

# Μακροχρόνιες επιπτώσεις της RSV λοίμωξης

**Γαβρίλη Σταυρούλα, MD, PhD**

Διευθύντρια ΕΣΥ, Νοσ/μείο «Αλεξάνδρα»

Αλληλογραφία: Γαβρίλη Σ., Π.Γ.Ν.Α «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Νεογνολογικό Τμήμα,  
Τηλ.: 6944764701, E – Mail: vpgavrili@gmail.com

## Περίληψη

Ο αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός (RSV) έχει αναγνωρισθεί ως μία από τις πιο κοινές αιτίες σοβαρών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος στα μικρά παιδιά. Έχει παρατηρηθεί ότι μετά την οξεία φάση της λοίμωξης περίπου το 50% των παιδιών που νόσησαν εκδηλώνουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια συριγμού μέχρι και τη σχολική ηλικία. Φαίνεται ότι υπάρχει μια ισχυρή πιθανότητα συσχέτισης μεταξύ της σοβαρής λοίμωξης από τον RSV κατά τη βρεφική ηλικία και της μακροχρόνιας υπεραντιδραστικότητας του αναπνευστικού που εκδηλώνεται με εμμένοντα συριγμό ή/και άσθμα στην παιδική ηλικία. Μάλιστα, έως και 18 έτη μετά τη λοίμωξη από RSV στη βρεφική ηλικία παραμένουν ενεργά τα συμπτώματα των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων συριγμού και άσθματος. Μέχρι σήμερα, ο μηχανισμός που συσχετίζει τη βρογχιολίτιδα και το άσθμα δεν είναι πλήρως κατανοητός, καθώς οι μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι σύνθετοι και πολυπαραγοντικοί. Μεταξύ άλλων γενετικοί, πνευμονολογικοί, καρδιολογικοί και ανοσολογικοί παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν τον κίνδυνο για σοβαρή βρογχιολίτιδα και μετέπειτα συριγμό. Έτσι, θεωρείται ότι η λοίμωξη από RSV μπορεί να αυξήσει την ευαισθητοποίηση σε άσθμα ενεργώντας επί της ανοσολογικής απόκρισης, των γενετικών παραγόντων, ή του νευρικού ελέγχου της αναπνευστικής οδού.

Κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή μελετών για την ανάδειξη των πιθανών παθογενετικών μηχανισμών, η εκπαίδευση του κοινού για τη λήψη μέτρων υγιεινής που θα μειώσουν το σχετικό κίνδυνο νόσησης καθώς και η συστηματική προφύλαξη με χορήγηση παθητικής ανοσοπροφύλαξης των παιδιών υψηλού κινδύνου, όπως είναι τα πρόωρα βρέφη και τα βρέφη με συγγενείς καρδιοπάθειες.

Λέξεις κλειδιά: Αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός (RSV), βρογχιολίτιδα, άσθμα

## Εισαγωγή

Ο αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός (RSV) έχει αναγνωρισθεί ως μία από τις πιο κοινές αιτίες σοβαρών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε μικρά παιδιά σε όλο τον κόσμο. Προκαλεί οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού σε ασθενείς όλων των ηλικιών και είναι ένα από τα πιο κοινά αίτια λοίμωξης της παιδικής ηλικίας. Διεθνώς, και κατά την εποχή της έξαρσής του, ο RSV είναι το πιο συχνό αίτιο λοίμωξης του αναπνευστικού στα παιδιά<sup>1-6</sup>.

Τα περισσότερα βρέφη έχουν μολυνθεί κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής τους, και σχεδόν όλα τα παιδιά έχουν προσβληθεί τουλάχιστον μία φορά μέχρι τη συμπλήρωση του δεύτερου έτους της ηλικίας τους. Η επαναλοίμωξη με RSV σε όλη τη ζωή είναι συχνή, με πιο συχνή εκδήλωση της λοίμωξης να εντοπίζεται στο ανώτερο αναπνευστικό. Παιδιά ηλικίας μικρότερης των δύο ετών, αλλά και μεγαλύτερα παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες ή πνευμονικά νοσήματα ή ανοσοκαταστολή, εκδηλώνουν λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, η οποία εμφανίζεται πιο συχνά κατά τη διάρκεια της πρώτης μόλυνσης. Η κύρια εκδήλωση μιας τέτοιας λοίμωξης είναι η RSV βρογχιολίτιδα.

Υπολογίζεται ότι περίπου το 1-3% των βρεφών ηλικίας μικρότερης των 13 μηνών θα χρειαστούν ενδονοσοκομειακή νοσηλεία εξ αιτίας RSV λοίμωξης σε Ευρώπη και ΗΠΑ [7]. Συγκεκριμένα, υπολογίζονται περίπου 20.000 νοσηλείες για RSV βρογχιολίτιδα κάθε χρόνο στη Μ. Βρετανία και περίπου 100.000 νοσηλείες ετησίως στις ΗΠΑ [8]. Τα ποσοστά αυτά είναι υπερδιπλάσια έναντι των αναφορών για νοσηλεία από γρίπη σε αυτή την ηλικιακή ομάδα<sup>9</sup>.

Αν και έχει δείχθει ότι λοίμωξη και από άλλους ιούς (κυρίως ρινοϊοί, μεταπνευμονοϊός και αδενοϊοί) μπορεί να εκδηλωθεί ως βρογχιολίτιδα, ο RSV κατά την εποχή της έξαρσής του επικρατεί<sup>3, 10-12</sup> και αποτελεί το κύριο αίτιο νοσηρότητας στον παιδικό πληθυσμό. Τα Ελληνικά δεδομένα είναι συμβατά με τα διεθνή. Έτσι, σε 4 διαδοχικές εποχικές εξάρσεις RSV (1997-2000), σε παιδιά ηλικίας <1 έτους, που εισήχθησαν με διάγνωση βρογχιολίτιδας στο Νοσ. Παιδών «Αγ. Κυριακού», ανιχνεύθηκε RSV+ σε ποσοστό 61,5%<sup>13</sup>. Σε άλλη μελέτη που διεξήχθη κατά την περίοδο 1999-2000, σε παιδιά που εισήχθησαν στο Νοσ. Παιδών Αγ. Κυριακού με διάγνωση βρογχιολίτιδας, ανιχνεύθηκε με PCR το παθογόνο αίτιο. Ο RSV ταυτοποιήθηκε σε ποσοστό 72,4% ενώ οι ρινοϊός βρέθηκαν σε ποσοστό 29%. Σε ποσοστό 19,5% επί των συνολικών περιστατικών βρέθηκαν περισσότερα από ένα παθογόνα. Στη πλειοψηφία των μικτών αυτών περιστατικών (69%) υπήρχε συνύπαρξη ρινοϊού και RSV<sup>14</sup>.

Τέλος, έχει δείχθει ότι η βαρύτητα της λοίμωξης είναι μεγαλύτερη στις περιπτώσεις της RSV βρογχιολίτιδας έναντι βρογχιολίτιδας από άλλα αίτια, όπως φαίνεται από τη μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (LoS) και τη μεγαλύτερη πιθανότητα εισαγωγής στη Μονάδα Εντατικής Μονάδας Παιδών<sup>15</sup>. Σε Ελληνική μελέτη που διεξήχθη στο Νοσοκομείο Παιδών Αγ. Κυριακού επί 4 συνεχόμενες περιόδους έξαρσης του RSV[13], φάνηκε ότι οι ημέρες νοσηλείας ήταν στατιστικά σημαντικά περισσότερες στις περιπτώσεις της RSV+ βρογχιολίτιδας (6,3 ημέρες κατά μέσο όρο) έναντι των περιπτώσεων βρογχιολίτιδας από άλλα αίτια (p < 0.001). Επίσης απαιτήθηκε εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας σε 6,2% των RSV+ παιδιών έναντι 1% σε RSV-, (p=0.008) και Μηχανική

Υποστήριξη της Αναπνοής σε ποσοστό 3,2% των παιδιών με τεκμηριωμένη RSV+βρογχιολίτιδα, έναντι 0% των RSV- παιδιών ( $p=0,015$ ).

Αν και από τα παραπάνω είναι εμφανές ότι η επίπτωση της νόσου στον βρεφικό πληθυσμό είναι μεγάλη, είναι εξ ίσου σημαντική η παρατήρηση ότι μετά την οξεία φάση της λοίμωξης περίπου το 50% των παιδιών που νόσησαν εκδηλώνουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια συριγμού μέχρι και τη σχολική ηλικία και ως εκ τούτου μείωση της ποιότητας ζωής τους<sup>16</sup>. Στην ανασκόπηση που ακολουθεί αναφέρουμε τα κυριότερα ευρήματα και συμπεράσματα της βιβλιογραφίας.

### Άσθμα και Επαναλαμβανόμενα Επεισόδια Συριγμού

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές προοπτικές μελέτες που συσχετίζουν την RSV βρογχιολίτιδα με διατήρηση συριγμού<sup>17-20</sup> και άσθματος<sup>21-23</sup> για αρκετό χρονικό διάστημα στην παιδική ηλικία. Από τα δεδομένα επιδημιολογικών μελετών, φαίνεται ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης άσθματος μετά από βρογχιολίτιδα συσχετίζεται με τη βαρύτητα της λοίμωξης. Έτσι, βρέφη που χρειάστηκαν νοσηλεία στο νοσοκομείο έχουν 2,8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν άσθμα σε ηλικία από 4,5 έως 5,5 ετών<sup>24</sup>.

Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη ανασκόπηση<sup>25</sup> 34 μελετών που εξετάζουν την επίπτωση συριγμού και άσθματος στην παιδική ηλικία σε πληθυσμούς που έχουν νοσήσει από RSV λοίμωξη, φάνηκε ότι ο επιπολασμός του άσθματος είναι υψηλότερος (60% έναντι μόνο 5% στις ομάδες ελέγχου), και κλινικά πιο σημαντικός στα παιδιά που έχουν νοσήσει στη βρεφική ηλικία από RSV έναντι των παιδιών στις ομάδες ελέγχου. Μια σημαντική επίσης παρατήρηση των συγγραφέων της ανασκόπησης είναι ότι ο κίνδυνος του άσθματος δεν μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου και συνεχίστηκε στην ενήλικη ζωή.

Εως και 18 έτη μετά τη λοίμωξη από RSV στη βρεφική ηλικία, παραμένουν ενεργά τα συμπτώματα των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων συριγμού και άσθματος. Η παρατήρηση αυτή σημειώθηκε σε μια προοπτική μελέτη με παρακολούθηση 47 παιδιών που νοσηλεύθηκαν για RSV βρογχιολίτιδα σε ηλικία < 1 έτους και 93 παιδιών της ομάδας ελέγχου (control group) που κλήθηκαν για επανεξέταση σε ηλικία 7 ετών<sup>17</sup>, 13 ετών<sup>23</sup> και 18 ετών<sup>21</sup>.

Τα αποτελέσματα του ελέγχου στην ηλικία των 7 ετών κατέδειξαν ότι η επίπτωση του άσθματος στην ομάδα των RSV παιδιών ήταν 30% έναντι 3% στην ομάδα ελέγχου ( $p<0,001$ ), ενώ ταυτόχρονα η επίπτωση του συριγμού στην ομάδα των RSV παιδιών ήταν 68% έναντι 34% στην ομάδα ελέγχου ( $p<0,001$ ). Αντίστοιχα, η ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα στην ομάδα των RSV παιδιών ήταν 41% έναντι 22% στην ομάδα ελέγχου ( $p=0,039$ ). Σύμφωνα με τις παρατηρήσεις των ερευνητών η RSV βρογχιολίτιδα είναι πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος έναντι άλλων παραγόντων, όπως κληρονομικότητα, φύλο και περιβαλλοντολογικοί παράγοντες. Η στατιστικά μεγαλύτερη επίπτωση επεισοδίων συριγμού και άσθματος διατηρήθηκε και στις επόμενες δύο παρατηρήσεις των ομάδων. Κατά την παρακολούθηση των παιδιών στο 13ο έτος της ηλικίας τους, η επίπτωση του άσθματος/επαναλαμβανόμενων επεισοδίων συριγμού στην ομάδα των RSV παιδιών ήταν 43% έναντι 7,6% στην ομάδα ελέγχου ( $p<0,001$ ) και η ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα στην ομάδα των RSV παιδιών ήταν 50% έναντι 28% στην ομάδα ελέγχου ( $p=0,022$ ).

Τέλος, στο 18ο έτος της ηλικίας τους παραμένει στατιστικά σημαντικά υψηλότερη η επίπτωση του άσθματος/επαναλαμβανόμενων συριγμών στην ομάδα των RSV παιδιών με 39% έναντι 9% στην ομάδα ελέγχου ( $p=0,001$ ) ενώ η ευαισθησία σε αλλεργιογόνα στην ομάδα των RSV παιδιών ήταν 41% έναντι 14% στην ομάδα ελέγχου ( $p=0,001$ ).

Σε αναδρομική μελέτη [26], που άντλησε τα δεδομένα από τη υγειονομική βάση των ΗΠΑ, συγκεντρώθηκαν στοιχεία από 378 παιδιά με επιβεβαιωμένη λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού από RSV κατά το πρώτο έτος ζωής και προωρότητα (< 36 εβδομάδες κύησης) και αντιστοιχίστηκαν με 606 παιδιά που ικανοποιούν όλα τα κριτήρια εκτός της λοίμωξης από RSV (control group). Παρατηρήθηκε ότι κατά το 2ο-3ο έτος της ζωής τους, στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών της ομάδας με RSV λοίμωξη έχει συριγμό (16,7%) έναντι των παιδιών της ομάδας ελέγχου (8,6%). Τα πρόωρα βρέφη με RSV λοίμωξη κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής τους, είχαν 2,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν σοβαρό συριγμό, έναντι της ομάδας ελέγχου, ενώ μετά από διαστροφάτωση των παιδιών ανάλογα με την ηλικία κύησης τους, φάνηκε ότι τα παιδιά με ηλικία κύησης 33-36 εβδομάδες και λοίμωξη από RSV, είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ανάπτυξης σοβαρού συριγμού (18,6%) έναντι των παιδιών της ομάδας ελέγχου (7,6%) με την ίδια ηλικία κύησης. Σε προοπτική μελέτη παρακολούθησης 206 παιδιών<sup>27</sup>, το 48% παιδιών που νόσησαν σοβαρά από RSV λοίμωξη κατά το πρώτο έτος της ζωής τους και παρακολούθηθηκαν μέχρι το 6ο έτος της ηλικίας τους, είχαν κλινική διάγνωση άσθματος. Σημαντική παρατήρηση των ερευνητών είναι ότι μεταξύ των ανεξάρτητων παραγόντων για την εμφάνιση και διατήρηση του άσθματος στην παιδική ηλικία ήταν τα αυξημένα επίπεδα CCL5 στο ρινοεπιθήλιο κατά τη διάρκεια της RSV λοίμωξης. Το CCL5, παλαιότερα γνωστό ως RANTES, είναι μια β-χημειοκίνη, χημειοτακτικός παράγοντας για φλεγμονώδη κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των T-λεμφοκυττάρων που σχετίζονται με την αλλεργική φλεγμονή, καθώς και των ηωσινοφίλων. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει αυξημένη έκφραση CCL5 στα επιθηλιακά και υποβλεννογόνια φλεγμονώδη κύτταρα των αεραγωγών των ατόμων με άσθμα. Η έκφραση και μεταγραφή της CCL5 έκφρασης σε ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα τραχείας επάγεται από RSV in vitro.

Ανάλογες παρατηρήσεις έχουν πραγματοποιηθεί και στον Ελληνικό χώρο σε αναδρομική μελέτη παρακολούθησης<sup>28</sup> 189 παιδιών που νοσηλεύθηκαν για RSV βρογχιολίτιδα. Η αξιολόγηση έγινε σε κατά μέσο όρο 7 (4 – 9,5) έτη μετά τη νοσηλεία του παιδιού, με συλλογή δημογραφικών δεδομένων, αξιολόγηση της αναπνευστικής ικανότητας του παιδιού και εξέταση για κοινά αλλεργιογόνα. Για τη σύγκριση της αναπνευστικής ικανότητας των παιδιών, συλλέχθηκαν δεδομένα από ομάδα 60 παιδιών (control group) που δεν είχαν ιστορικό νοσηλείας για RSV βρογχιολίτιδα ή διάγνωση άσθματος. Επτά έτη μετά τη νοσηλεία για RSV βρογχιολίτιδα, το 57,1% των παιδιών που είχαν νοσήσει είχαν διάγνωση άσθματος, και συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου το 50% είχε χειρότερη αναπνευστική λειτουργία (δοκιμασίες PEF, FEV1 και FEF50,  $P < 0,001$ ) Εκτός της λοίμωξης από RSV κατά την βρεφική ηλικία, άλλοι ανεξάρτητοι παράγοντες που συσχετίστηκαν στη μελέτη με την επίπτωση του άσθματος ήταν το άρρεν φύλο, μητρικός θηλασμός για χρονικό διάστημα μικρότερο των 3 μηνών, κατοικία

με ύπαρξη υγρασίας και ύπαρξη ενός τουλάχιστον καπνιστή στο σπίτι. Οι ερευνητές σημειώνουν ότι το ποσοστό των παιδιών με διάγνωση άσθματος είναι ιδιαίτερα υψηλό, καθώς από άλλη μελέτη που είχε προηγηθεί φαίνεται ότι η επίπτωση του άσθματος σε παιδιά στον πληθυσμό της Πάτρας είναι 7-10%.

Τέλος, σχετικά με το συριγμό μετά από λοίμωξη αναπνευστικού σε βρέφη κατά το πρώτο έτος της ζωής τους, πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μιας προοπτικής, διπλής-τυφλής τυχαιοποιημένης 1:1 μελέτης<sup>29</sup>. Στο ένα σκέλος της μελέτης εντάχθηκαν πρόωρα βρέφη 33-35 εβδομάδων κύησης που έλαβαν παθητική ανοσοπροφύλαξη κατά του RSV με τη χρήση palivizumab σε μηνιαία χορήγηση κατά τη διάρκεια των μηνών έξαρσης του ιού και στο άλλο σκέλος εντάχθηκε ομάδα πρόωρων βρεφών με ηλικία κύησης 33-35 εβδομάδες, που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συνολικά εισήχθησαν στη μελέτη 429 βρέφη (ομάδα palivizumab 214 και ομάδα εικονικού φαρμάκου 215 βρέφη). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν οι ημέρες που το νεογνό έχει συριγμό κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής του, όπως αυτό καταγράφεται σε ημερήσιο ημερολόγιο από τους γονείς του βρέφους. Οι γονείς επίσης κατέγραφαν όλα τα νοσήματα του αναπνευστικού κατά τον πρώτο χρόνο ζωής του βρέφους και τη συμπτωματολογία τους.

Ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p < 0,001$ ) στις συνολικές ημέρες με συριγμό μεταξύ των δύο ομάδων με την ομάδα που έλαβε ανοσοπροφύλαξη με palivizumab να έχει κατά 61% λιγότερες ημέρες συριγμού έναντι της ομάδας ελέγχου.

Τέλος, η λοίμωξη του αναπνευστικού των πρόωρων βρεφών από ρινοϊό κυμάνθηκε και στις δύο ομάδες στα ίδια ποσοστά: 23% στην ομάδα των βρεφών που εκδήλωσαν συριγμό και έχουν πάρει προφύλαξη και 19% στην ομάδα των βρεφών που εκδήλωσαν συριγμό και ήταν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι ο RSV παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του εμμένουστος συριγμού, πιθανώς καταστρέφοντας το πνευμονικό επιθήλιο και προκαλώντας ανοσολογικές μεταβολές στους πνεύμονες, που οδηγούν σε μακροχρόνια υπεραντιδραστικότητας του αναπνευστικού και συριγμό.

## Συζήτηση

Από την παράθεση των ευρημάτων των ανωτέρω μελετών, φαίνεται ότι υπάρχει μια ισχυρή πιθανότητα συσχέτισης μεταξύ της σοβαρής λοίμωξης από τον Αναπνευστικό Συγκυτιακό Ιό κατά τη βρεφική ηλικία και της μακροχρόνιας υπεραντιδραστικότητας του αναπνευστικού που εκδηλώνεται με εμμένουστος συριγμό ή/και άσθμα στην παιδική ηλικία.

Εύλογα έχει τεθεί το ερώτημα αν η λοίμωξη από RSV προκαλεί τον επίμονο συριγμό μετά τη βρογχιολίτιδα, ή τόσο η RSV βρογχιολίτιδα όσο και ο μετέπειτα συριγμός είναι η πρώτη ένδειξη αυξημένης νοσηρότητας του αναπνευστικού, εξ αιτίας γονιδιακής προδιάθεσης του ξενιστή ή διαταραχών του αναπνευστικού<sup>30, 31</sup>, χωρίς μέχρι στιγμής να μπορεί να δοθεί απόλυτη απάντηση καθώς δεν είναι απόλυτα κατανοητός ο μηχανισμός που συσχετίζει τη βρογχιολίτιδα και το άσθμα.

Φαίνεται ότι οι μηχανισμοί αυτοί είναι σύνθετοι και πολυπαραγοντικοί. Μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι διαφορετικοί γενετικοί, πνευμονολογικοί, καρδιολογικοί και ανοσολογικοί παράγοντες επηρεάζουν τον κίνδυνο για σοβαρή βρογχιολίτι-

δα και μετέπειτα συριγμό<sup>30</sup>.

Λοίμωξη από RSV μπορεί να αυξήσει την ευαισθητοποίηση σε άσθμα ενεργώντας επί της ανοσολογικής απόκρισης, των γενετικών παραγόντων, ή του νευρωνικού ελέγχου της αναπνευστικής οδού<sup>32</sup>.

Σημαντικός είναι ο ρόλος της λοίμωξης στη λειτουργία του ανοσοποιητικού. Πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει μακροχρόνια παραμονή του RSV σε επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού<sup>33</sup>. Η αποτυχία γρήγορης απομάκρυνσης του ιού, δημιουργεί στο ανοσοποιητικό σύστημα έντονη ηωσινοφιλία, που με τη σειρά της δημιουργεί παρατεταμένη ανοσολογική απάντηση με ιστική καταστροφή και ενίσχυση της αλλεργικής φλεγμονής. Έτσι, η RSV βρογχιολίτιδα μπορεί να εκτρέψει την Th1 ανοσοαπάντηση των T-βοηθητικών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος υπέρ της Th2 απάντησης προκαλώντας την αλλεργική ευαισθητοποίηση<sup>34</sup>.

Τέλος, στη βιβλιογραφία υπάρχουν πρόσφατες φαρμακοοικονομικές αναλύσεις που επισημαίνουν το σημαντικό οικονομικό κόστος των παρεμβάσεων (αυξημένος αριθμός επισκέψεων σε ιατρό/έξωτερικά ιατρεία νοσοκομείου και κόστος φαρμακευτικής αγωγής) που απαιτούνται εξ αιτίας της μακροχρόνιας υπεραντιδραστικότητας του αναπνευστικού συστήματος και του εμμένουστος συριγμού<sup>35</sup>.

## Συμπέρασμα

Σύμφωνα με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας, υπάρχει σοβαρή συσχέτιση μεταξύ σοβαρής λοίμωξης από RSV κατά τη βρεφική ηλικία και την ανάπτυξη υπερευαισθησίας του αναπνευστικού και χρόνιας φλεγμονής. Μελλοντικές μελέτες θα δώσουν περισσότερες πληροφορίες ως προς τους πιθανούς μηχανισμούς που επικρατούν. Είναι όμως γεγονός ότι καθώς η υπερευαισθησία του αναπνευστικού μπορεί να διατηρηθεί επί μεγάλο χρονικό διάστημα, το οικονομικό κόστος των απαιτούμενων παρεμβάσεων είναι σημαντικά υψηλό. Έτσι, κρίνεται απαραίτητη η εκπαίδευση του κοινού για τη λήψη μέτρων υγιεινής που θα μειώσουν το σχετικό κίνδυνο νόσησης καθώς και η συστηματική προφύλαξη με χορήγηση παθητικής ανοσοπροφύλαξης των παιδιών υψηλού κινδύνου, όπως είναι τα πρόωρα βρέφη και τα βρέφη με συγγενείς καρδιοπάθειες.

---

## Long-term outcome of RSV infection

**Gavrili S. MD, PhD**

Consultant in Neonatal Medicine, "Alexandra Hospital", Athens

Correspondence: Gavrili S., Consultant in Neonatal Medicine, "Alexandra Hospital", Athens

Tel.: 6944764701, E – Mail: vpgavrili@gmail.com

## Summary

Respiratory Syncytial Virus (RSV) has been recognized as one of the most common causes of severe infections of the lower respiratory tract in children. It has been observed that after the acute phase of infection, about 50% of children who became ill exhibit recurrent wheezing episodes up to school age. There seems to be a strong correlation between serious infection

by RSV in infancy and long-term respiratory hyper-reactivity manifesting as persistent wheezing and/or asthma in childhood. Indeed, symptoms of recurrent episodes of wheezing and asthma persist up to 18 years after infection with RSV in infancy. To date, the mechanisms linking bronchiolitis with asthma are not completely understood, as they are complex and multifactorial. Among others, genetic, thoracic, cardiac and immune factors appear to influence the risk of severe bronchiolitis and subsequent wheezing. Thus, it is considered that RSV infection could raise susceptibility to asthma by interfering with the immune response, genetic factors, or the neural control of the respiratory tract. It is necessary to undertake studies to highlight potential pathogenetic mechanisms, educate people to undertake sanitary measures to reduce the relative risk of the disease and administer passive immunoprophylactic therapy with monoclonal antibodies in high-risk children, such as premature babies and infants with congenital heart disease.

**Key words:** Respiratory Syncytial Virus (RSV), bronchiolitis, asthma

## Βιβλιογραφία

- Nair H et al. *Lancet* 2010;375(9725):1545-1555
- Thompson WW et al. *JAMA* 2003;289(2):179-186
- Stempel H et al. *Acta Paediatr* 2009;98:123-126
- Bonnet D et al. *Cardiol Young* 2005;15:256-265
- Hall et al. *Respiratory Syncytial Virus*. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed.; 2005
- Simoës EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999;354:847-852
- Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet* Jul 22 2006;368(9532): 312-22
- Yanney M and Vyas H. *Arch Dis Child* 2008;93:793-798
- Fleming DM et al. *Epidemiol Infect* 2007;135(7):1099-1108
- Mansbach J. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012
- Antunes H. *Journal of Clinical Virology* 48 (2010) 134-136
- Richard N. *The Pediatric Infectious Disease Journal* Volume 27, Number 3, March 2008
- Tsolia : *European Journal of Epidemiology* 18: 55-61, 2003
- Papadopoulos N. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 165. pp 1285-1289, 2002
- Chang ML et al. Presented at: 48th Annual IDSA/ICAAC Joint Annual Meeting, October 25-28, 2008. Washington, DC, USA
- Blanken M. et al. *Contemporary Clinical Trials* 33 (2012) 1287-1292
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1501-7.
- Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Kochling A, Hemmis S, Bongartz S, et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J* 2002;20:1277-83.
- Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:386-92.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
- Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010;65:1045-52. /
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Bjorksten B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995;95:500-5.
- Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:137-41.
- Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, et al. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1055-61, e1
- Szabo Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy *Paediatric Respiratory Reviews* 13(S2) (2012) S9-S15
- José R. Romero «Serious Early Childhood Wheezing After Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Illness in Preterm Infants, *Clinical Therapeutics/Volume* 32, Number 14, 2010
- Bacharier Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:91-100
- Cassimos "Asthma, lung function and sensitization in school children with a history of bronchiolitis" *Pediatrics Int* (2008)
- Blanken. Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791-9
- L. Bont, O. Ramilo "The relationship between RSV bronchiolitis and recurrent wheeze: The chicken and the egg" *Early Human Development* 2011.
- Schaller, M., C. M. Hogaboam, N. Lukacs, and S. L. Kunkel. Respiratory viral infections drive chemokine expression and exacerbate the asthmatic response. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006 118:295-304
- Mej as, A., and O. Ramilo. 2002. Asthma and respiratory syncytial virus. Myth or reality? *An. Esp. Pediatr.* 57:199-204
- Schwarze, J., D. R. O'Donnell, A. Rohwedder, and P. J. Openshaw. 2004. Latency and persistence of respiratory syncytial virus despite T cell immunity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 169:801-805
- M. Εμποριάδου «Λοίμωξη και Βρογχικό Ασθμα της παιδικής ηλικίας» *Παιδιατρική Β. Ελλάδος* 14:174-179, 2002
- Liisa Palmer «Respiratory outcomes, utilization and costs 12 months following a respiratory syncytial virus diagnosis among commercially insured late-preterm infants» *Current Medical Research & Opinion* Vol. 27, No. 2, 2011, 403-412