



[LE SOCIETÀ SCIENTIFICHE]

L'epidemiologia del virus respiratorio sinciziale dopo la pandemia Covid-19

È ragionevole ipotizzare che le misure restrittive adottate per ridurre i casi di SARS-CoV-2 abbiano avuto un impatto anche sulla diffusione di altri virus respiratori con vie di trasmissione simili.

LA MALATTIA DA CORONAVIRUS (COVID-19) HA comportato l'introduzione a livello mondiale di misure restrittive atte a ridurre i contatti interpersonali e la trasmissione del *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Queste misure hanno avuto un impatto positivo non solo sulla diffusione del SARS-CoV-2, ma hanno drasticamente ridotto anche le infezioni da altri virus respiratori. L'effetto più evidente è quello sulla riduzione della diffusione del virus respiratorio sinciziale (VRS) a partire da marzo 2020, sia nell'emisfero boreale che in quello australe.^{1,2}

Il VRS è la principale causa di infezione delle basse vie respiratorie nella popolazione pediatrica e, solo negli Stati Uniti, è responsabile di circa 125.000 ospedalizzazioni e 250 decessi l'anno.³ I fattori di rischio per avere un'infezione con decorso clinico più severo sono la prematurità, la presenza di cardiopatie congenite o immunodeficienze, l'allattamento artificiale, l'essere di sesso maschile e il vivere in ambienti sovraffollati.³ Il VRS è un virus capsulato, a RNA, appartenente alla famiglia dei *Pneumoviridae*. Il suo genoma codifica per 11 proteine, di cui le glicoproteine G ed F costituiscono gli antigeni virali maggiori. Continue mutazioni a carico del gene codificante per la proteina G sono responsabili dell'emergenza di nuove varianti, alcune delle quali responsabili di infezioni più gravi.⁴

Nell'emisfero boreale, la stagione del VRS inizia a novembre e termina a marzo, con picchi nei mesi di gennaio e febbraio, mentre nell'emisfero australe va da giugno a settembre. Nelle zone tropicali il VRS è presente tutto l'anno, con picchi durante la stagione delle piogge. Le epidemie di VRS derivano da una complessa interazione tra fattori climatici, del virus e dell'ospite. Le basse temperature stabilizzano il capsido virale rendendolo più resistente, l'umidità facilita la deposizione delle goccioline di flügge sulle superfici e, durante le stagioni fredde e piovose, la popolazione si riunisce in luoghi chiusi, rendendo più facile la trasmissione del VRS. Sembrerebbe inoltre che l'emergere di nuove varianti possa innescare le epidemie annuali di VRS trovando una popolazione suscettibile. L'isolamento simultaneo di ceppi di VRS differenti in aree geografiche tra loro distanti supporta l'ipotesi che le epidemie derivino da varianti virali locali piuttosto che dalla diffusione della stessa variante tra zone vicine.^{3,5}

Considerando quindi che le epidemie stagionali di VRS derivano dall'evoluzione di varianti locali, la domanda è: dov'è il VRS nei periodi non epidemici? Il VRS è stato rilevato a bassa carica, durante tutto l'anno, negli adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), sia durante le riacutizzazioni che nei periodi di stabilità. Il VRS è stato inoltre isolato durante tutto l'anno nei bambini con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Questi portatori del VRS permettono una replicazione costante, a bassa carica e asintomatica del virus, da cui, quando le condizioni meteorologiche sono favorevoli, si innescano le epidemie locali.⁵

Greta Di Mattia¹, Enrica Mancino¹, Laura Petrarca¹, Luigi Matera¹, Antonella Frassanito¹, Conti Maria Giulia¹, Alessandra Pierangeli², Raffaella Nenna¹, Fabio Midulla¹

¹ Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

² Laboratorio di Virologia, Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma, affiliato a Istituto Pasteur Italia, Roma

SI STIMA CHE QUASI TUTTA LA POPOLAZIONE PEDIATRICA venga infettata dal VRS entro i primi 2 anni d'età; la prima infezione è quella più grave, ma successive reinfezioni più lievi avvengono per tutta la vita. Il passaggio transplacentare di anticorpi IgG materni contro il VRS sembra essere fondamentale nel prevenire infezioni gravi nel lattante.³ Le IgG materne anti-VRS sono significativamente più alte nei lattanti con fratelli maggiori, caratteristicamente vettori del virus. Questo supporta la tesi che l'esposizione al VRS durante la gravidanza aumenta il livello di anticorpi materni anti-VRS, che attraverso il passaggio transplacentare proteggono il neonato.⁶

Conoscere l'epidemiologia e l'impatto clinico del VRS è fondamentale per capire cosa sta accadendo a livello mondiale, dopo la diffusione del SARS-CoV-2. L'epidemiologia del VRS sta cambiando? L'inizio della pandemia da SARS-CoV-2 nell'emisfero boreale è coinciso con il periodo di picco di altri virus respiratori, come il VRS e il virus dell'influenza. L'introduzione di misure restrittive, a partire da marzo 2020, ha portato ad una drastica riduzione dei casi di infezione da VRS. I dati forniti a livello mondiale mostrano un'interruzione della stagione epidemica del VRS improvvisa e anticipata rispetto alle precedenti stagioni epidemiche e quasi nessun caso di VRS rilevato nei mesi successivi.^{1,2} Nell'emisfero australe, le misure re-

strittive anti-SARS-CoV-2 sono state implementate poco prima della stagione invernale e sono state mantenute per periodi diversi in differenti Paesi, in base alla diffusione del virus. In Australia, ad esempio, le restrizioni sono state abolite ad aprile 2020 visto l'esiguo numero di casi di infezione da SARS-CoV-2 e sono stati mantenuti solo il distanziamento sociale e le misure igieniche. Qui, anche dopo l'allentamento delle misure restrittive, non sono stati identificati casi di VRS fino alla fine di agosto 2020.²

Quali sono le ragioni alla base della quasi totale scomparsa dei casi di VRS? È ragionevole ipotizzare che le misure restrittive adottate per ridurre i casi di SARS-CoV-2 abbiano avuto un impatto anche sulla diffusione di altri virus respiratori con vie di trasmissione simili. Più che i lockdown totali, sono gli interventi di prevenzione primaria a ridurre la trasmissione del VRS: il lavaggio frequente delle mani distrugge il capsido virale riducendo la sua capacità di infettare l'ospite, l'uso delle mascherine ne blocca la trasmissione tramite le goccioline di flügge e il distanziamento sociale riduce il rischio di entrare in contatto con individui infetti.³ Un'altra possibile spiegazione alla base della riduzione dei casi di VRS potrebbe essere la chiusura delle frontiere e la riduzione dei viaggi internazionali, che potrebbero prevenire la diffusione del virus tra paesi diversi. Tuttavia, questa ipotesi non è supportata dai dati epidemiologici sul VRS, che mostrano come le epidemie locali iniziano simultaneamente in paesi tra loro distanti.^{2,5} Un altro dei possibili fattori che potrebbero aver contribuito alla riduzione dei casi di VRS è l'interferenza tra virus. È stata infatti descritta l'interferenza tra il virus dell'influenza e altri virus respiratori e un simile processo potrebbe essere presente tra il SARS-CoV-2 e il VRS. La bassa incidenza di coinfezione tra il SARS-CoV-2 e altri virus respiratori supporta questa ipotesi.⁷ In assenza di epidemie, è tuttavia fondamentale capire se il VRS si diffonde comunque tra portatori asintomatici.



QUALSIASI SIANO LE CAUSE DELLA QUASI SCOMPARSA del VRS nell'anno 2020, le future implicazioni potreb-

Conoscere l'epidemiologia e l'impatto clinico del VRS è fondamentale per capire cosa sta accadendo dopo la diffusione del SARS-CoV-2.



Anche in presenza di una pandemia, come quella da SARS-CoV-2, gli altri virus respiratori non possono essere dimenticati.

→ bero essere importanti. Un lavoro di Foley *et al.* ha mostrato un significativo aumento dei casi di VRS nell'Australia Ovest a partire da settembre 2020, con un numero di casi maggiore del picco stagionale medio registrato dal 2012 al 2019. In questa zona le restrizioni sono state allentate da giugno 2020, con il ritorno alle normali attività scolastiche, la possibilità di svolgere eventi con più di 100 persone e la riapertura delle frontiere. Tuttavia, l'aumento dei casi di VRS ha preceduto la riapertura delle frontiere, confermando il ruolo insignificante del blocco dei viaggi internazionali nella riduzione dei casi.⁸ Dati simili provengono dagli Stati Uniti e dalla Grecia, dove, si è registrato un inizio anticipato dell'epidemia da VRS a partire dall'estate 2021, dopo la totale assenza del virus nella stagione epidemica 2020-2021.^{9,10} Dati simili provengono anche da uno studio multicentrico italiano che mostra come l'epidemia di VRS sia iniziata nella seconda metà di ottobre 2021, abbia raggiunto il suo picco a inizio novembre 2021 e sia terminata nella prima metà di dicembre 2021 (dati in attesa di pubblicazione). Questi lavori evidenziano come la pandemia Covid-19 stia modificando l'epidemiologia del VRS, con possibili implicazioni future. La riduzione della trasmissione del VRS nella stagione

2020-2021 potrebbe infatti aver creato una coorte di bambini suscettibili all'infezione, in quanto nati da madri che non hanno incontrato il virus durante la gravidanza e quindi privi di anticorpi. Questo potrebbe spiegare l'inizio anticipato dell'epidemia da VRS nella stagione 2021-2022, che non può essere invece spiegato da cambiamenti climatici o dall'emergere di nuove varianti del VRS.^{9,10} Considerando l'alto tasso di mortalità del VRS non solo nei lattanti ma anche negli anziani, è fondamentale ogni sforzo per capire se l'epidemiologia del VRS sarà diversa anche nelle future stagioni epidemiche e per prevenire epidemie gravi. Un cambiamento nei mesi di picco del VRS comporterebbe anche una riprogrammazione del calendario con cui somministrare l'immunoprofilassi ai neonati a rischio (es. pretermine, con cardiopatie congenite, ecc.). Bisogna intensificare la sorveglianza del VRS, identificare i portatori e le varianti circolanti e accelerare la ricerca di possibili vaccini. Anche in presenza di una pandemia, come quella da SARS-CoV-2, gli altri virus respiratori non possono essere dimenticati, in quanto le conseguenze future potrebbero essere drammatiche ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. Nenna R, Matera L, Pierangeli A, *et al.* The first COVID-19 lockdown resulted in most respiratory viruses disappearing among hospitalised children, with the exception of rhinoviruses. *Acta Paediatrica* «in stampa».
2. eoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, *et al.* The impact of COVID-19 public health measures on detections of influenza and respiratory syncytial virus in children during the 2020 Australian winter. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1475.
3. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev* 2014; 35: 519-30.
4. Midulla F, Di Mattia G, Nenna R, *et al.* Novel variants of Respiratory Syncytial Virus A ON1 associated with increased clinical severity of bronchiolitis. *J Infect Dis* 2020;222: 102-10.
5. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and down of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S21-32.
6. Yildiz M, Kara M, Sutcu M, *et al.* Evaluation of respiratory syncytial virus IgG antibody dynamics in mother-infant pairs cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39: 1279-86.
7. Poole S, Brendish NJ, Clark TW. SARS-CoV-2 has displaced other seasonal respiratory viruses: results from a prospective cohort study. *J Infect* 2020; 81: 966-72.
8. Foley DA, Yeoh DK, Minney-Smith CA, *et al.* The interseasonal resurgence of respiratory syncytial virus in Australian children following the reduction of coronavirus disease 2019-related public health measures. *Clin Infect Dis* 2021: ciaa1906.
9. Mondal P, Sinharoy A, Gope S. The Influence of COVID-19 on Influenza and Respiratory Syncytial Virus Activities. *Infect Dis Rep* 2022; 14: 134-41.
10. Pappa S, Haidopoulou K, Zarras C, *et al.* Early initiation of the respiratory syncytial virus season in 2021-2022, Greece. *J Med Virol* 2022; doi: 10.1002/jmv.27671. Online ahead of print.