



LA POLMONITE VIRALE

VIRAL PNEUMONIA

RUUSKANEN O, LAHTI E, JENNINGS LC, MURDOCH D

Lancet 2011;377:1264-75

La diagnosi

La diagnosi di polmonite virale (per meglio dire, il riconoscimento della presenza di un virus nell'albero respiratorio in corso di una pneumopatia) è di regola basata sull'isolamento dell'agente, mentre lo stabilire la causa della polmonite stessa resta *challenging*: in altre parole la compresenza di un virus in una broncopolmonite batterica (a sua volta indotta da una preliminare infezione virale che abbia compromesso la difesa, anche meccanica, dell'epitelio) non basta a definire il virus come agente eziologico. In particolare, va sottolineato che queste ricerche riguardano di regola bambini ricoverati, e che quindi ci dicono assai poco sulle infezioni, anche a livello bronco-alveolare, clinicamente lievi (come sembra siano la maggior parte delle broncopneumopatie esclusivamente virali). In genere comunque, e al di fuori di questo limite concettuale, le ricerche più attendibili sono quelle basate sulle tecniche di PCR, per l'isolamento virale da due a cinque volte più sensibili rispetto alle tecniche convenzionali.

Non esistono però soddisfacenti algoritmi per distinguere una pneumopatia esclusivamente virale da una pneumopatia batterica, e questo non è sorprendente, in considerazione di quanto detto sinora.

Va detto però che le infezioni virali interessano prevalentemente i bambini sotto i 2 anni di età e che, in accordo con le indicazioni della *British Thoracic Society*, un esordio brusco, una temperatura $> 38,5^{\circ}\text{C}$, e una frequenza respiratoria > 50 sono suggestivi di una patologia batterica.

Per quel che riguarda gli esami generali (quando è il caso di andarseli a fare) resta che leucocitosi totale (< 10.000), proteina C-reattiva ($< 20\text{ mg/l}$) e specialmente procalcitonina ($< 0,1\text{ }\mu\text{g/l}$) sono ragionevolmente indicativi di una eziologia virale, e significativamente assai differenti nei soggetti con infezione batterica: tuttavia, le prove di isolamento effettuate non sono sufficientemente specifiche e sensibili da far considerare questi criteri come assoluti.

Per quel che riguarda il reperto radiologico, l'*American Thoracic Society* suggerisce che un infiltrato "interstiziale" (rinforzo della fine trama, ma mancata opacizzazione) debba essere considerato espressione di una infezione virale, e viceversa; ma questa distinzione, oltre che non facilissima, non è rigorosa (l'interessamento alveolare riguarda il 71% degli infiltrati batterici e un interessamento interstiziale si ritrova nel 71% degli infiltrati virali).

La risposta alla terapia antibiotica rappresenta un ulteriore criterio discriminante (quello vero). Su 153 casi di broncopolmonite acquisita in comunità lo sfebbramento in terapia antibiotica si è ottenuto, in media, in 14 ore senza differenza tra quelli con diagnosi clinica di infezioni virali o batteriche (probabilmente per un eccesso di diagnosi di infezione virale); invece il tempo necessario allo sfebbramento è stato significativamente più lungo in quelli con infezioni certamen-

te miste (effetto incompleto in quelli con infezioni virali significative).

Specificità clinica delle singole eziologie virali

Interessante è la (relativa) specificità delle manifestazioni per singolo virus: un quadro di "polmonite" è dovuto per il 29% a uno dei virus parainfluenzali, e per il 16-18% a ciascuno dei seguenti virus: Adenovirus, Rhinovirus, VRS; un quadro di "bronchite con fischi" è dovuto per il 22% a un Rhinovirus e per un 12% un VRS. Partendo dalla clinica, e da quelle "broncopolmoniti" che fanno parte della comune esperienza e pratica clinica, un quadro di "bronchiolite" è dovuto per il 34% a VRS e per il 16% a un virus parainfluenzale.

La co-infezione virale-batterica

La co-infezione virale-batterica è, evidentemente, la principale causa delle incertezze e delle sovrapposizioni. Ma qual è la percentuale di queste co-infezioni? Difficilissimo, se si vuole essere precisi: infatti, nemmeno l'isolamento di un virus dalle (alte) vie respiratorie (che non è evidentemente di routine nelle polmoniti contratte in comunità, che sono poi quelle che ci interessano) è sufficiente, data l'alta percentuale di portatori, per affermare che si tratti di una vera co-infezione, occorre semmai un isolamento dalle basse vie, possibilmente associato alla dimostrazione di un viraggio sierologico. Comunque, l'evidenza di una probabile co-infezione, secondo numerose stime attendibili, riguarda circa il 45% dei casi di polmonite di comunità (l'agente batterico di gran lunga più spesso in causa essendo lo *Streptococcus pneumoniae*). Questa stima è confermata da ricerche più specifiche (il 33% di broncopolmoniti da pneumococco, in Gambia, ha avuto una coltura positiva e un movimento anticorpale per virus respiratori; una simile ricerca in Nigeria ha dimostrato una co-infezione virale nel 50% delle broncopolmoniti (qui, invece, l'agente batterico più spesso implicato era lo *Staphylococcus aureus*). Sul versante opposto, cioè sulla compresenza dell'infezione batterica in polmoniti "sicuramente" virali, possiamo dire che (sempre in Africa) il 16% delle broncopolmoniti morbillose avevano una sicura co-infezione batterica; che una percentuale che va dal 2% al 24% delle infezioni da influenza suino-aviaria della pandemia H1N1 è stata complicata da broncopolmonite batterica; e infine che una rivalutazione della cause di morte nelle pandemie influenzali del 1918, del 1957 e del 1968 porta alla conclusione che queste fossero dovute, nella maggior parte dei casi, a sovra-infezione batterica.

La co-infezione virus-virus

Nel 1997 Rews e coll., in una review su 134 casi studiati con tecniche convenzionali, ritrovavano l'associazione di due virus nel 5% delle infezioni respiratorie virali. Utilizzando la PCR, questa proporzione sale al 20-30%. In particolare, un virus poco noto, il Bocavirus, si ritrova con molta frequenza in associazione con altri virus (91%) ma anche altri virus non scherzano (virus influenzale 52%; VRS 51%). L'associazione tra Bocavirus e Rhinovirus è la più comune. Sul significato di questa, sinora poco nota, associazione di due virus e sulla loro possibile interazione si sa poco; in

singoli studi si è visto che l'associazione del Bocavirus con altri virus provoca più wheezing che la presenza di un solo patogeno.

NB: questi studi riguardano bambini sotto i 2-5 anni: infatti, al di sopra di questa età e al di fuori di condizioni particolari, è difficile che un virus "scenda" abbastanza in basso nell'albero respiratorio.

Anatomia patologica

A dispetto di tutte le sovrapposizioni cliniche, radiologiche e di laboratorio (in parte peraltro più marginali che reali), tra polmoniti batteriche e virali, l'istologia del danno polmonare di queste ultime è abbastanza caratteristica, quanto meno "non suppurativa": è essenzialmente caratterizzata da infiltrazione linfocitaria localizzata all'interstizio, ma anche, nei casi più severi, da interessamento interstiziale peri-bronchiolare e inter-alveolare (macrofagi, monociti, linfociti CD3). Anche nelle forme più gravi (SARS, H5N1) e nelle polmoniti da H1N1 del 2009 il quadro non è straordinariamente diverso: l'infiltrazione è prevalentemente interstiziale e le cellule infiltranti sono prevalentemente mononucleari; a questo però si aggiunge una sofferenza alveolare e bronchiolare di tipo metabolico: necrosi delle cellule bronchiolari, desquamazione alveolare, edema dei setti alveolari, formazione di membrane ialine, emorragie. L'evi-

denza istopatologica di una co-infezione batterica è stata riconosciuta in 1/3 dei casi deceduti per polmonite da infezione H1N1 della pandemia del 2009.

La terapia

Un trattamento antibiotico è opportuno in tutti i casi "incerti"? Le linee guida della *British Thoracic Society* direbbero di no. Non sarebbe necessario nei bambini piccoli nei quali un'infezione virale è probabile (dunque, riferendoci a quanto detto al capitolo sulla diagnosi, quelli che non hanno polipnea e che hanno solo un moderato rialzo febbrile). Le linee guida non sono recentissime (siamo comunque già nel 2000), tuttavia questo non ci sembra sufficiente per considerarle superate, al massimo, da confermare. In 136 di "questi" bambini, comunque, il trattamento antibiotico non è risultato superiore al placebo.

Al di fuori di questo cenno sulla opportunità-non opportunità del trattamento antibiotico antibatterico nelle forme "probabilmente non batteriche" rimane l'opportunità certa di trattare con antibiotico antivirale specifico le forme sicuramente virali severe. Da queste va escluso il trattamento della cosiddetta bronchiolite da VRS, che NON richiede trattamento antibiotico né antibatterico né antivirale (malgrado l'efficacia teorica della ribavirina). L'indicazione resta invece forte per le broncopolmoniti influenzali.

Commento

Questo Digest è una coda quasi obbligatoria a quello sulle indicazioni dell'American Thoracic Society, e all'editoriale di accompagnamento che faceva invece riferimento alle indicazioni della British Thoracic Society (Medico e Bambino 2011;30:619-21;661-2). Specialmente nell'editoriale si faceva un cenno (fugace) al problema della diagnosi differenziale tra le forme batteriche (o da co-infezione) e le forme virali (in nessuna delle due linee guida si fa poi cenno alla "terza forma", quella da Chlamydia e da Mycoplasma, che per molti versi si colloca clinicamente a metà strada tra le forme da piogeni e le forme virali "pure", e che forse si considera già "superata" nel senso di "ormai troppo conosciuta"). Nell'articolo riferito sono presenti indicazioni abbastanza interessanti; ma nel commento ci fermeremo alla questione delle differenze cliniche tra broncopolmonite virale e broncopolmonite batterica, una questione forse "strascicata".

Sembra utile far precedere questo commento dall'affermazione che, a giudizio del responsabile della rubrica, si tratta in fondo di un problema di lana caprina, costruito, più che su bisogni clinici reali, sulla ricerca didattico-teorica, di singoli criteri "sicuramente dirimenti", condizione rara e non indispensabile nella clinica corrente. Premessa a questa premessa è che le polmoniti virali sono "intrinsecamente" diverse da quelle batteriche (vedi nell'anatomia patologica) e che nella co-infezione virus-batteri, così comune, significa semplicemente che il virus, di norma (nelle broncopolmoniti, non nelle polmoniti franche, che sono ematogene), "apre la strada" ai batteri, essenzialmente danneggiando l'epitelio mucosale.

Sebbene si possa sottoscrivere l'affermazione un po' tranchant che non esiste un criterio singolo che possa distinguere le polmoniti virali da quelle batteriche, diventa doveroso aggiungere che al mondo, e specialmente in medicina, la sicurezza non esiste. E con queste due affermazioni antitetiche e complementari si può procedere sulla strada del buon senso.

Se si tolgono dal computo le cosiddette bronchioliti (che pure sono le più importanti e significative pneumopatie virali, le sole che si associano a polipnea, che offrono una diagnosi che nessuno può sbagliare, e per le quali si può dire oggi con certezza che l'aggiunta di un antibiotico non modifica di una unità di misura l'andamento, comunque lo si misuri), le differenze statistiche, che per l'esistenza di una zona grigia intermedia superano, ciascuna, il 90% di specificità sono quelle cliniche (età inferiore ai 2-5 anni, assenza di dispnea, non gravità, febbre non alta), quelle di laboratorio (conta leucocitaria < 10.000, PCR < 20 mg/l, procalcitonina < 0,1 µg/l, indicativi di infezione virale versus conta leucocitaria > 15.000, PCR > 60 mg/l, procalcitonina > 0,5 µg/l, indicativi di infezione batterica) e quelle radiologiche (interessamento interstiziale, assenza di infiltrazioni ad alta densità), sommate tra di loro, danno una più che ragionevole sicurezza clinica.

Nella pratica corrente non si va quasi mai oltre la clinica (chi scambierebbe per una broncopolmonite "vera" la presenza di qualche rantolo crepitante sparso, magari associato a qualche sibilo?), e se il quadro clinico, invece, fosse qualcosa di più impegnativo di quanto descritto, chi non considererebbe "ragionevole" aggiungere una dose



“giusta” di amoxicillina o, nei più piccoli, di amoxicillina + acido clavulanico? E se, per un motivo o per l’altro, si decidesse che è meglio avvicinarsi di più alla sicurezza? Qualcuno davvero pensa che la somma dei criteri, clinico, di laboratorio e radiologico, possa lasciare ancora, verosimilmente, qualche “ragionevole dubbio”?

Nella pratica corrente avviene, semmai (stando per ragionevole deduzione, ai soliti dati dell’ASPO sull’uso degli antibiotici sotto l’anno di età), che un lattante febbrile, che tossisce, e che ha un reperto ascoltorio appena incerto (o anche no), venga trattato, comunque, con un antibiotico. Ciascuno è padrone delle sue scelte, ma almeno sappia, e si ricordi semmai di una delle ultime notizie del Digest, cioè di quei 136 bambini “così” in cui l’antibiotico aveva avuto lo stesso effetto del placebo.

E magari si ricordi qualcosa d’altro: che il tempo medio necessario per lo sfebbramento, dopo somministrato l’antibiotico per os, nelle broncopolmoniti batteriche (infezione primaria o co-infezione) è di 14 ore. Se non sfebbra nemmeno in 24 ore, “forse” non è batterico: e allora sta di nuovo alla clinica mettersi al lavoro.

Tutto diverso, ma complementare, è il discorso nelle rare forme di polmonite virale “vera”, grave, gravissima, da SARS o da H5N1, o da H1N1, o anche da Adenovirus, o da Bocavirus, nelle quali l’agente eziologico primario, at-

traverso meccanismi non sempre chiari, di iper-risposta, di emorragia, di perdita di surfactant, è con certezza un virus, quale che sia il reperto radiologico o di laboratorio. Bene, anche in queste forme, e in assenza di un trattamento antivirale specifico, disponibile in pratica solo per l’influenza, nessuno potrà negare un trattamento antibiotico. Anche qui basterà ricordare che la co-infezione batterica era presente in 1/3 dei casi deceduti per polmonite da H1N1. Anzi, diciamo pure che quasi sempre, o almeno fuori da epidemie specifiche come la SARS, la diagnosi di broncopolmonite non batterica, da Adenovirus o da Parainfluenzavirus o da Bocavirus, nei fatti, sarà, né più né meno, la conclusione clinica che deriva dal criterio più forte e cogente di diagnosi eziologica “virale”: la mancata risposta alla terapia antibiotica.

NB. Potrebbe essere utile la seguente bibliografia:

- Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:95-9.
- Friis B, Andersen P, Brenøe E, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984;59:1038-45.
- van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet* 2009;374:1543-56.