

Perché l'adenovirus si chiama così?

Perché una sua caratteristica è quella di localizzarsi nel tessuto linfatico. In realtà, la localizzazione degli adenovirus è primariamente mucosa (mucosa respiratoria e più raramente digestiva) e secondariamente linfatica. Mentre la loro interazione con le cellule epiteliali della mucosa è sostanzialmente citotossica e citolitica, quella con le cellule linfatiche è piuttosto di tipo simbiotico, e ne deriva una infezione latente con flogosi cronica discreta¹.

Ma si tratta di un virus, oppure di una famiglia comprendente virus diversi?

Gli *Adenoviridae* sono una larga famiglia di DNA-virus, a forma icosaedrica, senza envelope. Hanno una morfologia geometrica, caratterizzata da un guscio icosaedrico a 12 vertici, composto da 20 triangoli equilateri.

Ci sono adenovirus animali e umani. Questi ultimi appartengono al genere *Mastadenovirus*. A loro volta, i *Mastadenovirus* sono classificabili in sierotipi, una cinquantina circa, e in ciascun sierotipo si possono differenziare ceppi a diversa patogenicità, responsabili di differenti gettate epidemiche¹⁻⁴.

Gli adenovirus sono agenti infettivi molto diffusi?

Il 100% circa degli adulti ha anticorpi contro i tipi di adenovirus più comuni (1,2,3,5), e questo mostra che il contrarre più di una infezione da adenovirus in età pediatrica è, più che normale, obbligatorio. Tuttavia anche gli adulti si ammalano, anche seriamente. Particolarmente severe sono le infezioni da adenovirus nei soggetti con immunodepressione^{3,4}.

Come mai, a differenza di quanto accade per i comuni virus respiratori, gli adenovirus determinano una risposta biologica importante in termini di produzione di CRP e di aumento della VES?

È vero che questa capacità di muovere in maniera cospicua i reattanti della fase acuta è una caratteristica molto specifica degli adenovirus.

Probabilmente non possiamo affermarlo con sicurezza per tutte le localizzazioni e le manifestazioni cliniche del virus: questo aspetto non ci risulta essere stato studiato in maniera così sistematica. Ma certamente è così sia per le tonsilliti che le broncopolmoniti. È ragionevole pensa-

L'INFEZIONE DA ADENOVIRUS

FRANCO PANIZON

Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

re che questa risposta flogistica aspecifica sia legata a particolari capacità reattogene del virus e specialmente alla loro interazione con il sistema immunitario linfatico.

A differenza degli altri virus respiratori, gli adenovirus tendono a dare quadri clinici dotati di una loro specifica caratterizzazione. È vero?

Sì, uno di questi è rappresentato dalla adeno-faringo-congiuntivite epidemica (febbre, rino-faringite, congiuntivite, adenopatia dei linfonodi pre-auricolari e cervicali), dovuta ai sierotipi 3 e 7, spesso rapidamente diffusiva nei campi di vacanza.

Anche la tonsillite da adenovirus è clinicamente molto caratterizzata, o quanto meno non ha una presentazione banale. Il laboratorio di queste forme è contrassegnato da una accesa risposta dei reattanti della fase acuta (neutrofilia, VES, CRP). La malattia colpisce prevalentemente il bambino di 3-5 anni, è altamente febbrile e tende a durare fino a 5-7 giorni. Le tonsille sono spesso parzialmente coperte da essudato trasparente, grigio, a volte in piccole placche; la tonsillite è accompagnata da tumefazione laterocervicale dolorabile⁶.

In genere, le infezioni respiratorie alte da adenovirus sono dovute ai sierotipi più comuni (1,2,3,5,6). Alcuni di questi sierotipi (1,2,5) tendono a rimanere a lungo indovati nei linfociti della mucosa e dei linfonodi e, a volte, a dare quadri di iperplasia o di patologia ricorrente (vedi oltre). Questo può essere correlato alla capacità che alcuni ceppi posseggono di codificare per la proteina cellulare Bc12 (che inibisce l'apoptosi dei linfociti), o per altre proteine che contrastano l'azione di p53, cioè l'apoptosi delle cellule infettate da virus^{3,4}.

L'infezione respiratoria alta da adenovirus si caratterizza dunque per una maggiore evidenza clinica rispetto a quella dei più comuni virus respiratori.

È così anche per le infezioni respiratorie basse?

Sì. I sierotipi 4 e 7 producono epidemie di bronchiolite e polmonite, tra le reclute e non solo. Una variante genomica del sierotipo 7 ha prodotto due anni fa un'epidemia ospedaliera in Cile, con alta contagiosità (55% di infezione secondaria, nei contatti) e con eccezionale gravità (mortalità 12%, necessità di ventilazione meccanica 24%, necessità di supplementazione di ossigeno 54%)^{5,7}. Epidemie simili, con simile tasso di mortalità, sono state riportate in Corea⁸. Il quadro anatomo-istologico di queste forme è abbastanza caratteristico: necrosi delle cellule epiteliali, accumuli densi di linfociti, necrosi focale e diversi tipi di corpi inclusi. Siamo in un ambito epidemiologico, lesionale, di gravità clinica, che non è lontano da quello della SARS.

Possiamo dunque dire che l'infezione da adenovirus è contrassegnata usualmente da una risposta flogistica di intensità peculiare. Questa iper-risposta della VES e della CRP, e questa gravità della flogosi polmonare possono avere qualcosa che li accomuna? È possibile che anche la gravità dell'interessamento bronchiolo-alveolare sia legata, come è stato successivamente dimostrato essere vero nella SARS, a un meccanismo iperimmune secondario?

Può essere.

Il quadro descritto per la tonsillite da adenovirus è del tutto simile, a parte le afte, peraltro facoltative, a quello che si ritrova nella sindrome della tonsillite ricorrente o ciclica, non streptococcica, denominata PFAPA (Periodic Fever, Adenitis, Pharyngitis, Aftae). L'infezione da adenovirus ha qualcosa a che fare con la PFAPA?

Entrambe le condizioni esprimono una iperreattività immunologica o tissutale a una causa che nella tonsillite da adenovirus è definita, definizione che manca nella sindrome PFAPA. Tuttavia, sulle pagine

elettroniche di *Medico e Bambino* è stata riportata la presenza dell'adenovirus in 6 su 7 pazienti con tonsillite ricorrente non streptococcica, e successivamente in 8 pazienti su 14, individuando una probabile stretta relazione tra i due tipi di malattia. Peraltro, nella letteratura meno recente, la sindrome delle tonsilliti ricorrenti non streptococciche era vista come l'espressione di un'anomala risposta flogistica a una infezione virale cronica, come quella da EBV (nel bambino più grandicello) o da adenovirus (nel bambino più piccolo), e questa interpretazione è stata ripresa sulle pagine di *Medico e Bambino* e allargata alla PFAPA.

Nella PFAPA la somministrazione di una singola dose di corticosteroidi interrompe la febbre e il decorso della tonsillite. La pratica potrebbe essere trasferita alla tonsillite da adenovirus?

Nell'esperienza personale, non recente, raccolta nella Clinica Pediatrica di Trieste, prima che venisse così diffusamente conosciuta la PFAPA, questa singolare risposta (che somiglia un poco a quella che si può ottenere nella mononucleosi) si verifica effettivamente anche nella tonsillite da adenovirus. Questo può avere a che fare con il particolare tipo della risposta linfocitaria.

Non ci sono tuttavia su questo argomento né una letteratura sufficiente né una sperimentazione controllata prospettica.

E nelle gravi infezioni respiratorie basse?

Qui la risposta deve essere ancora più prudente e mantenere un carattere molto generale. In linea di principio la terapia corticosteroidica deve essere considerata inefficace nella bronchiolite, e non si può fare nessuna diversa illazione riguardante specificamente la (sostanzialmente rarissima e peculiare) eziologia adenovirale.

Non c'è infatti nessuna sufficiente evidenza di qualsivoglia effetto terapeutico significativo nella bronchiolite né per gli steroidi né per i broncodilatatori né per l'adrenalina. Solo di recente è stata riportata l'efficacia dei corticosteroidi ad alta dose nella bronchiolite, ma non ci sono sinora conferme di questi risultati^{14,15}. Gli steroidi sembrano utili nella SARS dell'adulto¹⁶, e nella sindrome da distress respiratorio dell'adulto, due condizioni in cui una componente iperimmune e probabile-

mente autoimmune sono in causa.

Una risposta equilibrata a questa domanda sembra dunque essere che gli steroidi, fino a prova contraria, non devono essere tenuti in considerazione nelle infezioni respiratorie basse da adenovirus, non più che nelle stesse infezioni sostenute da altri agenti infettivi.

Tuttavia, nei pazienti molto gravi che necessitano, oltre che di ossigenoterapia, anche di respirazione assistita (e abbiamo visto che l'adenovirus è tra le rare cause di morte da infezione respiratoria), un trattamento steroideo dovrebbe probabilmente essere tentato.

Gli adenovirus producono anche patologia extrarrespiratoria?

Sì. Anche questa patologia è abbastanza tipo-specifica ed è associata alle peculiari caratteristiche patogeniche dei diversi sierotipi in causa (tossine?). Va sottolineato che diverse epidemie di adenovirus sono state caratterizzate da manifestazioni abbastanza particolari (miocarditi, sindromi Reye-simili), verosimilmente legate a particolari qualità patogeniche del ceppo in causa.

I tipi 40 e 41 producono enterite e diarrea (adenovirus E)¹⁷. In molti casi di invaginazione intestinale un adenovirus è stato isolato dai linfonodi mesenterici o dalla mucosa intestinale.

I tipi 2, 11, 21 producono una caratteristica cistite emorragica.

I tipi 8, 19, 37 producono epidemie di cheratocongiuntivite.

I tipi 11 e 21 sono responsabili di miocarditi¹⁸ (il ruolo dell'adenovirus in questa rara manifestazione infettiva acuta sembra superiore a quello tradizionalmente riconosciuto al virus Coxsackie).

Il tipo 7 ha dato luogo a sindromi Reye-simili¹⁹.

In sostanza, una diagnosi di forte presunzione può dunque essere fatta, soprattutto in corso di epidemia, in funzione dell'associazione di un determinato caratteristico quadro clinico con una vivace risposta dei reattanti della fase acuta (VES, CRP)?

In linea di massima, e con ragionevole prudenza, sì. Tuttavia, poiché oggi vi è la disponibilità di una diagnosi immediata e diretta, almeno in ambiente ospedaliero una diagnosi eziologica può esser fatta con criteri più specifici e sensibili, cioè con l'isolamento diretto del virus.

Comunque, una diagnosi di tonsillite adenovirale può esser posta con alta probabilità di fronte a una tonsillite non mononucleosica, negativa al test rapido per SBA. Una tonsillite che non sfebbrava prontamente (24 ore) in terapia con un beta-lattamico e che è accompagnata da leucocitosi neutrofila, aumento marcato della VES e della CRP, è (quasi) sicuramente una tonsillite da adenovirus, anche senza la dimostrazione diretta del virus.

Anche in una diarrea, una CRP e una VES elevate fanno propendere per la diagnosi di enterite batterica o da adenovirus (peraltro, la diagnosi eziologica è poco più che una curiosità, e anche in questo caso può essere più facilmente e sicuramente ottenuta con la ricerca diretta dell'antigene nelle feci).

Una cheratocongiuntivite epidemica è quasi sicuramente attribuibile, anche su base meramente clinico-epidemiologica, all'adenovirus.

Una polmonite con VES e CRP elevate, che non risponde alla terapia betalattamica associata alla terapia con macrolidi, è, con elevata probabilità, una polmonite da adenovirus.

Ma non esiste la possibilità di fare una diagnosi di sicurezza?

L'isolamento del virus consente di fare una diagnosi, come si dice, in tempo reale, attraverso il riconoscimento di antigeni virali e attraverso le alterazioni citopatologiche tipiche indotte da virus. Una ricerca diretta del virus con tecniche ELISA è possibile (quasi indispensabile per la diagnosi eziologica di diarrea, perché i tipi 40 e 41 hanno particolari difficoltà a essere coltivati). Esistono in commercio dei kit specifici, che tuttavia non hanno incontrato un largo favore commerciale, più che altro per la mancanza di una indicazione terapeutica conseguente (al massimo di una controindicazione a intervenire con antibiotici).

Potremmo comunque concludere che quella da adenovirus è una virosi molto particolare? Una infezione che dà una serie di quadri clinici abbastanza definiti, nettamente tipo-specifici, a carico di quasi tutti gli organi e apparati (tonsille, polmoni, intestino, encefalo, miocardio, vescica), potenzialmente anche mortale (miocarditi, polmoniti), con una risposta flogistica locale e generale al-

quanto significativa, con la possibilità di dar luogo a cronicità, a ricorrenza, forse a ciclicità?

Sì, potremmo.

Bibliografia

1. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Adenovirus. In: Red Book. Milano: CIS, 2000:148.
2. Baum SG. Adenovirus. In: Mandell G, et al (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 1995:1104.
3. Wang F, Kleff E. Medical Virology. In: Fauci AS, et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, 1998:1065.
4. Dolin R. Common viral respiratory infections. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, 1998:1100.
5. McIntosh Y. Adenoviruses. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders, 2004:1079.
6. Panizon F. Le infezioni respiratorie. In: Panizon F (ed). Principi e Pratica di Pediatria. Bologna: Monduzzi Editore, 1999.
7. Palomino MA, Larranaga C, Avendan LF. Hospital acquired Adenovirus 7h respiratory infection in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:527.
8. Hong JK, Le HJ, Piedra PA, et al. Lower respiratory tract infections due to Adenovirus in hospitalized Korean children. *Clin Infect Dis* 2001;32:1423.
9. Mendoza A, Panizon F. La tonsillite ricorrente da Adenovirus. *Medico e Bambino* 1998;17:377.
10. D'Agaro P, Panizon F, Ventura A, Zocconi E. La tonsillite ricorrente e la tonsillite focale: una rivisitazione. *Medico e Bambino* 2001;20:231.
11. Tommasini A, Lepore L. Febbri ricorrenti con alti indici di flogosi. *Medico e Bambino* 1999;18:506.
12. Yamanaka N, Kataura A. Viral Infections Associated with recurrent tonsillitis. *Acta Otolaryngol Esp* 1994;45:433.
13. Sprinkles PM, Veltri RW. Recurrent adenotonsillitis. A new concept. *Laryngoscope* 1975:58.
14. Schuh S, Coates M, Binnic R, et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2002;140:27.
15. McBride JT. Dexamethasone and bronchiolitis: a new look for an old therapy? *J Pediatr* 2002;140:8.
16. Lazzarini M. Nuove malattie: la SARS. *Medico e Bambino* 2003;22:319.
17. Van R, Whun CC, Ryan ML. Outbreaks of human enteric Adenovirus type 40 and 41 in Houston day care centers. *J Pediatr* 1992; 120: 516
18. Martin AB, Webber J, Fricker FJ, et al. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation* 1994;90:330.
19. Ladisch S, Lovejoy FH, Hierholzer JC, et al. Extrapulmonary manifestations of Adenovirus type 7 simulating Reye syndrome and the possible role of an adenovirus toxine. *Pediatrics* 1979;95:348.

LE GIORNATE DI MEDICO E BAMBINO

Brescia, 16-17 aprile 2004 - President Hotel

Venerdì 16 aprile

Le infezioni delle vie urinarie:

nuove prospettive per un vecchio problema

Quali indagini, quali immagini, quale "profilassi"

(L. Peratoner, Pordenone; P. Pecile, Udine; M. Pennesi, Trieste)

Letture. L'immunità naturale: dalle infezioni alla celiachia

(L.D. Notarangelo, Brescia)

"Troppo o troppo poco?"

Il reflusso gastro-esofageo (A. Ravelli, Brescia)

Prick e RAST (G. Longo, Trieste)

(Nuovi) problemi correnti

La pubertà precoce nella bambina adottata extracomunitaria

(F. Buzi, Brescia)

Pagina Gialla

Tre novità dalla letteratura (A. Ventura, Trieste)

L'articolo dell'anno commentato dall'Autore: prevenire il dolore nel bambino ricoverato (E. Barbi, Trieste)

Il caso (F. Massei, Pisa)

Sentire (M.G. Barezzani, Brescia)

Vedere (R. Frosini, Firenze)

Parlare (G. Cioni, Pisa)

Cose dell'altro mondo: la teoria e la pratica

(G. Tamburlini, Trieste; F. Panizon, Trieste; L. Greco, Napoli, altre esperienze di cooperazione internazionale)

Editoriale: Le Pagine elettroniche di "Medico e Bambino"

(M. Lazzarini, Tania Gerarduzzi, Trieste)

Sabato 17 aprile

Cosa deve sapere il pediatra sulla fibrosi cistica

(G. Magazzù, Messina)

Tre Farmaci

I lassativi osmotici (M. Fontana, Milano)

Anti-H2 e inibitori della pompa protonica (F. Marchetti, Trieste)

Le gocce nel naso (R.F. Schumaker, Brescia)

4 "pezzi" degli specializzandi (conduce F. Panizon, Trieste)

Due vitamine

Vitamina D (G. Tonini, Trieste)

Vitamina K (S. De Marini, Trieste)

Editoriale: "Medico e Bambino" e la Pediatria che si muove

SEDE

President Hotel

Via Roncadelle 48 - 25030 Roncadelle di Castel Mella, Brescia

Tel. 030 2584444

SEGRETERIA SCIENTIFICA

L.D. Notarangelo, A. Ventura, G. Longo, F. Marchetti, F. Panizon, P. Rodari, G. Tamburlini

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

QUICKLINE S.a.s.

via S. Caterina da Siena n. 3 - 34122 TRIESTE

Tel. 040 773737-363586

Fax 040 7606590; e-mail: giornate.meb@quickline.it

All'evento il Ministero della Salute ha assegnato **8 crediti formativi (ECM)**