

## EPIDEMIOLOGIA DELLA BRONCHIOLITE DA VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE E INDICAZIONI ALLA PROFILASSI

È uscita, nel supplemento del *Journal of Pediatrics* di novembre 2003, una rassegna dedicata al Virus Respiratorio Sinciziale (VRS)<sup>1-7</sup>. Altri due articoli, apparsi sul numero di dicembre di *Pediatrics*, contengono il rapporto tecnico e l'aggiornamento sulle indicazioni ufficiali (*policy statement*) dell'Accademia Americana di Pediatria (AAP) riguardo alle indicazioni alla profilassi<sup>8,9</sup>. Il supplemento di *Journal of Pediatrics* è interamente supportato dalla MedImmune Inc., Gaithersburg, Maryland, ditta produttrice delle RSV-IGIV e del Palivizumab. L'insieme delle informazioni riportate può costituire un'utile messa a punto su un tema di interesse generale (la bronchiolite) e su un sottotema di interesse molto più ristretto (la profilassi specifica nei soggetti ad alto rischio).

### Epidemiologia

Le prime due cause di ospedalizzazione in bambini di età inferiore a 1 anno durante la stagione fredda sono la bronchiolite da VRS e le bronchioliti da agente non specificato<sup>1</sup> (Figura 1). La durata media dell'ospedalizzazione è di 3,9 giorni e, nel complesso, la bronchiolite da VRS è responsabile di 1,4 milioni di giorni di ricovero/anno. Durante l'anno 1999 per circa 9000 decessi nel periodo postnatale (28-365 gg) negli

Stati Uniti, 390 (il 4,3%) sono dovuti alla bronchiolite da VRS. La bronchiolite è dunque la prima causa di ospedalizzazione nell'età del lattante, ed è anche una delle (rare) cause di mortalità infantile.

I fattori di rischio (Tabella 1) di contrarre la malattia sono il sesso (le piccole vie aeree del maschio sono più strette; RR 1,4), l'età (15-30% dei casi sotto le 6 settimane, 50-70% sotto i 6 mesi, 60-100% sotto l'anno), la nascita nella stagione da VRS (non sono coperti dagli anticorpi materni; RR: 2,5-3), l'affollamento domestico e l'aver fratelli in età scolare (RR: 1,8-8), l'esposizione in asilo nido (RR: 1,5-2,2)<sup>2</sup>.

Non risultano invece fattori di rischio il grado di educazione della madre né, sorprendentemente e a differenza di quanto avviene per le polmoniti, la malnutrizione (che è risultata fattore favorente in alcuni studi, ma non più confermata, anzi negata da numerosi altri). La ragione forse risiede nell'incapacità del malnutrito di "montare" una risposta infiammatoria esuberante e dannosa. Sono fattori con efficacia ambivalente l'allattamento materno (protettivo in alcuni studi ma non nell'analisi multivariata) e il fumo di tabacco (risultato predisponente in alcuni studi, ma non nell'analisi multivariata).

Le categorie confermate di rischio per l'ospedalizzazione sono tre: la cardiopatia, la presenza di broncodisplasia (BDP), le anomalie (deformazione, flogosi, iperattività) a carico delle vie respiratorie (ospedalizzati il 50%). Le altre categorie di rischio (meno forte) sono costituite dai bambini con cardiopatia, in particolare con cardiopatia cianotizzante, per il rischio aggiunto di ipossia (ospedalizzati il 14%), e dai prematuri per i bassi livelli di immunoglobuline circolanti, per il sottile diametro delle vie aeree (senza particolare differenza tra il gruppo di età < 28 settimane e il gruppo di età tra 29 e 32 settimane, ospedalizzati rispettivamente nel 9,4% verso 8%)<sup>3-5</sup>.

Le immunodeficienze (neoplasie, trapianto, SCID, HIV) costituiscono un fattore di rischio minore, citato solo in maniera aneddotica nella letteratura. È interessante sapere che bambini in terapia steroidea a lungo termine senza altri fattori di immunocompromissione hanno un outcome simile a quello dei bambini sani.

I fattori di rischio per il ricovero in unità di terapia intensiva (UTI) sono gli stessi che per l'ospedalizzazione: broncopneu-

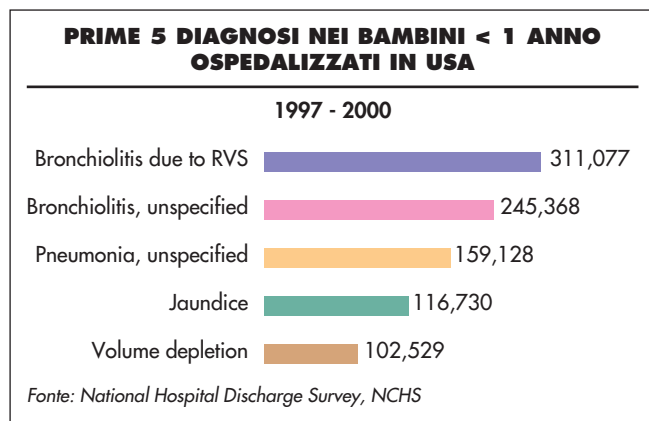


Figura 1

Fattori di rischio	Qualità dell'evidenza	Forza dell'evidenza	Effetto significativo
Sesso (maschile)	II-2	A	Sì
Età	II-2	A	Sì
Nascita durante la stagione del VRS	II-2	A	Sì
Affollamento domestico/fratelli	II-2	A	Sì
Asilo nido	II-2	B	Sì
Allattamento materno	II-2	B	Dubbio
Esposizione al fumo di sigaretta	II-2	B	Dubbio
Razza/etnia	II-3	C	Indeterminato
Educazione materna	II-2	C	No
Malnutrizione	III	C	No

Tabella 1

### COMPLICAZIONI IN 684 BAMBINI CON BRONCHIOLITE DA VRS

Complicazione	Percentuale
Infiltrati/atelectasie	42.8
Iperinsufflazione	20.8
Insufficienza respiratoria	14.0
Apnee	8.8
Stridore	1.3
Pneumotorace	0.6
Effusioni pleuriche	0.4
Otite media	25.3
Polmonite batterica	7.6
Polmonite da aspirazione	0.2
Sepsi/batteriemia	5.9
UTI	1.2
Diarrea	2.1
Rash	7.2
Ipotensione/uso di inotropi/shock	5.4
Aritmie cardiache	2.5
Rianimazione cardiopolmonare	0.9
Ipokaliemia (K <sup>+</sup> < 3.5)	6.6
Iperkaliemia (K <sup>+</sup> > 6.0)	10.1
IpoNa, ipoCa, iperCa	2.1
Ipoglicemia (glucosio <40)	0.3
Acidosi metabolica (HCO <sub>3</sub> <16)	2.1
Alcalosi metabolica (HCO <sub>3</sub> >30)	4.7
Anemia	6.0
Convulsioni	1.8
Coagulopatia	0.6
Iperbilirubinemia	1.5

Tabella II

modisplasia, prematurità, cardiopatia congenita. Questi bambini vengono trasferiti in UTI nel 35% dei casi, necessitano di ventilazione meccanica nel 15% dei casi, e comportano una mortalità intorno al 3%. Altri fattori di rischio di mortalità sono un basso peso, un basso indice di Apgar alla nascita, il fumo materno.

È interessante notare che nella realtà americana il 23% dei decessi avviene fuori dall'ospedale (a casa, in viaggio verso l'ospedale), come per un rapido deterioramento della funzione respiratoria.

In uno studio su 684 bambini, il 79% presenta almeno una complicazione e il 24% almeno una complicazione seria<sup>6</sup> (Tabella II). Le cosiddette complicazioni peraltro non sembrano troppo rilevanti ai fini dell'outcome finale.

Le complicazioni più frequenti sono, a parte le atelectasie e l'iperinsufflazione, le crisi di apnea (8,8%) e le alterazioni metaboliche, in particolare l'iperkaliemia (10%), l'ipokaliemia (6,6%), l'alcalosi e l'acidosi metabolica.

Non si può fare a meno di sottolineare che tutte queste cifre appaiono eccessivamente elevate rispetto alla comune esperienza.

#### Profilassi

Esistono due opzioni per l'immunoprofilassi dell'infezione da VRS: le immunoglobuline anti-VRS (RSV-IGIV) e il Palivizumab. Le RSV-IGIV sono globuline policlonali iperimmuni pre-

parate da donatori selezionati; il Palivizumab è un'immunoglobulina murina umanizzata di classe G1 che neutralizza la glicoproteina F del VRS, con attività neutralizzante e inibente la fusione del virus. Entrambi i preparati sono stati licenziati per la prevenzione del VRS in casi selezionati. Inoltre, si sono dimostrati efficaci nella prevenzione dell'infezione e nella riduzione della sua gravità (meno ricoveri, minore necessità di ossigenoterapia e di terapia intensiva, minor numero di complicanze).

Le IgG presentano maggiori limitazioni che non il Palivizumab: richiedono un accesso venoso ogni mese, una infusione relativamente lunga (4 ore) con un sovraccarico di liquidi che può costituire un problema, soprattutto nei bambini con cardiopatia emodinamicamente significativa; possono interferire negativamente con la risposta; comportano un rischio teorico di trasmissione di agenti infettivi. Il Palivizumab, invece, viene somministrato intramuscolo (sempre mensilmente); non essendo un derivato delle immunoglobuline umane, è privo di potenziali rischi di contaminazione, non interferisce con la risposta vaccinale, e può essere prodotto rapidamente.

In linea di massima, dunque, il Palivizumab sembra, tra le due, l'opzione più vantaggiosa.

Va ricordato però che, su cinque sperimentazioni cliniche controllate, nessuna ha dimostrato una riduzione della mortalità (che è bassissima) né con il primo né con il secondo dei due prodotti. Inoltre, la maggior parte delle analisi economiche, peraltro di difficile valutazione e non immediatamente trasferibile da un sistema sanitario all'altro, hanno negato che l'immunoprofilassi, qualora si decida di profilassare tutti i soggetti a rischio, possa rappresentare un risparmio economico<sup>7</sup>.

#### Bibliografia

1. Leader S, Kohlase K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2003;143:S127-S132.
2. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr* 2003;143:S118-S126.
3. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr* 2003;143:S112-S117.
4. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr* 2003;143:S150-S156.
5. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr* 2003;143:S133-S141.
6. Willson DF, Landrigan CP, Horn SD, et al. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr* 2003;143:S142-S149.
7. Strutton DR, Stang PE. Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: Economic-based decision-making. *J Pediatr* 2003;143:S157-S162.
8. Meissner HC, Long SS, and American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Technical report: revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003;112:1447.
9. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Policy statement: revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003;112:1442-6.

## "MATURATIONAL LAG" HYPOTHESIS OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER, AN UPDATE

EL SAYED E, LARSSON O, PERSSON HE, SANTOS PJ, RYDELIUS PA  
*Acta Paediatr* 2003; 92:776

Malgrado una larghissima messe di studi sulla storia patologica (nati di basso peso), sulle radioimmagini (ridotto volume del nucleo caudato e della corteccia frontale) e sulla efficacia del trattamento farmacologico, non si possono esaurire le conoscenze sulla sindrome comunemente indicata con la sigla ADHD (*Attention Deficit Disorder with Hyperactivity*) e a ritenere concluse le dispute sulla sua natura e sui suoi confini nosologici.

Un interessante lavoro apparso nella rubrica "Viewpoint Article" offre nuovi spunti, partendo sia da osservazioni personali che dalla revisione di una larga letteratura. Il gruppo di lavoro a cui fanno capo gli Autori di questo "viewpoint", in uno studio prospettico condotto su 1106 coppie di gemelli (Steffensson B, Lichtenstein P, Larsson JO, et al. Genetic disposition for global maturity: an explanation for genetic effects on parental report on AD/HD. *J Behav Dev* 1999;23: 357), ha potuto confermare l'esistenza sia di una componente genetica sia di una componente ambientale, associate al disturbo da iperattività. Inoltre, ha ritenuto di poter riconoscere due distinte componenti genetiche: una di queste comporta un ritardo maturativo, e l'altra consiste in una specifica e stabile predisposizione all'iperattività. Un altro studio longitudinale sullo sviluppo dell'encefalo in una larga popolazione pediatrica normale o disturbata (Gogtay N, Giedd J, Rapoport JL. Brain development in healthy, hyperactive, and psychotic children. *Arch Neurol* 2002;59:1244) dimostra che lo sviluppo della sostanza bianca (mielinizzazione) procede in maniera molto simile in tutti; le traiettorie di sviluppo del volume cerebrale globale, della sostanza grigia, e in particolare della sostanza grigia frontale, differiscono alquanto sia tra un bambino e l'altro, sia tra il gruppo dei bambini normali e il gruppo bambini con ADHD. Le differenze tra i bambini normali e i bambini con ADHD riguardano dunque molto più le traiettorie che non i raggiungimenti. Il gap tra bambini normali e bambini con ADHD tende ad azzerarsi attorno ai 20 anni. Una larga rassegna di 164 lavori sullo sviluppo mentale dei soggetti con ADHD conclude che "improved understanding of the developmental course of ADHD is essential".

La tesi del lavoro che stiamo citando è che esista un malinteso di fondo, riguardante la sovrapposizione di due situazioni solo parzialmente sovrapposte, la *Hyperkinetic Disease* (HYD) dello ICD-10 e la ADHD del DSM-IV-TR. L'ipotesi è che alla base della prima stia effettivamente un danno lesionale, mentre la seconda consista in un ritardo di maturazione. La HYD, valutata secondo i criteri più restrittivi, ha una prevalenza nell'età dello sviluppo dell'1%; l'ADHD arriva, secondo i criteri più elastici, al 25%. Gli studi di genetica sembrano individuare una modesta associazione tra due geni, DAT e DRD4, che controllano rispettivamente un vettore e un recettore della dopamina e i sintomi dell'ADHD, mentre l'associazione sembra essere più

stretta con i sintomi della HYD. Per entrambe le condizioni l'ipotesi di una down-regulation della dopamina appare però semplicistica, e si pensa piuttosto che una fragilità (ritardo?) nella neurotrasmissione glutammica a livello della corteccia prefrontale possa indurre secondariamente un disturbo nei fenomeni stress-indotti all'interno del lobo limbico. In ogni caso, almeno la metà dei bambini con ADHD, superata l'adolescenza, si ritrova ad aver superato o compensato ogni tipo di disagio.

Lo sviluppo maturativo dell'encefalo (come possiamo dedurre anche dal lavoro di Gogtay e coll. sopra riferito) è un fenomeno non lineare, che procede a tappe, accelerazioni e rallentamenti, con una correlazione tra sviluppo cognitivo e sviluppo anatomico. Il volume dell'encefalo cresce con l'età, subendo una serie di "spurts" attorno ai 3, 7, 11-12 e 15 anni di età (periodi che corrispondono ai salti maturativi piagetiani). Lo spessore della corticale procede, egualmente, a salti, tra i 2 e i 4 anni e tra i 6 e i 10 anni. La mielinizzazione di specifiche aree cerebrali interessa egualmente definiti, ristretti, momenti dello sviluppo: la formazione reticolare, le radiazioni talamiche, le grandi vie tra corteccia, talamo, ipotalamo, gangli della base, cervelletto, e la commissura interemisferica sono completamente mielinizzate attorno ai 10 anni, mentre lo sviluppo delle associazioni intracorticali continua fino all'adolescenza avanzata. La corteccia frontale è l'ultima a completare la sua maturazione, che non è completa sino ai 20 anni e oltre. La sinaptogenesi è particolarmente esuberante nelle prime età della vita, per subire poi un processo di potatura (*pruning*) che tra i 7 e i 15 anni arriva quasi a dimezzare il numero delle sinapsi nel lobo frontale (Thatcher RW. Maturation of the human frontal lobes: physiological evidence for staging. *Develop Neuropsychol* 1991;7:397; Hadspeth WJ, Pribram KH. Psychophysiological indices of cerebral maturation. *Int J Psychophysiol* 1992;12: 19). Due picchi di velocità di crescita della corteccia frontale si registrano rispettivamente attorno ai 10 anni e tra i 17 e i 21 anni. Tutto questo si accorda con l'ipotesi che l'ADHD possa essere l'effetto di una deviazione (rallentamento) del normale sviluppo maturativo dell'encefalo, e che quindi l'ADHD possa essere collocato tra i disturbi dell'asse II (disturbi dello sviluppo e di personalità) identificati dal DSM. I bambini con ADHD hanno un EEG statisticamente diverso rispetto ai controlli, per un prevalere dell'attività lenta (delta-theta) sull'attività rapida (alfa-beta), specialmente sulle aree frontali. Le differenze scompaiono con l'età, in accordo con l'idea di un ritardo maturativo più che di un danno lesionale ((Satterfield JH, Schell AM, Back RW, Hidaka KC. A cross sectional and longitudinal study of age effect of electrophysiological measures in hyperactive and normal children. *Biol Psychiatry* 1984;19:973). L'evoluzione del pattern EEGrafico in due gruppi di bambini con ADHD sembra dimostrare che il disturbo, clinico ed EEGrafico da iperattività, tende a correggersi con l'età, mentre quello da difetto di attenzione tende a persistere (Clarke AR, Barry RJ, Mc Carthy R, Selikowitz M. Age and sex effects in the EEG differences in two subtypes of attention deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 2001;112:815. Idem. Age and sex dif-

ferences in EEG; development of the normal child. *Clin Neurophysiol* 2001;112:806). In uno studio longitudinale su 252 bambini non selezionati, seguiti dai 21 mesi ai 14 anni, McFarlane et al. hanno visto che una iperattività è normale nei bambini più piccoli e si attenua e scompare con l'età, che questa iperattività si associa statisticamente con un comportamento immaturo, con un protratto succhiamento del pollice, e con l'enuresi; inoltre che nel maschio questo "ritardo" si accompagna a comportamenti distruttivi e nella femmina ad atteggiamenti di introversione e che in entrambi i sessi la resa scolastica è meno che buona, con l'evidenza di un bisogno di esser guidati abbastanza particolare.

Allo stesso modo, anche le performances attentive migliorano col passare degli anni, e nei bambini con ADHD questo succede a un ritmo diverso e più lento rispetto ai controlli, con tendenza però alla normalizzazione verso la fine dello sviluppo (Rebok GW, Smith CB, Pasqualavaca DM, et al. *Developmental changes in attention performance in urban children from eight to thirteen years. Child Neuropsychol* 1997;3:28). La maturazione comporta anche una sempre maggiore capacità di auto-controllo, e qui ancora una volta si registra un ritardo medio di 2 anni nei bambini con ADHD (Van der Meere J, Gunning B, Stemerink N. *The effect of methylphenidate and clonidine on response inhibition and state regulation in children with ADHD. J Child Psychol Psychiatry* 1999;40:291). Di particolare interesse le osservazioni di Olsen sulla diversità delle traiettorie di maturazione dei bambini normali, sui "bambini a lenta maturazione" e sui "bambini che ci sorprendono": "Those who surprise us seem to take a longer time to travel a given road, but that road has been kept open by parents and teachers who felt it worthwhile".

In sostanza, le osservazioni cliniche, EEGrafiche, di radioimmagini concordano nel far considerare l'aspetto maturativo come tutt'altro che marginale per una comprensione piena del problema ADHD, e nel supportare l'idea che, almeno nella maggior parte dei casi, questo disturbo non sia se non una variante della norma. Una vulnerabilità temperamentale e una si-

tuazione ambientale stressante possono evidentemente interagire con un programma di sviluppo geneticamente più lento, e la stessa cosa è pensabile anche nei riguardi di una anomalia microstrutturale o funzionale della corteccia. Solo un piccolo gruppo di bambini, quelli che rispondono ai criteri stretti della HYD secondo la codifica ICD-10, e il sottogruppo ADHD con alta comorbilità e grave menomazione secondo la codifica DSM, debbono essere considerati affetti da un vero disturbo psichiatrico.

#### Commento

*Sembra a noi che la messe di dati personali e della letteratura forniti da questo lavoro debba essere considerata con grande attenzione da tutti i pediatri, non solo da quelli che hanno l'hobby nascosto della psichiatria infantile. Ci sembra che, comunque si vogliano leggere questi dati (certo, si tratta di una materia sfumata e dunque elastica, di una situazione sicuramente poligenica e multifattoriale, quindi suscettibile di confondimenti), il bambino-persona che risponda ai criteri per ADHD debba esser considerato per quello che comunque è, un manufatto in corso d'opera, con tutte le debolezze, le fragilità e i rischi di un manufatto in corso d'opera, con tutte le possibilità di deviazione e di avvio alla scarica di un prodotto non finito. Da assistere farmacologicamente se ne ha bisogno, ma soprattutto, e prima e dopo e durante, da sostenere come se fosse (e cosa vuol dire "come se fosse", lo è) un bambino normale. Certo, se solo il 3% dei bambini è "iperattivo", i bambini che rispondono rigorosamente alla definizione si collocano al di sotto del terzo centile, cioè (ma solo per quell'aspetto) sono "fuori norma", e quindi meritevoli di attenzione e di aiuto. Ma sono comunque all'interno della "curva a campana", e ora sappiamo che la curva a campana riguarda più la velocità che le potenzialità di sviluppo. Chi non ha esperienza di bambini "who surprise us"? C'è una base genetica? E in quale degli infiniti aspetti della natura umana (e animale) non c'è una base genetica? E quale gene avrebbe potuto mantenersi così a lungo se non avesse avuto i suoi vantaggi?*

## NEUROPSICHIATRIA QUOTIDIANA PER IL PEDIATRA DI FAMIGLIA

Spoletto 22-23 maggio 2004  
Albornoz Palace Hotel

- SINDROME DA DEFICIT DELL'ATTENZIONE E IPERATTIVITÀ (ADHD) • TRA NATURA E SOCIETÀ
- AUTISMO E SPETTRO AUTISTICO • MODELLI DI TRATTAMENTO

PER QUESTO CONGRESSO SONO STATI RICHIESTI I CREDITI FORMATIVI ECM

**SEGRETERIA SCIENTIFICA:** Carla Berardi, Vincenzo Calia, Eliana Coltura, Franco Panizon, Franco Passalacqua; Lucio Piermarini, Laura Reali, Corrado Rossetti, Michele Valente

**SEGRETERIA ORGANIZZATIVA:** QUICKLINE s.a.s. • Via S. Caterina da Siena n. 3 - 34122 TRIESTE • Tel. 040 773737-363586  
• cell. 335 7773507 • Fax 040 7606590 • e-mail: info@quickline.it