

A photograph of a doctor with a beard, wearing a white lab coat, examining a baby's back with a stethoscope. The baby is wearing a white shirt and is looking to the left. The doctor's hands are visible, holding the stethoscope against the baby's back. The background is a soft, out-of-focus grey.

Bronchiolite, virus sinciziale e le 7 malattie esantematiche: guida per i pediatri

CONSULCESI CLUB

Formazione ECM, News, Risorse e tool,
Elenco professionisti, Assistenza legale
e assicurativa, Sconti e Convenzioni

Tutto in un'unica soluzione digitale
innovativa e **personalizzabile**



Indice

1. La Bronchiolite	5
1.1 Età colpita	5
1.2 Importanza	5
1.3 Eziologia	5
1.4 Epidemiologia	6
2. La stagionalità della bronchiolite	7
2.1 Modificazioni epidemiologiche indotte dal Covid-19	7
2.2 Fattori di rischio	7
2.3 Trasmissione	8
2.4 Incubazione e Fisiopatologia	8
3. I sintomi della bronchiolite	9
3.1 Diagnosi	9
3.2 Diagnosi differenziale e Classificazione di gravità	10
3.3 Evoluzione e Mortalità e Conseguenze a medio-lungo termine	10
3.4 Indicazioni al ricovero	11
4. La terapia della bronchiolite	11
4.1 Prevenzione non farmacologica	14
4.2 Profilassi con anticorpi monoclonali	14
5. I vaccini contro la bronchiolite	18

Indice

6. Le 7 malattie esantematiche	19
6.1 Morbillo	20
6.2 Varicella	21
6.3 Rosolia	22
6.4 Scarlattina o Quarta malattia	23
6.5 Megaloeritema o Eritema infettivo o Quinta malattia	24
6.6 Esantema critico o Esantema Subitum o Roseola Infantum o Sesta malattia	25
6.7 Malattia Mani-Piedi-Bocca	26
7. Per approfondire	27

Si ringrazia per il contributo il dottore Carlo Alfaro, pediatra, membro della Sima (Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza)

1. La bronchiolite

La bronchiolite è un'infezione acuta delle basse vie aeree (bronchioli). Di solito il termine si applica al primo episodio di infezione in un piccolo bambino; in caso di recidive si parla di bronchite asmatica o asmatiforme.

1.1 Età colpita

Colpisce bambini di età inferiore a due anni, in particolare nel primo anno di vita. Il 70% dei casi infatti si verifica nel primo anno di vita e il 90% dei casi entro il secondo anno.

1.2 Importanza

L'importanza della malattia come problema di salute pubblica deriva: dall'essere frequente tra i lattanti; dal rappresentare la prima causa di ricovero ospedaliero nel primo anno di vita; dal richiedere notevole impegno assistenziale con sovraccarico, nel periodo invernale in cui ha il picco di incidenza, contemporaneamente ad altre malattie respiratorie, dei servizi territoriali e ospedalieri; della potenziale gravità con necessità, in alcuni casi, di assistenza intensiva e possibile esito fatale per le forme più gravi.

1.3 Eziologia

L'agente eziologico è il virus respiratorio sinciziale (VRS) nel 70-85% dei casi: un virus a Rna appartenente alla famiglia Pneumoviridae. Nel restante numero dei casi sono in gioco altri virus (la causa è virale nel 97% dei casi): virus parainfluenzali e influenzali, rhinovirus, adenovirus, enterovirus, metapneumovirus (talvolta documentata anche doppia infezione virale); raramente sono responsabili batteri intracellulari quali mycoplasma pneumoniae e clamidia pneumoniae.

1.4 Epidemiologia

IL VRS è molto diffuso e colpisce ogni età. Il virus è responsabile dell'80% di bronchioliti e del 40% di polmoniti che richiedono ospedalizzazione nei bambini.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che a livello globale causi nei bambini di età inferiore ai 5 anni 33 milioni di infezioni acute delle vie respiratorie basse l'anno (bronchiolite/polmonite), un quinto delle quali nella fascia 0-6 mesi, con oltre 3 milioni di ricoveri ospedalieri (di cui 1.4 milioni in età tra 0 e 6 mesi) e 59.600 decessi, di cui 27.300 nei bambini di età inferiore a 6 mesi.

In Europa, provoca più del 60% delle infezioni respiratorie acute in bambini inferiori ai 5 anni di età e più dell'80% nei bambini con meno di 1 anno. L'ECDC (Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie) riporta che ogni anno nell'Unione Europea, in Norvegia e nel Regno Unito, il VRS è responsabile del ricovero ospedaliero di circa 213.000 bambini sotto i 5 anni. In Italia praticamente oltre il 60% dei bambini nel primo anno di vita e quasi tutti entro il secondo anno di vita incontrano il virus, di cui il 20% va incontro a un'infezione delle basse vie respiratorie.

Nella sola coorte di bambini nel primo anno di vita (400mila nati), colpisce 230mila bambini, con almeno 80mila visite ambulatoriali l'anno. Circa il 6% dei bambini nel primo anno di vita (24mila) accede al pronto soccorso, e il 4% (16mila) richiede ospedalizzazione e di questi circa 3200 ha necessità di ricovero in reparti di terapia intensiva. Ogni anno muoiono in Italia mediamente 16 bambini a causa del VRS. Si ritiene inoltre che nella stagione 2022-2023 abbia causato circa il 50% delle sindromi simil-influenzali (ILI) nei bambini con meno di 2 anni. E' una causa importante in bambini, adolescenti e giovani adulti di infezioni respiratorie acute (ARI) come rinofaringite o tracheo-bronchite, di bronchite asmatica/broncospasmo virale, e in adulti e anziani di riacutizzazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO); negli anziani può essere anche responsabile di polmonite interstiziale con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), soprattutto se in presenza di co-morbidità (patologie croniche polmonari, cardiache, cerebrali, renali, endocrino-metaboliche, immunocompromissione).

Nelle persone over 60, vengono stimati a livello globale circa 3 milioni di casi di sindromi respiratorie acute, con più di 465mila ospedalizzazioni e più di 33mila decessi in ambito ospedaliero all'anno. Solo in Europa, ECDC riporta 158.000 ricoveri ogni anno di adulti per infezioni acute delle basse vie respiratorie.

2. La stagionalità della bronchiolite

VRS è un virus stagionale che circola generalmente nei climi temperati tra ottobre/novembre e marzo/aprile, con un picco nei mesi di dicembre-febbraio.

2.1 Modificazioni epidemiologiche indotte dal Covid-19

Gli interventi di salute pubblica contro il dilagare del Covid-19, quali lockdown, limitata frequenza in comunità, distanziamento sociale, uso di mascherine e lavaggio delle mani, hanno limitato nel 2020 non solo la circolazione di SARS-CoV-2, ma anche quella di altri virus, con significativo calo di bronchiolite e influenza, cui ha fatto seguito, a partire dal 2021, in ragione del “debito immunologico” creatosi per l'aumentare della popolazione suscettibile (“Immunity Gap”) una drammatica recrudescenza di queste malattie virali. In particolare, per la bronchiolite si è verificato un inizio anticipato dell'epidemia (metà-fine estate) e il coinvolgimento anche di bambini di età maggiore rispetto ai lattanti (2-4 anni).

2.2 Fattori di rischio

I fattori di rischio più importanti sono età e stagionalità: tutti i bambini piccoli, anche se in perfetta salute, sono esposti al rischio di sviluppare bronchiolite, nei mesi autunno-invernali, anche in forma grave. Il rischio di infezione grave da VRS aumenta al diminuire dell'età, specialmente in età inferiore ai 3 mesi. Sono considerati fattori di rischio aggiuntivi per forme più gravi: età < 6 settimane, nati pretermine <32 settimane, malattie di base (fibrosi cistica, cardiopatia congenita, displasia broncopolmonare, deficit immunitari, malformazioni congenite, malattie metaboliche, malattie neurologiche, ventilazione meccanica in epoca neonatale), basso livello socio-economico, esposizione a fumo passivo, anamnesi familiare positiva per asma e atopia, sesso maschile, latte artificiale, ritardo vaccinale. In età successive al primo anno di vita, fattori di rischio per complicazioni respiratorie sono età avanzata e/o comorbidità preesistenti.

Esisterebbe anche una predisposizione genetica: è stato trovato che alcuni polimorfismi di geni che codificano per citochine, chemochine e recettori dell'immunità innata possano associarsi al rischio di contrarre la bronchiolite o di una maggiore gravità di malattia o, viceversa, avere effetto protettivo.

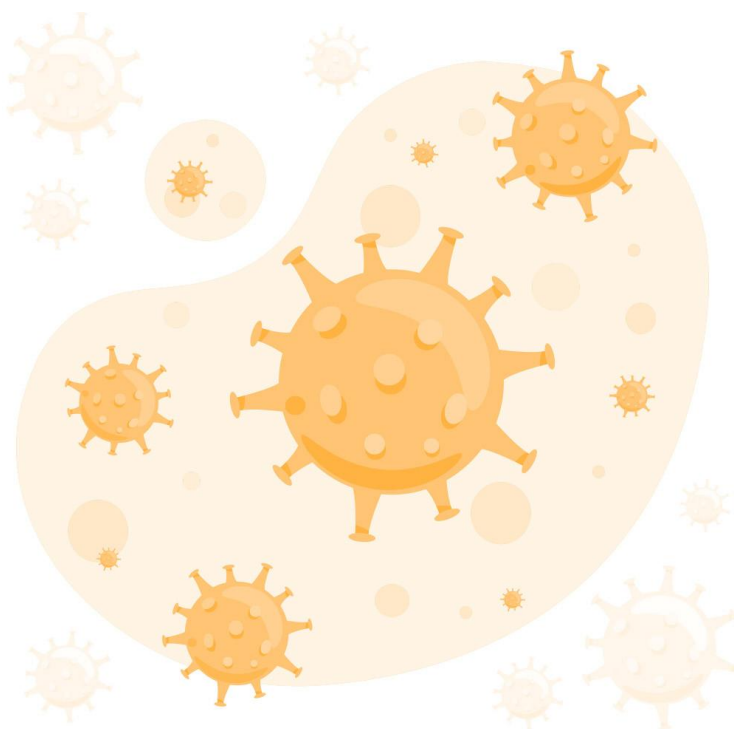
2.3 Trasmissione

Il VRS è altamente contagioso. Il contagio dei bambini piccoli avviene da bambini più grandi o adulti affetti da rinite, mal di gola o tosse, per contatto diretto con materiale contaminato dalle secrezioni respiratorie infette (mani, oggetti) o per via aerea (respiro, eloquio, starnuti e tosse) in un raggio inferiore ai 2 metri, che permette la penetrazione delle goccioline contenenti le particelle virali attraverso le mucose di naso, bocca e occhi del neonato. Il VRS può sopravvivere per molte ore sulle superfici dure come tavoli, maniglie delle porte, giocattoli, culle, cellulari, tastiere dei PC.

2.4 Incubazione e fisiopatologia

L'incubazione è di solito breve, 3-5 giorni, con un range di 2-8 giorni.

Il VRS danneggia le vie respiratorie direttamente entrando nelle cellule epiteliali (distruggendone tante di più quanto maggiore è la carica virale) e indirettamente innescando una forte risposta infiammatoria. Ne conseguono edema e necrosi dell'epitelio respiratorio, accumulo di fibrina e detriti derivanti dalla necrosi cellulare e di muco denso nel lume dei bronchioli polmonari, spasmo delle pareti muscolari. Questi meccanismi producono significativo ostacolo al flusso aereo negli alveoli polmonari. Uno studio recente ha chiarito che il virus è capace di disinnescare la risposta immunitaria dell'organismo sopprimendo un percorso biologico chiave, il pathway JAK/STAT, che viene utilizzato dall'Interferone alfa per attivare i geni antivirali all'interno delle cellule.



3. I sintomi della bronchiolite

La bronchiolite è una malattia dinamica che può evolvere e peggiorare in poco tempo. I sintomi contemplano, dopo esordio in genere con un quadro di rinite (quali rinorrea trasparente, starnuti, colpi di tosse): difficoltà respiratoria, che si manifesta con aumento della frequenza e profondità degli atti del respiro o alterazione della loro dinamica (rispettivamente, tachipnea, polipnea, dispnea), rientramenti della gabbia toracica (al giugulo, intercostali, sottocostali/diaframmatici, all'appendice xifoidea), dovuti ad attivazione dei muscoli accessori per forzare l'aria nei polmoni attraverso i bronchioli ristretti; alitamento delle pinne nasali; difficoltà, riduzione, riluttanza o rifiuto di alimentazione; tosse ingravescente, stizzosa o mista e costringitiva; reperto ascoltatorio di rantoli crepitanti bilaterali o, più spesso sopra i sei mesi, espirazione prolungata e sibili espiratori; disidratazione (pannolino asciutto da 12 ore); scadimento delle condizioni generali (abbattimento, perdita del sorriso e della vivacità, torpore); rara la febbre. Il rischio è la possibilità di evoluzione verso l'insufficienza respiratoria con crisi di distress respiratorio e apnea, cianosi, tachicardia.

3.1 Diagnosi

La diagnosi è su base clinica. La Rx torace si esegue solo se si sospetta broncopolmonite (reperto ascoltatorio localizzato, febbre alta, non responsività al trattamento, gravità clinica), nel qual caso va attivata anche la ricerca del mycoplasma e della clamidia mediante sierologia.

È possibile la diagnosi eziologica, con la ricerca del VRS sull'aspirato nasofaringeo. Il test rapido ha una buona specificità (capacità di escludere chi non è ammalato) e sensibilità (capacità di identificare solo chi è ammalato), entrambe vicine al 90%. Il test al momento del ricovero può essere utile per due motivi: limitare la trasmissione intra-ospedaliera del virus attraverso l'isolamento stretto dei pazienti; ridurre l'uso inappropriato della terapia antibiotica, che favorisce l'emergenza di resistenze. Non è indicata la ricerca di altri virus responsabili perché non influenza la gestione. Nei bambini ricoverati, l'inquadramento all'ingresso contempla un prelievo per emocromo, elettroliti sierici, funzionalità d'organo e indici infiammatori.

La saturazione di Ossigeno va controllata tramite la saturimetria transcutanea. E' bene sia misurata dopo accurato lavaggio nasale. In caso di distress respiratorio (FR maggiore di 60/m) serve l'emogasanalisi per evidenziare un'eventuale ipercapnia e acidosi.

3.2 Diagnosi differenziale e Classificazione di gravità

Va posta con l'asma, la polmonite, la presenza di corpi estranei, il reflusso gastro-esofageo, l'insufficienza cardiaca.

Per classificare la gravità della bronchiolite si usa uno score clinico, il punteggio di Silverman, che si basa sulla valutazione di 6 parametri (alitemento delle pinne nasali, rientramento del giugulo, retrazione toracica, gemito respiratorio, rientramenti intercostali, retrazione xifoidea), a cui il medico in ordine di gravità assegna un punteggio di 0- 1- 2. Dalla somma dei singoli punteggi, si ottiene un punteggio totale: bronchiolite lieve < 3, media 4-7, grave >7 (massimo 10).

Considerando anche altri parametri, si classifica:

- Bronchiolite LIEVE: colorito roseo, FR < 40/min, alimentazione conservata, Silverman <3, SaO₂ > 95%.
- Bronchiolite MODERATA: pallore, FR 40-70/min, difficoltà nell'alimentarsi, Silverman 4-7, SaO₂ 90-95%.
- Bronchiolite GRAVE: cianosi, FR > 70/min, non si alimenta, Silverman > 7, SaO₂ <90%.

3.3 Evoluzione e Mortalità e Conseguenze a medio-lungo termine

Generalmente la bronchiolite (s e non complicata da insufficienza respiratoria che richiede cure intensivistiche) guarisce nell'arco di 1-2 settimane. Dopo 4 settimane il 9% dei bambini può presentare però ancora sintomi.

La mortalità della malattia è dello 0,5-1%. La mortalità è maggiore per l'eziologia da VRS. Il 2% di tutti i decessi nel mondo dei bambini con meno di 5 anni e il 3,6% dei lattanti tra i 28 giorni e i 6 mesi è attribuibile al VRS.

Si può avere anche ricaduta e ricorrenza dei sintomi, sulla base di una iperreattività bronchiale (bronchiti asmatiche). L'aver avuto una bronchiolite da VRS nel primo anno di vita si associa anche a rischio aumentato nel corso dell'infanzia di otite media, infezioni respiratorie ricorrenti, broncospasmo. Circa il 40% dei bambini che contraggono, nei primi anni di vita, una infezione sia grave che lieve da VRS sviluppa negli anni successivi broncospasmo ricorrente e/o asma bronchiale. Non è noto se ciò sia causato da un danno diretto del virus sulle vie aeree o se vi siano preesistenti fattori predisponenti che rendono il VRS un trigger in un individuo suscettibile.

3.4 Indicazioni al ricovero

Sono indicazioni al ricovero: età < 6 settimane, SaO₂ persistentemente < 92 %, FR >60 apm (in un lattante <12 mesi), stato di sofferenza, presenza di distress respiratorio, cianosi, apnee, Silverman >3, necessità di liquidi e.v. (refill > 2 sec, contrazione della diuresi, liquidi introdotti nelle ultime 24 ore < 50% della quota solitamente assunta), apnea, febbre, abbattimento, inaffidabilità della famiglia in termini di capacità di monitoraggio clinico e di somministrazione della terapia a domicilio, presenza di fattori di rischio aggiuntivi.

4. La terapia per la bronchiolite

I cardini della terapia sono, oltre la pulizia nasale con soluzione fisiologica: idratazione, se necessario endovena con soluzione gluco-salina 4/5:1/5 (se il piccolo non assume per os un minimo di 80cc/Kg/die di liquidi), alimentazione adeguata (frazionare i pasti in poppate piccole e frequenti, ma è sconsigliata l'alimentazione con sondino naso-gastrico perché aumenta il rischio di aspirazione) e ossigenazione se la saturazione è < 92%. L'ossigenoterapia ad alti flussi (HFNC: high-flow nasal cannula, "nasocannule ad alto flusso") consiste nel somministrare attraverso delle nasocannule una miscela di aria e ossigeno, riscaldata e umidificata, ad un flusso superiore rispetto al picco inspiratorio del paziente, in modo che l'unica miscela di ossigeno inspirata sia quella proveniente dalle nasocannule e pertanto la concentrazione di ossigeno (FiO₂) impostata sull'apparecchio e quella inalata dal soggetto coincidano. L'HFNC migliora lo score respiratorio e il comfort dei bambini con insufficienza respiratoria acuta ma soprattutto consente di ridurre il tasso di intubazione. Ulteriori benefici dell'HFNC comprendono un miglioramento della clearance mucociliare, una riduzione delle atelettasie e una minore spesa energetica per la mancata necessità da parte del paziente di condizionare i gas inspirati. E' necessario che il bambino sia monitorizzato (frequenza cardiaca, respiratoria e saturazione periferica d'ossigeno) in continuo durante il trattamento con HFNC. L'impostazione iniziale prevede un flusso in l/min pari ai kg di peso del paziente +1, una FiO₂ tale da mantenere una SatO₂ compresa tra 92-95% e una temperatura intorno ai 34°C in modo da mantenere la temperatura corporea normale del paziente. È suggerito iniziare con flussi più bassi per alcuni minuti per permettere al paziente di adattarsi agli alti flussi.

In caso di mancata risposta è possibile aumentare il flusso a 2 L/kg/min. Le cannule nasali devono adattarsi alla dimensione delle narici: il diametro suggerito è circa la metà di quello delle narici. Il trattamento andrebbe iniziato nelle fasi iniziali dell'insufficienza respiratoria. Indicazioni all'HFNC sono: ipossiemia ($FiO_2 < 0.60$); ipercapnia lieve/moderata ($pCO_2 > 35$ mmHg); aumento del lavoro respiratorio (aumento dell'attività dei muscoli respiratori). Criteri di esclusione: i pazienti con distress respiratorio grave che già presentano segni di scompenso (head bobbing, ossia episodici tremori del capo, respiro paradossale), tachicardici, con acidosi respiratoria devono essere sottoposti a ventilazione non invasiva (NIV) o ventilazione meccanica (VM). Potenziali complicanze: pneumotorace (rischio estremamente basso), distensione gastrica, irritazione oculare da dislocamento delle cannule, potenziali rischi di lesioni da decubito o da dispositivi di fissaggio, la condensa nei tubi potrebbe provocare apnee. Il fallimento dell'HFNC è definito dalla necessità di intubazione. Man mano che il paziente migliora sarà possibile effettuare una progressiva riduzione della FiO_2 fino ad arrivare al 30%. Dopo 24 ore di stabilità del paziente con FiO_2 al 30% si inizia a ridurre il flusso (riduzione circa di 1 l/min ogni 24 ore).

Quando il paziente è stabile da 24 ore con flusso di 2-3 l/min è possibile sospendere il trattamento. Nel paziente sotto i 6 mesi può essere utile mantenere più a lungo l'HFNC anche se con basse FiO_2 per migliorare la meccanica respiratoria.

Non esiste una terapia farmacologica di fondo perché la malattia è virale ed auto-limitante. La soluzione salina ipertonica al 3% nebulizzata viene raccomandata (4 ml ogni 2-6 ore) anche se le ultime evidenze ne mettono in dubbio il vantaggio rispetto all'utilizzo di soluzione fisiologica.

L'uso routinario di broncodilatatori, corticosteroidi e adrenalina è generalmente non raccomandato dalle linee guida internazionali. Alcuni dati di letteratura, tuttavia, suggeriscono che, in popolazioni selezionate di bambini con forme severe di malattia, adrenalina e corticosteroidi ad alte dosi hanno conseguito una durata inferiore di supporto respiratorio rispetto al non intervento.

L'uso routinario dei beta-2 stimolanti per aerosol non è raccomandato. I broncodilatatori non migliorano significativamente la SaO_2 né il tasso di ospedalizzazione né la durata del ricovero. Esistono evidenze che un sottogruppo di pazienti al primo episodio di respiro sibilante (wheezing) risponde alla terapia broncodilatatrice con salbutamolo per via inalatoria; è pertanto giustificato, in un bambino al primo episodio di wheezing, un trial di trattamento con beta-2 stimolanti (salbutamolo).

L'Adrenalina per via aerosolica (1 fiala per ogni 4 Kg di peso ogni 2-6 ore) determina un miglioramento dello score clinico, che è però di grado lieve e di breve durata, senza evidenziare alcuna riduzione della durata dell'ospedalizzazione. Pertanto, l'uso routinario dell'adrenalina per via inalatoria nel trattamento della bronchiolite non è raccomandato. In caso di mancata risposta dopo 12 ore, sospendere.

Non è raccomandato l'uso routinario di corticosteroidi somministrati per via inalatoria. L'uso di corticosteroidi per via sistemica nelle forme gravi (Betametasone dipropionato 0,1 mg/kg/die per os) si è dimostrato efficace nel determinare un rapido miglioramento della sintomatologia e nel ridurre la durata del ricovero. Pertanto è consigliato un trial terapeutico di corticosteroidi per via sistemica in tutti i pazienti gravi ricoverati.

L'antivirale Ribavirina nebulizzata non è raccomandata in quanto non riduce la durata della malattia.

Gli antibiotici non vanno somministrati senza prova di infezione batterica, soprattutto se c'è conferma della positività del VRS. Può essere giustificato il loro uso nei casi in cui si sospetti una infezione batterica concomitante o secondaria, nei bambini particolarmente compromessi e in quelli in terapia intensiva nei quali si può temere una sovrainfezione batterica. L'indicazione all'uso dei macrolidi è riservata ai rari casi di sospetta o accertata infezione da Mycoplasma o Chlamidia. L'otite media è una frequente complicanza che può richiedere il trattamento con antibiotici. La febbre può anche far parte della bronchiolite e non obbliga l'uso di antibiotici.

La fisioterapia respiratoria non ha evidenziato nessuna efficacia in termini di miglioramento.

Indicazioni al trasferimento in terapia intensiva

Rappresentano indicazioni al trasferimento in terapia intensiva per ventilazione meccanica: richiesta di FiO₂ crescenti e > 60%, insufficienza respiratoria con PaO₂ < 50 mmHg o SatO₂ < 88% con FiO₂ > 50%, acidosi respiratoria con PCO₂ > 60 mmHg e pH arterioso ≤ 7,32, apnee con desaturazioni ricorrenti con necessità di ventilazione in pallone e maschera, bradicardia.

4.1 Prevenzione non farmacologica

La prevenzione generale prevede misure di protezione non farmacologiche), valide per la maggior parte dei virus respiratori in quanto utili a ridurre la trasmissione del virus: evitare ambienti affollati, chiusi o poco ventilati, contatti ravvicinati con persone estranee, contatto con persone con sintomi respiratori anche minimi, evitare la frequentazione di comunità (es.: asilo) e se possibile non mandare i fratelli più grandi del neonato all'asilo, lavarsi sempre le mani prima di toccare o accudire il bambino, non toccarsi occhi, naso, bocca prima di accudire il piccolo, pulire tutte le superfici in casa potenzialmente contaminate, compresi i giocattoli, usare la mascherina se i genitori o i conviventi sono ammalati, usare fazzoletti monouso da buttare subito nella spazzatura, tenere una buona igiene respiratoria del bambino (lavaggi nasali) e il galateo della tosse, pulire le superfici, bandire assolutamente il fumo, favorire l'allattamento materno, vaccinare per influenza tutti i conviventi.

4.2 Profilassi con anticorpi monoclonali

Risultano al momento autorizzati, in Italia, due anticorpi monoclonali contro il VRS: Palivizumab, destinato a nati pretermine e bambini ad alto rischio, e Nirsevimab, destinato a tutti i neonati e bambini nella prima infanzia durante la loro prima stagione di VRS. **Palivizumab**: è un anticorpo IgG1K umanizzato ricombinante diretto contro un epitopo nel sito antigenico A della proteina di fusione (proteina F) del VRS. Neutralizzando la proteina F impedisce la fusione del VRS con la cellula ospite.

È risultato efficace sia nel prevenire le affezioni gravi delle basse vie respiratorie da VRS in neonati e lattanti a rischio, che nel ridurre gli episodi ricorrenti di wheezing e, nel lungo termine, lo sviluppo di asma. Si somministra alla dose di 15 mg/Kg/dose, intramuscolo, una volta al mese nei 5 mesi del periodo epidemico della bronchiolite da VRS (novembre-aprile). E' indicato nei neonati pretermine con età gestazionale ≤ 35 settimane e con un'età < 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da VRS, nei bambini di età < 2 anni con displasia broncopolmonare o con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa. Si tratta di una pratica sicura e priva di effetti collaterali. Tuttavia, considerando che la maggior parte delle ospedalizzazioni per infezione da VRS occorre in bambini nati a termine sani, senza condizioni patologiche preesistenti il programma di prevenzione sinora adottato ha lasciato la maggior parte della popolazione pediatrica a rischio scoperta.

Nirsevimab: con la determina n. 9 del 4.1.2023, l'AIFA ha approvato l'anticorpo monoclonale Nirsevimab in fascia C per la prevenzione delle patologie del tratto respiratorio inferiore causate dal VRS nei neonati e nei bambini durante la loro prima stagione epidemica. Grazie al vantaggio della lunga emivita è in grado con una sola somministrazione di proteggere il bambino per almeno 5 mesi; in casi particolari può essere suggerito di praticare una seconda somministrazione per allungare quanto più possibile la protezione indotta. Ha un'elevata attività neutralizzante diretta contro il sito 0 della proteina pre-F sulla superficie del virus, impedendo l'ingresso nelle cellule epiteliali delle vie aeree.

Ha una più alta affinità verso il VRS rispetto al Palivizumab (fino a oltre 50 volte superiore). Secondo i risultati dello studio di fase 3 denominato "Harmonie", pubblicato sul New England Journal of Medicine e condotto in tre Paesi europei (Francia, Germania e Regno Unito) su oltre 8.000 neonati, una singola dose di Nirsevimab ha dimostrato un'efficacia elevata e costante contro le infezioni del tratto respiratorio inferiore causate dal VRS, che si mantiene per tutta la stagione epidemica, ed è stata ben tollerata. Ha dimostrato di ridurre dell'80% le infezioni respiratorie da VRS che richiedono assistenza medica, dell'83% le ospedalizzazioni dei bambini di età inferiore ai 12 mesi causati da VRS, del 75,7% le ospedalizzazioni per infezioni gravi che richiedono l'uso di ossigeno, dell'86% il rischio di ricovero in Terapia Intensiva e del 58% le ospedalizzazioni dovute a infezioni delle vie respiratorie inferiori dovute a qualsiasi causa, non solo al VRS., del 77% quelle che richiedono ospedalizzazione e.

La dose è 50 mg per i bambini di peso inferiore a 5 kg e 100 mg per i bambini di peso superiore a 5 kg. Il Board del Calendario Vaccinale per la Vita, la Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIItI), la Società Italiana di Neonatologia (SIN), la Società Italiana di Pediatria (SIP), la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG) già nel febbraio del 2023 hanno suggerito la necessità di adottare una strategia di prevenzione universale delle malattie da VRS per tutti i neonati. Questo si può ottenere somministrando il Nirsevimab direttamente in ambito ospedaliero, prima della dimissione dal reparto di maternità, a tutti i bambini nati nel periodo epidemico ottobre-marzo, mentre i bambini nati in periodo aprile-settembre possono essere immunizzati a partire da ottobre dell'anno di nascita a cura dei servizi territoriali o dal Pediatra di libera scelta. Il farmaco è stato già approvato dall'Unione Europea a ottobre del 2022 e nel Regno Unito a novembre 2022; nella primavera 2023 in Canada e USA. Francia, Spagna, Lussemburgo e parzialmente la Germania hanno già iniziato la campagna di immunizzazione universale di tutti i neonati nell'autunno-inverno 2023.

L'esperienza del Lussemburgo è stata pubblicata su Eurosurveillance, la rivista dello European Centre for Disease Prevention and Control. Da ottobre il Lussemburgo ha introdotto l'immunizzazione passiva con l'anticorpo monoclonale Nirsevimab a tutti i neonati. Tra ottobre e la metà di dicembre l'84% dei bambini ha ricevuto il trattamento. La pratica ha ridotto di circa il 70% i ricoveri nei bambini con meno di 6 mesi. Uno studio sull'esperienza spagnola documenta una riduzione delle ospedalizzazioni di almeno il 70% grazie al programma di immunizzazione universale iniziato a fine settembre.

La Società Italiana di Neonatologia nel caldeggiarne l'impiego in tutti i neonati sostiene in un documento ufficiale che la valutazione dell'impatto economico della profilassi universale con il Nirsevimab deve considerare che i costi sarebbero coperti dai risparmi secondari all'abbandono del Palivizumab che ha un costo circa 15 volte superiore per paziente, dall'abbattimento delle spese causate dai ricoveri ospedalieri (almeno 4000€ per ogni ricovero in reparto e 14000€ per ogni ricovero in Terapia Intensiva), dalla riduzione degli oneri associati agli esiti delle infezioni da VRS (broncospasmo ricorrente, asma) e dalla limitazione dei costi sociali causati dagli oneri che i genitori devono sostenere per assistere i loro figli colpiti dall'infezione, con un costo totale in Italia ogni anno di circa 100 milioni di euro.

Al momento, tuttavia, l'offerta nelle diverse Regioni è a macchia di leopardo. Solo la Valle d'Aosta è riuscita a fare prevenzione nel 2023 e lo ripeterà anche nella stagione 2024/25, mentre a ottobre 2024 dovrebbero partire Veneto, Trento, Bolzano, Lombardia, Toscana, Sicilia e Campania. In occasione del 42esimo Congresso della Società Europea di Malattie Pediatriche Infettive (ESPID), che si è tenuto dal 20 al 24 maggio a Copenaghen, sono stati presentati i dati italiani relativi all'esperienza della Regione Valle d'Aosta, pubblicati anche sulla rivista Vaccines. La profilassi è stata proposta alle famiglie con bambini nati dal primo maggio 2023 fino al 31 marzo 2024. L'immunizzazione è iniziata il 20 dicembre 2023, data in cui si è reso disponibile il farmaco. Sono state individuate due popolazioni: una di bambini nati dal primo maggio al 18 dicembre 2023; la seconda di nati dal 19 dicembre 2023 al 31 marzo 2024.

Nel caso della seconda popolazione, la profilassi è stata proposta ed effettuata direttamente al punto nascita; per la prima, la profilassi è stata effettuata dal Servizio di Igiene e Sanità Pubblica. L'adesione complessiva è stata del 71,5%. Nessuno dei neonati che ha ricevuto l'anticorpo è stato ospedalizzato per malattie del tratto respiratorio inferiore causate da RSV, mentre la prevalenza di ospedalizzazioni per le stesse cause nei neonati che non hanno ricevuto Nirsevimab è stata dell'9,7%.

A marzo 2024 si è costituita l'Alleanza per un'Infanzia libera dall'RSV che comprende Società scientifiche, Associazioni di pazienti, Federazioni, economisti e Istituzioni a costituire un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha delineato le cinque azioni che è necessario implementare quanto prima, per affrontare, con gli strumenti oggi disponibili e con un indirizzo comune, un bisogno di sanità pubblica ancora insoddisfatto come l'RSV nei bambini, riducendo gli impatti per il SSN ed evitando disparità a livello regionale.

Le 5 azioni indicate nel Manifesto “Respirare per crescere - Alleati per un'Infanzia libera dal RSV” sono:

- informare le Regioni e tutti gli operatori sanitari, a livello nazionale, sulla disponibilità di nuovi strumenti preventivi che permettano di proteggere tutti i bambini nel primo anno di vita contro il virus respiratorio sinciziale (RSV);
- aggiornare il calendario vaccinale ed evolverlo, con l'introduzione dell'anticorpo monoclonale, ad un calendario nazionale di immunizzazione, in tempo per implementare in modo efficace la strategia di immunizzazione da RSV nella stagione 2024/2025;
- organizzare campagne di informazione e sensibilizzazione, rivolte a genitori e operatori sanitari, sull'importanza di ridurre i rischi di un'infezione da RSV;
- garantire la tutela del diritto alla salute a tutti i bambini grazie all'immunoprofilassi passiva da RSV in modo uniforme, su tutto il territorio nazionale;
- assicurare l'impegno congiunto tra istituzioni nazionali e regionali, operatori sanitari e associazioni per l'implementazione di campagne di immunizzazione per la prevenzione dell'RSV nei bambini nella stagione 2024/2025.

5. I vaccini contro la bronchiolite

Negli ultimi 10 anni, grazie al riconoscimento degli epitopi antigenici del VRS verso i quali si sviluppa una risposta immunitaria neutralizzante, c'è stato un forte impulso allo sviluppo di vaccini contro questo agente patogeno. I principali anticorpi neutralizzanti umani sono quelli diretti contro la conformazione di pre-fusione della proteina F (pre-F), che pertanto è il bersaglio privilegiato dei vaccini sviluppati, in modo da impedire al virus di fondersi con la membrana delle cellule dell'epitelio respiratorio. Attualmente sono in corso di sviluppo clinico 33 candidati vaccini anti-VRS (9 in fase 3), distinti principalmente in 6 categorie: a particelle virali, vivi attenuati, basati su vettori virali, chimerici, a subunità, a mRNA.

Due vaccini sono stati approvati e sono già disponibili in Italia, entrambi con elevati profili di efficacia e sicurezza, da assumere in monodose per via intramuscolo.

ABRYSVO è un vaccino ricombinante, bivalente, non adiuvato, indicato per due categorie di persone: le donne incinte nel terzo trimestre, tra la 24° e la 36° settimana (come si fa per il vaccino per pertosse e influenza) per offrire protezione passiva nei neonati dalla nascita fino ai 6 mesi di età, grazie al passaggio transplacentare di anticorpi; i soggetti di età pari o superiore a 60 anni.

AREXVY è un vaccino ricombinante, monovalente, adiuvato indicato per l'immunizzazione attiva negli adulti di età pari o superiore a 60 anni.

Negli Stati Uniti i Cdc, Centers for Disease Control and Prevention, hanno aggiornato le raccomandazioni sulla profilassi anti-VRS negli ultra 60enni, indicando che dalla prossima stagione epidemica tutte le persone over 75 ricevano il vaccino e i 60-74enni più a rischio a causa di malattie croniche, polmonari o cardiache, o residenti in case di cura. Le raccomandazioni valgono per chi non si fosse già vaccinato l'anno scorso, in quanto il vaccino anti-sinciziale non è annuale.

Recentemente, la Food and Drug Administration americana (Fda) ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio al vaccino a mRNA contro il VRS di Moderna. È il primo vaccino a mRNA per una malattia diversa dal Covid-19. Il nome commerciale è mRESVIA ed è indicato per le persone over 60 anni. I vaccini anti SARS-CoV-2 a mRNA furono sviluppati proprio sulla base di precedenti studi condotti sui vaccini anti-VRS.

Purtroppo uno studio pubblicato sul New England Journal of Medicine informa che un candidato vaccino materno anti- VRS a base di proteina F prefusione ha dovuto sospendere le sperimentazioni a causa di un insolito aumento di nascite pretermine nel gruppo vaccinale rispetto al gruppo placebo.

Anche lo sviluppo di un vaccino da usare direttamente nei lattanti trova difficoltà in quanto prototipi del passato basati sul virus intero inattivato hanno causato forme violente di malattia in occasione del contatto col VRS selvaggio in bambini vaccinati, la Enhanced Respiratory Disease, ERD, a causa di un'aberrante risposta immunitaria al virus.

6. Le 7 malattie esantematiche

Le malattie esantematiche sono un gruppo di malattie, molto diverse tra loro per eziologia, manifestazioni cliniche, decorso e cure, accomunate da un sintomo costante, la comparsa di eruzioni cutanee, chiamate “esantemi”, dalla parola greca exantèo, che significa “fiorire” o anche “sfogare”. Si tratta di malattie infettive (tutte di origine virale tranne la scarlattina che è batterica), più comuni nei bambini e ragazzi ma non esclusive dell'età infantile, con picco di incidenza generalmente nei mesi primaverili, talvolta con carattere di diffusione epidemica nelle comunità infantili. Vanno in diagnosi differenziale con esantemi da altri microrganismi, insetti, tossine, farmaci, malattie autoimmuni, allergie, caldo, malattie della pelle.

Vengono classicamente numerate in 7:

1. Morbillo,
2. Varicella,
3. Rosolia,
4. Scarlattina (Quarta malattia),
5. Megaloeritema infettivo (Quinta malattia),
6. Esantema critico (Sesta malattia),
7. Malattia Mani-Piedi-Bocca.

6.1 Morbillo

Agente eziologico: Paramyxovirus (virus a RNA) del genere Morbillivirus.

Contagiosità: molto elevata, per via aerea. È una delle malattie più contagiose che si conosca.

Età più colpita: prima delle vaccinazioni, 1-4 anni, mentre grazie alla vaccinazione di massa colpisce più spesso l'età adulta.

Incubazione: 9-14 giorni.

Sintomi: dopo una fase prodromica o pre-esantematica di circa tre giorni (2-4), caratterizzata da febbre, malessere generale, cefalea, infiammazione catarrale di congiuntive, mucosa orale e prime vie aeree, con rinite e tosse stizzosa, a volte vomito e diarrea, si entra nella fase esantematica (4-6 gg), in cui la febbre, dopo talvolta una fugace remissione, diventa ancora più sostenuta, si ha comparsa prima di enantema (macchie bianche a spruzzo di calce, circondate da alone rosso, dette di Koplik, che sono patognomoniche della malattia, sulla mucosa delle guance in corrispondenza dei molari inferiori) e poi esantema maculo-papuloso rosso intenso, che non scompare alla digito-pressione, ad estensione cranio-caudale: inizia tipicamente dietro le orecchie e il collo, lungo l'attaccatura dei capelli e sulla parte posteriore delle guance, per estendersi, nelle 24 ore, rapidamente sull'intero volto, collo e parte superiore del torace e durante le successive 24 ore a schiena, addome, arti superiori e cosce; quando finalmente raggiunge i piedi comincia a scomparire dal volto. L'esantema tende alla confluenza. Il rash regredisce in 2-3 giorni con la stessa sequenza con la quale è apparso, in senso cranio-caudale. Dopo la scomparsa dell'esantema, segue una desquamazione furfuracea per 7-10 gg. Si associa modica linfadenopatia angolo-mandibolare e latero-cervicale.

Durata: circa 10 giorni.

Complicazioni: laringo-tracheo-bronchite virale, polmonite interstiziale, otite media, broncopolmonite batterica, meningo-encefalite acuta post-morbillosa (0,5 casi/1.000) che si verifica, in genere, a 2-5 giorni di distanza dalla comparsa dell'esantema e si ritiene espressione di una reazione infiammatoria sistemica indotta dalla reazione immunitaria al virus, panencefalite sclerosante subacuta, o leucoencefalite sclerosante subacuta (1 caso/100.000), ad inizio insidioso e decorso lento, che colpisce a distanza di anni dalla presunta infezione, per la persistenza del virus nell'encefalo.

Terapia: solo sintomatica.

Infettività: da 3-5 giorni prima della comparsa dell'esantema fino a 7 giorni dopo.
Immunità: permanente.

Prevenzione: vaccinazione (obbligatoria in Italia) tra il 12°-15° mese di vita con un richiamo a 5-6 anni; disponibile il vaccino trivalente morbillo-rosolia-parotite e quadrivalente morbillo-rosolia-parotite-varicella.

6.2 Varicella

Agente eziologico: Varicella-zoster virus (VZV), della famiglia degli Herpes viridae (Herpesvirus umano 3).

Contagiosità: molto elevata, per via aerea; anche attraverso il contatto diretto con il liquido delle vescicole.

Età più colpita: 1-10 anni.

Incubazione: 14-21 giorni.

Sintomi: eruzione cutanea diffusa in ogni distretto cutaneo, compreso il cuoio capelluto, in cui le lesioni, che compaiono a gittate nel corso dei primi tre giorni, evolvono da maculo-papule rosse lievemente rilevate in vescicole pruriginose che nel giro di circa una settimana diventano croste. Le lesioni di solito iniziano sul cuoio capelluto, sul viso, sul torace e sul dorso e poi si estendono ad addome, genitali e arti. Non sempre c'è febbre. Le vescicole possono comparire anche sulle mucose orali e genitali (enantema).

Durata: 7-10 giorni.

Complicazioni: impetiginizzazione delle vescicole; rare: polmonite; encefalite; atassia cerebellare; trombocitopenia; artrite; epatite; glomerulonefrite.

Infettività: da 2 giorni prima della comparsa dell'esantema fino a 7 giorni dopo.

Immunità: permanente. Ma nel 10-20% dei casi, si manifesta Herpes Zoster a distanza di anni, per riattivazione del virus rimasto latente nei gangli delle radici nervose spinali dell'ospite.

Terapia: sintomatica per il prurito (prodotti locali, antistaminici) e la febbre (no Aspirina per rischio sindrome di Reye); eziologica con antivirali specifici (aciclovir) da somministrare per essere utili entro 24 ore dall'inizio dell'esantema.

Rischi in gravidanza: embriotossica se contratta nei primi due trimestri di gravidanza ("Sindrome della varicella congenita"); se la madre contrae la malattia dopo la 20^a settimana di gestazione, il neonato può avere una varicella asintomatica e, successivamente, Herpes Zoster nei primi anni di vita; se la contrae da 5 giorni prima e 2 giorni dopo il parto, può verificarsi una grave forma di varicella nel neonato.

Prevenzione: vaccinazione (obbligatoria) tra il 12°-15° mese di vita con un richiamo a 5-6 anni; disponibile il vaccino monovalente e il quadrivalente morbillo-rosolia-parotite-varicella.

6.3 Rosolia

Agente eziologico: virus a RNA del genere Rubivirus della famiglia dei Togaviridae. Contagiosità: elevata, per via aerea.

Età più colpita: 5-14 anni; ma dopo la vaccinazione di massa, colpisce per lo più adulti. Incubazione: 14-21 giorni.

Sintomi: dopo il periodo pre-esantemático di 1-2 giorni, con malessere, febbricola e cefalea, sfocia nel periodo esantemático (2-3 giorni) con febbre (in genere modica), talvolta enantema con macchie di colore rosa sul palato molle (macchie di Forchheimer) che tendono a confluire, quindi esantema maculo-papuloso tenue, roseo o rosso-pallido (come un esantema morbilliforme di grado lieve), a progressione cranio-caudale, a partire dall'area dietro le orecchie e il collo a volto, tronco, addome e (non sempre) arti, che regredisce nel giro di pochi giorni, talora con fine desquamazione. Tipica la tumefazione, dolente, dei linfonodi occipitali, retro auricolari e laterocervicali posteriori (compare 24 ore prima dell'esantema e persiste circa 1 settimana); artralgie; talvolta modesta splenomegalia.

Durata: circa 5 giorni.

Complicazioni: sono rare: piastrinopenia (da 4-10 giorni dopo l'esantema), artriti, nevrasse postinfettiva.

Infettività: da 7 giorni prima a 5 giorni dopo la comparsa dell'esantema.

Immunità: permanente

Terapia: sintomatica.

Rischi in gravidanza: embriotossica se contratta nel primo trimestre di gravidanza ("Rosolia congenita", caratterizzata da sordità neurosensoriale, cataratta e cardiopatie congenite e altre malformazioni).

Prevenzione: vaccinazione (obbligatoria) tra il 12°-15° mese di vita con un richiamo a 5-6 anni; disponibile il vaccino trivalente morbillo-rosolia-parotite e quadrivalente morbillo-rosolia-parotite-varicella.

6.4 Scarlattina o Quarta malattia

Agente eziologico: Streptococco beta emolitico di gruppo A (pyogenes) produttore di esotossine A-B-C.

Contagiosità: contatto con secrezioni naso-faringee.

Età più colpita: 3-16 anni.

Incubazione: 1-7 giorni, più spesso 2-5 giorni.

Sintomi: esantema puntiniforme (a capocchia di spillo) di colore rosso intenso, che scompare quando viene applicata una pressione con il dito; al tatto dà una sensazione di carta vetrata e può essere pruriginoso. È diffuso a viso escluso la maschera naso-labiale e il mento, al tronco e al dorso fino alla radice degli arti. La progressione è in senso caudo-craniale, con inizio al bacino e alla radice delle cosce. Si associano febbre, tonsillite purulenta, iperemia di palato e ugola con possibile presenza di petecchie, lingua a fragola (inizialmente coperta da una patina biancastra da cui emergono le papille come puntini rossi, chiamata lingua "a fragola bianca", poi, per desquamazione, di un colore rosso intenso, chiamata lingua "a fragola rossa"), linfadenopatia laterocervicale, cefalea, epigastralgia, vomito. Si verifica desquamazione del tronco e delle estremità nella fase finale.

Durata: 7-10 giorni se non trattata con antibiotici.

Infettività: da 5 giorni prima della comparsa dell'esantema sino a 24-48 ore dopo l'inizio dell'antibioticoterapia.

Complicazioni: otite media, ascesso tonsillare o retrofaringeo, sinusite, polmonite, meningite, malattia reumatica, artrite post-infettiva, glomerulonefrite post-streptococcica.

Terapia: antibiotica (prima scelta: amoxicillina per 10 giorni).

Immunità: non si sviluppa.

Prevenzione: non esiste vaccinazione; norme di igiene.

6.5 Megaloeritema o Eritema infettivo o Quinta malattia

Agente eziologico: Parvovirus B19, un piccolo virus a DNA.

Contagiosità: elevata, per via aerea.

Età più colpita: 5-15 anni.

Incubazione: 4-14 giorni.

Sintomi: esantema eritematoso rosso acceso diffuso alle guance, leggermente rilevato, ruvido e caldo ("faccia schiacciata") che poi si estende a tutto il corpo con carattere maculo-papulare, con risparmio a volte degli arti e sempre della regione palmo-plantare. Non costanti ma possibili febbre e sintomi generali.

Durata: 1-3 settimane. Anche dopo la guarigione, il rash può riattivarsi, per settimane o mesi, dopo esposizione a luce solare, calore, esercizio e stress.

Complicazioni: sono rare: negli adolescenti e negli adulti artriti; nei soggetti affetti da anemie emolitiche croniche (talassemia, sferocitosi, ellissocitosi etc) il Parvovirus B19 può provocare crisi di aplasia midollare.

Embriotossicità: se contratto nella prima metà della gestazione, morte fetale nel 10% dei casi.

Infettività: si riduce sensibilmente quando compare l'esantema.

Terapia: sintomatica.

Immunità: sono possibili reinfezioni.

Prevenzione: non disponibile vaccinazione.

6.6 Esantema critico o Esantema Subitum o Roseola Infantum o Sesta malattia

Agente eziologico: Herpes virus umano 6 (HSV 6) di tipo A o B e in rari casi herpes virus umano 7 (HSV 7).

Contagiosità: bassa da bambini infetti; più probabile da portatori asintomatici; per via aerea.

Età più colpita: 6-24 mesi.

Incubazione: 7-14 giorni,

Sintomi: dopo 2-5 giorni di febbre alta e remittente senza sintomi associati, insorta in pieno benessere, comparsa di esantema maculo-papuloso (di tipo rubeoliforme o morbilliforme) prima al tronco e poi al viso, che risparmia gli arti. Talvolta si riscontra microlinfadenopatia al collo, alle ascelle e all'inguine.

Durata: l'esantema svanisce in due giorni.

Complicazioni: convulsioni febbrili per i picchi febbrili in età suscettibile.

Terapia: sintomatica.

Immunità: permanente ma sono possibili reinfezioni.

Prevenzione: non disponibile vaccinazione.

6.7 Malattia Mani-Piedi-Bocca

Agente eziologico: ceppi di Enterovirus, in particolare Coxsackievirus A16 (CVA16) o Enterovirus 71 (EV71).

Contagiosità: alta, tramite secrezioni nasali e saliva, a volte anche liquido delle vescicole

Età più colpita: 1-6 anni.

Incubazione: 4-6 giorni.

Sintomi: febbre (non costante) e comparsa di vescicole in cavo orale (dolorose), sui palmi delle mani, le piante dei piedi, l'area perineale e talvolta anche gli arti inferiori.

Durata: 7-10 giorni.

Terapia: sintomatica.

Immunità: non è permanente, possibili reinfezioni.

Prevenzione: non disponibile vaccinazione.



7. Per approfondire

Bronchilite

Dalziel SR, Haskell L, O'Brien S, Borland ML, Plint AC, Babl FE, Oakley E. Bronchiolitis. *Lancet*. 2022 Jul 30;400(10349):392-406. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01016-9.

Oppenlander KE, Chung AA, Clabaugh D. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2023 Jul;108(1):52-57.

Cantú-Flores K., Rivera-Alfaro G., Muñoz-Escalante J. C., & Noyola D. E.. Global distribution of respiratory syncytial virus A and B infections: a systematic review. *Pathogens and Global Health*, 2022; 116(7), 398–409. <https://doi.org/10.1080/20477724.2022.2038053>

Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, et al. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr*. 2021 Oct 2;47(1):198. doi: 10.1186/s13052-021-01148-8.

Teper A, Colom AJ, Schubert R, Jerkic PS. Update in postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2024 Sep;59(9):2338-2348. doi: 10.1002/ppul.26570.

Zhang XL, Zhang X, Hua W, et al. Expert consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infections in children. *World J Pediatr*. 2024 Jan;20(1):11-25. doi: 10.1007/s12519-023-00777-9. Epub 2023 Dec 8. Erratum in: *World J Pediatr*. 2024 Feb 25. doi: 10.1007/s12519-023-00792-w.

Kavaliunaite E, Aurora P. Diagnosing and managing bronchiolitis obliterans in children. *Expert Rev Respir Med*. 2019 May;13(5):481-488. doi: 10.1080/17476348.2019.1586537.

Kenmoe S, Nair H. The disease burden of respiratory syncytial virus in older adults. *Curr Opin Infect Dis*. 2024 Apr 1;37(2):129-136. doi: 10.1097/QCO.0000000000001000.

Manti S, Staiano A, Orfeo L, et al. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr*. 2023 Feb 10;49(1):19. doi: 10.1186/s13052-022-01392-6.

Caliskan MN, Tekin M, Konca C. Determination of predictive risk factors for severe bronchiolitis. *Int J Clin Pract*. 2021 Nov;75(11):e14760. doi: 10.1111/ijcp.14760.

Virgili F, Nenna R, Di Mattia G, Matera L, Petrarca L, Conti MG, Midulla F. Acute Bronchiolitis: The Less, the Better? *Curr Pediatr Rev*. 2024;20(3):216-223. doi: 10.2174/0115733963267129230919091338.

Granda E, Urbano M, Andrés P, et al. Comparison of severity scales for acute bronchiolitis in real clinical practice. *Eur J Pediatr*. 2023 Apr;182(4):1619-1626. doi: 10.1007/s00431-023-04840-5.

Franklin D, Miller L, Pham TM, et al. Nasal high flow therapy for bronchiolitis. *J Paediatr Child Health*. 2024 Jul;60(7):288-293. doi: 10.1111/jpc.16557.

Armarego M, Forde H, Wills K, Beggs SA. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Mar 20;3(3):CD009609. doi: 10.1002/14651858.CD009609.pub3.

Garegnani L, Styrmisdóttir L, Roson Rodriguez P, et al. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 16;11(11):CD013757. doi: 10.1002/14651858.CD013757.pub2.

Balbi H. Nirsevimab: A Review. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2024 Mar;37(1):3-6. doi: 10.1089/ped.2024.0025. PMID: 38484270

Assad Z, Romain AS, Aupiais C, et al. Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):144-154. doi: 10.1056/NEJMoa2314885.

López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Euro Surveill*. 2024 Feb;29(6):2400046. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046.

Consolati A, Farinelli M, Serravalle P, et al. Safety and Efficacy of Nirsevimab in a Universal Prevention Program of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Newborns and Infants in the First Year of Life in the Valle d'Aosta Region, Italy, in the 2023-2024 Epidemic Season. *Vaccines (Basel)*. 2024 May 17;12(5):549. doi: 10.3390/vaccines12050549.

Swathi M. Arexvy: A Comprehensive Review of the Respiratory Syncytial Virus Vaccine for Revolutionary Protection. *Viral Immunol.* 2024 Jan-Feb;37(1):12-15. doi: 10.1089/vim.2023.0093.

Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med.* 2023 Apr 20;388(16):1451-1464. doi: 10.1056/NEJMoa2216480.

Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023 Apr 20;388(16):1465-1477. doi: 10.1056/NEJMoa2213836.

Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023 Feb 16;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604.

Wilson E, Goswami J, Baqui AH, et al. ConquerRSV Study Group. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023 Dec 14;389(24):2233-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2307079.

Le malattie esantematiche

Young Tevor K., and Vikash S. Oza. Exanthematous eruptions in children. *Pediatric Annals.* 2020; 49.3, e116-e123.

Rabaan A.A., Mutair A.A.; Alhumaid S., et al. Updates on Measles Incidence and Eradication: Emphasis on the Immunological Aspects of Measles Infection. *Medicina* 2022; 58, 680. <https://doi.org/10.3390/medicina58050680>.

C Lo Presti, C Curti, M Montana, et al. Chickenpox: An update. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2019; Volume 49, Issue 1, Pages 1-8, ISSN 0399-077X, <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.04.395>.

A K Winter, W J Moss. Rubella. *The Lancet.* 2022; Volume 399, Issue 10332, 1336 – 1346.

R Cordery, A K Purba, L Begum, et al. Frequency of transmission, asymptomatic shedding, and airborne spread of *Streptococcus pyogenes* in schoolchildren exposed to scarlet fever: a prospective, longitudinal, multicohort, molecular epidemiological, contact-tracing study in England, UK. *The Lancet Microbe*. 2022; Volume 3, Issue 5, e366 - e375

Leung A. K., Lam J. M., Barankin B., et al. Erythema Infectiosum: A Narrative Review. *Current Pediatric Reviews*. 2024;20(4), 462-471.

Drago F., Ciccarese G., Gasparini G., et al. Contemporary Infectious Exanthems: An Update. *Future Microbiology*. 2017; 12(2), 171–193. <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0147>

Sagui A., Kane S. F., Lauters R., & Mercado, M. G. Hand-foot-and-mouth disease: rapid evidence review. *American family physician*. 2019;100(7), 408-414.



CONSULCESI CLUB

Oltre 300 corsi ECM Online e 1800 crediti in continuo aggiornamento

Per formarti in modo
più **semplice** e **veloce**

