatrica Jpn*. 1997 Feb; 39(1):61-3
- [9] Sly PD, Lanteri CJ, Raven JM. *Do wheezy infants recovering from bronchiolitis respond to inhaled salbutamol? Pediatric Pulmonology* 1991; 10(1):36-9

- [10] Schuh S, Canny G, Reiman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M, Levison H. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J. Pediatric*. 1990 Oct.; 117(4):633-7
- [11] Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IVV, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J. Pediatric*. 1991 May.; 118(5):807-11
- [12] Gadomski AM, Aref GH, el Din OB, el Sawy IH, Khallaf N, Black RE. Oral versus nebulized albuterol in the management of bronchiolitis in Egypt. *J. Pediatric*. 1994 Jan.; 124(19):131-8
- [13] Labbe A. Treatment of acute bronchiolitis in infant. Role of bronchodilator and steroid. *Arch. Pediatr*. 1996 Apr.; 3(4):383-9
- [14] Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol-treated in patients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J. Pediatric*. 1997 Feb.; 130(2); 191-6
- [15] Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, Segal E, Kiderman A, Branski D, Kerem E. Efficacy of steroids in acute bronchiolitis: short term and long-term follow-up. *Pediatric Pulmunology* 1998 Sep.; 26(3); 162-6
- [16] Van Woensel JB, Wolfs TF, van Aalderen WM, Brand PL, Kimpem JL. Randomized double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax* 1997 Jul.; 52:7, 634-7
- [17] Schuh S, Coates AI, Binnie R, Allin T, Goia C, Corey M. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J. Pediatr*. 2002 Jan.; 140(1):27-32
- [18] Sanchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J. Pediatr*. 1993 Jan.; 122(1):145-51
- [19] Rajonen T, Korppi M, Pitkakangas S, Tenhola S, Remes K. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch. Pediatr. Ad. Med*. 1995 Jun.; 149(6); 686-92
- [20] 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 Jun.; 126(6):1004-7
- [21] Andrw H, Numa, Gary D, Williams, and Carolyn J. Dakin. The effect of Nebulized Epinephrine on Respiratory Mechanics and Gas Exchange in Bronchiolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. Volume 164, Number 1, July 2001, 86-91
- [22] Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Arch. Dis. Child* 2002 Apr.; 86(4):276-9
- [23] Milner A. Role of anticholinergic agents in acute bronchiolitis in infants. *Arch. Pediatr*. 1995; 2 Suppl 2:159S-162S
- [24] Everard ML, Bara A, Kuria M, Elliot TM, Ducharme F. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst. Rev*. 2002; (1) CDOO1279
- [25] Martinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2002 Jan; 109(1):68-73
- [26] Patel NR, Hammer J, Nichani S, Numa A, Newth CJ. Effect of inhaled nitric oxide on respiratory mechanics in ventilated infants with RSV bronchiolitis. *Intensive Care Med* 1999 Jan; 25(1):81-7
- [27] Pinnington LL, Smith CM, Ellis RE, Morton RE. Feeding efficiency and respiratory integration in infant with acute viral bronchiolitis. *J. Pediatric*. 2000 Oct; 137(4):523-6
- [28] Sarrel EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Cohen HA, Mandelberg A. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest* 2002 Dec; 122(6):2015-20
- [29] Szeffler SJ, Simoes EA. Montelukast for respiratory syncytial virus bronchiolitis: significant effect or provocative findings? *Am J Resp Crit Care Med*. 2003 Feb 1; 167(3):290-1
- [30] Bisgaard H; Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 1; 167(3):379-83
- [31] Skelton R, Holland P, Darowski M, Chetcuti PA, Morgan LW, Harwood JL. Abnormal surfactant composition and activity in severe bronchiolitis *Acta Pediatr* 1999 Sep. 88(9):942-6
- [32] Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, Farrel CA, Lacroix J. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. A randomized, placebo-controlled trial *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Sep; 160(3):829-34