

# Le epidemie da patogeni a trasmissione respiratoria

la programmazione regionale in preparazione alle emergenze di sanità pubblica

30 settembre 2024

Aula Magna Regione Emilia-Romagna  
Viale Aldo Moro 30, Bologna



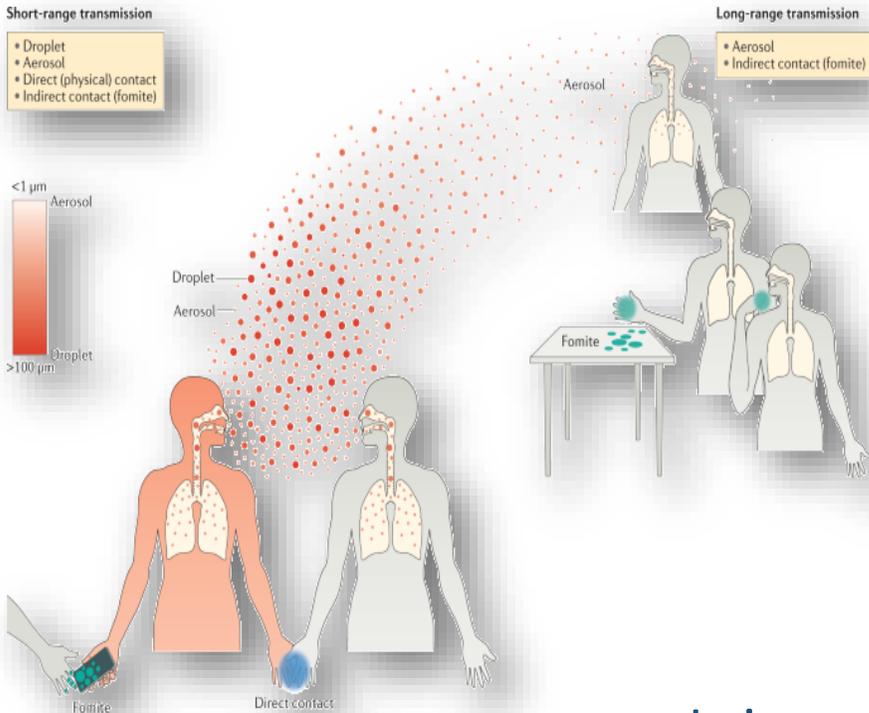
## La circolazione dei patogeni respiratori dopo la pandemia Covid-19

**Tiziana Lazzarotto**

UOC di Microbiologia - CRREM  
IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna  
Policlinico di Sant'Orsola, Bologna

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

# I VIRUS RESPIRATORI



- ✓ **L'apparato respiratorio è soggetto a frequenti infezioni; più dell'80% sono di origine virale.**
- ✓ **La popolazione maggiormente colpita è rappresentata dai bambini con età inferiore a 5 anni, per i quali le infezioni respiratorie sono la seconda causa di morte nel mondo.**
- ✓ **Le infezioni virali respiratorie sono cause comuni di morbidità e mortalità nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche, nel trapianto di organi solidi e nei pazienti >65 anni.**

I virus respiratori sono causa di un ampio spettro di patologie con diverse caratteristiche che possono interessare tutto il distretto respiratorio:

**URTI (upper respiratory tract infection)**

Rinite, faringite, laringite

**LRTI (lower respiratory tract infection)**

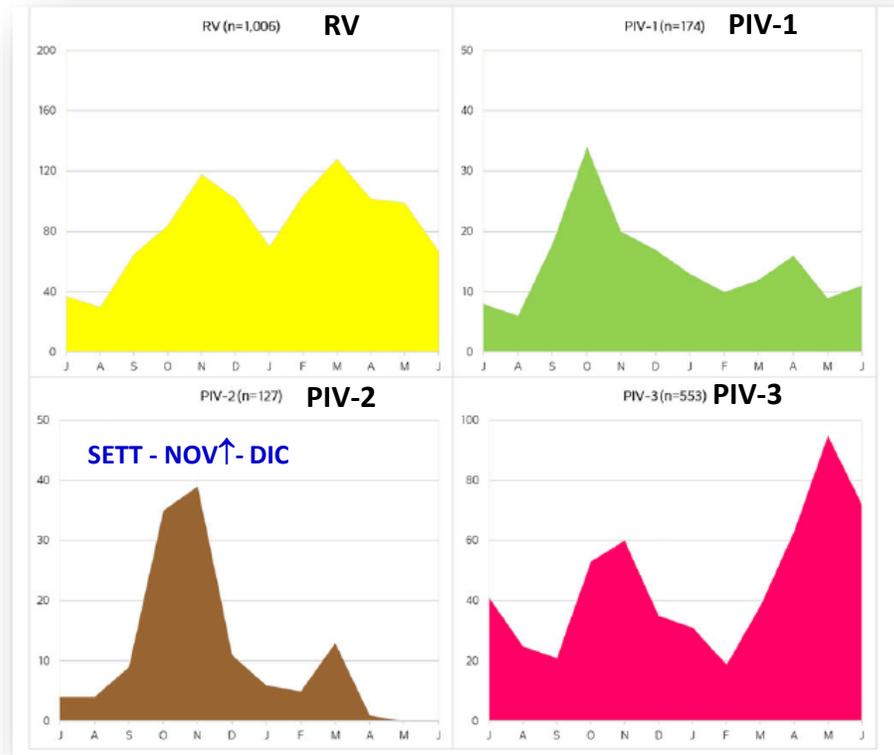
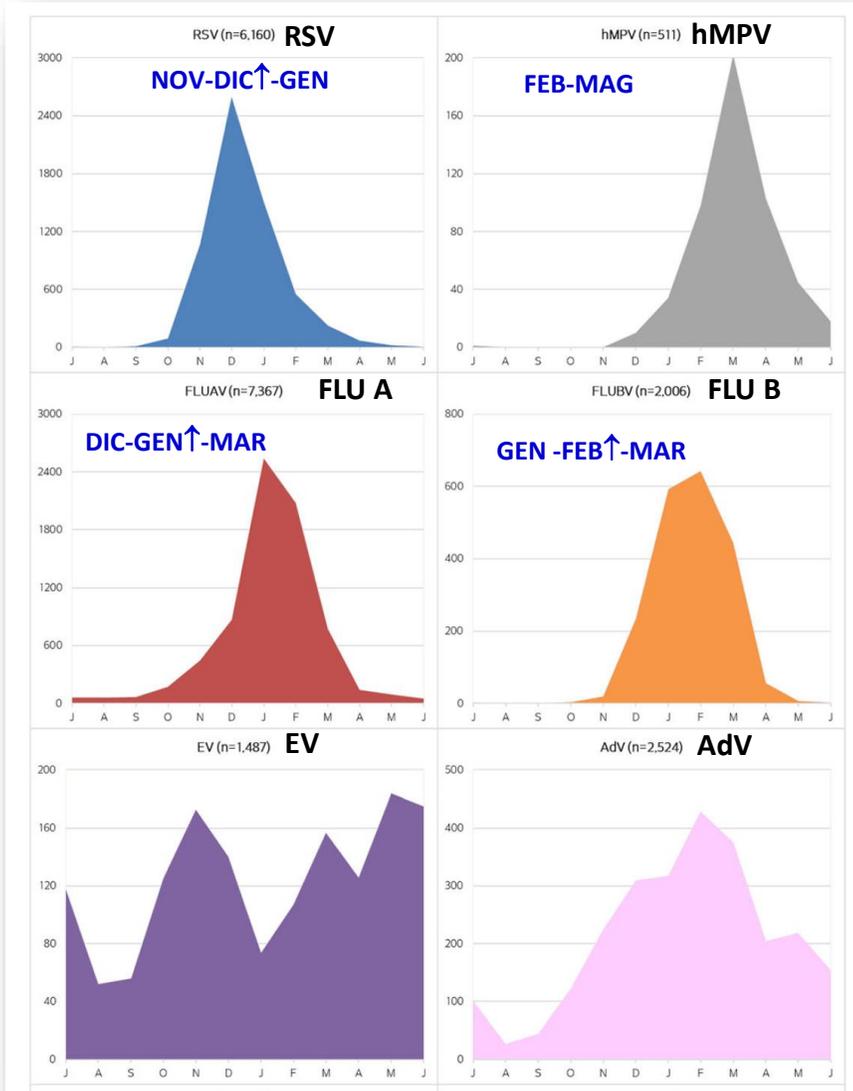
Bronchite, bronchiolite,  
polmonite

*I virus respiratori a circolazione umana più comuni sono tanti, in particolare:*

- ✓ il Virus Respiratorio Sinciziale umano (hRSV) (tipo A e tipo B)
- ✓ gli Adenovirus (AdV) (più di 55 sierotipi)
- ✓ i Virus Influenzali di tipo A (H1N1, H3N2, H1N1pdm09) (H5N1, H7N9, H3N2v)
- ✓ i Virus Influenzali di tipo B Yamagata-lineage and Victoria-lineage
- ✓ il Metapneumovirus umano (hMPV) (tipo A e tipo B)
- ✓ i Virus Parainfluenzali umani di tipo 1-4 (hPIV-1, hPIV-2, hPIV-3 e hPIV-4),
- ✓ i Rinovirus (hRV) 100 (A+B) e circa 60 sierotipi C
- ✓ gli Enterovirus (hEV) più di 120 sierotipi
- ✓ e i Coronavirus umani (hCoV) OC43, 229E, HKU1, NL63 (MERS-CoV, SARS-CoV-1, SARS CoV-2)



# La stagionalità dei virus respiratori dipende molto dalla posizione geografica e dal clima.



*Influenza Other Respi Viruses. 2022;1-11.*

GARCÍA-ARROYO ET AL.

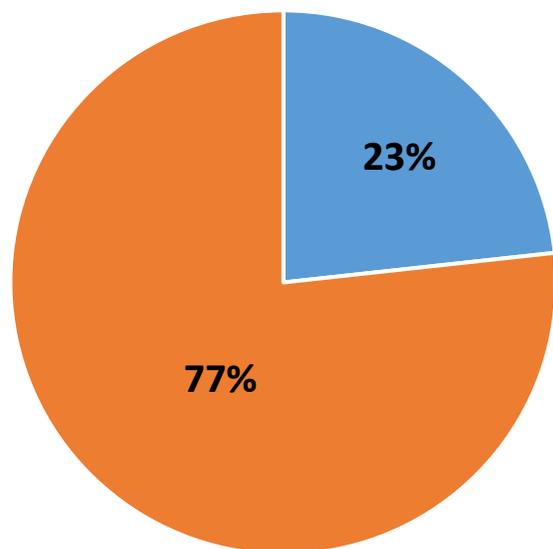
La relazione tra stagione e prevalenza è statisticamente significativa per tutti i virus ( $p < 0,001$ ).



## Circolazione dei virus respiratori nel periodo 2018-2024

Totale richieste: 35.969

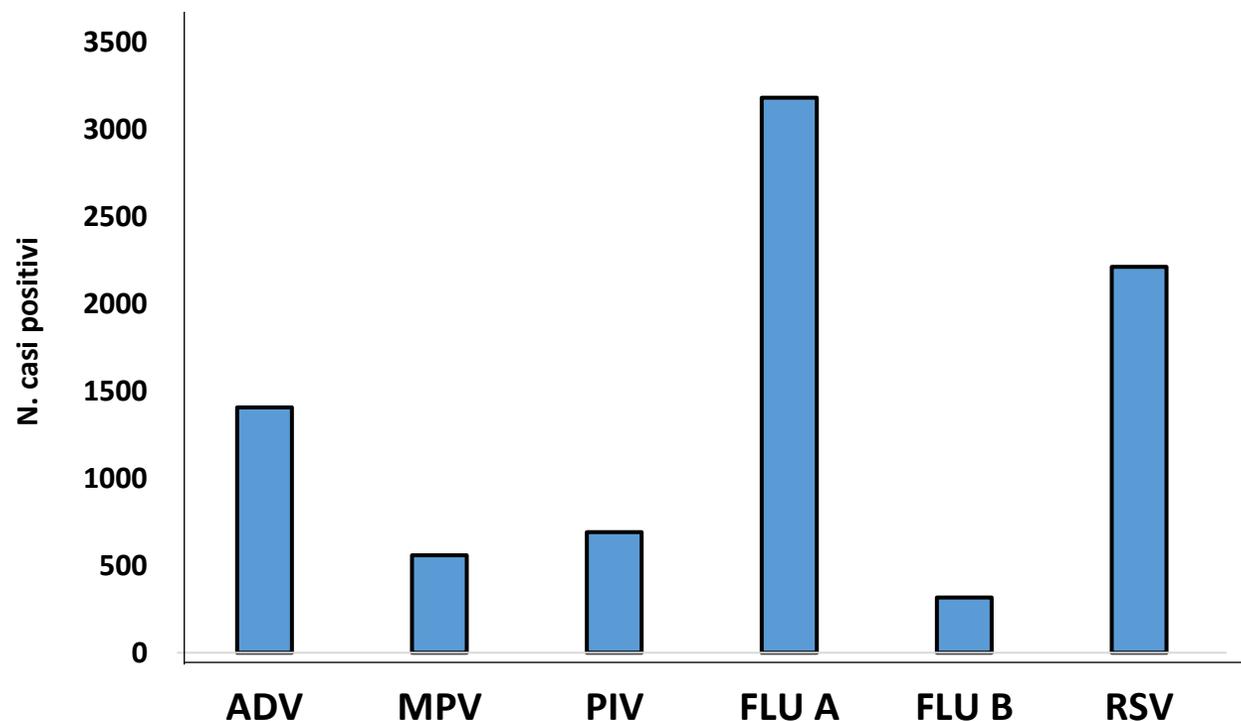
casi positivi: 8.368/35.969 (23%)



■ Positivi ■ Negativi

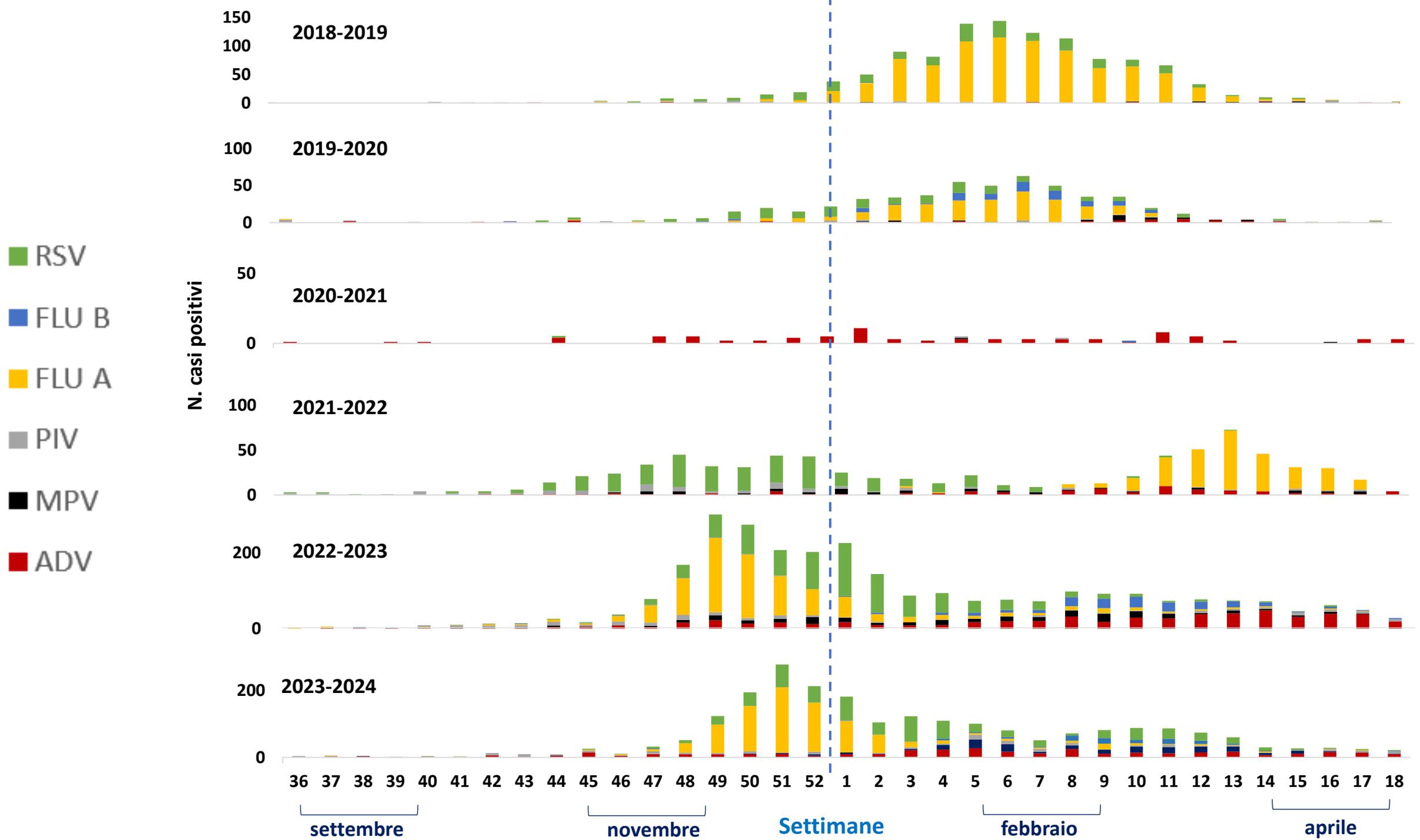
(età media 50 anni, range: 2 giorni-105 anni) dell'Area Metropolitana di Bologna

Il 65% degli esami era relativo a pazienti con acute infezioni respiratorie (ARIs) (pazienti con età minore di 5 anni o maggiore di 65 anni)

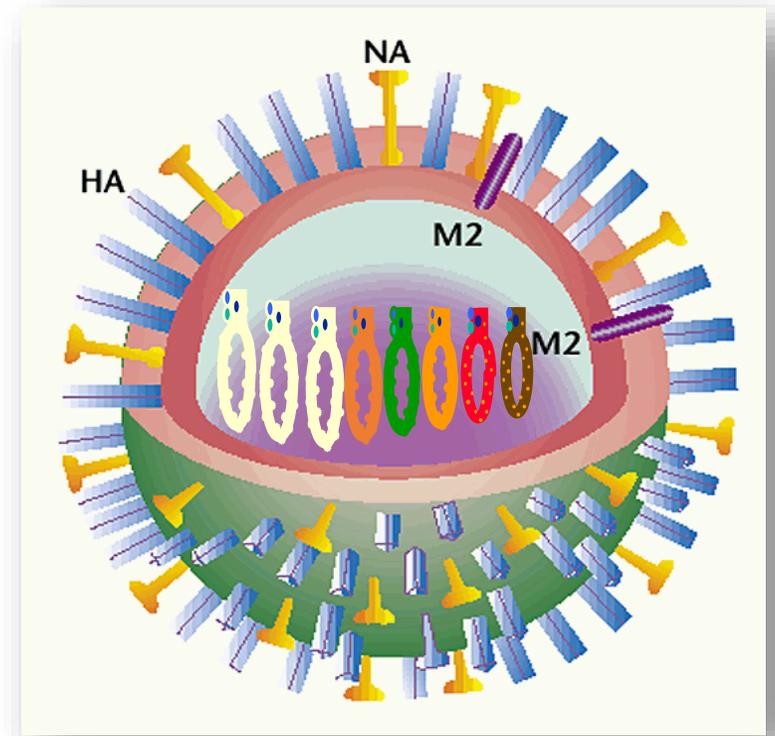


# Cambiamenti nella circolazione dei virus respiratori nelle stagioni epidemiche prima durante e dopo la pandemia COVID-19



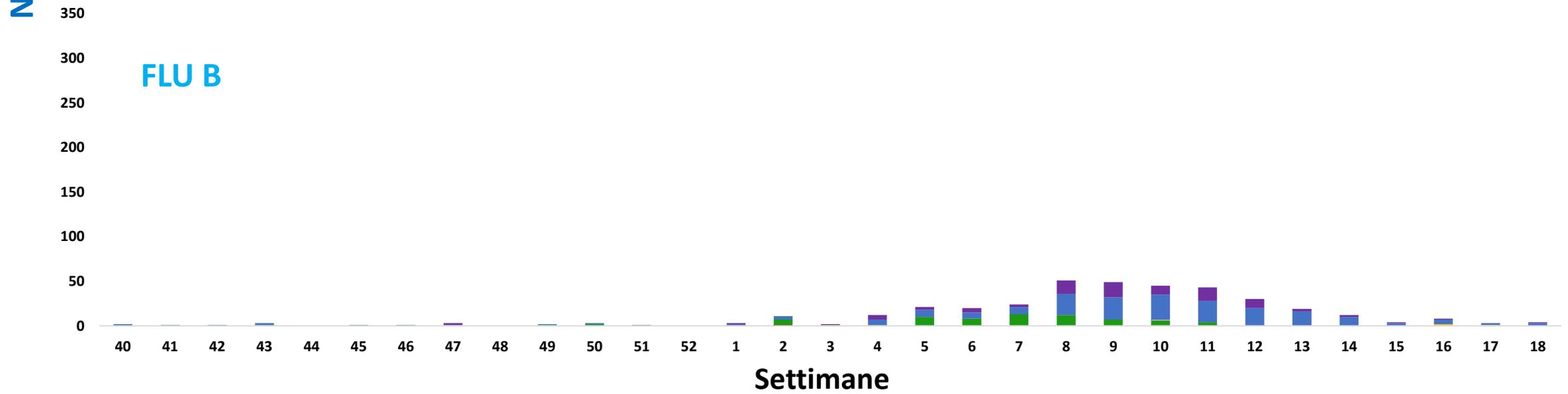
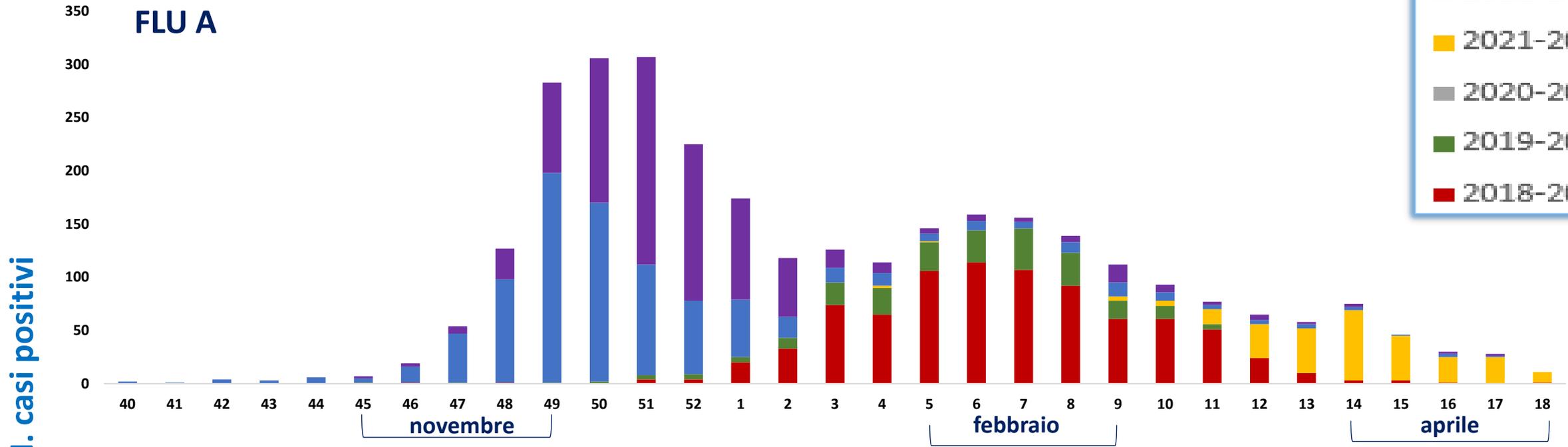
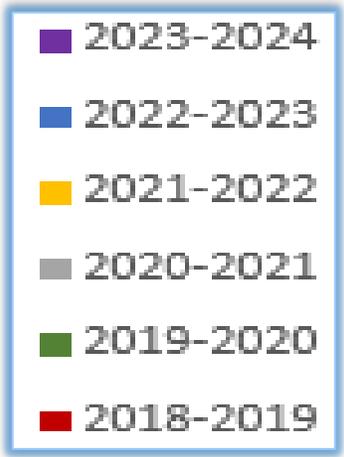


Analizzando i singoli patogeni.....

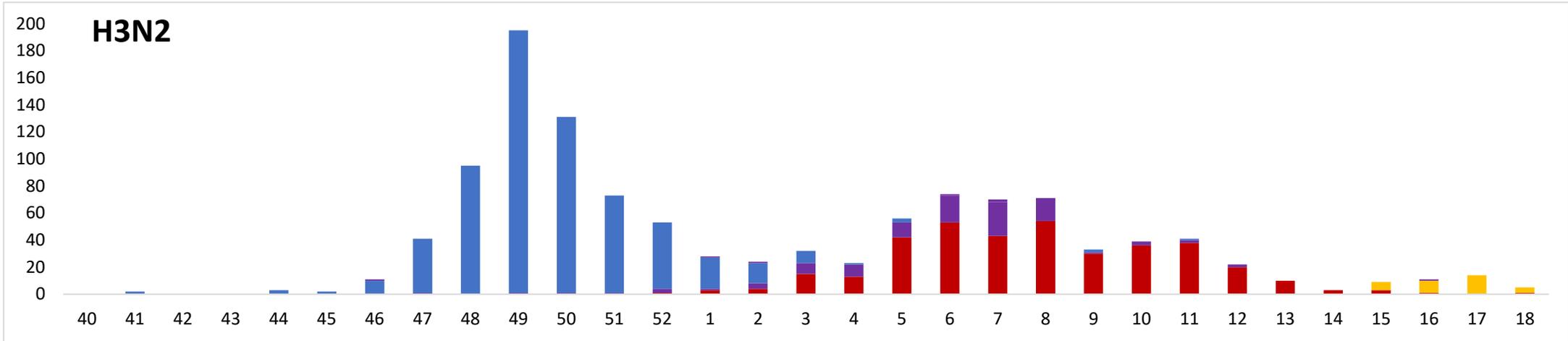
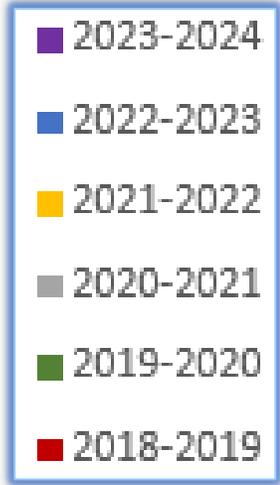


**Virus dell'Influenza**

# Circolazione di FLU nelle diverse stagioni epidemiche



# Circolazione sottotipi di Influenza A

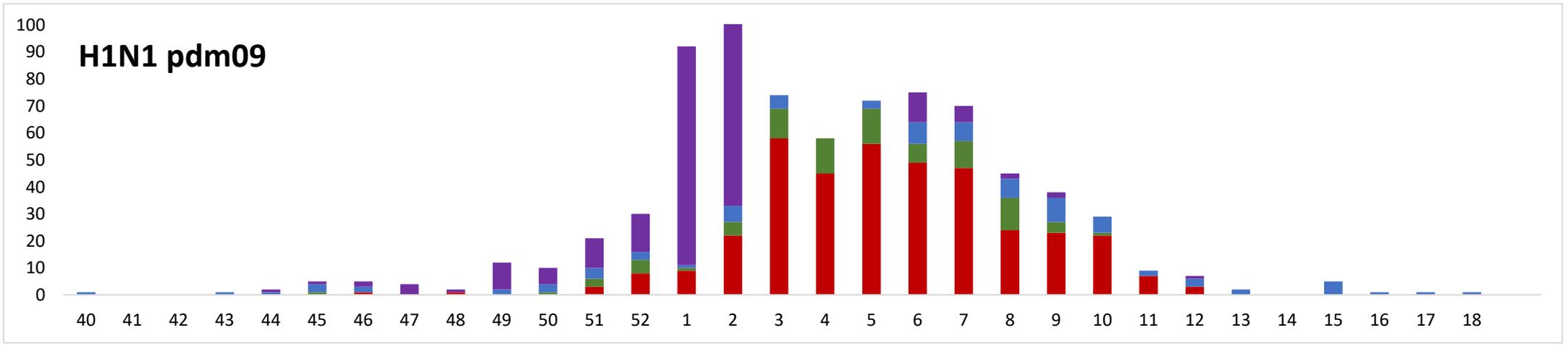


FLU A 2019-2020	
H3N2	54%
H1N1pdm09	33%
non sottotipizzati	7%

FLU A 2021-2022	
H3N2	98%
H1N1pdm09	0.8%
non sottotipizzati	1.2%

FLU A 2022-2023	
H3N2	67.8%
H1N1pdm09	32.2%
non sottotipizzati	24%

FLU A 2023-2024	
H3N2	7%
H1N1pdm09	92,1%
non sottotipizzati	0,9%

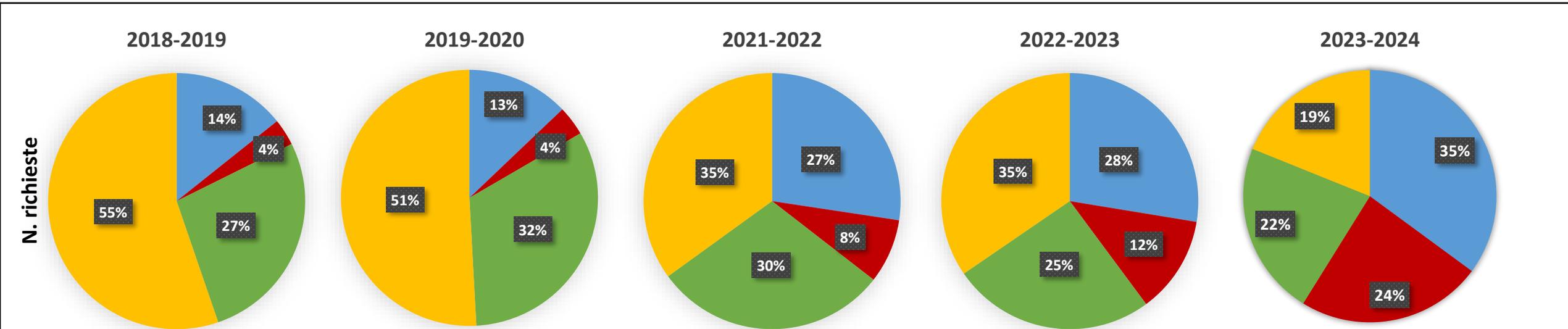
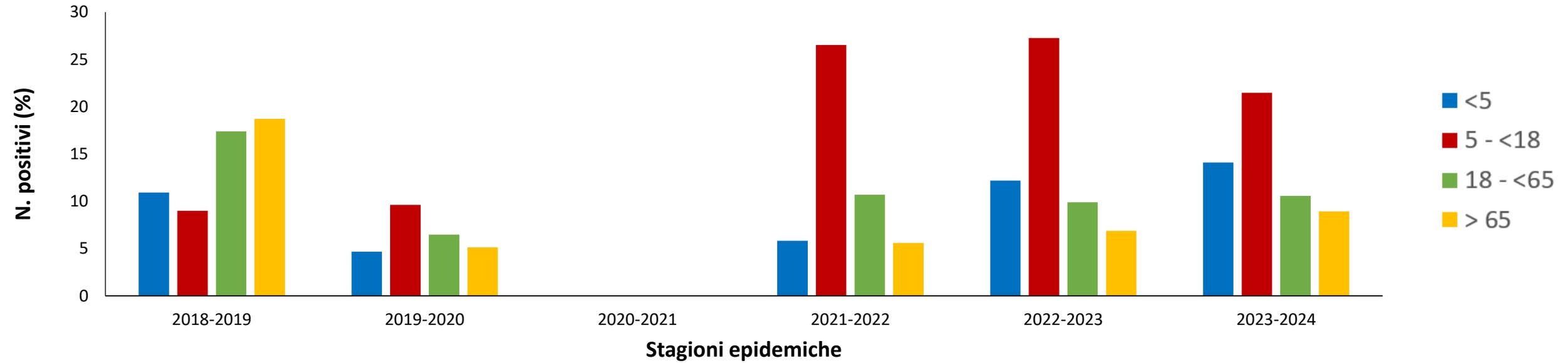


Settimane

N. Casi positivi

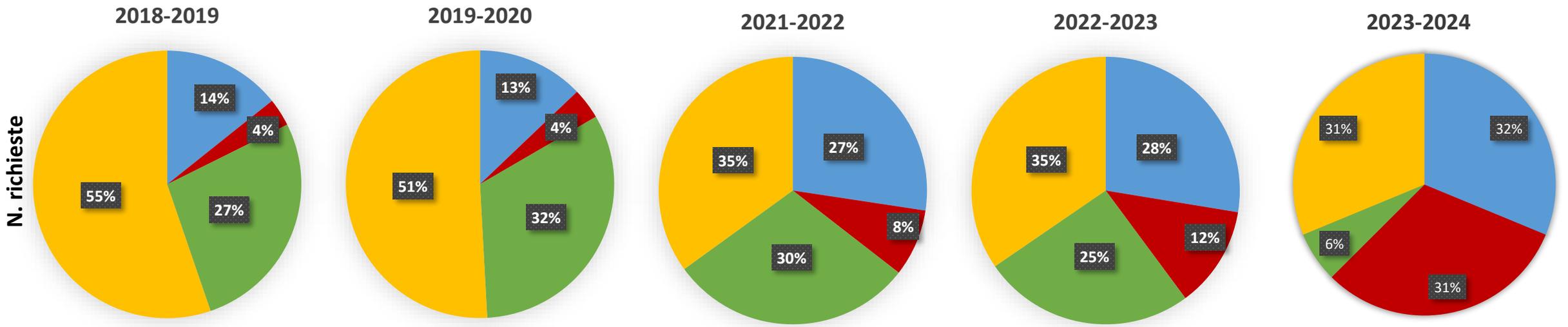
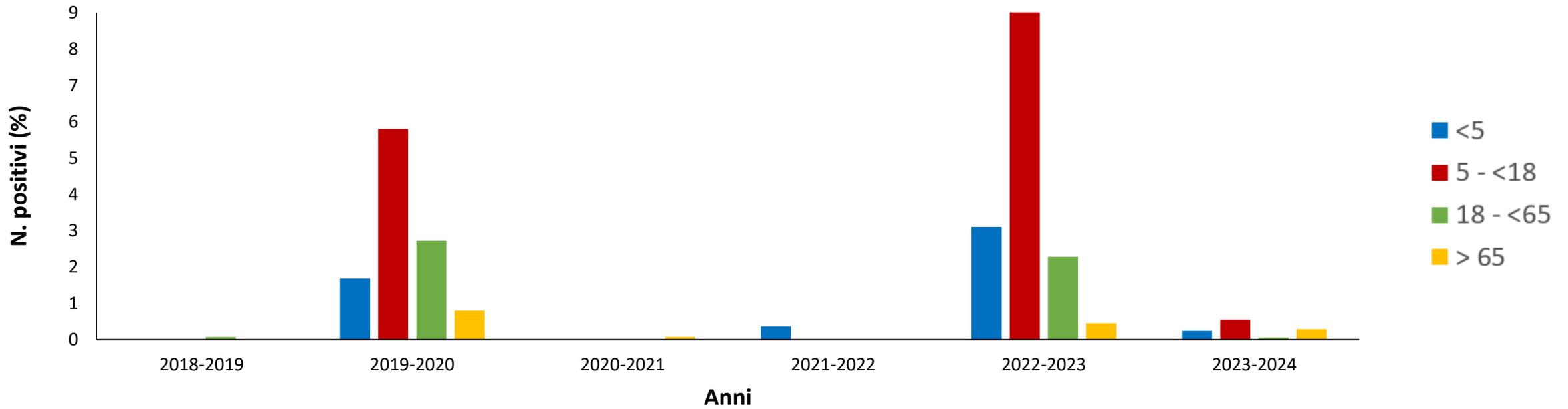
# Distribuzione dei casi di positività per FLU A nelle diverse fasce d'età

*dato normalizzato*



# Distribuzione dei casi di positività per FLU B nelle diverse fasce d'età

*dato normalizzato*



# Virus dell'Influenza A

## STATO DELL'ARTE

Il virus dell'influenza è associato ad un'elevata morbilità e ospedalizzazione, soprattutto in soggetti vulnerabili come la popolazione pediatrica al di sotto dei 5 anni di età.

Considerando l'alto tasso di mutazione dei virus influenzali, la caratterizzazione molecolare dei ceppi virali coinvolti è fondamentale per **monitorare la variabilità genetica**, comprese le mutazioni che potrebbero influenzare l'efficacia del vaccino o dei farmaci, nonché le mutazioni associate a un aumento significativo della gravità della malattia.

## SCOPO

Lo scopo del presente studio è stato quello di caratterizzare geneticamente i ceppi di Influenza virus che hanno circolato durante la stagione epidemica 2023-2024 nella popolazione pediatrica.

## METODI

Un totale di **1.525 campioni respiratori** (tamponi nasofaringei o aspirati nasofaringei) sono stati inviati al Laboratorio di Virologia per la rilevazione molecolare dei virus respiratori, compresi i virus dell'influenza A e B (FLU A e FLU B).

Tali campioni erano relativi a pazienti con diagnosi clinica di infezione respiratoria virale afferenti al Pronto Soccorso Pediatrico o al reparto di Pediatria d'Urgenza dell'AOUBO, IRCCS Policlinico di Sant'Orsola.

I campioni risultati positivi per Flu A sono stati analizzati per l'identificazione del sottotipo virale H3 o H1. Retrospectivamente, **30 campioni positivi per Flu A sono stati selezionati sulla base dei dati clinici (severo decorso clinico) e del valore del ciclo soglia (Ct < 30) per la caratterizzazione molecolare dei ceppi virali analizzando tutti i segmenti del genoma.**

*In particolare, il sequenziamento dell'intero genoma (WGS) è stato eseguito utilizzando il Kit Microbial Amplicon Prep-Influenza A/B (Illumina) su strumento MiSeq (Illumina). Le sequenze sono state confrontate con i ceppi inclusi nella composizione del vaccino raccomandato per l'emisfero settentrionale durante la stagione 2023-2024 utilizzando la piattaforma FluSurver (GISAID).*

# RISULTATI

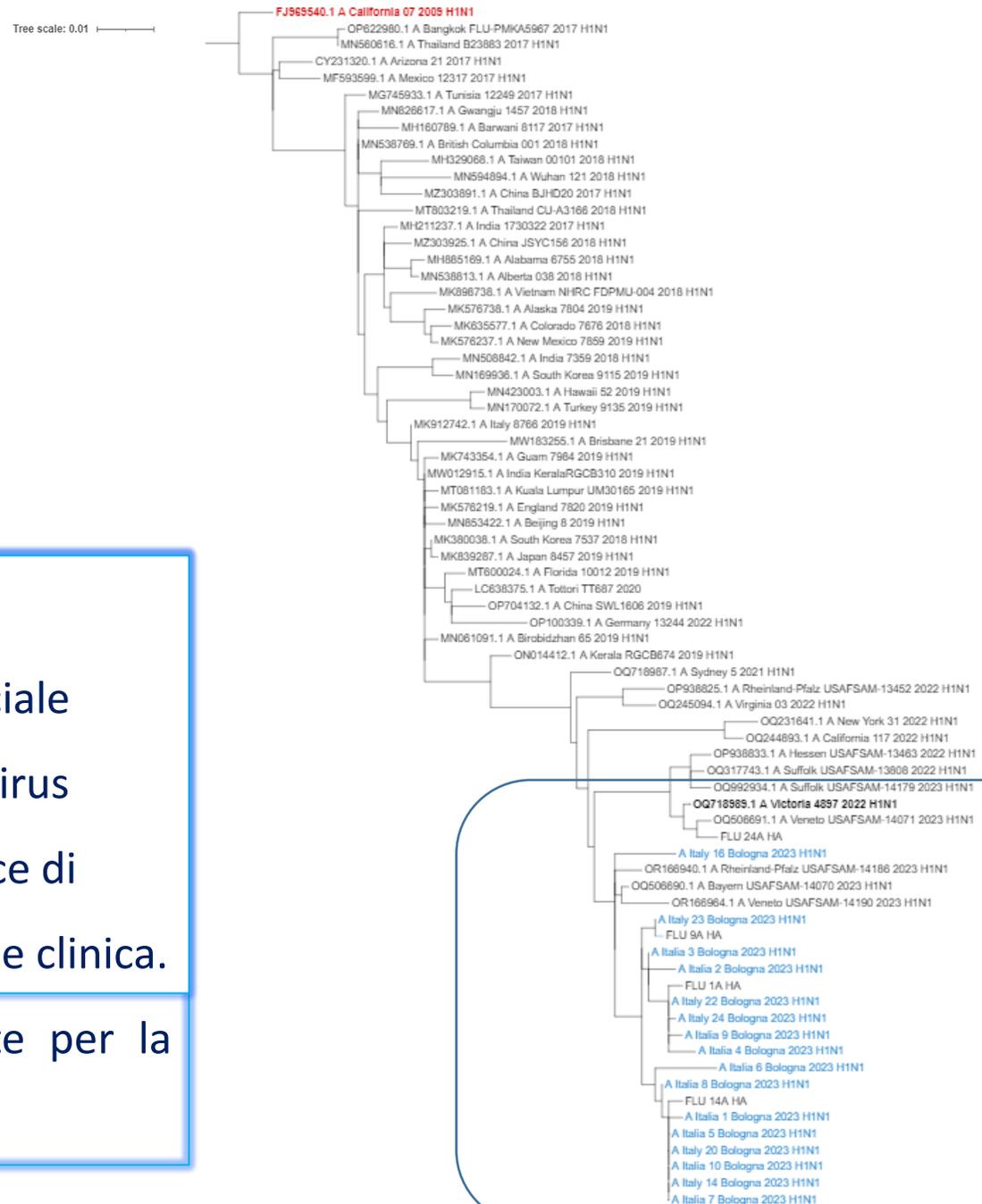
1. Nel **22,3% (340/1.525)** dei casi sono stati ottenuti risultati positivi per **FLU A** e nello **0,5% (8/1.525)** per **FLU B**.
2. L'età mediana dei casi positivi era pari a 3 anni (range 1-16 anni).
3. La sottotipizzazione è stata eseguita nel 19% (65/340) dei casi positivi per FLU A, **risultando nel 94% (61/65) H1 e nel 6,1% (4/65) H3**.
4. L'analisi WGS è stata eseguita in 16/30 (53%) casi positivi per FLU A ed ha mostrato la circolazione di ceppi appartenenti al sottotipo H1N1<sub>pdm09</sub>. Analizzando il segmento genomico 4, che codifica per l'emoagglutinina (HA), sono stati identificati ceppi appartenenti al subclade 6B.1a.5a.2a.
5. Tutti i ceppi virali presentavano un'elevata identità nucleotidica con il ceppo vaccinale utilizzato nella stagione influenzale 2023-2024, con range 97,7% - 98,2% per il segmento 4 (HA). Un'elevata omologia, range 98,9% - 99,1% è stata osservata anche per il segmento 6 codificante per la neuroaminidasi (NA).
6. Non sono state riscontrate mutazioni precedentemente associate alla resistenza ai farmaci o ad outcome sfavorevole.

## Albero filogenetico HA

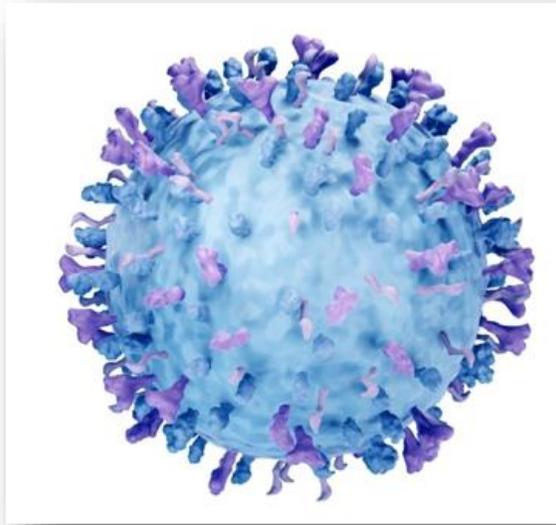
I ceppi di Flu A rilevati nella popolazione oggetto di studio (in blu) e il ceppo vaccinale (in grassetto) presentano una elevata omologia di sequenza.

## CONCLUSIONI

Questi dati preliminari sottolineano il ruolo cruciale della caratterizzazione molecolare dei ceppi di virus influenzale circolanti per l'identificazione precoce di varianti genetiche con rilevanza epidemiologica e clinica. osservata anche per il segmento 6 codificante per la neuroamminidasi (NA).

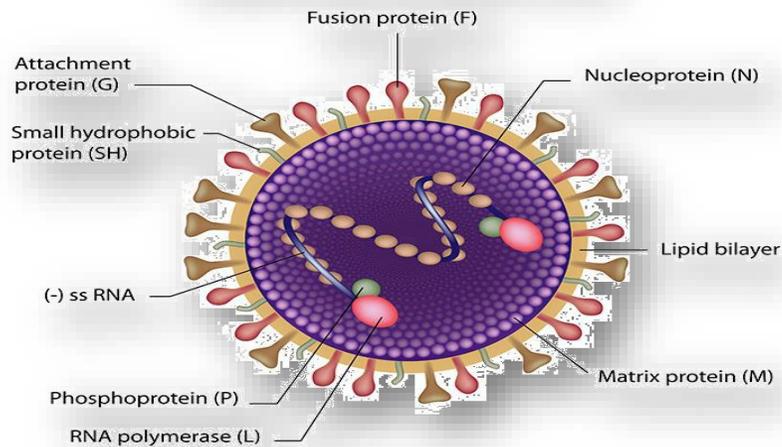


## Virus Respiratorio Sinciziale



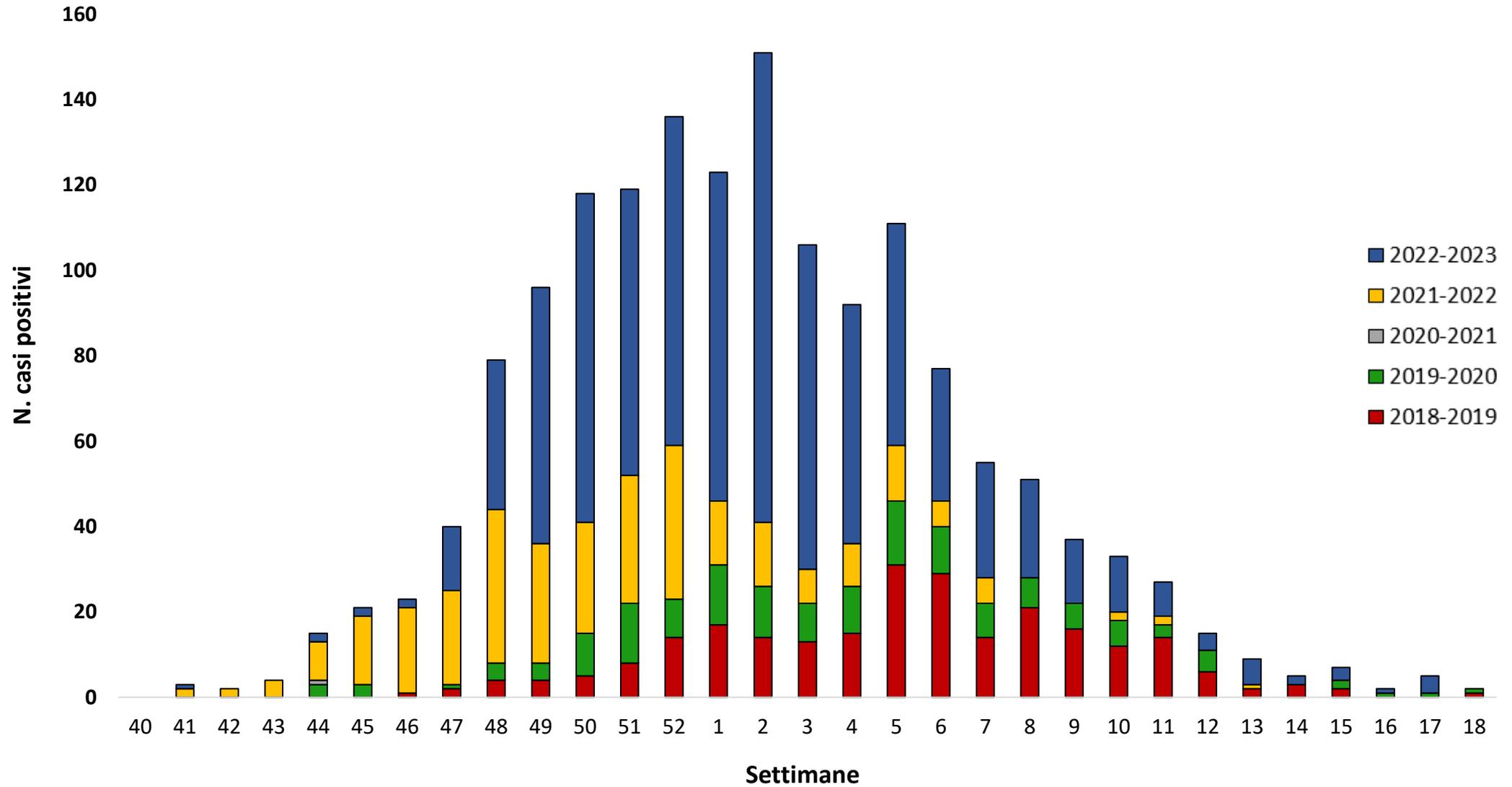
- hRSV is the leading cause of serious respiratory tract infections in infants and young children
- Global incidence over 30 million cases in children
- In the U.S., estimated annual costs for infants' hRSV treatment is \$709.6 million

Respiratory Syncytial Virus

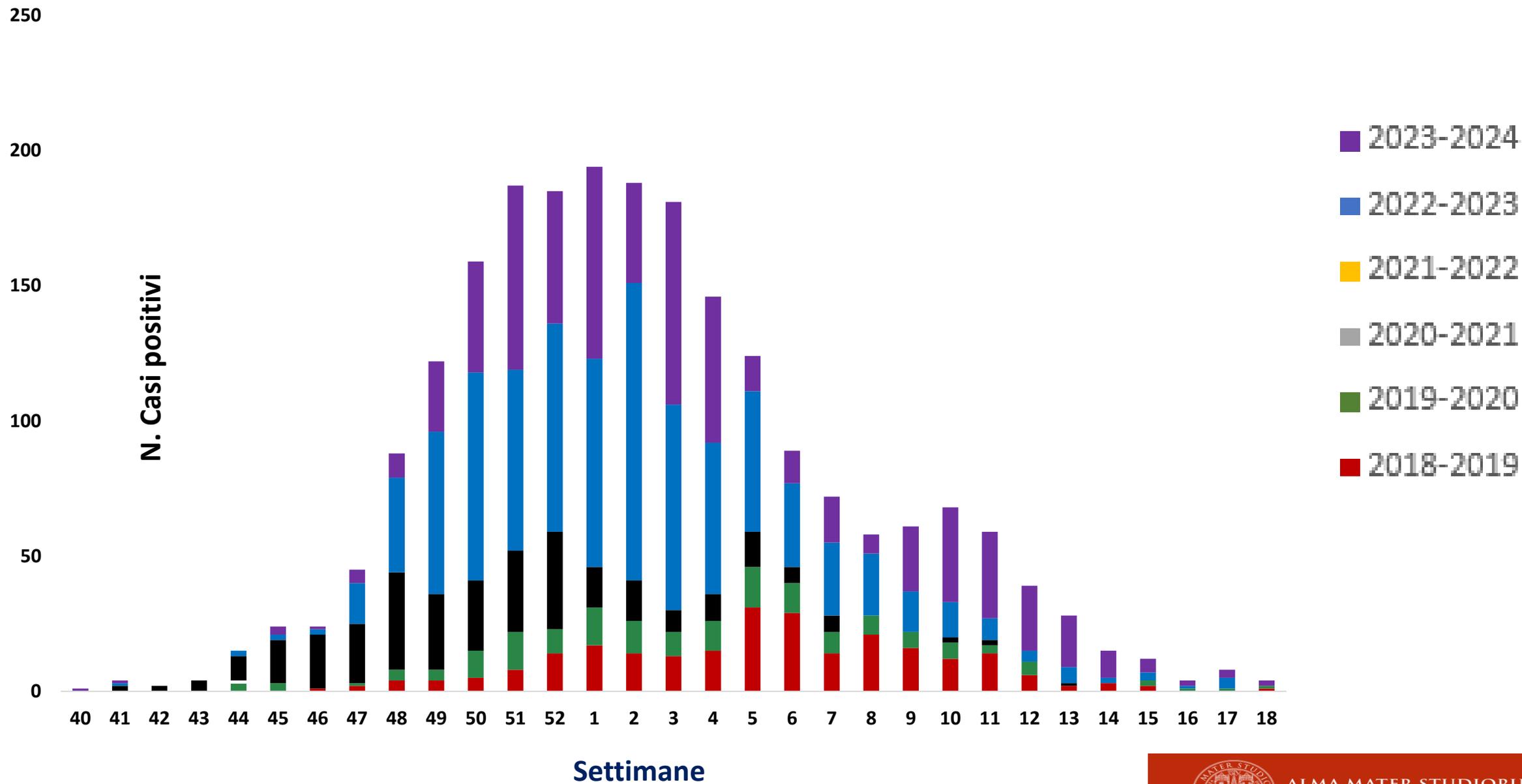


- Member Pneumoviridae family
- Single-stranded, negative-sense RNA virus
- Antigenic Subgroups (HRSV-A and HRSV-B)
- Glycoproteins G and F

# Circolazione di RSV nelle diverse stagioni epidemiche

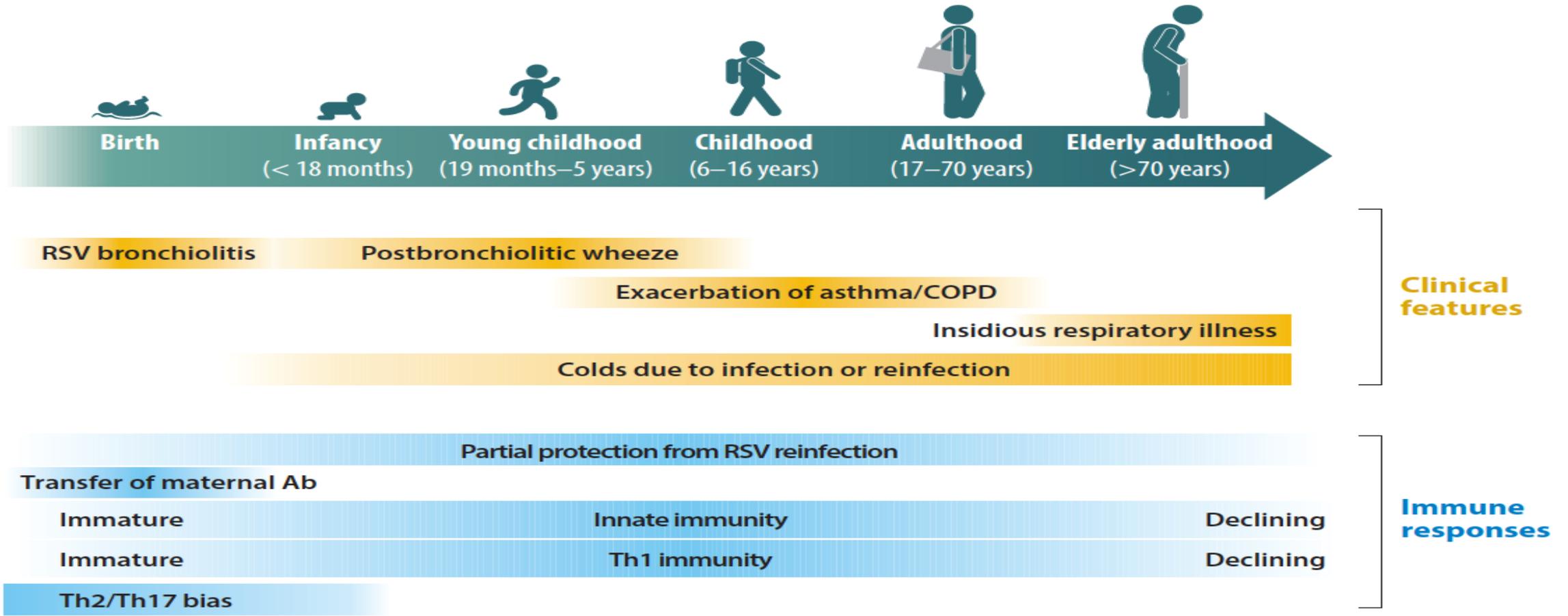


# Circolazione di RSV nelle diverse stagioni epidemiche



# *hRSV clinical manifestations*

## Age is a major determinant of RSV disease



## RSV Infection in Older Adults

Respiratory syncytial virus (RSV) causes respiratory infections in humans.

## What Are the Symptoms of RSV Infection?

In most people, RSV causes mild cold-like symptoms of cough, runny nose, sore throat, headache, decreased appetite, and fever that typically last less than 5 days. However, in older adults, RSV can cause more severe disease such as pneumonia, or can worsen respiratory diseases, including asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

## Timing of RSV Infections and Incidence of Severe Infection

RSV infections typically begin in the fall and peak during the winter. Each year in the US, RSV causes about 60 000 to 160 000 hospitalizations, and up to 10 000 deaths in adults older than 60 years.

## Risk Factors and Spread of RSV Infection

Adults at highest risk of severe RSV infection include those older than 60 years with any of the following conditions: lung disease (such as COPD and asthma), heart disease (such as heart failure and coronary artery disease), diabetes, neurological diseases, kidney disease, liver disease, blood disorders, or immunosuppression. People who live in a nursing home or long-term care facility are also at high risk of severe RSV infection.

RSV spreads from person to person through the airborne route when someone coughs or sneezes, or by direct contact through the nose, mouth, or eyes after a person touches an infected surface. People with RSV can spread the virus for up to 2 days before they feel sick and may be contagious for 3 to 8 days after they develop RSV symptoms.

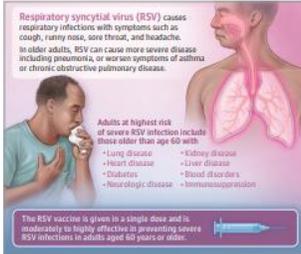
## Measures to Reduce Risk of RSV Infection

RSV infection can be decreased if people wash their hands, cover their coughs and sneezes, and avoid close contact such as kissing, shaking hands, and sharing drinking glasses with others. Disinfecting surfaces and encouraging individuals with cold-like symptoms to remain at home also decrease the risk of RSV transmission.

## Vaccination for RSV

The US Food and Drug Administration (FDA) recently approved 2 new RSV vaccines, Arexvy and Abrysvo. Both vaccines are moderately to highly effective in preventing severe RSV infections in adults aged 60 years or older.

RSV vaccination is currently given by a single injection, although studies are ongoing to determine if additional booster doses



should be recommended. RSV vaccine can be given at the same time as other vaccines, such as influenza or COVID-19. Individuals with a minor illness, such as a cold, can be vaccinated, but RSV vaccination should be delayed for those who are moderately or severely ill. RSV vaccine should not be given to people with a prior severe allergic reaction to any component of the vaccine.

The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommends that adults older than 60 years discuss RSV vaccination with their clinician. People who are at high risk of developing severe RSV infection based on their age and medical conditions should strongly consider receiving an RSV vaccine.

After RSV vaccination, people may have pain, redness, and swelling in the area where the shot was given, and some individuals may experience fatigue, fever, headache, nausea, diarrhea, and muscle or joint pain. Severe allergic reactions to RSV vaccines are very rare.

## FOR MORE INFORMATION

Centers for Disease Control and Prevention  
[www.cdc.gov/vaccines/hcp/vivis/statements/rsv.html](http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vivis/statements/rsv.html)

To find this and other JAMA Patient Pages, go to the Patient Information collection at [jamanetwork.com/patientpages](http://jamanetwork.com/patientpages).

Authors: Kathleen A. Linder, MD, PhD; N. Malani, MD, MS

Published Online: September 7, 2023. doi:10.1001/jama.2023.16912

Author Affiliations: University of Michigan Health System, Ann Arbor (Linder); Deputy Editor, JAMA (Malani).

Conflict of Interest Disclosures: None reported.

Source: Meigar M, Britton A, Roper LE, et al. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(29):793-801. doi:10.15585/mmwr.mm7229a4

The JAMA Patient Page is a public service of JAMA. The information and recommendations appearing on this page are appropriate in most instances, but they are not a substitute for medical diagnosis. For specific information concerning your personal medical condition, JAMA suggests that you consult your physician. This page may be downloaded or photocopied noncommercially by physicians and other health care professionals to share with patients. To purchase bulk reprints, email [reprints@jamanetwork.com](mailto:reprints@jamanetwork.com).



CrossMark

## Burden of respiratory syncytial virus infection in community-dwelling older adults in Europe (RESCEU): an international prospective cohort study

Koos Korsten<sup>1</sup>, Niels Adriaenssens<sup>2,3</sup>, Samuel Coenen<sup>2,3,4</sup>, Christopher Butler<sup>5</sup>, Behnaz Ravanfar<sup>5</sup>, Heather Rutter<sup>5</sup>, Julie Allen<sup>5</sup>, Ann Falsey<sup>6</sup>, Jean-Yves Pirçon<sup>7</sup>, Olivier Gruselle<sup>7</sup>, Vincent Pavot<sup>8</sup>, Charlotte Vernhes<sup>9</sup>, Sunita Balla-Jhaghoorsingh<sup>10</sup>, Deniz Öner<sup>11</sup>, Gabriela Ispas<sup>11</sup>, Jeroen Aerssens<sup>11</sup>, Vivek Shinde<sup>12</sup>, Theo Verheij<sup>13</sup>, Louis Bont<sup>1</sup> and Joanne Wildenbeest<sup>1</sup>, on behalf of the RESCEU investigators<sup>14</sup>

@ERSpublications

Respiratory syncytial virus (RSV) infection in older adults is recognised, but the burden in the community is still uncertain. This European study found that RSV infection is prevalent but rarely caused severe disease in community-dwelling older adults. <https://bit.ly/30psiMD>

Cite this article as: Korsten K, Adriaenssens N, Coenen S, et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in community-dwelling older adults in Europe (RESCEU): an international prospective cohort study. *Eur Respir J* 2021; 57: 2002688 [https://doi.org/10.1183/13993003.02688-2020].

## Clinical Infectious Diseases

## MAJOR ARTICLE



## Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infection Among Hospitalized Adults, 2017–2020

Angela R. Branche,<sup>1</sup> Lisa Saiman,<sup>2</sup> Edward E. Walsh,<sup>1,4</sup> Ann R. Falsey,<sup>1,4</sup> William D. Stieling,<sup>2</sup> William Groendyke,<sup>2</sup> Derick R. Peterson,<sup>4</sup> Colibell Y. Vargas,<sup>2</sup> Matthew Phillips,<sup>2</sup> and Lyn Finelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Rochester, Rochester, New York, USA; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York, USA; <sup>3</sup>Department of Infection Prevention and Control, New York–Presbyterian Hospital, New York, New York, USA; <sup>4</sup>Rochester General Hospital, Rochester, New York, USA; <sup>5</sup>Department of Medicine, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York, USA; <sup>6</sup>Department of Biostatistics and Computational Biology, University of Rochester, Rochester, New York, USA; and <sup>7</sup>Center for Observational and Real-World Evidence, Merck & Co, Inc, Kenilworth, New Jersey, USA

**Background.** Respiratory syncytial virus (RSV) causes acute respiratory illness (ARI) and triggers exacerbations of cardiopulmonary disease. Estimates of incidence in hospitalized adults range widely, with few data on incidence in adults with comorbidities that increase the risk of severity. We conducted a prospective, population-based, surveillance study to estimate incidence of RSV hospitalization among adults overall and those with specific comorbidities.

**Methods.** Hospitalized adults aged ≥18 years residing in the surveillance area with ≥2 ARI symptoms or exacerbation of underlying cardiopulmonary disease were screened during the 2017–2018, 2018–2019, and 2019–2020 RSV seasons in 3 hospitals in Rochester, New York and New York City. Respiratory specimens were tested for RSV using polymerase chain reaction assays. RSV incidence per 100 000 was adjusted by market share.

**Results.** Active and passive surveillance identified 1099 adults hospitalized with RSV. Annual incidence during 3 seasons ranged from 44.2 to 58.9/100 000. Age-group-specific incidence ranged from 7.7 to 11.9/100 000, 33.5 to 57.5/100 000, and 136.9 to 255.6/100 000 in patients ages 18–49, 50–64, and ≥65 years, respectively. Incidence rates in patients with chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, and congestive heart failure were 3–13, 4–7, and 4–33 times, respectively, the incidence in patients without these conditions.

**Conclusions.** We found a high burden of RSV hospitalization in this large prospective study. Notable was the high incidence among older patients and those with cardiac conditions. These data confirm the need for effective vaccines to prevent RSV infection in older and vulnerable adults.

Received: 21 December 2022 | Accepted: 8 January 2023

DOI: 10.1111/iv.13100

## SYSTEMATIC REVIEW

## Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus

Ann Colosia<sup>1</sup> | Jessica Costello<sup>2</sup> | Kelly McQuarrie<sup>3</sup> | Kelly Kato<sup>4</sup> | Kristi Bertzos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>RTI Health Solutions, Research Triangle Park, North Carolina, USA

<sup>2</sup>RTI Health Solutions, Manchester, UK

<sup>3</sup>Janssen Global Services, Horsham, Pennsylvania, USA

<sup>4</sup>Janssen Global Services, Raritan, New Jersey, USA

## Correspondence

Kristi Bertzos, PhD, Janssen Global Services, Horsham, PA, USA.  
 Email: [kbertzoz@its.jnj.com](mailto:kbertzoz@its.jnj.com)

## Present address

Kelly McQuarrie, Merck & Company, Rahway, New Jersey, USA.

## Funding information

Janssen Global Services provided the financial support for the study. RTI Health Solutions, an independent nonprofit research organization, received funding under a research contract with Janssen to conduct this study and provide publication support in the form of manuscript writing, styling, and submission.

## Abstract

Respiratory syncytial virus (RSV) is responsible for over 30 million lower respiratory tract infections (LRTIs) and 3 million hospitalizations worldwide each year. Despite the risk RSV poses to young children, older adults, and individuals with comorbidities or suppressed immunity, there is limited understanding of RSV symptom presentation across these at-risk groups, and there is no vaccine for RSV. We conducted two systematic literature reviews (SLRs) of studies that document signs and symptoms (S&S) of RSV in (1) children aged ≤5 years and (2) immunocompromised adolescents and adults, and adults at high risk for severe RSV due to age or comorbidities. Symptom duration and hospital length of stay (LOS) were explored. Electronic database searches were performed following PRISMA guidelines. Studies captured RSV S&S across community and hospital settings. Clinicians and caregivers reported ( $n = 25$  studies) nasal discharge/congestion, cough, shortness of breath, feeding abnormalities, and fever in ≥40% of children across studies and settings. Median hospital stays for children ranged from 2 days in the United States to 7.5 days in China. High-risk adults with RSV ( $n = 6$  studies) commonly (≥40% of adults) reported cough, sputum, dyspnea, and fever/feverishness. Median length of hospital stay in adults ranged from 6 to 15 days across studies. Caregivers and clinicians reported similar RSV S&S in young children, including upper and lower respiratory and systemic symptoms. In high-risk and immunocompromised adults, the most frequent (in multiple publications) and commonly reported RSV S&S were primarily LRTI symptoms. RSV symptoms could last for weeks and are variable based on geography.

## KEYWORDS

adults, pediatrics, respiratory infection, respiratory syncytial virus, signs, symptoms



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

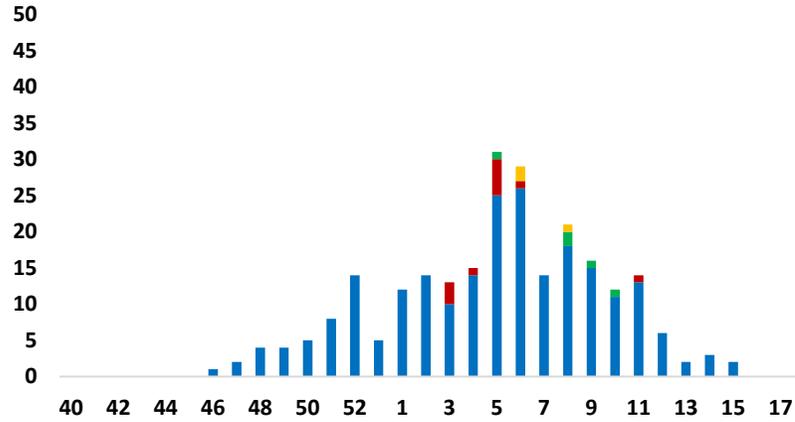
# Circolazione di RSV per età nelle diverse stagioni epidemiche

*dato non normalizzato*

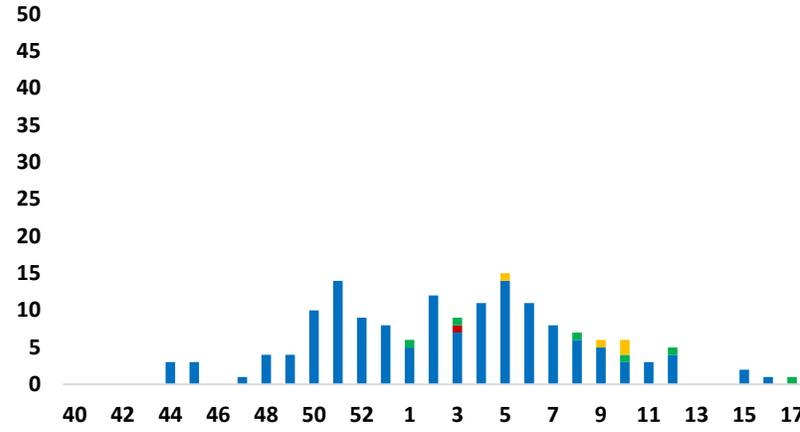
- <5
- 5 - <18
- 18 - <65
- > 65

N. Casi positivi

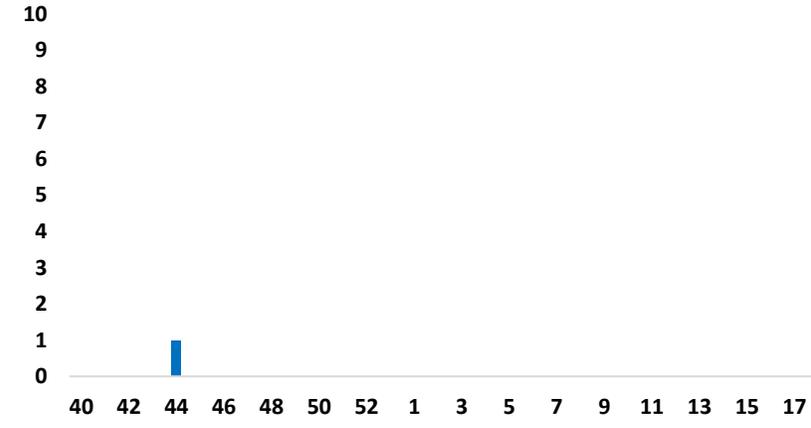
### 2018-2019



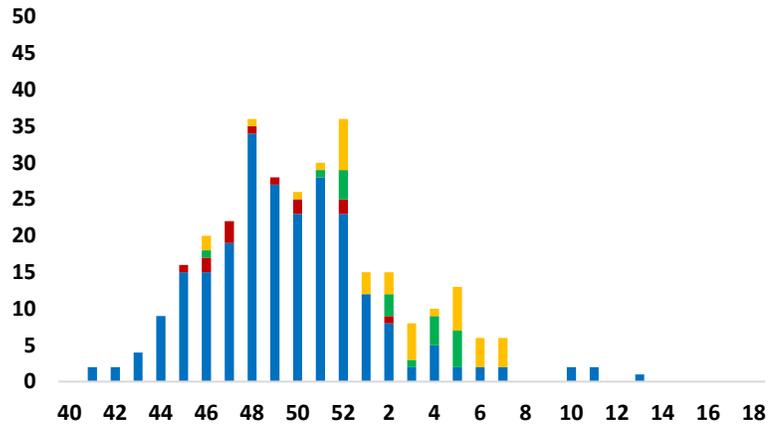
### 2019-2020



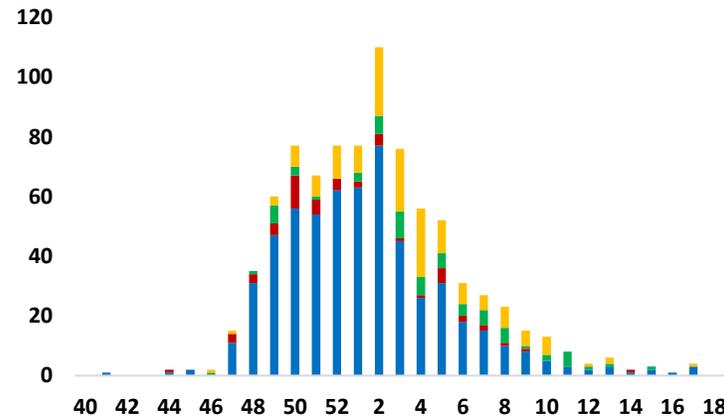
### 2020-2021



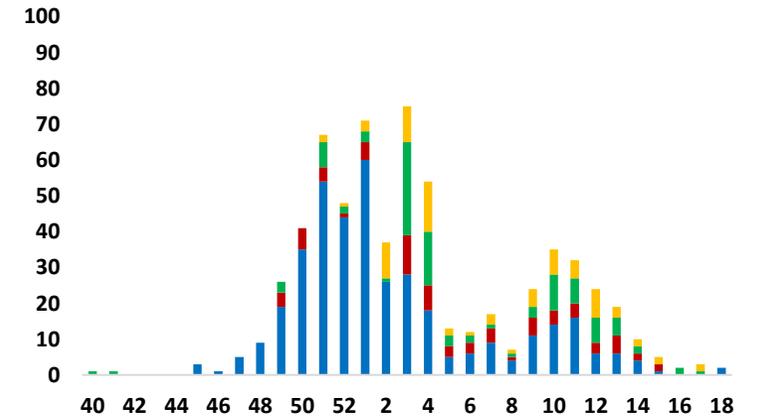
### 2021-2022



### 2022-2023



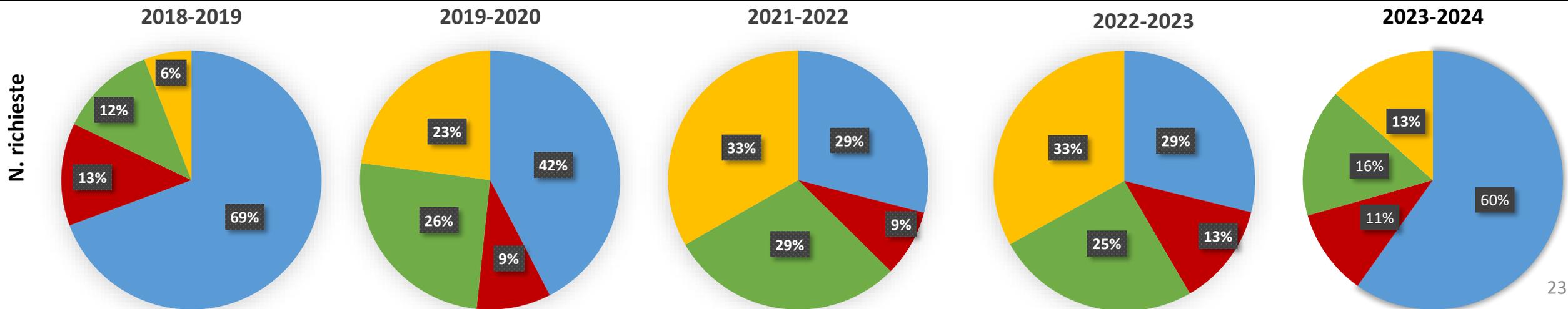
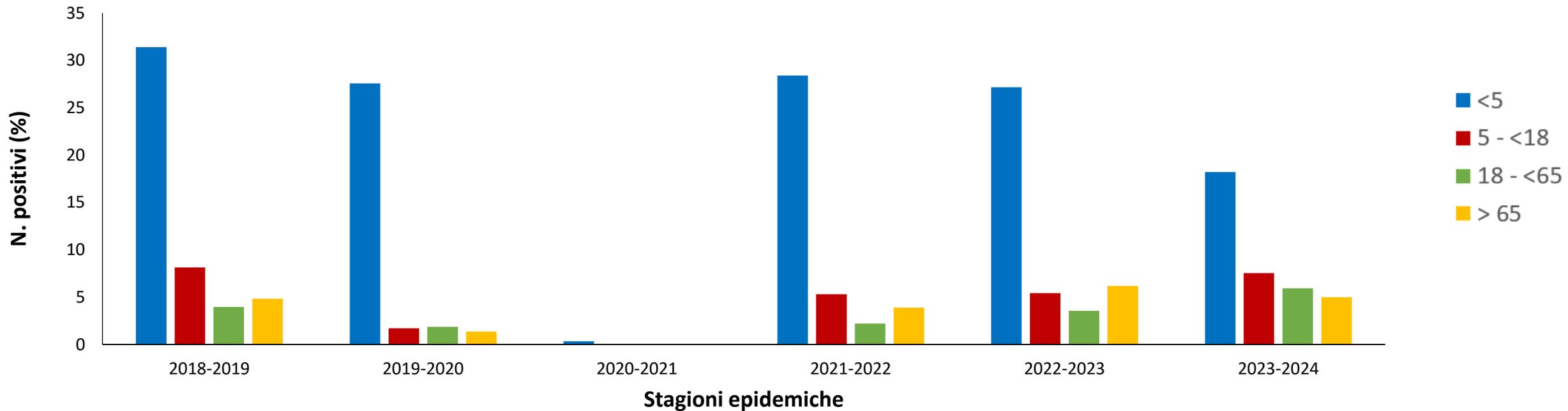
### 2023-2024



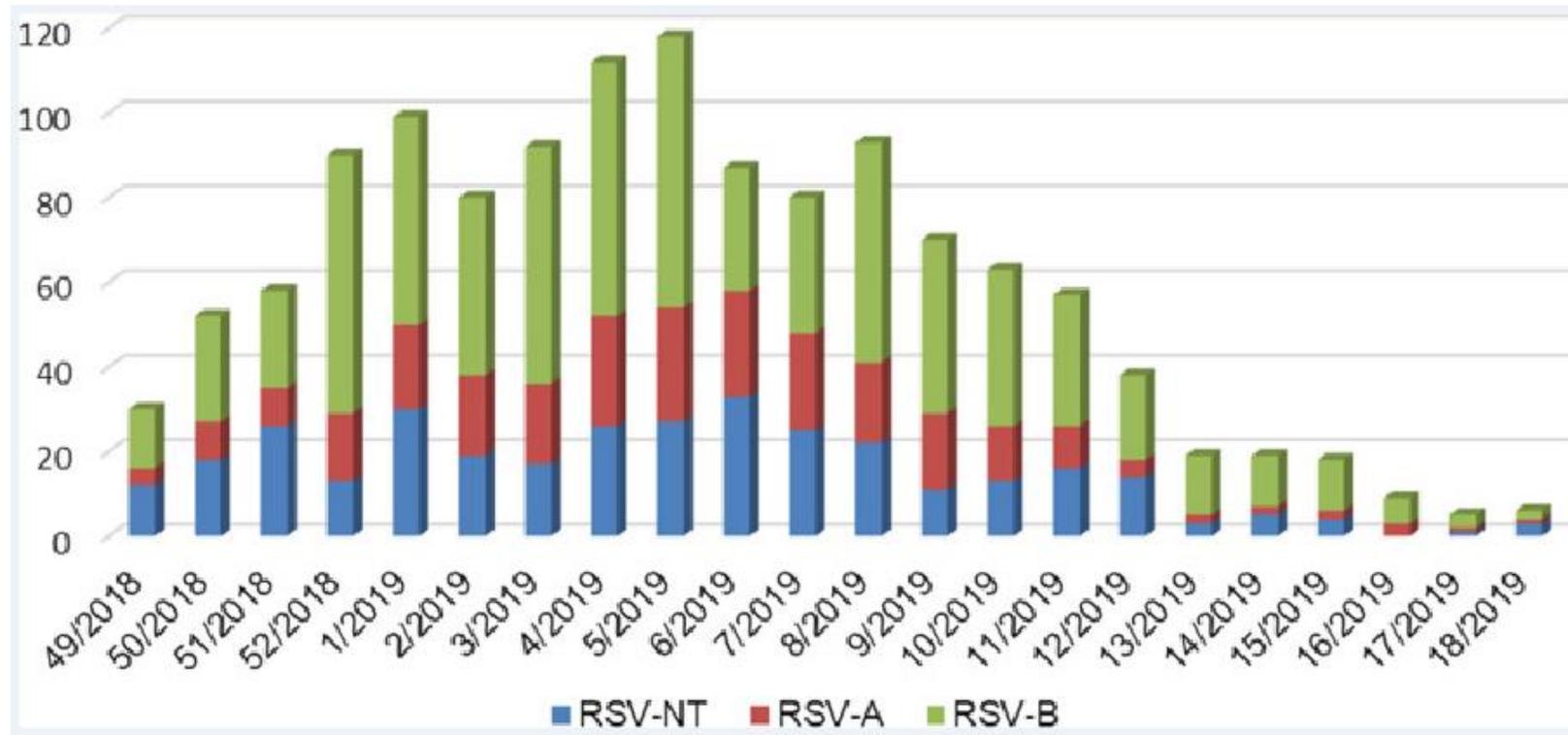
Settimane

# Distribuzione dei casi di positività per RSV nelle diverse fasce d'età

*dato normalizzato*



## Distribuzione dei casi di RSV-A e RSV-B nel 2018-2019



*Pierangeli A et al. Clin Exp Med. 2022 15:1–13.*

On most RSV-positive cases (975/1300: 75%) subtyping was performed:

- 273 cases were positive for RSV-A
- 695 to RSV-B
- 7 were positive for both RSV-A and RSV-B.

Da settembre 2022 a Marzo 2023 sono stati esaminati un totale di:

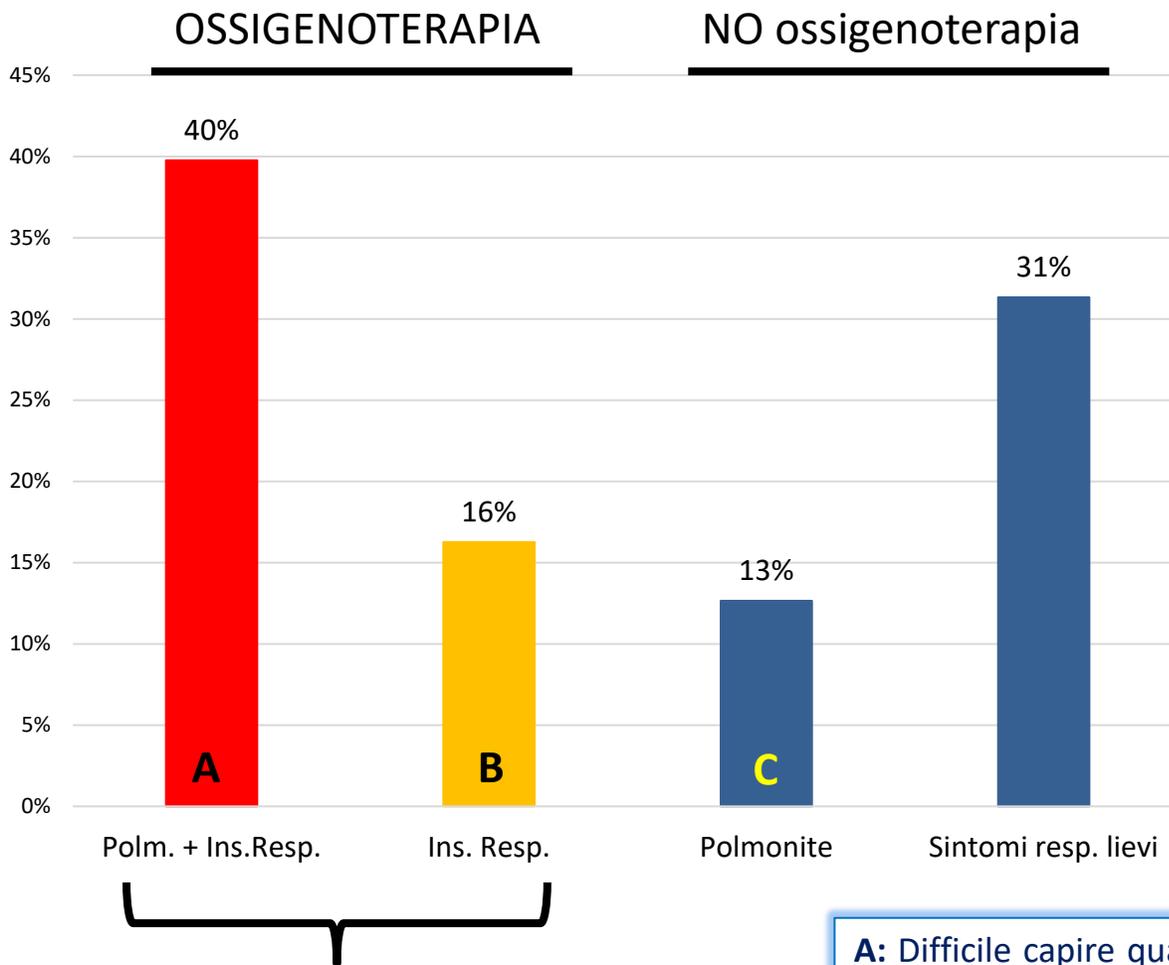
- Campioni: 6238
- Pazienti: 4849

Pazienti RSV Positivi: 828 (17%)

Pazienti adulti RSV Positivi: 189 (3.9%)

Cartelle Cliniche esaminate: 166

N. paz	Ospedale	Età Media	Età Mediana	range
63	Maggiore, Imola, Bentivoglio	76	77	44-101
84	PS Policlinico di Sant'Orsola	73	79	24-98
42	Reparti Policlinico di Sant'Orsola	73	75	36-98



189 pazienti adulti RSV+

**Polmonite/bronchiolite:**

diagnosi radiologica.

*Dati radiologici probabilmente sovrastimati dal quesito clinico e dal risultato virologico. In molti casi vengono indicati "lievi o modesti» segni di polmonite, bronchiolite o addensamenti polmonari".*

**Insufficienza respiratoria:**

necessità di ossigenoterapia.

**A:** Difficile capire quale sia il quadro preponderante. I quadri radiologici evidenziavano spesso uno scompenso congestizio. Difficile capire quale sia il quadro preponderante  
 COINFEZIONI: Batteriche: 7/66 [10.6%], Virali (SARS-CoV2): 2/66 [3%].

**B:** Il nesso eziologico RSV/insufficienza respiratoria è dubbio. L'insufficienza respiratoria è relata a scompenso cardiaco o pregresse patologie.  
 COINFEZIONI: Batteriche: 5/27 [18.5%], Virali (Flu B): 1/27 [3.7%].

**C:** Autorisoluzione del quadro polmonare (malattia autolimitante).  
 COINFEZIONI: Batteriche: 2/21 [9.5%], Micotiche: 2/21 [9.5%], Virali (SARS-CoV2): 1/21 [4.8%].

**Scompenso cardiaco acuto su cronico**

Revisione clinico/radiologica per definire il ruolo di RSV



POLICLINICO DI **SANT'ORSOLA**



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna  
IRCCS Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Laboratorio di Virologia  
U.O. di Microbiologia  
Policlinico di S.Orsola-IRCCS  
Università di Bologna



POLICLINICO DI **SANT'ORSOLA**



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna  
IRCCS Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

U.O. di Pediatria d'Urgenza  
Policlinico di S.Orsola-IRCCS  
Università di Bologna

Relazione tra carica virale, reazione immunitaria dell'ospite,  
microbiota e decorso clinico della bronchiolite acuta nei  
bambini con età inferiore a 12 mesi.

## Studio prospettico



In collaborazione con

Unità di Ecologia Microbica della Salute,  
Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie,  
Università di Bologna



Prof.ssa Maria Pia degli Esposti  
Unità di Immunologia



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

# Scopo dello studio

Studiare nei pazienti di età < 12 mesi con bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale (hRSV):

- ✓ la correlazione tra carica virale e decorso clinico dell'infezione;
- ✓ la correlazione tra risposta infiammatoria / immunitaria dell'ospite (dosaggio citochine IL-1, IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF e IL-4, IL-5, IL-13, neutrofili, NK, linfociti B e T, monociti) e decorso clinico dell'infezione.
- ✓ modificazioni del microbiota nasofaringeo.

## **Obiettivi secondari:**

- ✓ valutare l'influenza che possibili modificazioni del microbiota nasofaringeo potrebbero avere nello sviluppo di wheezing ricorrente e asma negli anni successivi all'infezione RSV;
- ✓ Comparare i risultati ottenuti nei bambini con bronchiolite acuta da RSV con quelli osservati in bambini della medesima età con bronchiolite acuta NON causata da RSV.



Article

# Respiratory Syncytial Virus-Load Kinetics and Clinical Course of Acute Bronchiolitis in Hospitalized Infants: Interim Results and Review of the Literature

Giulia Piccirilli <sup>1,†</sup>, Alessandro Rocca <sup>2,†</sup>, Eva Caterina Borgatti <sup>3</sup>, Liliana Gabrielli <sup>1,\*</sup>, Daniele Zama <sup>2,3</sup>,  
Luca Pierantoni <sup>2</sup>, Marta Leone <sup>3</sup>, Camilla Totaro <sup>4</sup>, Matteo Pavoni <sup>1</sup>, Tiziana Lazzarotto <sup>1,3,‡</sup>  
and Marcello Lanari <sup>2,3,‡</sup>

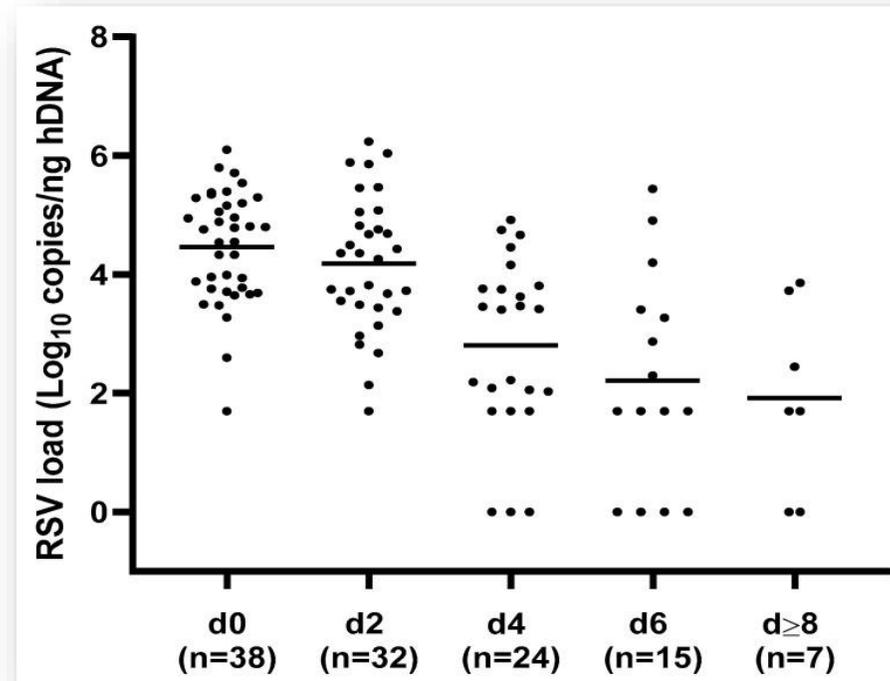
Sono stati risultati di uno **studio prospettico** monocentrico che ha arruolato neonati precedentemente sani ricoverati per bronchiolite da RSV, raccogliendo aspirati nasofaringei ogni 48 ore dal ricovero alla dimissione e valutando la **dinamica del carico di RSV** in relazione **all'outcome clinico di severità della bronchiolite**: necessità, tipo e durata dell'ossigenoterapia, durata del ricovero, punteggio clinico calcolato all'ammissione.

	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6-7	V8-V17
	Pre - arruolamento	Arruolamento	Controllo a 48h dal ricovero	Ogni 2 giorni	Dimissione	10 giorni dalla dimissione	1 e 6 mesi dalla dimissione	Follow-up annuale fino ai 3 anni
Consenso informato		X						
Criteri di inclusione/esclusione	X							
Anamnesi	X					X	X	X
Esame obiettivo	X		X	X	X			X
Raccolta dati anagrafici, clinici e terapeutici		X	X	X	X			X
AFN	X		X		X			
RSV RNA qPCR su AFN		X	X	X	X	X	X	
Dosaggio citochine su AFN		X	X	X	X	X	X	
Esami ematici di routine	X							
Esami ematici per sottopopolazioni linfocitarie e citochine infiammatorie		X			X			
Raccolta di saliva per dosaggio cortisolo salivare e microbiota		X			X	X	X	X
Raccolta AFN per microbiota		X			X	X	X	X

AFN: aspirato naso-faringeo



## Respiratory syncytial virus (RSV) load values distribution at different time points during hospitalization.

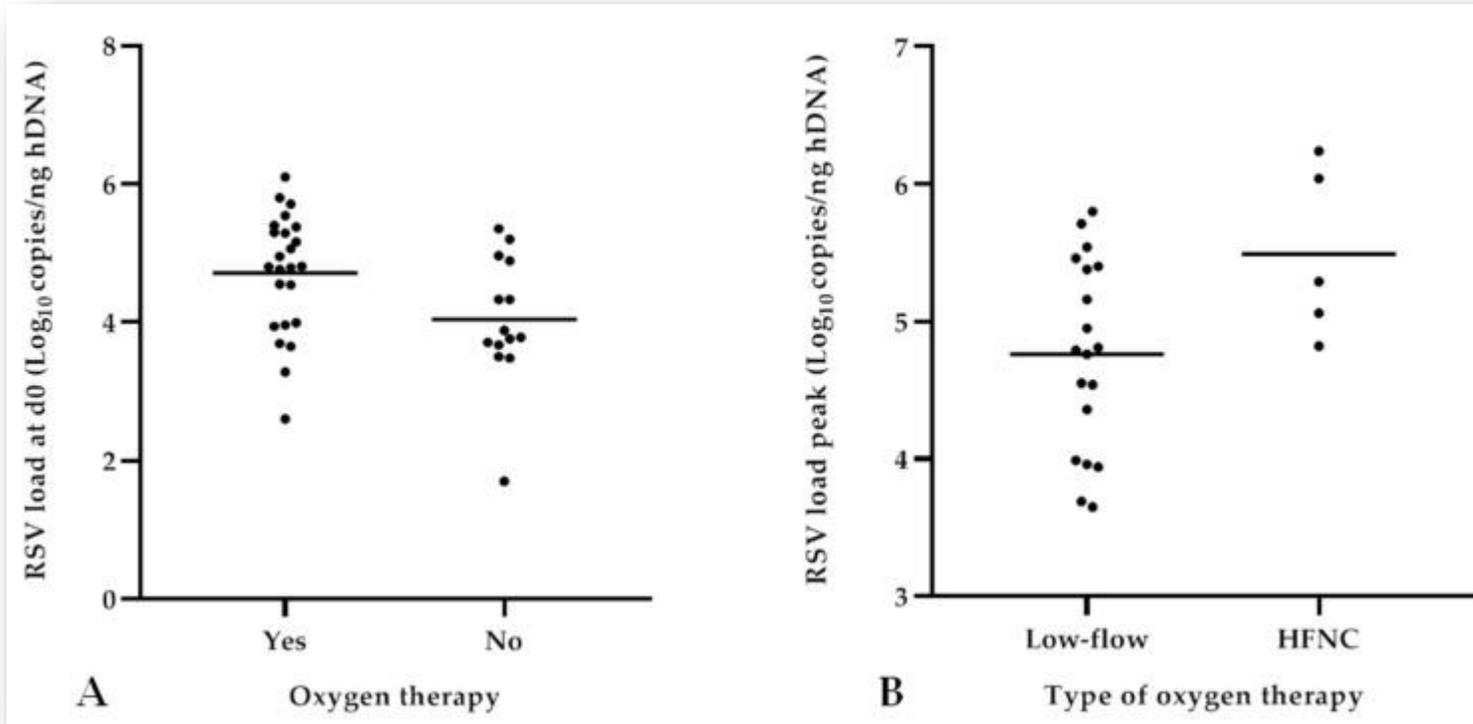


The highest RSV load mean values were detected within 48 hours of admission, with a significant decrease in the following time points;  $p < 0.0001$ .

h = human, d = day, d0 = admission, n = number of NPA samples analyzed for each time point.



## Analysis of RSV load in relation to need and type of oxygen therapy.



**A:** Analisi del carico di RSV in relazione alla necessità e al tipo di ossigenoterapia. Cariche virali più elevate rilevate all'ammissione (d0) nei pazienti che necessitano l'ossigenoterapia ( $p = 0,03$ )

**B:** Valori di picco di carico di RSV più elevati raggiunti entro 48 ore dall'ammissione rilevati nei pazienti trattati con HFNC ( $p = 0,04$ ).

**Low-flow:** I sistemi a basso flusso sono dispositivi specifici che non forniscono l'intero fabbisogno ventilatorio del paziente

**HFNC:** L'ossigenoterapia ad alti flussi tramite nasocannule (High Flow Nasal Cannula, HFNC) è un sistema di supporto respiratorio non-invasivo che permette di somministrare una miscela di gas (aria e ossigeno) umidificata e riscaldata mediante nasocannule.

Article

## Respiratory Syncytial Virus-Load Kinetics and Clinical Course of Acute Bronchiolitis in Hospitalized Infants: Interim Results and Review of the Literature

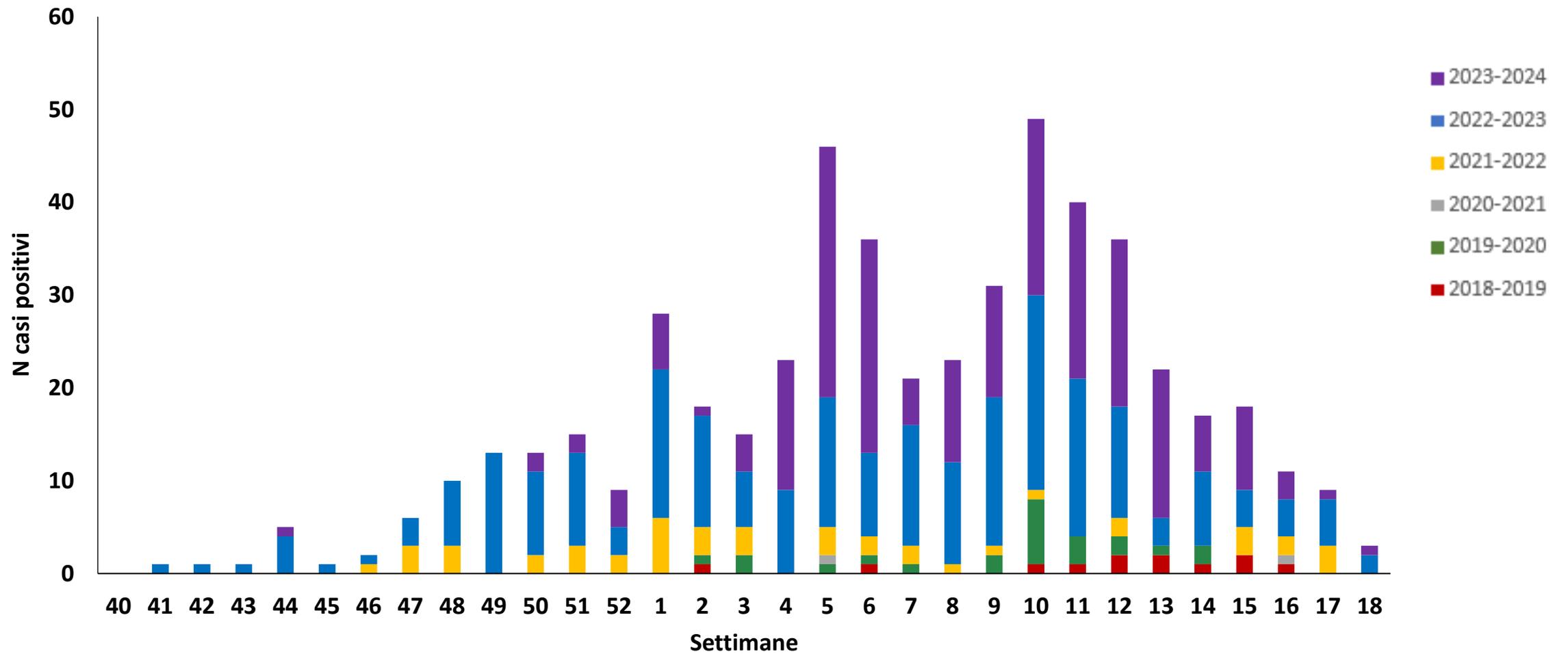
Giulia Piccirilli <sup>1,†</sup> , Alessandro Rocca <sup>2,†</sup>, Eva Caterina Borgatti <sup>3</sup>, Liliana Gabrielli <sup>1,\*</sup> , Daniele Zama <sup>2,3</sup> , Luca Pierantoni <sup>2</sup> , Marta Leone <sup>3</sup>, Camilla Totaro <sup>4</sup>, Matteo Pavoni <sup>1</sup>, Tiziana Lazzarotto <sup>1,3,‡</sup> , and Marcello Lanari <sup>2,3,‡</sup>



I nostri risultati hanno mostrato una **correlazione diretta** tra livelli più elevati di RSV-RNA nelle prime 48 ore dopo il ricovero e una **maggiore necessità di ossigenoterapia (tipo HFNC)** e una durata più lunga del supporto respiratorio.

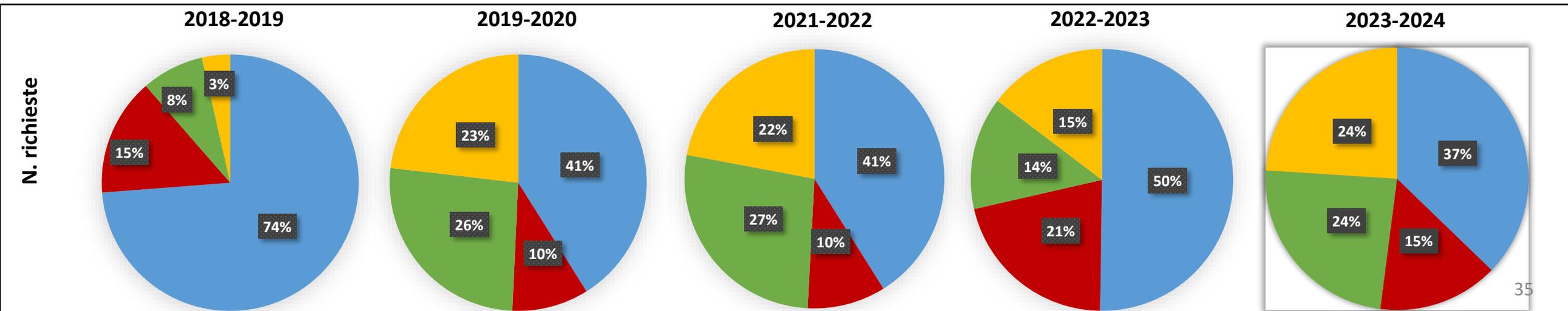
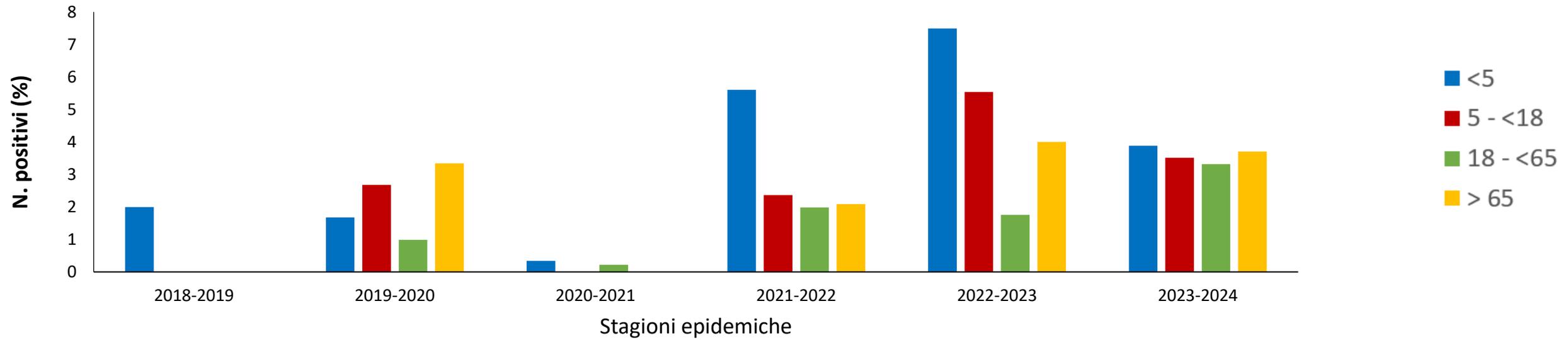
Tuttavia, anche i fattori di rischio non virali come l'**età** del paziente e la **risposta infiammatoria/immunitaria** probabilmente contribuiscono alla gravità clinica della bronchiolite durante l'infezione da RSV nei neonati.

## Circolazione di MPV nelle diverse stagioni epidemiche

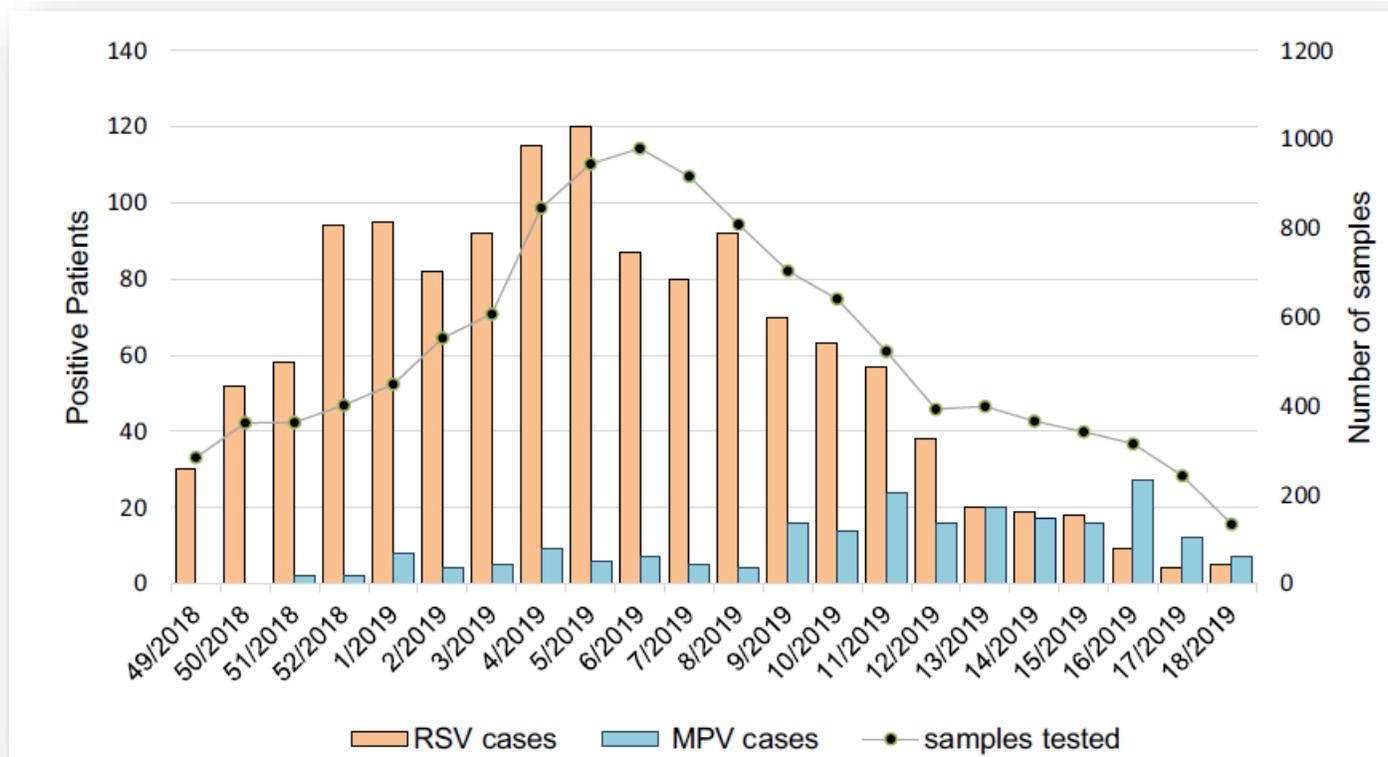


# Distribuzione dei casi di positività per MPV nelle diverse fasce d'età

*dato normalizzato*



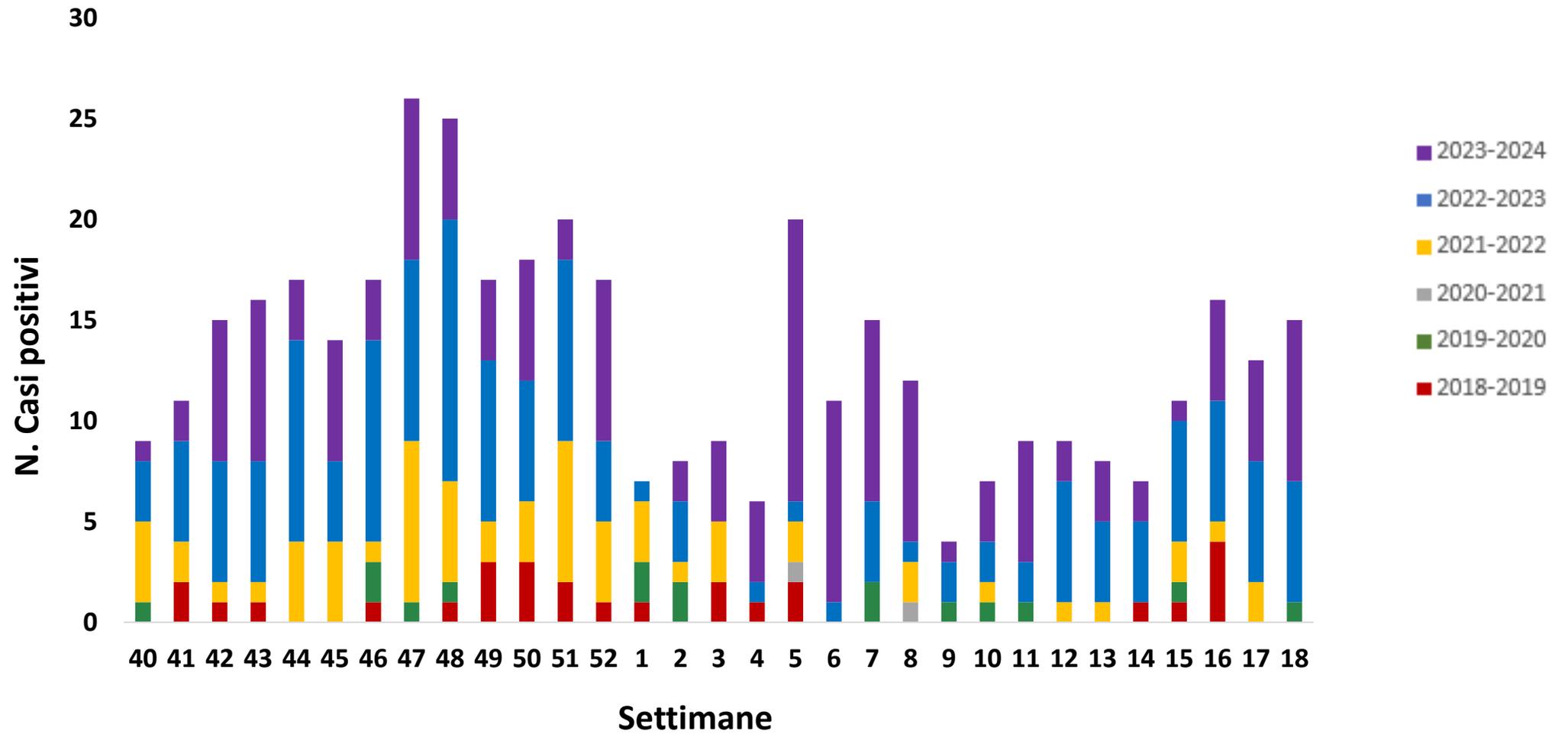
## Confronto della circolazione di hRSV - hMPV



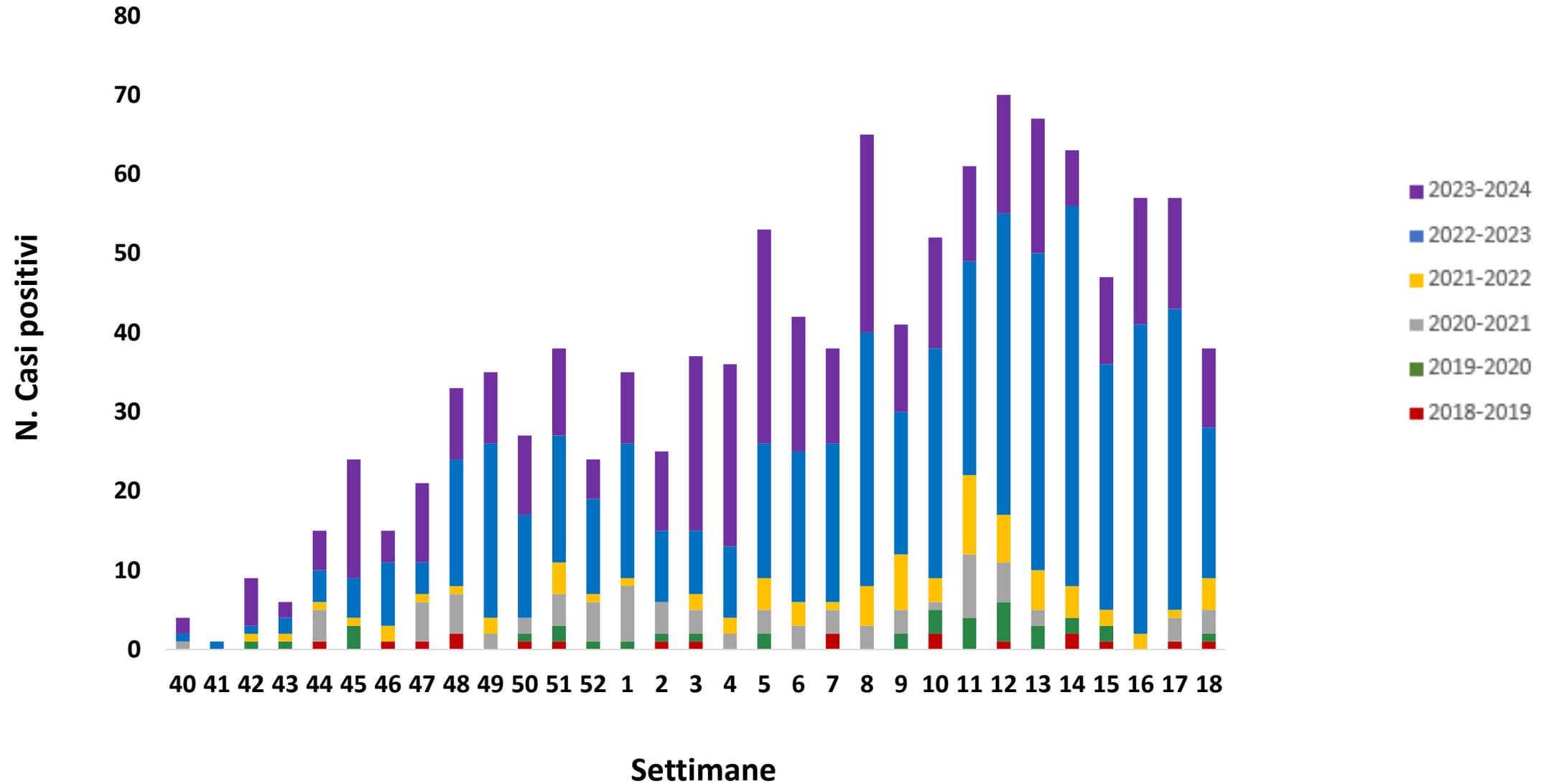
From: Pierangeli A et al. Clin Exp Med. 2022 15:1–13.

Durante la circolazione di hRSV, l'attività di hMPV è stata molto bassa in tutti i centri; la frequenza di rilevamento dell'HMPV è aumentata a partire dalla settimana 09-2019 (16/222 = 7,2%), ha apparentemente raggiunto un picco nella settimana 16-2019 (27/222 = 12,2%) ed è poi improvvisamente diminuita.

## Circolazione di PIV nelle diverse stagioni epidemiche



## Circolazione di ADV nelle diverse stagioni epidemiche





## Coinfezioni rilevate nel periodo 2022-2024

N. casi	ADV	MPV	PIV	FLU A	FLU B	RSV
1		X	X			X
1				X	X	X
1	X				X	X
2		X			X	
2	X	X				X
2	X		X	X		
2			X	X		X
3	X			X		X
3	X		X			X
3	X	X	X			
5				X	X	
7					X	X
11			X	X		
12		X	X			
16		X		X		
12	X				X	
30		X				X
38	X			X		
47			X			X
45	X	X				
50	X		X			
78				X		X
76	X					X
<b>Totale</b>	<b>235</b>	<b>111</b>	<b>131</b>	<b>156</b>	<b>28</b>	<b>251</b>

Numero totale di coinfezioni: **447**

## Circolazione di *Mycoplasma pneumoniae* nelle stagioni 2023 e 2024

<b>Campioni <i>Mycoplasma pneumoniae</i> analizzati dal 01.01 al 20.09.2023</b>		<b>Campioni <i>Mycoplasma pneumoniae</i> analizzati dal 01.01 al 20.09.2024</b>	
<b>Totale campioni analizzati</b>	<b>205</b>	<b>983</b>	
<b>Totale campioni positivi (PCR e FilmArray)</b>	<b>1 (0.49%)</b>	<b>199 (20.2%)</b>	
<b>Totale campioni negativi (PCR e FilmArray)</b>	<b>203</b>	<b>784</b>	
<b>Totale campioni RNI (PCR)</b>	<b>1</b>		





University of Bologna – old location

St. Orsola Malpighi Polyclinic

Unità Operativa Complessa di Microbiologia - SS di Virologia - CRREM

*Giulia Piccirilli, Giada Rossini, Andrea Liberatore, Eva Caterina Borgatti, Alessia Cantiani,*

*Martina Franceschiello, Federica Lanna, Marta Leone, Matteo Pavoni, Simona Venturoli, Evangelia Petrisli e Liliana Gabrielli*

Unità Operativa Complessa di Pediatria d'Urgenza, Pronto Soccorso e Osservazione Breve e Intensiva

*Alessandro Rocca, Daniele Zama, Luca Pierantoni, Camilla Totaro e Marcello Lanari*

Grazie per l'attenzione!



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA