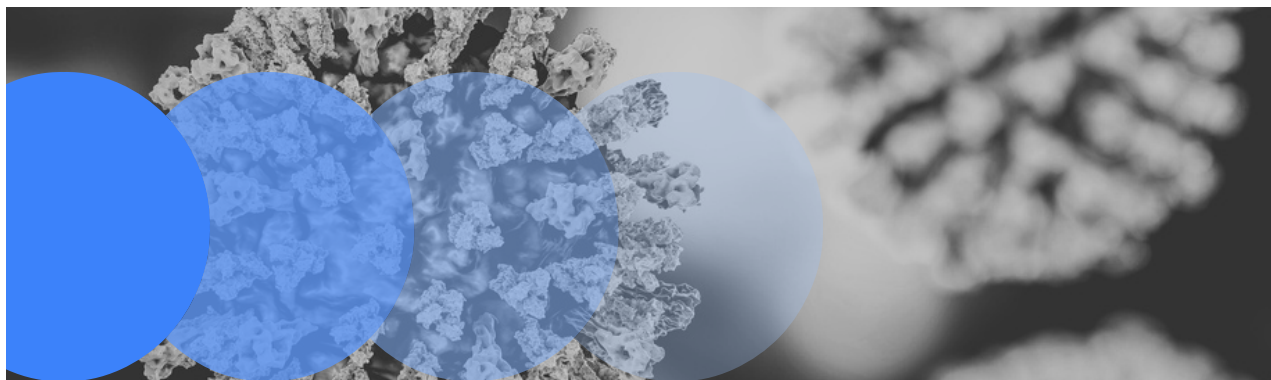


Infezioni respiratorie virali



Questa relazione sui virus respiratori e i loro effetti è stata redatta dal Dr. med. Gerhard Eich, medico consulente di LabPoint SA (FMH Infectiology e FAMH Microbiology).

I virus respiratori sono gli agenti patogeni più comuni che causano infezioni respiratorie. Sebbene le infezioni siano di solito non complicate e autolimitate, comportano una notevole compromissione temporanea della salute e possono essere accompagnate da complicazioni, come un'esacerbazione dell'asma o della BPCO o una superinfezione batterica. Ciò è particolarmente vero per i bambini piccoli, gli anziani e le persone con malattie di base o immunosoppressione. La diagnosi dell'agente patogeno è consigliabile solo nelle persone a rischio. Tuttavia, la terapia antivirale e la profilassi mediante vaccinazione sono disponibili solo contro i virus dell'influenza e della SARS-CoV-2.

Viruses are the most common cause of respiratory infections. Although the infection mostly proceeds uncomplicated and self-limited, they do lead to significant temporary health impairment and can be accompanied by complications such as asthma or COPD exacerbations or by bacterial superinfection. This is particularly the case in young children, the elderly and in people with underlying diseases or immunosuppression. Diagnosis of the viral etiology is only sensible for persons at risk. However, an antiviral therapy and a prophylaxis by means of vaccination are solely available against influenza viruses and SARS-CoV-2.

Key words: infezione del tratto respiratorio, trasmissione di goccioline, misure di protezione respiratoria, test rapido dell'antigene, profilassi.

I virus causano oltre l'80% delle infezioni respiratorie e possono colpire sia le vie respiratorie superiori che quelle inferiori. Le infezioni si verificano generalmente in persone di tutte le fasce d'età. Nei bambini e negli adulti immunocompetenti, le infezioni respiratorie virali sono solitamente lievi e limitate alle vie respiratorie superiori. Un decorso grave della malattia è più comune nei bambini piccoli, negli anziani, nelle persone con malattie concomitanti e nei soggetti immunocompromessi. I sintomi variano a seconda dell'età, di eventuali malattie concomitanti, dello stato di vaccinazione e del ceppo virale attualmente in circolazione. I sintomi possono includere naso chiuso o che cola, mal di gola, tosse, starnuti o mal di testa. La malattia dura solitamente da 5 a 10 giorni, ma possono essere necessarie 2-3 settimane o più per una completa guarigione. Poiché i diversi virus si moltiplicano in aree anatomiche diverse del tratto respiratorio, possono scatenare sindromi diverse: rinite, faringite, laringite, laringotracheobronchite (croup), bronchiolite o pneumonie e persino insufficienza respiratoria (1-4). Tuttavia, le differenze sono molto sottili, per cui non è possibile fare diagnosi di patogeno sulla base del quadro clinico. Se il rilascio di citochine provoca sintomi generali come febbre, brividi, dolori agli arti, debolezza o perdita di appetito, si parla di malattia simil-influenzale. I virus respiratori sono anche importanti fattori scatenanti delle esacerbazioni dell'asma e della BPCO e possono portare scompensi e insufficienza cardiaca (5-7). Un'ulteriore complicazione è rappresentata dalle infezioni batteriche secondarie dei polmoni, dei seni paranasali o dell'orecchio medio. Le infezioni da virus respiratori sono generalmente stagionali. Nell'emisfero settentrionale, le infezioni si verificano più frequentemente da novembre ad aprile, con il periodo di massima prevalenza che varia leggermente da virus a virus (8, 9). Le infezioni lasciano un'immunità transitoria e solo parzialmente protettiva. Le reinfezioni sono quindi frequenti.

Tutti i principali virus respiratori sono virus a RNA (Tabella 1).

Il **virus respiratorio sinciziale (RSV)** infetta quasi tutti i bambini fino all'età di 2-3 anni ed è la causa più importante di bronchiolite e polmonite in questa fascia di età (10-12). L'RSV può causare polmonite anche in soggetti immunodepressi.

I **virus dell'influenza** umana sono suddivisi in 3 generi (13):

I **virus dell'influenza A (INA)** possono infettare diversi animali ed esseri umani. Sono classificati in base ai sottotipi delle proteine di superficie emoagglutina (HA) e neuraminidasi (NA). Nelle INA umane esistono 3 sottotipi di HA (H1, H2, H3) e 2 sottotipi di NA (N1, N2). Le INA sono soggette a frequenti mutazioni genetiche (*deriva antigenica / antigenic drift*), che portano a focolai epidemici annuali. Queste si verificano solitamente tra dicembre e febbraio e causano una notevole morbilità e mortalità nella comunità.

Cambiamenti genetici importanti (*spostamento antigenic / antigenic shift*) possono portare a grandi pandemie globali. I virus dell'influenza infettano principalmente gli esseri umani e sono geneticamente meno diversificati. La deriva antigenica è meno pronunciata e non c'è spostamento antigenico (e quindi non ci sono pandemie).

I **virus dell'influenza C** sono meno comuni e di solito sono associati ai sintomi di un comune raffreddore.

I 4 sierotipi di **parainfluenza** (PIV 1-4) e il **metapneumovirus** sono gli agenti causali della bronchiolite e della polmonite nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni (in particolare il PIV3 nei neonati) (1,14).

Il PIV 1 è l'agente causale del croup (laringotracheobronchite).

I **rinovirus** e i **coronavirus** sono i principali agenti patogeni che causano il raffreddore comune. Le infezioni da rinovirus possono provocare asma e BPCO fino a scompenso ed insufficienza cardiaca. Negli ultimi anni 3 tipologie diverse di coronavirus hanno causato delle gravi polmoniti. Il **virus corona della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-1)** è stato la causa dell'epidemia di SARS nel 2003. Il virus ha il suo serbatoio negli animali e ha causato l'ammalarsi di oltre 8000 persone con circa 800 decessi. Dal 2004 non si sono più verificati casi di SARS-CoV-1. Il **coronavirus della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV)** è presente quasi esclusivamente nella penisola arabica. I cammelli sono probabilmente il serbatoio del virus. Nel dicembre 2019, il SARS-CoV-2, che ha innescato la pandemia Covid-19 dal 2020 al 2023, è emerso dagli animali e di nuovo nel sud-est della Cina.

Trasmissione

I virus respiratori si trasmettono facilmente da persona a persona principalmente tramite goccioline/aerosol (15). Le goccioline hanno un diametro di $>5\ \mu\text{m}$ ed hanno un raggio d'azione fino a 2 metri di distanza. A seguito della recente pandemia di Covid, questo concetto è stato messo in discussione. (16-17). Tutte le attività respiratorie (respirare, parlare, tossire, starnutire, cantare, ecc.) producono goccioline grandi e piccole che possono trasportare tutti i virus. La densità delle particelle è massima vicino alla fonte e gli aerosol si accumulano in una stanza se la ventilazione è inadeguata. Il tempo di incubazione dopo l'esposizione è di 1-4 giorni. L'escrezione del virus da parte delle persone infette inizia da 24 a 48 ore prima della comparsa dei sintomi respiratori. L'inoculazione del virus avviene attraverso le vie respiratorie superiori, principalmente nel naso o negli occhi, moltiplicandosi poi nell'epitelio delle grandi e/o piccole vie respiratorie, senza causare ancora un'infezione sistemica.

A seconda del virus, si potrà assistere ad un'inflammatione con l'aumento di secrezione al livello della mucosa e con un'infiltrazione dei leucociti in quest'ultima. L'epitelio ciliare delle vie aeree può essere distrutto, il che interrompe il meccanismo di pulizia epiteliale e la funzione dei fagociti. Ciò aumenta la suscettibilità alle superinfezioni batteriche. Solo quando le citochine vengono rilasciate dai linfociti attivati compaiono i segni sistemici della malattia (18).

Diagnostica

Le infezioni sono di solito auto-limitate e la diagnosi di un patogeno specifico non è quindi di solito necessaria. Tuttavia, ciò può essere auspicabile per motivi epidemiologici. Nei pazienti con un decorso grave della malattia e in quelli ad alto rischio di complicanze, è addirittura necessaria per poter valutare la possibilità di una terapia antivirale. In questi casi, i campioni devono essere prelevati il prima possibile dopo la comparsa dei sintomi, poiché la quantità di virus nelle secrezioni diminuisce rapidamente nel tempo. In generale, i bambini hanno una carica virale più elevata ed espellono il virus più a lungo degli adulti. La durata dell'escrezione del virus è prolungata nell'immunodeficienza. Gli aspirati nasofaringei sono particolarmente utili nei bambini piccoli che producono abbondanti secrezioni mucose (19-21). Per i bambini più grandi e per gli adulti che producono meno secrezioni, sono più adatti i tamponi nasofaringei o nasali. La raccolta combinata di un tampone dal rinofaringe e dalla faringe spesso consente di ottenere una resa maggiore. I campioni devono essere prelevati da una persona esperta e qualificata che indossi una maschera facciale e una protezione per gli occhi.

TAB. 1 Criteri di inclusione			
	Età interessata	Stagionalità	Sindrome
RSV	6 mesi – 3 anni - Anziani - Immunocompromesso	Autunno - Inverno	Bronchiolite, polmonite
Virus dell'influenza - Inf A: attualmente H1N1, H3N2 - Inf B	Tutti i gruppi di età	Inverno, soprattutto dicembre- febbraio.	Influenza
Virus parainfluenzale 1-4 - PIV 1 & 2 - PIV 3 - PIV 4	6 mesi - 12 anni - Bambini <1 anno - fino a 10 anni	- Autunno - Primavera / inizioestate - Anno intero	- Croup - Bronchiolite, polmonite - Bronchite
Metapneumovirus	6 mesi – 2 anni - Anziani	Inverno / Primavera	Bronchiolite, polmonite
Rinovirus	Tutti i gruppi di età	Anno intero	- Freddo banale - Esacerbazione dell'asma e della BPCO - Scompenso dell'insufficienza cardiaca
Coronavirus HCoV NL63, OC43, 229E	Tutti i gruppi di età	Inverno / Primavera	- Freddo banale - Esacerbazione dell'asma
• SARS-CoV-2	Agente patogeno della pandemia Covid-19 2020-23		
• MERS-CoV	Si verifica quasi esclusivamente nella penisola arabica; polmonite		
• SARS-CoV-1	Epidemia di SARS 2003; attualmente non si conosce la circolazione del virus.		

Attualmente sono in primo piano due metodi di analisi per il rilevamento dei virus respiratori: i test immunologici in fase solida e i metodi di amplificazione degli acidi nucleici, in particolare la reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa (RT-PCR).

Immunodosaggi in fase solida

I cosiddetti test rapidi dell'antigene si basano sulla tecnica dell'immunocromatografia. Il loro vantaggio è la facilità d'uso e il fatto che il risultato è disponibile immediatamente. È importante notare che i test sono stati adattati ad un campione di materiale definito con precisione (tampone nasale o nasofaringeo o aspirato nasofaringeo) e devono essere utilizzati di conseguenza. I test rapidi dell'antigene sono disponibili solo per alcuni patogeni virali: Influenza A e B, RSV, SARS-CoV-2. Uno dei principali svantaggi dei test rapidi è la loro sensibilità limitata, che si aggira intorno al 70% (22-24). A bassa prevalenza virale, aumenta anche la percentuale di risultati falsi positivi. I test rapidi dovrebbero quindi essere utilizzati solo in fase epidemica.

Reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (RT-PCR)

I metodi biologici molecolari di reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (RT-PCR) si sono dimostrati molto sensibili e specifici per la rilevazione e l'identificazione dei virus respiratori negli ultimi anni e sono considerati il metodo di riferimento. La RT-PCR in tempo reale è oggi il metodo più comunemente utilizzato e può essere impiegato per la rilevazione di un ampio spettro di patogeni (25-26). È anche possibile sviluppare test per nuovi agenti patogeni in un periodo di tempo molto breve. Questo metodo è stato utilizzato nella pandemia di Covid-19. Il metodo consente anche di determinare la quantità di virus rilevati. Tuttavia, la RT-PCR è disponibile solo in laboratori specializzati e il risultato non è quindi immediatamente disponibile.

Trattamento e vaccinazione

Il trattamento delle infezioni respiratorie virali è principalmente sintomatico: sollievo dai sintomi, sostituzione dei liquidi e ossigeno. La terapia antivirale è disponibile solo contro **l'influenza A e B** e la **SARS-CoV-2** ed è utilizzata principalmente per le persone a rischio di decorso grave.

Nel caso della SARS-CoV-2, quasi solo le persone immunocompromesse soffrono di complicazioni dopo vaccinazioni e infezioni. Le vaccinazioni sono disponibili solo per la prevenzione contro i virus citati. La vaccinazione antinfluenzale annuale è raccomandata a tutte le persone a rischio secondo le linee guida dell'UFSP.

DL'UFSP/EKIF ha inoltre recentemente pubblicato le raccomandazioni per la vaccinazione Covid per l'autunno 2023: una vaccinazione di richiamo è raccomandata per le persone particolarmente vulnerabili (BGP) e per quelle di età superiore ai 65 anni (se l'ultima vaccinazione o infezione risale a più di 6 mesi fa), ma non per il resto della popolazione. Durante la pandemia Covid-19, alle persone immunocompromesse, in particolare a quelle con una deplezione delle cellule B, è stata offerta un'immunizzazione passiva con anticorpi. A causa della rapida comparsa di nuove varianti virali, i preparati anticorpali attualmente disponibili neutralizzano solo i virus attualmente in circolazione in modo molto inaffidabile e non possono quindi essere raccomandati. Il *palivizumab* può essere offerto come profilassi per la polmonite da RSV grave ai neonati con un rischio rilevante (neonati prematuri prima delle 35 settimane di gravidanza, bambini con displasia broncopulmonare e quelli con un difetto cardiaco congenito emodinamicamente significativo). Il 6 giugno 2023, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha approvato un vaccino contro l'RSV per gli adulti a partire dai 60 anni: Seguirà presto un vaccino per i neonati. Tuttavia, Swissmedic non ha ancora concesso l'autorizzazione. Un'ulteriore discussione sul trattamento e la vaccinazione in relazione all'influenza e alla Covid-19 non può essere inclusa in questa breve panoramica.

Take-Home Messages

- Le infezioni virali del tratto respiratorio sono solitamente autolimitanti.
- Nei pazienti molto giovani e anziani, un'infezione può scatenare l'asma o portare a un'esacerbazione della malattia cardiopolmonare.
- Le persone immunocompromesse eliminano il virus con maggiore difficoltà e possono diventare diffusori del virus per lungo tempo.
- Un test diagnostico per la rilevazione dei virus è utile solo per le persone a rischio, in particolare per quanto riguarda l'influenza e la SARS-CoV-2. Nei bambini piccoli, invece, soprattutto per quanto riguarda l'RSV.

Autore

Questo rapporto è stato redatto dal Dr. med. Gerhard Eich, medico consulente di LabPoint SA, e ci è stato gentilmente messo a disposizione.



Dr. med. Gerhard Eich
 Medico consulente LabPoint SA

FMH Infettivologia
 FAMH Microbiologia



Conflitti di interessi: l'autore non ha dichiarato alcun conflitto di interessi in relazione a questo articolo.

© Copyright di Aeerzteverlag medinfo AG

Letteratura

1. Papenburg J, Boivin G. The distinguishing features of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol* . 2010;20(4):245–260.
2. Call SAVollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? *JAMA* 2005;293(8):987–997.
3. Heinonen S, Peltola V, Silvennoinen H, Vahlberg T, Heikkinen T. Signs and symptoms predicting influenza in children: a matched case-control analysis of prospectively collected clinical data. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(7):1569–1574.
4. Shorr AF, Fisher K, Micek ST, Kollef MH. The burden of viruses in pneumonia associated with acute respiratory failure. *Chest* 2018;154(1): 84-90.
5. Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010;376(9743):826–834.
6. Matsumoto K, Inoue H. Viral infections in asthma and COPD. *Respir Investig* 2014;52(2):92–100.
7. Zwaans WA, Mallia P, van Winden ME, Rohde GG. 2014. The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease-a systematic review. *J Clin Virol* 2014;61(2):181–188.
8. Monto AS. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr Infect Dis* 2004;23(1Suppl):S58–S64.
9. Monto AS. 2002. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112(Suppl 6A):4S–12S.
10. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344(25):1917–28.
11. Pickles R, De Vincenzo JP. Respiratory syncytial virus (RSV) and its propensity for causing bronchiolitis. *J Pathol* 2015;235(2):266–276.
12. Murata Y, Falsey AR. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Antiviral Ther* 2007;12(4):659–670
13. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003;362(9397):1733–1745.
14. Schildgen V, van den Hoogen B, Fouchier R, Tripp RA, Alvarez R, Manoha C, Williams J, Schildgen O. 2011. Human metapneumovirus: lessons learned over the first decade. *Clin Microbiol Rev* 24(4):734–754.
15. Hall CB. 2007. The spread of influenza and other respiratory viruses: complexities and conjectures. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):353–359.
16. Pan M, Lednicky JA and Wu CY. Collection, particle sizing and detection of airborne viruses. *J. Appl. Microbiology* 2019;127(6): 1596-1611
17. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, Jimenez JL, Lakdawala SS, Tufekci Z, Marr LC. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science* 2001;373(6558): 981
18. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev* 2012;76(1):16– 32.
19. Macfarlane P, Denham J, Assous J, Hughes C. RSV testing in bronchiolitis: which nasal sampling method is best? *Arch Dis Child* 2005;90(6):634–635.
20. Lambert SB, Whitley DM, O'Neill NT, Andrews EC, Canavan FM, Bletchly C, Siebert DJ, Sloots TP, Nissen MD. Comparing nosethroat swabs and nasopharyngeal aspirates collected from children with symptoms for respiratory virus identification using real-time polymerase chain reaction. *Pediatrics* 2008;122:e615–e620.
21. de la Tabla VO, Masiá M, Antequera P, Martin C, Gazquez G, Buñuel F, Gutiérrez F. 2010. Comparison of combined nose-throat swabs with nasopharyngeal aspirates for detection of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus by real-time reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol* 2010;48(10):3492–3495.
22. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. 2015. Diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests for respiratory syncytial virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2015;53(12):3738–3749.
23. Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Staat MA, Iwane MK, Schaffner W, Griffin MR. 2007. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children. *Pediatrics* 119:e6–e11.
24. Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156(7):500–511
25. Mackay IM, Arden KE, Nitsche A. Real-time PCR in virology. *Nucleic Acids Res* 2002;30(6):1292–1305.
26. Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM, Buckwalter SP, Jones MF, Vetter EA, Yao JD, Wengenack NL, Rosenblatt JE, Cockerill FR III, Smith TF. Real-time PCR in clinical microbiology: applications for routine laboratory testing. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(1):165–256.