

Sorveglianza delle affezioni respiratorie in Campania nel 1978-1979: risultati preliminari

D. GRECO (a); R. D'AMBROSIO (b), V. ROMANO (b), N. DE RUGGIERO (b),
F. AGLIATA (b) e M. TRIASSI (b)

(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità*

(b) *Osservatorio Epidemiologico Comunale di Napoli*

INTRODUZIONE

In seguito ad un sospetto eccesso di mortalità per affezioni respiratorie di bimbi campani nell'inizio 1978-79 [1, 2] è stato instaurato dal gennaio 1979 un sistema di sorveglianza delle affezioni respiratorie pediatriche nei ricoverati in ospedali campani. Tale sistema è tuttora in funzione ed è gestito dall'Osservatorio Epidemiologico del Comune di Napoli (OEC).

In questa nota riferiamo i risultati acquisiti con l'attuazione del sistema di sorveglianza delle affezioni respiratorie nell'ambito ospedaliero; sistema che si è prefisso di:

a) valutare l'entità del fenomeno, seguendone lo svolgimento nel tempo;

b) accertare le relazioni tra questo fenomeno e situazioni favorevoli socio-ambientali, alimentari, terapeutiche;

c) individuare un sistema di informazioni tra medici ospedalieri e medici di base onde favorire corretti interventi preventivi e curativi;

d) fornire agli organi competenti adeguate informazioni necessarie per predisporre una corretta programmazione degli interventi sul territorio e nelle strutture sanitarie predisposte alla prevenzione e alla cura [3-8].

L'OEC ha gestito il sistema collegandosi con tutti gli ospedali della regione dotati di divisione o sezione pediatrica ed organizzando un doppio sistema di informazione basato sui fonogrammi settimanali e sulle schede epidemiologiche precodificate. Le Direzioni Sanitarie comunicavano telefonicamente settimanalmente tutti i ricoveri dei reparti pediatrici sia per affezioni respiratorie che per altre cause di malattia. Per ogni bimbo rico-

1. PARTE

REGIONE CAMPANIA / ASSESSORATO ALLA SANITA'				N. SCHEDA		DATA COMPILAZ.	
INDAGINE EPIDEMIOLOGICA INFEZIONI RESPIRATORIE INFANTILI							
Cognome		REPARTO		Data ricovero		Data dimissione	
Cognome		Nome		Data nascita		Data dimissione	
VIA		N.		CITTA'		Regione	
Cassa		Ufficio		CITTA'		PAESE	
Gruppo di lavoro San		CITTA'		CITTA'		PAESE	
Frequenta scuola o nido?				Indirizzo scuola			
Data inizio Sint.				ANAMNESI PATOLOGICA PROSSIMA (successione dei sintomi)			
Farmaci ricevuti a casa:							
Farmaci		Antidoti		Controllati			
Sintomi all'ingresso							
Febbre		Tosse		Convulsioni		Cianosi	
Mios		Midriasi		Atonia		Tachicardia	
Altri sintomi rilevati:							
DIAGNOSI DI INGRESSO				DIAGNOSI DEFINITIVA			
Esito							
TRASFERITO		GUARITO		DECESSO		MORTI SULLA STRADA	
se trasferito dove:							
An. fisiologica							
Ordine di genitura		N. Aborti		Tipo parto			
Allattamento		seno		Art. priveri		da	
Vaccino		da		M. str.			
Prende abitualmente polivitaminici?							
da		Svezziato a					
Turbe psichiche e dello sviluppo							
VACCINAZIONI							
I DT		II DT		III DT		POL I	
POL II		POL III		POL IV			
date							

CONTINUA

Fig. 1. — Scheda epidemiologica del sistema di sorveglianza.

verato per affezioni respiratorie, in presenza dei genitori, veniva compilata dal medico dell'accettazione, una scheda (Fig. 1) comprendente una prima parte anamnestica, sintomatologica e terapeutica, una seconda socio-economica ambientale, ed una terza parte per eventuali affezioni respiratorie tra i familiari. Le schede raccolte dalla Direzione Sanitaria alla dimissione del bambino, venivano all'OEC per la codifica ed elaborazione dei dati. I risultati elaborati vengono mensilmente riferiti agli afferenti al sistema in un *bollettino mensile dell'OEC*.

La raccolta dei dati relativi ai ricoveri per le stesse cause negli stessi ospedali nel precedente inverno 1977-78 è stata eseguita consultando i registri di dimissione, non essendo disponibili in alcun ospedale dati statistici già elaborati sui ricoveri per causa, mentre i dati di mortalità sono stati raccolti presso l'Ufficio di Statistica del Comune di Napoli dove sono stati esaminati i certificati di morte scartando i deceduti al di sotto della settimana di vita e considerando sempre la causa « intermedia di morte », non quella terminale.

RISULTATI E CONSIDERAZIONI

I risultati riportati si riferiscono ai dati raccolti dal 21 gennaio 1979 al 30 marzo 1979 e per comodità di esposizione, articolati in diversi settori:

1) *Sistema*. - Nella regione operano 32 ospedali con strutture pediatriche per un totale di 1.500 posti-letto di cui 825 (56 %) a Napoli. Di tali ospedali, 23 e cioè l'83 % dei postiletto pediatrici sono confluiti nel sistema di sorveglianza. Sono state inviate 1550 schede costituenti il 67 % dei ricoveri registrati tramite fonogrammi e di queste 1470 sono state elaborate. Inoltre per 17 ospedali pari al 77 % dei posti-letto è stato possibile acquisire informazioni sui 2148 ricoveri per affezioni respiratorie pediatriche per i mesi dall'ottobre 1978 al gennaio 1979. La relativa elaborazione è riportata nella Fig. 2.

2) *Morbilità*. - Nella regione sono stati registrati dall'1 ottobre 1978 al 31 marzo 1979, (il periodo del « male oscuro ») 3588 ricoveri per affezioni respiratorie (0-12 anni) dei quali 3220 (89,7 %) ricoverati presso gli ospedali pediatrici napoletani. Nello stesso periodo (ottobre-marzo) del 1977-78 erano stati ricoverati nei reparti pediatrici napoletani per affezioni respiratorie 1892 bambini facendo così registrare un aumento del 70 % dei ricoveri nell'inverno 1978-79 rispetto al precedente inverno.

3) *Mortalità*. - Sempre nel periodo ottobre-marzo 1977-78 sono stati registrati nel Comune di Napoli (popolazione presente) 102 decessi per affe-

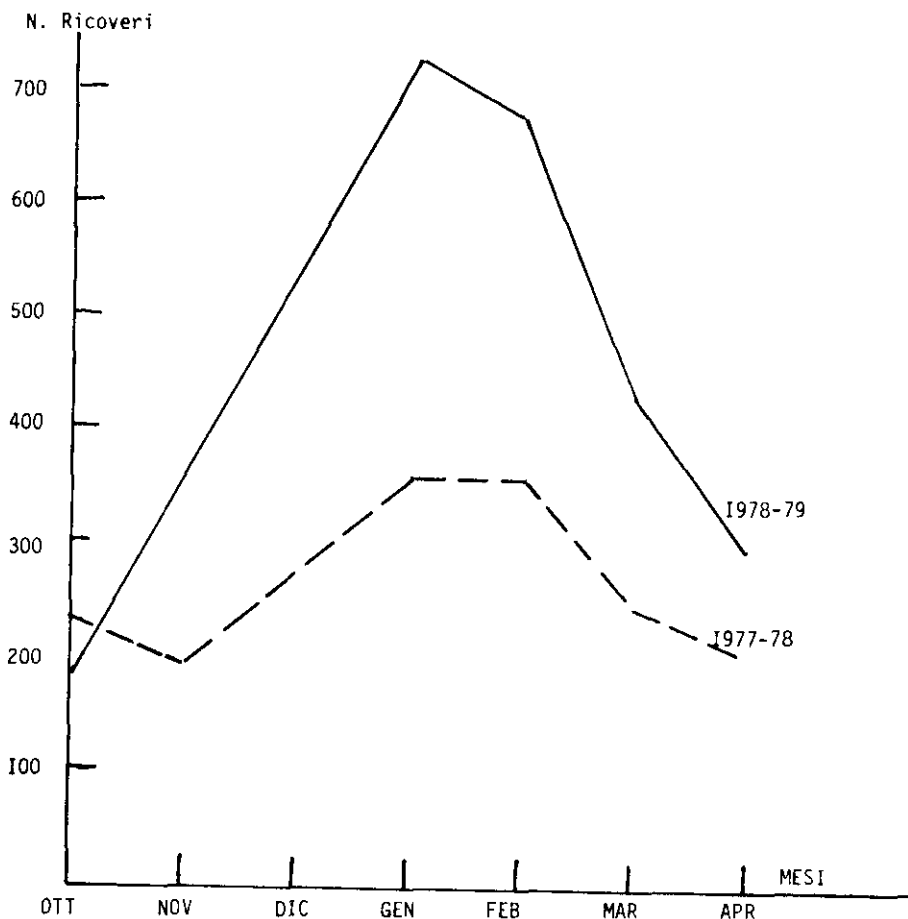


Fig. 2. — Numero di ricoveri pediatrici per cause respiratorie negli Ospedali napoletani (anni 1977-79).

zioni respiratorie in bimbi da 0-4 anni, mentre nello stesso periodo 1978-79 i decessi per le stesse cause e per lo stesso gruppo di età erano stati 203 con un aumento del 95%. Con l'impiego come denominatore del numero dei ricoveri, la letalità è passata dal 5,4% al 6,3% per cui si può affermare che a parità di letalità i decessi attesi sarebbero dovuti essere 173; la differenza di 30 decessi rappresenta un aumento del 28,4% del numero dei morti. Pertanto è lecito affermare che accanto ad un sensibile aumento della morbosità per affezioni respiratorie pediatriche è stato registrato anche un significativo aumento della letalità per queste cause [9].

4) *Indagini socio-economiche.* — Tra le informazioni fornite dalle schede le più significative sono forse quelle relative al lavoro del padre e all'in-

dice di affollamento. Per la prima si può affermare, come è possibile notare anche dalla Fig. 3, che la maggior parte dei bimbi (80 %) proviene dal proletariato; che nello 0,6 % dei casi i capofamiglia sono professionisti e che nel 19,5 % dei casi sono impiegati. Per quanto riguarda il secondo, la media è risultata di 1,9 ab/vano; elevata sia rispetto alla media della città di Napoli, 1,1 ab/vano, sia rispetto a quella complessiva nazionale di 1 ab/vano [10].

Inoltre, come appare dalla Fig. 4, il 33 % delle famiglie vive in case con indice di affollamento pari o superiore a 3 ab/vano mentre il 7 % delle famiglie vive in case con indice di affollamento pari o superiore a 5 ab/vano. L'importanza di tale elemento come fattore di rischio di diffusione delle malattie respiratorie è confermata indirettamente dai dati riportati nella Tab. 1 dalla quale emerge che il 38 % dei bambini, nonostante i pochi mesi di vita, ha già contratto precedentemente malattie respiratorie [11, 12]. È da precisare che tale dato è presumibilmente valutato per difetto, poiché in molte schede non è stata riportata alcuna notizia relativa all'anamnesi patologica remota.

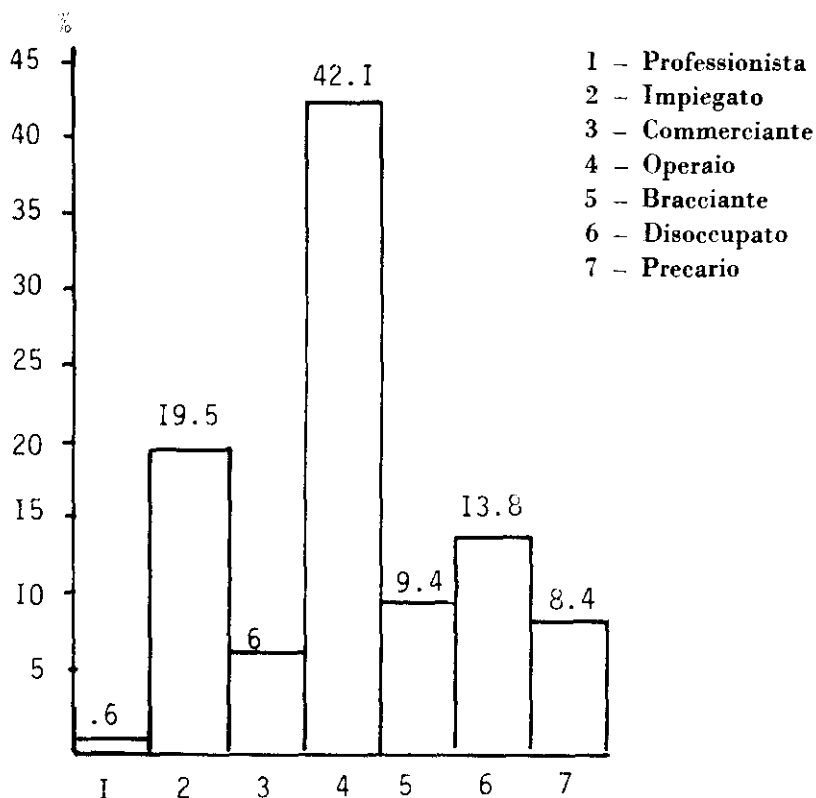


Fig. 3. — Attività del capofamiglia: distribuzione percentuale.

Affezioni respiratorie*(Numeri assoluti)*

	0 - 1 M		1 - 3 M		3 - 6 M		6 - 12 M	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Alte vie respiratorie . . .	8	4,6	19	11,1	14	8,2	27	15,8
Bronchite	22	6,4	48	13,9	75	21,8	68	19,7
Tracheobronchite	8	6,4	13	10,4	27	21,6	37	29,6
Bronchiolite	16	9,7	63	38,4	48	29,2	23	14,0
Bronchite asmatica	15	5,7	37	14,0	48	18,2	71	26,9
Broncopolmonite	27	7,6	79	22,3	87	24,6	72	20,3
TOTALE	96	6,7	259	18,2	299	21,0	298	20,9

Sintomi riscontrati*(Numeri assoluti)*

	Febbre		Vomito		Dispnea		Convulsioni	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Alte vie respiratorie . . .	104	60,4	15	8,7	44	25,5	24	13,9
Bronchite	207	60,3	33	9,6	180	52,4	16	4,6
Tracheo bronchite	81	64,8	21	16,8	55	44,0	6	4,8
Bronchiolite	64	39,0	15	9,1	131	79,8	2	1,2
Bronchite asmatica	105	39,9	20	7,6	199	75,6	6	2,2
Broncopolmonite	174	42,6	27	7,5	221	61,7	11	3,1
TOTALE	735	51,3	131	9,2	830	58,2	65	4,5
% Sintomi	23,1		4,1		26,1		2,0	

TABELLA 1

in rapporto all'età
e percentuali)

1 - 2 A		2 - 5 A		5 - 10 A		10 A		TOTALE	
N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
12	24,5	37	21,6	20	11,6	4	2,3	171	12,3
50	14,5	57	16,5	21	6,1	3	0,8	344	24,2
25	20,0	9	7,2	6	4,8	—	—	125	8,3
5	3,0	6	3,6	2	1,2	1	0,6	164	11,5
43	16,3	32	12,1	16	6,0	1	0,38	263	18,5
37	10,4	36	10,2	11	3,1	4	1,1	353	24,6
202	14,2	177	12,4	76	5,3	13	0,9	1.420	100,0

TABELLA 2

all'atto del ricovero
e percentuali)

Tosse		Cianosi		Rantoli		Iper. faring.		TOTALE SINTOMI N.	Rapporto sintomi/ malattie	TOTALE N.
N.	%	N.	%	N.	%	N.	%			
112	65,1	7	4,1	7	4,1	7	4,1	320	1,8	172
278	81,0	13	3,7	40	11,6	8	2,3	775	2,2	343
104	83,2	9	7,2	11	8,8	3	2,4	290	2,3	125
104	63,4	27	16,0	26	15,8	3	1,8	372	2,3	164
225	85,5	12	4,5	25	9,5	6	2,3	598	2,3	263
262	73,2	62	17,0	53	14,8	10	2,7	820	1,7	358
1.085	76,1	130	9,1	162	11,3	37	2,5	3.175	2,1	1.425
34,1		4,1		5,1		1,2		100		

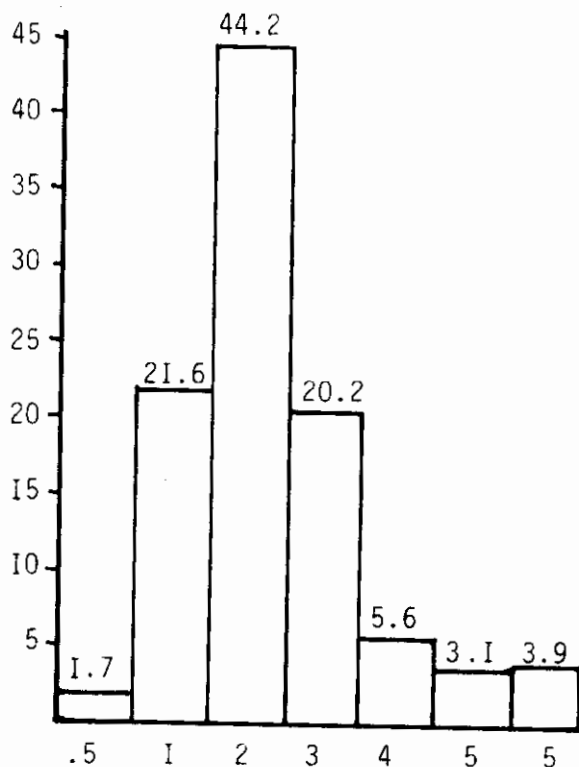
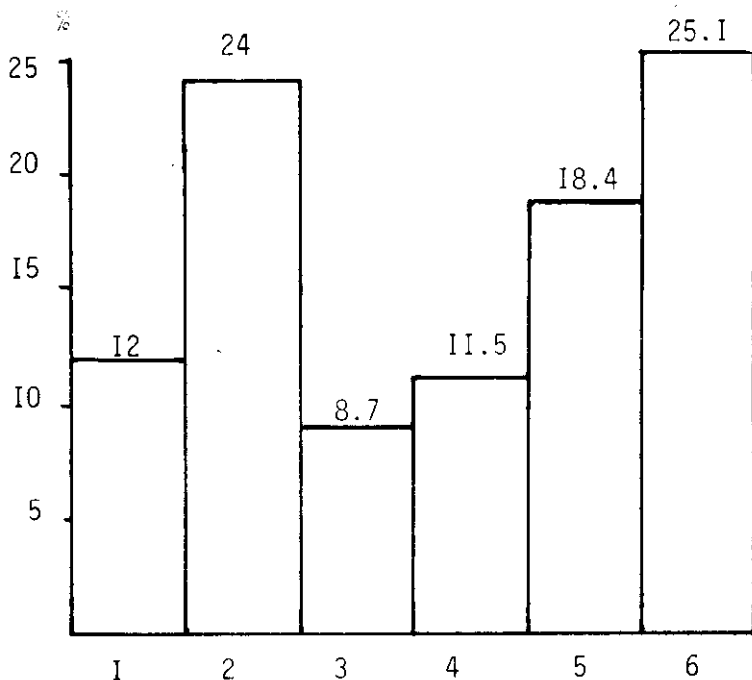


Fig. 4. — Indice di affollamento: distribuzione percentuale.

5) *Diagnosi.* — La Fig. 5 che fornisce un quadro complessivo della distribuzione percentuale delle diagnosi registrate sulle schede all'atto della dimissione, evidenzia che: le affezioni più frequenti risultano essere le bronchiti (24 % del totale) e le broncopolmoniti (25,1 % del totale); elevata risulta essere anche la percentuale delle affezioni asmatiche (18,4 % del totale) e per quanto riguarda le bronchioliti, la loro frequenza risulta pari all'11,5 % del totale. Tuttavia, come si può notare della Tab. 1, che riporta la frequenza relativa delle affezioni respiratorie ripartite in base all'età dei bambini, il 91,3 % delle bronchioliti si verifica nella fascia di età compresa tra un mese e un anno. Per quanto riguarda le rimanenti affezioni, la loro frequenza si mantiene più o meno costante nella fascia d'età compresa tra un mese e due anni, per poi decrescere progressivamente con l'aumentare dell'età [5].

6) *Sintomi.* — La Tab. 2 che riporta la distribuzione della frequenza dei vari sintomi riscontrati all'atto del ricovero messa in relazione con le varie diagnosi, dimostra, come d'altronde era prevedibile trattandosi di affezioni



- 1 - Affezioni alte vie respiratorie
 2 - Bronchite
 3 - Tracheo-bronchite
 4 - Bronchiolite
 5 - Bronchite asmatica
 6 - Bronco-polmonite

Fig. 5. — Diagnosi ospedaliere: distribuzione percentuale.

respiratorie, che i sintomi rilevati con maggiore frequenza sono la febbre, la tosse e la dispnea e che le affezioni maggiormente dispneizzanti sono le bronchioliti (79,8 % dei casi) seguite dalle affezioni asmatiche (75,6 % dei casi). È stato riscontrato anche un elevato numero di cianosi associate alla bronchiolite all'atto del ricovero; infatti il 16 % dei bambini affetti da bronchiolite presentava tale sintomo e questa frequenza è stata superata solo nelle broncopolmoniti, nelle quali la cianosi è stata riferita nel 17 % dei casi.

7) *Terapia a domicilio.* — Una notevole percentuale di bambini giunti al ricovero aveva già subito un trattamento farmacologico domiciliare. Per quanto riguarda la terapia antibiotica essa è stata praticata in una percentuale di casi che oscilla tra il 33,7 % (affezioni alte vie) e il 49,8 % (bron-

Farmaci assunti prima
 (Numeri assoluti)

	Antibiotici		Cortisonici	
	N.	%	N.	%
Affezione alte vie respiratorie	58	33,7	17	9,8
Bronchite	155	45,2	71	20,7
Tracheobronchite	52	41,6	15	12,0
Bronchiolite	69	42,1	26	15,8
Bronchite asmatica	131	49,8	63	23,9
Broncopolmonite	140	39,1	51	14,2
TOTALE	605	42,4	243	17,0
% Farmaci	50,2		20,2	

Diagnosi associate alle

	Anemia		Rach.		Dis.		Dispep.	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Affezione alte vie respiratorie	2	1,1	8	4,6	0	0	4	2,3
Bronchite	4	1,1	10	2,9	1	0,29	7	2,0
Tracheobronchite	1	0,8	1	0,8	1	0,8	1	0,8
Bronchiolite	3	1,8	8	4,8	5	3,0	2	1,2
Bronchite asmatica	2	0,7	7	2,6	1	0,38	0	0
Broncopolmonite	5	1,3	15	4,1	3	0,83	15	4,1
TOTALE	17	1,2	41	2,8	11	0,77	29	2,0
% Complicazioni	12,0		24,6		6,6		17,4	

N.B. - Le percentuali dell'ultima riga sono calcolate sul totale delle complicanze.

TABELLA 3

**del ricovero in ospedale
e percentuali)**

Antipiretici		γ -Globuline		TOTALE FARMACI		TOTALE MALATTIE	
N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
38	21,1	13	7,5	126	73,2	172	12,0
53	15,4	25	7,2	304	88,6	343	24,0
28	22,4	12	9,6	107	85,6	125	8,7
23	14,0	16	9,7	134	81,7	164	11,5
42	15,7	27	10,2	263	100,0	163	18,4
44	12,3	36	10,0	271	75,7	358	25,1
228	16,0	129	9,1	1.205	84,5	1.425	100,0
18,9		10,7		100		—	

TABELLA 4

affezioni respiratorie

Convulsioni		Distrof.		Gastroenterite		TOTALE COMPLESSIVO		TOTALE MALATTIE	
N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
14	8,1	0	0	1	0,58	29	16,8	172	12,0
7	2,0	4	1,1	6	1,7	39	11,3	343	24,0
6	4,8	1	0,8	1	0,8	12	9,6	125	8,7
1	0,6	2	1,2	0	0	21	12,8	164	11,5
2	0,7	0	0	1	0,38	13	4,9	263	18,4
6	1,6	5	1,3	3	0,83	52	14,5	358	25,1
36	2,5	12	0,84	12	0,84	166	11,6	1.425	100
21,6		7,22		7,2		100		—	

chite asmatica); l'uso dei cortisoni è risultato elevato anche in effezioni come le bronchiti e, soprattutto, le bronchioliti. Inoltre, sempre dalla Tab. 3 risulta che circa il 10 % delle prescrizioni farmacologiche domiciliari è rappresentato dalle immunoglobuline umane aspecifiche.

8) *Diagnosi associate.* - Tra le diagnosi associate alla malattia respiratoria causa del ricovero, dato riportato certamente in difetto poichè nelle schede pervenute da alcuni ospedali non era mai segnalata alcuna diagnosi associata, la percentuale maggiore spetta al rachitismo e, non considerando le convulsioni, presumibilmente attribuibili nella grande maggioranza dei casi all'iperpiressia, alta appare anche la frequenza delle anemie. Malattie carenziali, dunque, che rendono più ricettivo il bimbo verso molte malattie tra cui quelle respiratorie.

9) *Allattamento.* - La distribuzione percentuale, riferita nella Fig. 6. del tipo di allattamento utilizzato mostra come soltanto il 20 % dei bimbi sia stato allattato al seno e che il 18,4 % ha ricevuto latte vaccino e che un'alta percentuale (36,3 %) è stato alimentato con allattamento misto. Abbiamo quindi posto in relazione il tipo di allattamento ricevuto con le diagnosi associate all'affezione respiratoria per la quale il bambino era stato ricoverato in ospedale ed i relativi risultati sono riportati nella Tab. 5. Come si vede le più alte percentuali di anemie e di rachitismi si ritrovano tra i bambini alimentati con latte vaccino. L'allattamento con latte in polvere e quello misto hanno percentuali molto simili, mentre gli allattati al seno

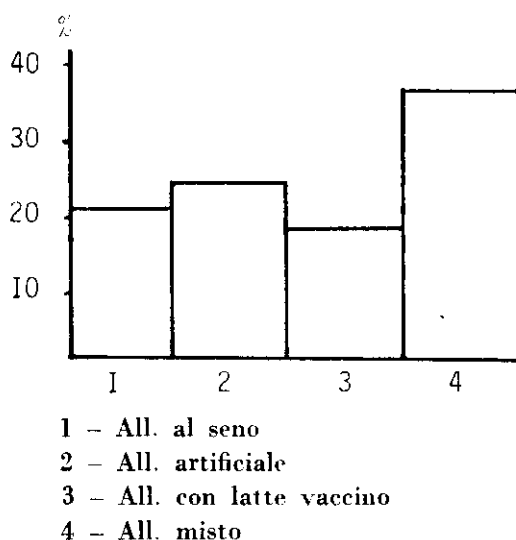


Fig. 6. — Tipo di allattamento: distribuzione percentuale.

Diagnosi associate in rapporto al tipo di allattamento

	Anemia		Rachit.		Dis γ		Dispepsia		Distrofia		Gastricent.		TOTALE COMPLESSIVO		TOTALE ALLATTAMENTO	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Seno	1	0,36	4	1,5	2	0,73	2	0,73	—	—	1	0,36	10	3,6	271	20,08
Artificiale	5	1,6	10	3,1	3	0,94	5	1,6	7	2,2	2	0,63	32	10,1	317	24,2
Vaccino	5	2,1	13	5,4	—	—	11	4,5	1	0,41	4	1,7	34	14,2	240	18,4
Misto	6	1,3	15	3,2	1	0,21	7	1,5	1	0,13	5	1,1	35	7,4	472	36,3
TOTALE	17	1,3	42	3,1	6	0,46	25	1,9	9	0,7	12	0,92	111	8,5	1.300	100
% Complicazioni	15,3		37,8		5,4		22,5		8,1		10,8		100		—	

Rischio relativo = 2,8

$\chi^2 = 7,59$

P = 0,025

	Diagnosi associate		TOTALE
	Presente	Assente	
Seno	10	261	271
Artificiale	101	928	1.029
TOTALE	111	1.189	1.300

TABELLA 6

Malattie riscontrate nell'anamnesi dei bambini ricoverati in rapporto al tipo di allattamento

	Af. alte vie respiratorie		Af. basse vie respiratorie		Forme asmatiche		Gastroent.		Dipepsia		TOTALE MALATTIE		TOTALE ALLATTAMENTO	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Seno	54	19,9	33	12,1	8	2,9	6	2,2	3	1,1	104	38,3	271	20,8
Artificiale	57	17,9	50	15,7	19	6,0	13	4,1	10	3,1	149	47,0	317	24,2
Vaccino	38	15,8	45	18,7	19	7,9	1	0,4	10	4,1	113	47,0	240	18,4
Misto	82	17,3	99	20,9	30	6,3	16	3,4	12	2,5	239	50,6	472	36,3
TOTALE	231	17,7	227	17,4	76	5,8	36	2,7	35	2,7	605	46,5	1.300	100
% Malattia		38,2		37,5		12,5		5,9		5,8		100		—

	Anamnesi patologica		TOTALE
	Presente	Assente	
	Seno	104	167
Artificiale	501	528	1.029
TOTALE	605	695	1.300

Rischio relativo = 1,5

 $\chi^2 = 9,18$

p = 0,01

presentano valori molto più bassi; anche le dispepsie sono in numero maggiore tra gli allattati con latte vaccino. Le distrofie e le gastroenteriti, sebbene riportate in un piccolo numero di casi, mostrano altrettanto chiaramente una minore frequenza tra gli allattati al seno. Nella stessa tabella è riportato il rischio relativo di ammalare di una delle malattie ricordate, che è di 2,8 volte maggiore per i bambini allattati artificialmente rispetto al gruppo degli allattati al seno. Anche il test statistico del χ^2 risulta significativo con una probabilità pari a 0,025 [13].

Un risultato simile si ritrova nella successiva Tab. 6 dove il tipo di allattamento è stato posto in relazione con la patologia respiratoria presentata dal bambino prima del ricovero, in quanto anche in questo caso si evidenzia per il gruppo non allattato al seno un rischio relativo superiore di ammalare. È da sottolineare ancora come elemento forse più significativo che, mentre nel gruppo allattato al seno prevalgono le affezioni delle prime vie respiratorie, in quello che non ha ricevuto latte materno emerge una prevalenza di affezioni delle basse vie respiratorie e ancor più delle forme asmatiche. Tali forme hanno un'alta percentuale tra gli allattati con latte vaccino, così come negli stessi alta è la frequenza di manifestazioni allergiche.

In conclusione il sistema di sorveglianza per le affezioni respiratorie, primo tentativo effettuato in Campania di raccolta e di coordinamento del lavoro dei medici di base e di quelli ospedalieri, ha consentito l'acquisizione di numerosi ed importanti elementi tra i quali, oltre quelli fino ad ora riferiti, sembra necessario sottolineare anche le difficoltà attribuibili ad una notevole disaggregazione tra i vari operatori sanitari; alla carenza di collaborazione tra i vari livelli di assistenza; alla insufficiente standardizzazione dei criteri di diagnosi e delle terapie per le quali pure esistono in letteratura internazionale indicazioni abbastanza precise. I dati sul tipo di alimentazione ricevuto da questi bimbi indicano, tra l'altro, la mancanza nella nostra struttura sanitaria di qualunque tipo di educazione sanitaria e di indicazioni di norme per ridurre il rischio di malattia.

L'importanza della condizione socio-economica ed ambientale per lo stato di salute in genere e specialmente per i soggetti più indifesi, come i bambini, viene confermata sebbene provenga da una popolazione (ricoverati ospedalieri) già presumibilmente selezionata per classe.

BIBLIOGRAFIA

1. Morbidity and Mortality Weekly Report. Severe Illness in Children—Naples, Italy. 9 March, 1979.
2. Communicable Disease Report. Outbreak of respiratory infection, Naples. 23 February, 1979.

3. Weekly Epidemiological Record. Surveillance of Respiratory Disease. 2 March, 1979.
4. COLLIER, A. M. 1977. Model systems for studying the Pathogenesis of infections causing bronchiolitis in man. *Pediatr. Res.* II: 243-246.
5. FOX, J. P., ADLER S. & MORRISON H. 1969. The virus watch program: a continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families (IV). *Am. J. Epidemiol.* 89 (I): 25.
6. CRESCO, I. 1977. Epidemiological and virological investigation of respiratory virus diseases in a county of Romania 1970-1974. *Rev. Roum. Virol.* 28 (3): 189-193.
7. MONTO, A. S., AULER S. & MORRISON H. 1975. The Tecumset study of respiratory illness (VII). *Am. J. Epidemiol.* 100: 1.
8. GLEZEN, P. W. 1977. Pathogenesis of bronchiolitis-epidemiologic considerations. *Pediatr. Res.* II: 239-243.
9. DOWNHAM, M. A. P. S., AULER S. & MORRISON H. 1975. Role of respiratory viruses in Childhood mortality. *Br. Med. J.* I: 235-239.
10. GRECO D., D'AMBROSIO R. & GRECO L. Rapporto sulla salute del proletariato napoletano. Centro di documentazione di Napoli. 1975.
11. HALL, B., GEDMAN, J. M., BIGGAR, R., KOTOK, D. I., HOGAN, P. & GORDON, DOUGLAS, R. Jr., 1976. Respiratory syncytial virus infections within families. *New Engl. J. Med.* February 1976: 414-419.
12. MARTIN, A. J., GARDNER P. S. & MACQUILLIN J. 1978. Epidemiology of respiratory viral infection among pediatric in patients over six year period in North-east England. *Lancet.* II November: 1035.
13. MONTO, A. S., BRYON, E. R. & RHODES L. M. 1975. The Tecumset study of respiratory illness (VII). *Am. J. Epidemiol.* 100: 1.

Deficienza delle IgA e immunocomplessi circolanti in bambini napoletani con infezioni respiratorie acute ad esito infausto (*)

F. AIUTI (a), G. VALESINI (b), R. D'AMELIO (c), G. LUZI (c), L. PALMISANO (c),
R. SEMINARA (a), C.F. MILANO (a) e G. GIUNCHI (c)

(a) *Cattedra di Immunologia Clinica, II, Università di Roma*

(b) *Istituto di IV Clinica Medica, Università di Roma*

(c) *Istituto di III Clinica Medica, Università di Roma*

INTRODUZIONE

Durante l'inverno 1978-79 nell'area del napoletano si sono verificati 70 casi mortali di infezioni respiratorie acute in bambini di età compresa fra i quattro ed i ventiquattro mesi.

La maggior parte di questi pazienti venne ricoverata nell'Ospedale Santobono di Napoli (Unità di Cura Intensiva) con febbre, vomito, sindrome respiratoria acuta, aritmia, shock e coma [1]. Nel mese di marzo 1979 abbiamo esaminato alcuni campioni sierologici prelevati da questi bambini per eseguire indagini immunologiche.

L'indagine immunologica ha dimostrato una parziale deficienza di IgA ed un accresciuto livello di complessi immuni circolanti (C.I.C.) nella maggioranza dei casi esaminati.

PAZIENTI E METODI

Pazienti.

L'Istituto Superiore di Sanità ci ha consegnato 34 campioni di siero appartenenti a 18 maschi e 16 femmine. Questi pazienti, ricoverati nell'Ospedale Santobono di Napoli, erano sofferenti di sindrome respiratoria acuta

(*) Questo lavoro è stato realizzato con il contributo del Consiglio Nazionale delle Ricerche e, in parte, dell'Istituto Superiore di Sanità.

e 30 sono deceduti in poche ore o pochi giorni dal ricovero per bronchiolite, collasso cardiaco, shock e coma. L'età media di questi bambini era di 9,2 mesi. I dati recenti istopatologici e virologici hanno dimostrato che la probabile causa del decesso è dovuta a pneumonite interstiziale [2]. Gli studi virologici hanno messo in evidenza più fattori eziologici: virus respiratorio sinciziale (RSV), virus parainfluenzali, adenovirus ed herpes virus (in questo fascicolo, in stampa).

In parallelo abbiamo studiato i sieri di bambini ricoverati in Reparti Pediatrici di ospedali di Roma, con infezioni respiratorie benigne, durante l'inverno 1978-79.

I controlli normali furono 63: 20 di età fra 4 e 6 mesi, 20 fra 7 e 9 mesi, 23 fra 10 e 24 mesi. Questi gruppi di età sono gli stessi dei pazienti esaminati.

Metodi.

I sieri raccolti dai pazienti sono stati conservati dal momento del prelievo alla temperatura di -80°C .

Immunoglobuline sieriche, C_3c e C_4 sono stati determinati con il metodo di Mancini [3] mediante piastre Behringwerke normali (Tri-partigen) e a bassa concentrazione (LC-partigen).

C.I.C. sono stati studiati con due metodi.

1. - Clq Binding Assay (ClqBA) è stato applicato secondo i lavori di Zubler e coll. [4]. Campioni doppi di sieri venivano incubati con EDTA-Tween; dopo questa incubazione le provette venivano collocate in ghiaccio, e ^{125}I -Clq e soluzione di PEG venivano aggiunti alla primitiva miscela. Due provette di controllo TCA venivano preparate mescolando ^{125}I -Clq, siero normale umano ed 1 ml di TCA al 20%. Le provette venivano lasciate senza agitazione o mescolamento per 1 ora e quindi centrifugate; alla fine si allontanava il sopranatante e si calcolava la radioattività nel precipitato. I risultati venivano espressi come percentuale di ^{125}I -Clq precipitato, confrontato con la radioattività nel precipitato delle provette di controllo TCA.

2. - Il test al PEG è stato eseguito secondo i metodi di Creighton e Coll. [5] modificati da Digeon e Coll. [6]. Il siero dei pazienti era diluito 1:10 in tampone borato a volume finale di 1,7 ml e poi veniva mescolato con eguale volume di PEG 6000 MW al 7% in tampone borato. Dopo incubazione di venti ore a 4°C la soluzione era sottoposta a centrifugazione a 20.000 g per 30 min a 4°C ed il sopranatante eliminato. Il precipitato veniva disciolto in 3,5% PEG e centrifugato di nuovo, poi disciolto in 0,1 N NaOH e letto allo spettrofotometro a 280 nm. I valori sono espressi in unità di D.O.

L'analisi statistica è stata operata mediante la ricerca di significatività con il *t* di Student e la correlazione è stata calcolata con l'equazione di regressione.

RISULTATI

I livelli sierici delle IgG erano normali o accresciuti in tutti i soggetti (Fig. 1), mentre la maggior parte dei pazienti ha dimostrato un aumento delle IgM per ciascun gruppo di età (Fig. 2). In un paziente si è osservata l'assenza di IgM e IgA ed un basso livello di IgG. La Fig. 3 illustra il decremento delle IgA nella maggior parte dei pazienti, e soprattutto nel gruppo di età compresa fra i 7 ed i 24 mesi. Nella Fig. 4 sono illustrati i livelli di C_{3c} e C_4 . Questi sono diminuiti o nel *range* normale di variabilità.

Le Tab. 1 e 2 offrono un quadro di comparazione fra la media dei valori di Ig, C_{3c} e C_4 nei bambini ricoverati al Santobono e quelli ricoverati a Roma. Nei piccoli ricoverati di Roma l'età era compresa fra i 4 e i 14 mesi, con una età media di 7 mesi. Le IgA sono significativamente diminuite nei pazienti del Santobono sia rispetto ai normali ($P < 0,01$) sia rispetto ai bambini ricoverati a Roma ($P < 0,01$).

Benché la differenza dei livelli di IgG ed IgM fra i due gruppi di pazienti non fosse significativa ($P < 0,05$), valori con significatività statistica sono stati ottenuti quando i due gruppi di pazienti sono stati confrontati con il controllo normale ($P < 0,01$).

La Fig. 5 illustra 11 dei 19 sieri analizzati per il ClqBA e 9 dei 24 studiati con metodo PEG positivi per C.I.C. La correlazione fra i due metodi è stata altamente significativa ($r = 0,6066$; $P < 0,01$). Nel gruppo dei bambini ricoverati a Roma si sono avuti 3/15 positivi con il ClqBA e 4/22 positivi con il PEG (Fig. 6).

La Fig. 7 riassume i valori di IgA ed IgM sierici nei bambini con infezioni respiratorie ricoverati nelle Unità Ospedaliere romane.

DISCUSSIONE

Durante i primi due anni di vita le infezioni respiratorie hanno una mortalità variabile tra l'1 ed il 5% [7], ma un episodio simile a quello verificatosi non è stato ancora segnalato. L'occasione è stata fornita dal ricovero dei casi più gravi (su 1500 ricoverati per infezioni respiratorie acute nei centri di Pediatria) presso l'Unità di Rianimazione. Va inoltre ricordato che negli ultimi anni la conoscenza dell'epidemiologia e della patogenesi delle infe-

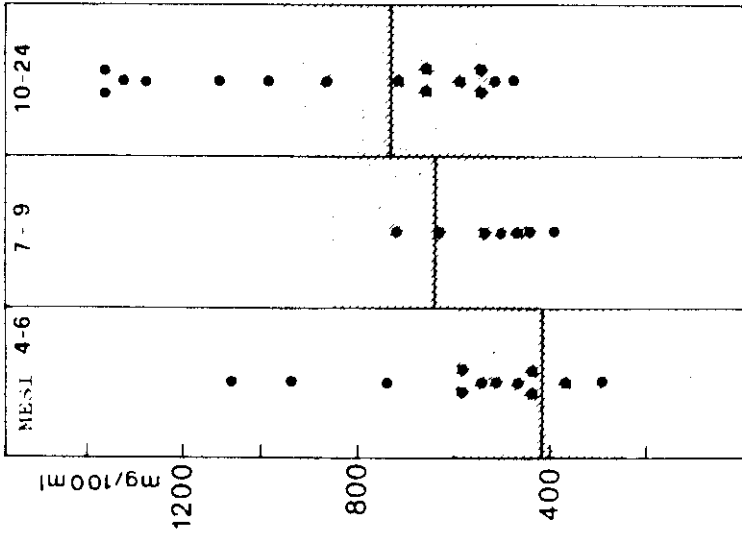


Fig. 1. — Livelli sierici di IgG (mg/100 ml) in 34 bambini napoletani con infezioni respiratorie (inverno 1978-79). L'area tratteggiata rappresenta il range normale ± 1 D.S.

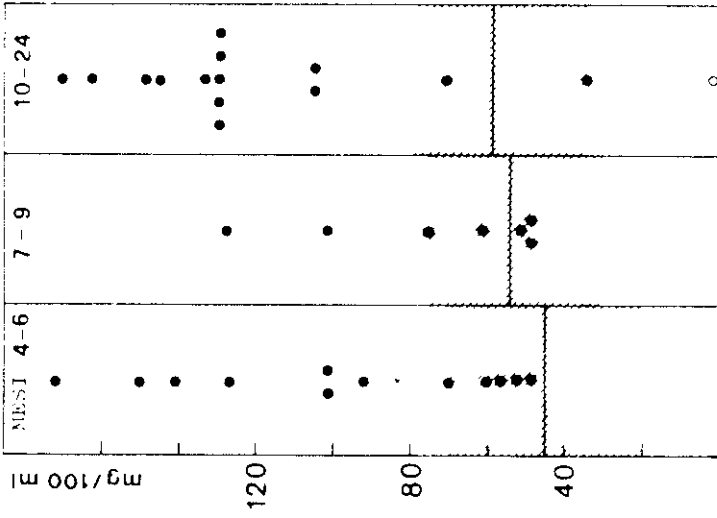


Fig. 2. — Livelli sierici di IgM (mg/100 ml) in 34 bambini napoletani con infezioni respiratorie (inverno 1978-79). L'area tratteggiata rappresenta il range normale ± 1 D.S. Il simbolo «o» indica un paziente con assenza di IgA ed IgM.

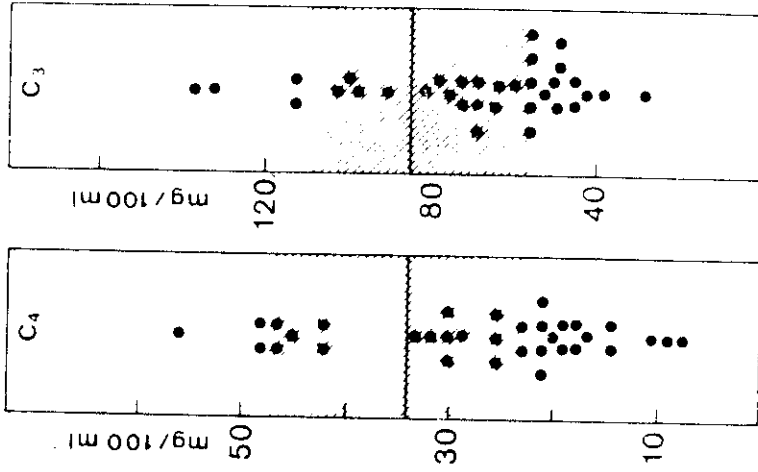


Fig. 1. — C₄ e C₃ (mg/100 ml) in 34 bambini napoletani con infezioni respiratorie (inverno 1978-79). L'area tratteggiata rappresenta il range normale — + 1 D.S.

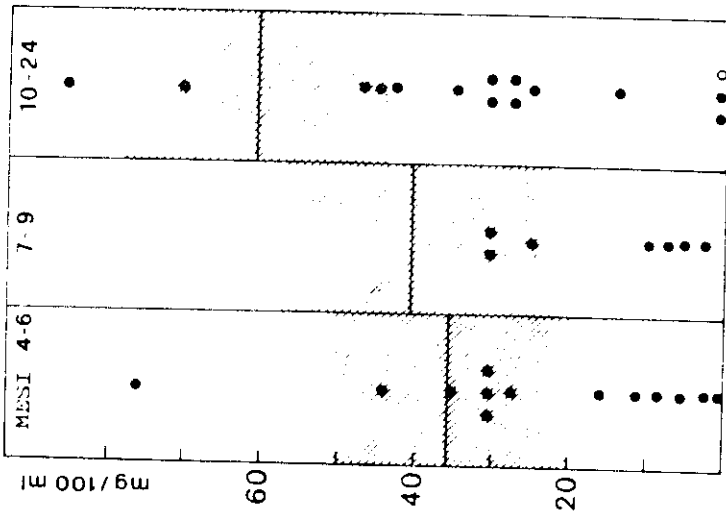


Fig. 3. — Livelli sierici di IgA (mg/100 ml) in 34 bambini napoletani con infezioni respiratorie (inverno 1978-79). L'area tratteggiata rappresenta il range normale + 1 D.S. Il simbolo « o » indica un paziente con assenza di IgA ed IgM.

TABELLA 1

Valori medi delle immunoglobuline (mg/100 ml) dei controlli normali e di bambini napoletani in relazione all'età

	4-6 mesi		7-9 mesi		10-24 mesi	
	Normali	Napoli	Normali	Napoli	Normali	Napoli
IgG	420 ± 182	579 ± 237	640 ± 220	504 ± 167	730 ± 215	897 ± 392
	P < 0.01		NS		NS	
IgA	38 ± 16	22 ± 14	44 ± 18	16 ± 11	61 ± 17	33 ± 20
	P < 0.01		P < 0.01		P < 0.01	
IgM	43 ± 27	99 ± 45	54 ± 23	71 ± 32	58 ± 21	114 ± 46
	P < 0.001		NS		P < 0.001	

NS = Non significativo.

TABELLA 2

Immunoglobuline, C_{3c} e C₄: valori medi del gruppo dei bambini di Napoli (mg/100 ml) confrontati con quelli di Roma

	Napoli	Roma
IgG	704 ± 343	818 ± 382
	NS	
IgA	28 ± 22	94 ± 49
	P < 0.01	
IgM	99 ± 45	121 ± 57
	NS	
C _{3c}	69 ± 27	112 ± 47
	P < 0.01	
C ₄	27 ± 12	45 ± 11
	P < 0.01	

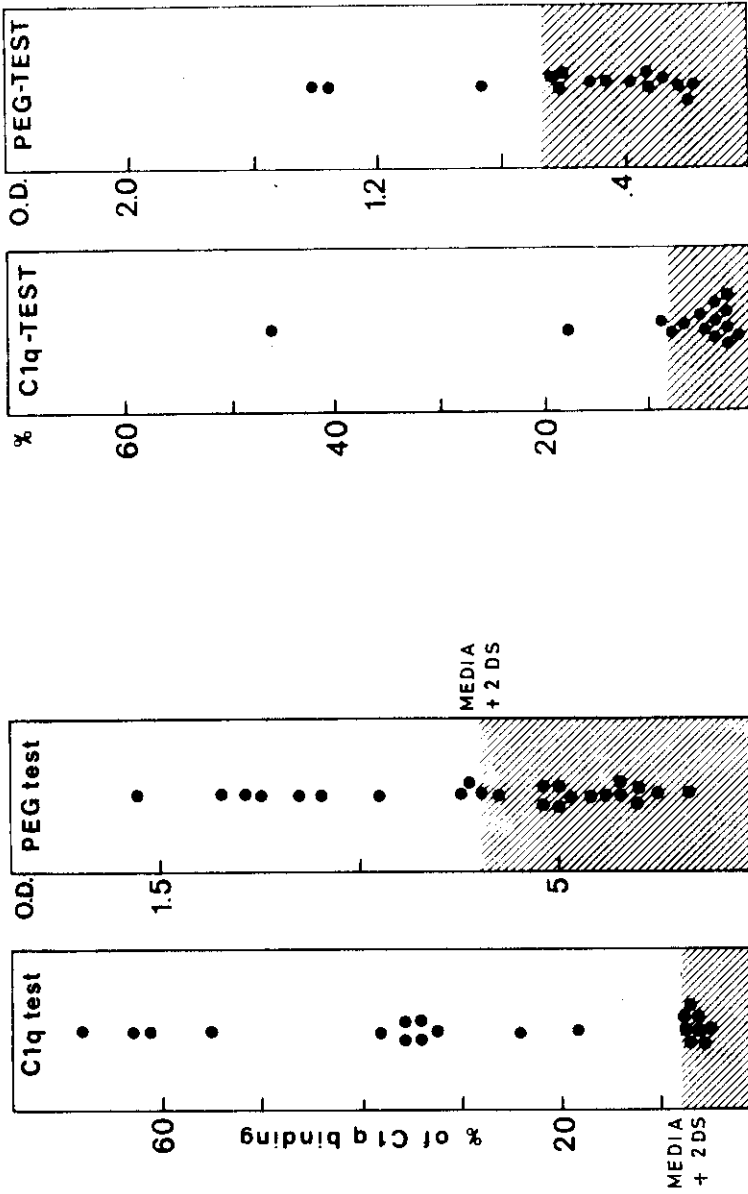


Fig. 5. --- Immuno-complessi circolanti identificati con ClqBA e PEG-test in 34 bambini napoletani con infezioni respiratorie. L'area tratteggiata rappresenta il range normale ± 2 D.S.

Fig. 6. --- Immuno-complessi circolanti identificati con ClqBA e PEG-test in bambini con infezioni respiratorie ricoverati in ospedali di Roma durante l'inverno 1978-79.

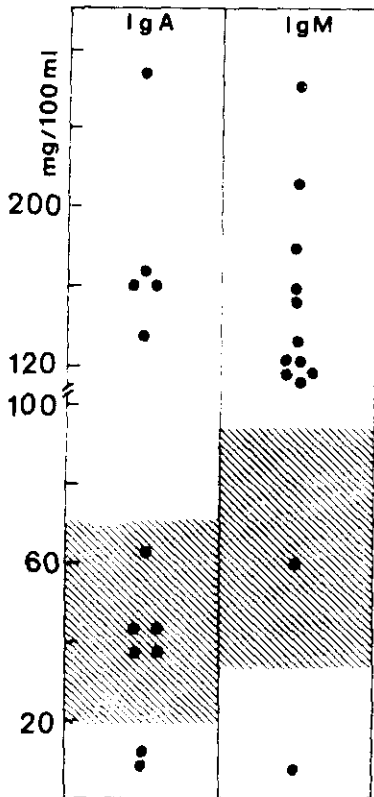


Fig. 7. — Livelli sierici di IgA ed IgM in bambini con infezioni respiratorie ricoverati in ospedali di Roma durante l'inverno 1978-79.

zioni virali respiratorie acute nell'età infantile si è modificata. Infezioni neonatali con RSV hanno avuto un'alta mortalità [8], mentre diversi virus sono stati segnalati come responsabili della eziologia delle bronchioliti acute e delle pneumoniti interstiziali in bambini al di sotto di 5 anni [9].

Ulteriori considerazioni sulla patogenesi sono state rielaborate dal momento che anticorpi del tipo IgA e IgG diretti contro RSV sono stati trovati nelle secrezioni di bambini malati molto tempo prima di quanto riportato in precedenza [10]. Inoltre è stato documentato il ruolo importante della risposta secretoria immunologica contro l'RSV [11], ed in altre malattie respiratorie virali [12].

In passato è stato anche segnalato che le risposte immunologiche, sia umorali che cellulari, possono essere responsabili di gravi malattie virali, dal momento che l'RSV provoca sindromi molto gravi nei giovani neonati con alti titoli di anticorpi materni neutralizzanti l'RSV ed in bambini precedentemente immunizzati con vaccino costituito da RSV ucciso [13]. Al contrario, anticorpi trasmessi dal siero e

dal latte sembrano avere un risvolto positivo di difesa [15]. Una reinfezione con RSV riduce sensibilmente la gravità della sindrome [15].

Bassi titoli di IgG materne [15], bassa sintesi di IgG 3 materna [8, 14], diminuita secrezione locale di IgA secretorie [10, 12], variabilità della risposta infiammatoria dei polmoni del neonato [15, 16], una reazione di ipersensibilità cellulare [17], grado della replicazione virale [8] e ruolo locale degli immunocomplessi [10] sono le ipotesi formulate per spiegare la gravità delle bronchioliti e della pneumonite interstiziale nella infanzia.

Nei gruppi da noi studiati sono stati osservati bassi livelli di IgA, C₃ e C₄ e presenza di C.I.C. soltanto in quello comprendente l'88 % di mortalità (area del Napoletano).

Il basso livello delle IgA sieriche potrebbe avere un significato critico nell'andamento dell'infezione virale, sia perché le IgA sono importanti nel controllo delle infezioni virali [10-12] sia perché il decremento delle IgA sieriche è spesso correlato con basse concentrazioni di IgA secretorie [18, 19]. Va comunque segnalato che se il difetto delle IgA sieriche è parziale, si osservano spesso normali valori delle IgA secretorie [20].

Casi che dimostrano l'esatto contrario sono stati anche descritti [21]. L'osservazione che i bambini ricoverati a Roma non mostrano segni di deficit di IgA è un argomento a favore dell'ipotesi immunologica nella interpretazione della gravità del fenomeno nei bambini del Santobono. Si può desumere che il difetto delle IgA sia primitivo, poiché soltanto i virus della rosolia [22] e quello di Epstein-Barr [23] hanno un effetto depressore sulla sintesi delle IgA. Comunque il decremento è riscontrabile dopo lungo tempo.

Le IgA potrebbero avere un ruolo anche nella formazione degli immunocomplessi (« IgA immune-complexes »), sia localmente che in circolo; le strutture IgA-immunocomplessi sembrano altresì avere un ruolo nella regolazione della risposta immune [24].

Soothill ha suggerito che il difetto primitivo potrebbe essere nelle cellule T, nei macrofagi e in entrambi [25].

Gli altri dati importanti rilevati nei sieri dei bambini di Napoli sono: presenza di C.I.C., bassi livelli di C_3 e C_4 . Due considerazioni fanno ritenere che i C.I.C. abbiano un ruolo nella patogenesi e che non siano un fenomeno secondario. Essi sono stati identificati con due metodiche e non sono presenti nei bambini di Roma; i C.I.C. sono associati a gravi sindromi cliniche come lo shock, la coagulazione intravascolare disseminata e la morte. Nella febbre emorragica della dengue [26] i C.I.C. sono stati correlati con il quadro clinico della grave malattia.

Un altro dato suggestivo, in parallelo con l'aumento dei C.I.C., è il decremento dei valori di C_{3c} e di C_4 . Gli alti livelli di C.I.C. si potrebbero interpretare come difetti del sistema fagocitario, formazione di anticorpi a bassa affinità, alta replicazione virale o somma di questi fenomeni contemporaneamente.

La negatività dei C.I.C. in alcuni pazienti potrebbe avere diverse spiegazioni; non è da escludere che l'impiego di altri metodi sensibili come le Raji cells [27] e l'inibizione del fattore reumatoide [28] possano estendere il range della positività.

L'interazione fra anticorpi ed antigeni virali esposti sulla superficie delle cellule epiteliali potrebbe dar luogo alla formazione di immunocomplessi [29], che possono giustificare i sintomi locali delle infezioni respiratorie acute. L'ipotesi può essere confermata indirettamente dalla dimostrazione di C.I.C. e deposito locale di Ig e complemento nei polmoni di pazienti con pneumonite interstiziale idiopatica [30].

Nelle bronchioliti con decorso clinico benigno c'è una aumentata risposta anticorpale, come documentano gli alti livelli di Ig. Nei bambini napoletani i bassi livelli di IgA si associano con alti valori di C.I.C. e possono giustificare la gravità della sindrome. È doveroso comunque ricordare che C.I.C. sono stati identificati i bambini con infezioni respiratorie ricorrenti [31]. Nei nostri pazienti sembra improbabile l'intervento di un meccanismo di tipo IV come suggerito da Scott [17], soprattutto per il rapido evolvere del decorso clinico. Inoltre questo tipo di reazione cellulare nei bambini con RSV è stata osservata in condizioni di convalescenza [17].

Altri fattori immunologici e non immunologici possono aver contribuito al corso fatale di tale sindrome.

Per il futuro si ritiene necessario uno studio virologico sistematico assieme ad un approccio immunologico completo, che consenta sia all'inizio dei sintomi che durante il decorso del quadro morboso un monitoraggio completo del sistema immunitario nei due compartimenti che lo compongono (cellulare e umorale). Un ruolo particolare dovrebbe essere dato agli studi sugli immunocomplessi comprendenti le IgA.

Noi riteniamo che l'alta mortalità osservata nell'ospedale Santobono durante l'inverno 1978-79 non sia da attribuire ad un fatto epidemico, ma ad un'alta incidenza di infezioni respiratorie in bambini con anormalità immunologiche. È probabile che questa sia una delle cause più importanti che giustificano l'alta mortalità riscontrata. Le basse condizioni socio economiche della popolazione, la malnutrizione [32], l'elevato numero dei componenti delle famiglie [33] e le transitorie immunodepressioni postvaccinali non possono essere comunque considerati fattori secondari nell'inquadramento delle anormalità immunologiche che il nostro studio ha messo in evidenza.

BIBLIOGRAFIA

1. BAFFI, V., BERNI-CANANI, M. & RUGGERO, G.. Aspetti della recente epidemia infantile. *Giorn. Malatt. Infett. Parass.* (in stampa).
2. CALI, A., MATACE, F., Anatomia patologica della recente epidemia infantile. *Giorn. Malatt. Infett. Parass.* (in stampa).
3. MANCINI, G., CARBONARA, A.O., & HEREMANS, J.F. 1965. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1966. **2**: 235-254.
4. ZUBLER, R.H., LANGE, G., LAMBERT, P.H. & MIESCHER, P.A. 1976. Detection of immune-complexes in unheated sera by a modified ¹²⁵I-C1q binding test. Effect of heating on the binding of C1q by immune complexes and application of the test to systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* **116**: 232-235.
5. CREIGHTON, W.D., LAMBERT, P.H. & MIESCHER, P.A. 1973. Detection of antibodies and soluble antigen-antibody complexes by precipitation with polyethyleneglycol. *J. Immunol.* **111**: 1219-1227.

6. DIGEON, M. & BACH, J.F. 1977. Detection des complexes immuns circulants par trois techniques utilisant le polyéthylène glycol. *Nouv. Presse Med.* **6** : 4031-4037.
7. CHO, T.C. & DUDDING, B.A. 1978. Respiratory infections. In: *Pediatric Infectious diseases*. Berna: Hans Huber Publishers, 11-45.
8. HALL, C.B., KOPELMAN A.E., DOUGLAS R.G., GEIMAN J.M. & MEACHER M.P. 1979. Neonatal respiratory syncytial virus infection. *N. Engl. J. Med.* **200** : 393-396.
9. STUART-HARRIS, C. 1977. Clinical aspects of the respiratory tract. In: Oxford J.S. ed. *Chemoprophylaxis*. Cleveland: CRC Press. **1** : 1-40.
10. MCINTOSH, K., MCQUILLIN, L. & GARDNER, P.S. 1978. Secretory Immunologic response to respiratory syncytial virus infection in infants: antibody on and of epithelial cells. *Pediatr. Res.* **12**: 495.
11. MCINTOSH, J., MASTERS, H.B., ORR, I., CHAO R.K. & BARKIN R.M. 1978. The Immunologic response to infection with respiratory syncytial virus in infants. *J. Infect. Dis.* **138**: 24-32.
12. TOMASI, T.B. 1976. *The immune system of secretions*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall.
13. CHANOK, R.M., KAPIKIAN, A.Z., MILLS, J. *et al.* 1970. Influence of immunological factor in respiratory syncytial virus disease of the lower respiratory tract. *Arch. Environ. Health.* **21**: 347-355.
14. GLEZEN, W.P., PAREDES, A. & TABER, L.H. 1978. Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *Pediatr. Res.* **12**: 492 (abstract).
15. HENDERSON, F.W., COLLIER, A.M., CLYDE, W.A. & DENNY, F.W. 1979. Respiratory syncytial virus infections, reinfections and immunity. *N. Engl. J. Med.* **300**: 530-534.
16. REID, L. 1977. Influence of the pattern of structural growth of lung on susceptibility to specific infectious diseases in infants and children. *Pediatr. Res.* **11**: 210-215.
17. SCOTT, R., KAUL, A., SCOTT, M., CHIBA, Y. & OGRA, P.L. 1978. Development of in vitro correlates of cell-mediated immunity to respiratory syncytial virus infection in humans. *J. Infect. Dis.* **127**: 810-817.
18. SOUTH, M.A., WALLEIM, F.A. WARWICH, W.J., COOPER, M.D. & GOOD, R.A. 1965. Local deficiency in immune globulin A in the saliva of patients with chronic sinopulmonary disease. *J. Pediatr.* **67**: 940 (abstract).
19. TOMASI, T.B., TON, E.M., SOLOMON, A. & PRENDERGAST, R.A. 1965. Characteristics of an immune system common to certain external secretions. *J. Exp. Med.* **121**: 1101-1013.
20. BROOM, B.C., CONCHA, E.G. & WEVSTER, A.D.B. 1975. Dichotomy between immunoglobulins synthesis by cells in gut and blood of patients with hypogammaglobulinemia. *Lancet.* **ii**: 253-256.
21. HUGGINS, K.S. & BROSTOFF, J. 1975. Local production of specific IgE antibodies in allergic rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet.* **ii**: 148-150.
22. SOUTH, M.A., MONTGOMERY, J.R. & RAWES, W.E. 1975. Immune deficiency in congenital rubella and other viral infections. In Bergsmand, D., Good, R.A., Finstad, J., Paul, N. (Eds.) *Immunodeficiency in man and animals*. Sinauer: Sunderland, pp. 234-238.
23. PUZZILLO, D.T., YOUNG, G.P., COSSEL, C.K., *et al.* 1975. X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease). *Lancet.* **i**: 935-938.

24. PAGANELLI, R., LEVINSKY, R., BROSTOFF, J. & WRAIGHT, D.C. Immune-complexes containing food proteins in normal and atopic subjects after oral challenge and effect of sodium cromoglycate on antigen absorption. *Lancet* (in stampa).
25. SOOTHILL, J.F. 1975. Immune deficiency and allergy. In: Brent, L., Holborow, J., (Eds.) *Progress in immunology*. Amsterdam. North Holland, **11**: 183-208.
26. RUANGJIRACHUDORN, W., BOONPUCKNAVIG, S. & NIMMAINITYA, S. 1979. Circulating immune complexes in serum from patients with dengue haemorrhagic fever. *Clin. Exp. Immunol.* **36**: 46-54.
27. THEOFILOPOULOS, A.N., WILSON, C.B. & DIXON, F.J. 1976. The Raji cell radioimmunoassay for detecting immune complexes in human sera. *J. Clin. Invest.* **57**: 169-182.
28. LEVINSKY, R. & SOOTHILL, J.F. 1977. A test for antigen-antibody complexes in human sera using IgM of rabbit antisera to human immunoglobulins. *Clin. Exp. Immunol.* **29**: 428-435.
29. OLDSTONE, M.B.A. 1975. Virus neutralization and virus induced immune complexes disease. *Progr. Med. Virol.* **19**: 84-119.
30. DREISIN, R.B., SCHWARZ, M.I., THEOFILOPOULOS, A.N. & STANFORD, R.E. 1978. Circulating immune complexes in the idiopathic interstitial pneumonias. *N. Eng. J. Med.* **298**: 353-357.
31. DELIRE, M., MASSON, P.L. 1977. The detection of circulating immune complexes in children with recurrent infections and their treatment with human immunoglobulins. *Clin. Exp. Immunol.* **29**: 385-392.
32. CHANDRA, R.K. & NEWBERNE, P.M. 1978. Nutrition, immunity and infection. New York; Plenum Press.
33. Report of the Medical Research Council Subcommittee on Respiratory Syncytial Virus Vaccines. Respiratory syncytial virus infection: admissions to hospital in industrial, urban and rural areas. *Br. Med. J.*, 1978, **2**: 796-798.

Osservazioni istopatologiche relative a 57 soggetti in età pediatrica deceduti per affezioni respiratorie acute

R. VECCHIONE, M. D'ARMIENTO, F.P. D'ARMIENTO e A. CALÌ

Istituto di Anatomia e Istologia Patologica, II Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Napoli

INTRODUZIONE

Quando nel periodo giugno-luglio 1978 furono ricoverati in gravissime condizioni nel reparto di rianimazione dell'Ospedale Santobono di Napoli 5 bambini, di età compresa tra i 12 e i 24 mesi, che qualche giorno prima erano stati sottoposti a vaccinazione antidifterica ed antitetanica e che vennero a morte in 1-6 giorni, la diagnosi clinica (l'autopsia non era stata effettuata!) fu di « encefalite », « meningoencefalite », « nevrassite »; tale orientamento — peraltro giustificato dal turbinoso susseguirsi di sintomi squisitamente neurologici quale vomito, convulsioni, stupore, areflessia e coma — persisteva anche per i casi verificatisi nei mesi successivi, nonostante ai primi di ottobre si fosse cominciato finalmente ad eseguire i riscontri autoptici. Nel mese di dicembre l'Istituto Superiore di Sanità affidava all'Istituto di Anatomia e Istologia Patologica della II Facoltà di Medicina di Napoli l'incarico di revisionare il materiale autoptico che si era raccolto al Santobono e di effettuare sistematicamente le indagini istologiche su tutti gli organi dei casi che eventualmente si fossero verificati successivamente.

L'8 gennaio 1979, in un primo rapporto presentato all'Istituto Superiore di Sanità e relativo al materiale autoptico dei primi 15 casi, mentre si escludeva una compromissione di tipo flogistico dell'encefalo, si sottolineava l'interessamento, anche se di modestissima entità, del parenchima polmonare da parte di un infiltrato linfoide localizzato nell'interstizio settale e/o peribronchiolare, che induceva a prospettare la diagnosi di « pneumopatia interstiziale ».

I risultati di successive indagini rendevano sempre più consistente tale ipotesi comprendendo, beninteso, nella dizione di « pneumopatia inter-

stiziale» sia le forme di « polmonite interstiziale » (P. I.) propriamente detta, sia la bronchiolite nel senso di quella specifica entità descritta da Engle e Newns [1]. D'altra parte a livello degli altri parenchimi non furono messe in evidenza alterazioni significative per un diverso inquadramento.

In questa nota, pertanto, illustreremo i reperti patologici osservati a livello del polmone considerando separatamente, per semplicità di esposizione, le lesioni caratterizzanti la P.I. e la bronchiolite acuta le quali, anche se ben delineate in letteratura, non capitano sovente alla osservazione dell'anatomo-patologo data la bassa percentuale di mortalità per queste affezioni; non solo, ma ci soffermeremo più a lungo su quei quadri morfologici per così dire « sfumati » che soltanto lo studio di una casistica insolitamente vasta ci ha consentito di cogliere. Alcuni di questi contengono, secondo noi, utili messaggi per il patologo sia per una corretta sistematizzazione istologica sia per la ricostruzione del processo morfogenetico.

Ci riserviamo, però, di compiere nell'immediato futuro uno studio più approfondito, esteso anche ai casi che nel frattempo si sono verificati, non solo al fine di precisare la incidenza dei vari tipi di lesioni, ma anche di interpretare in maniera soddisfacente tutto l'ampio spettro delle alterazioni morfologiche, alla luce sia dei dati definitivi delle indagini batteriologiche e virologiche, sia di quelli clinici: anamnesi, relativa in particolare ad eventuali precedenti affezioni respiratorie o di altra natura ed alle vaccinazioni praticate; terapie attuate a domicilio o in ospedale; sintomatologia e quadro radiografico all'atto del ricovero; durata della malattia.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto su materiale relativo a 57 autopsie eseguite presso l'Ospedale Santobono di Napoli, nel periodo ottobre 1978-marzo 1979. Tale materiale consta di preparati istologici a noi pervenuti già allestiti o di frammenti di organi vari (encefalo, polmone, talvolta laringe, timo, miocardio, fegato, stomaco, intestino, milza, rene, surrene, linfonodi di diverse stazioni).

È da precisare che per le autopsie eseguite nel periodo ottobre-dicembre 1978, in considerazione del primitivo orientamento diagnostico, esiste un maggior numero di prelievi a livello dell'encefalo e che solo successivamente l'organo privilegiato è stato il polmone, rendendo la campionatura più adeguata.

Sezioni di vari organi sono state colorate con ematossilina-eosina, quelle di polmone anche con i seguenti metodi: Van Gieson per il connettivo, Weighert per la fibrina e per le fibre elastiche, Gordon Sweet per il reticolo, P.A.S.

Sezioni criostatiche da frammenti freschi di fegato di 12 casi, di miocardio e di rene sono state colorate con il Red Oil O per i lipidi. Degli stessi fegati e, inoltre, di numerosi polmoni, quando possibile, sono state eseguite inclusioni in Epon per indagini ultrastrutturali (materiale ancora in corso di studio).

OSSERVAZIONI ANATOMO-PATOLOGICHE

Quadro macroscopico

La sintesi che riportiamo è ricavata dai verbali autoptici del settore dell'Ospedale Santobono. Il quadro è significativo per la povertà o la aspecificità dei reperti. A livello dell'encefalo frequentissimo è il riscontro di una condizione di edema della *sostanza nervosa*, a volte di grado notevole; per quanto concerne il *polmone*, il dato di rilievo consiste nell'alternanza di aree enfisematose con altre di tessuto collassato, localizzate soprattutto nelle porzioni dorsali; presenti pure aree di intensa congestione, talora emorragiche, e petecchie sottopleuriche, nonché fenomeni di edema. Talvolta è stato possibile apprezzare focolai di broncopolmonite.

Quasi costante è stato il riscontro di un edema della mucosa glottidea ed epiglottidea, al quale è difficile attribuire un preciso significato, considerato che tutti i pazienti erano stati intubati, anche se per poche ore.

A parte altre lesioni, rilevate in casi isolati (fenomeni emorragici a livello encefalico o del digerente e/o del parenchima polmonare), non esistono reperti costanti e significativi in altri organi.

Quadro microscopico

Polmone.

In 50 casi dei 57 casi in esame le lesioni oscillano entro un ampio ventaglio di intensità, cioè da quadri conclamati di gravissima e diffusa compromissione parenchimale fino a reperti meno evidenti. Essi sono rappresentati o dalla flogosi bronchiolare (*bronchiolite acuta*) o da quella dell'interstizio settale (*polmonite interstiziale settale*) o, come molto più spesso si verifica, da entrambe con prevalenza ora dell'una ora dell'altra. Tali alterazioni possono considerarsi il comune denominatore morfologico nella quasi totalità dei nostri casi; si osservano, infine, lesioni dello stesso tipo ma estremamente circoscritte o modeste (*lesioni minime*) e che sono ora in prossimità delle precedenti, ora distanti da queste o addirittura possono presentarsi come lesioni uniche, isolate cioè nel contesto di un parenchima peraltro indenne. Esiste ancora una serie di *lesioni collaterali* nonché reperti chiaramente riferibili ad *infezioni batteriche* (*bronchiolite acuta batterica, broncopolmonite*).

Bronchiolite acuta. - Lesione tipica delle affezioni respiratorie acute della prima infanzia soprattutto di quelle virali, è caratterizzata, nei nostri casi, da una flogosi del tessuto peribronchiolare di varia intensità fino ad un vero e proprio mantello completo, ampio e compatto di elementi mononucleati, in prevalenza linfociti, e più spesso a livello delle piccole diramazioni bronchiali ove si determina l'immagine inconfondibile della *bronchiolite acuta con peribronchiolite* (Fig. 1). Sovente gli elementi linfoidi invadono la linea epiteliale (Fig. 2). Quando nel lume si raccolgono cellule epiteliali frammiste a materiale mucoso, a detriti amorfi, a fibrina e talvolta a granulociti si costituisce il vero e proprio « zaffo » o « tappo endobronchiolare » (*endobronchiolite ostruttiva acuta*) (Fig. 3).

Costanti ed altrettanto caratteristiche sono le alterazioni dell'epitelio: esso può essere sfaldato ed infiltrato da linfociti, talora interessato da fenomeni di necrosi parziale e raramente totale oppure, al contrario, da fenomeni riparativi sotto forma di epitelio appiattito e polimorfo, ma più spesso di tipo proliferativo-iperplastico, caratterizzato prevalentemente da iperplasia delle cellule di riserva (« *reserve cells hyperplasia* ») (Fig. 4, 5, 6) con conseguente pluristratificazione.

Questi reperti, in altri casi, si trovano associati a evidenti lesioni bronchiolitiche oppure sono del tutto isolati nel contesto di un parenchima privo di lesioni specifiche; in tal caso rappresentano, come vedremo fra breve, uno degli aspetti più significativi nello spettro delle « alterazioni minime ». Raramente si associano, a livello però delle diramazioni bronchiali di calibro maggiore, fenomeni di vera e propria metaplasia squamosa indicativa di processi riparativi di lesioni non recenti (Fig. 7).

Ci sembra interessante segnalare che al di sotto dei tratti di epitelio in preda a fenomeni proliferativi o metaplastici esiste costantemente un aggregato linfoide e che tali tratti mai appaiono distaccati dalla membrana basale; al contrario, quelli contigui di epitelio normale sono talvolta sfaldati e non mostrano flogosi sottostante o questa è assai modesta (Fig. 8, 9).

Polmonite interstiziale settale. - Quando la lesione è prevalentemente settale il reperto è tanto più tipico quanto più la flogosi è intensa ed estesa. Nei casi più lievi, infatti, l'ispessimento dei setti è rilevabile solo dopo attento esame ed è espresso da una modestissima ipercellularità prevalentemente sostenuta da cellule linfoidi o linfomonocitoidi e da rari macrofagi e plasmacellule; talvolta, addirittura, la flogosi è limitata ai setti che si dipartono dalle pareti bronchiolari. Al contrario, quando l'infiltrazione linfoide è accentuata, la rete alveolare appare molto ispessita fino ad assumere un aspetto per così dire « rigido » (Fig. 10, 11). Immagini altrettanto tipiche e suggestive si hanno quando la flogosi è particolarmente addensata nelle pareti interalveolari strettamente associate al bronchiolo (Fig. 12).

In queste forme, inoltre, abbiamo quasi sempre osservato compromissione infiammatoria della parete dei piccoli bronchi e dei bronchioli, ora assai modesta e senza particolari alterazioni dell'epitelio, che può mostrare solo appiattimento e perdita delle ciglia, ora più intensa e con associate modificazioni iperplastico-rigenerative (Fig. 13). Costante è la partecipazione dell'alveolo al processo infiammatorio; dal rigonfiamento delle cellule di rivestimento e dalla presenza di un essudato amorfo endoalveolare, si passa gradatamente allo sfaldamento dei pneumociti (alveolite desquamativa) (Fig. 14), cui si aggiunge talora una componente essudativa costituita da linfociti, macrofagi, granulociti in numero variabile e, talvolta, filamenti di muco e fibrina.

Lesioni collaterali. - Molto spesso, più di quanto ci si potesse attendere, si sono osservate lesioni flogistiche anche a livello dei bronchi per cui si configura il quadro della bronchite acuta e/o della peribronchite.

Nelle forme ad esteso interessamento parenchimale un altro aspetto tipico è rappresentato dall'infarcimento dei linfociti subpleurici drenanti in gran parte frammenti di macrofagi alveolari e linfociti (Fig. 15, 16). Le venule interlobulari sono spesso zaffate da linfociti ed il connettivo interlobulare è ispessito per edema ed infiltrato da minuti cumuli di mononucleati. Altro reperto abbastanza frequente sono le trombosi dei piccoli vasi e l'iperplasia dell'endotelio.

In alcuni dei casi, oltre alle lesioni dianzi descritte, si osservano alveoli rivestiti da un film di sostanza amorfa, eosinofila; a volte, nei bronchioli, essa sembra adagiata sull'epitelio le cui cellule mostrano fenomeni necrotici, altre volte sostituiscono l'epitelio stesso. Tale membrana è P.A.S. negativa così come negativo è il metodo per la fibrina (pseudomembrana ialina).

In casi isolati sono state osservate cellule giganti di dubbio significato.

Costantemente, invece, sono presenti aree di collasso alternate ad altre di enfisema e zone di alveolite emorragica.

Lesioni batteriche. - Dobbiamo aggiungere che è stato trovato anche il reperto tipico della broncopolmonite a focolai isolati o confluenti o, più spesso, quello di un essudato prevalentemente o esclusivamente fibrino-leucocitario nel lume dei bronchioli (bronchiolite acuta batterica).

Le suddette lesioni o sono manifestamente associate a danno interstiziale o sono così estese da apparire la sola lesione esistente.

Lesioni minime. - Abbiamo descritto finora le lesioni più o meno manifeste che solitamente caratterizzano le affezioni respiratorie acute della prima infanzia, le lesioni collaterali, costanti ed incostanti, e infine le lesioni sovrapposte; nessuna di queste dovrebbe porre seri problemi diagnostici. Nel nostro vasto materiale, però, ci è capitato spesso di riscontrare

lesioni dello stesso tipo di quelle fondamentali, ma estremamente circoscritte o parcellari, molte volte isolate in vaste aree di parenchima indenne e che abbiamo indicato come « lesioni minime ». Esse consistono fondamentalmente in aree focali di ispessimento settale, in foci di alveolite desquamativa, in minuscoli agglomerati di elementi linfoidi para e peribronchiolari anche a livello delle più distanti diramazioni dell'albero respiratorio (Fig. 17), in fenomeni riparativi dell'epitelio respiratorio, isolati o modesti, e, infine, nell'ingorgo di linfatici sottopleurici od interlobulari da parte di detriti cellulari e di linfociti.

Noi abbiamo considerato queste lesioni con estremo interesse e riteniamo di poter attribuire ad esse, a seconda dei casi, un triplice significato:

a) quando ad un primo esame capita di osservarle isolate in un parenchima polmonare privo di altre alterazioni, riteniamo che una ricerca sistematica ed accurata debba essere estesa a moltissime altre sezioni o ad altre zone poiché è noto che nelle affezioni respiratorie di natura virale le lesioni il più delle volte non sono diffuse; se esse consente di scoprire lesioni dello stesso tipo, ma molto più evidenti o addirittura manifeste, allora quelle lesioni minime assumono il significato di « spie morfologiche » di lesioni più gravi:

b) se invece, nonostante una minuziosa indagine su vasta campionatura, il riscontro di lesioni evidenti è negativo e le lesioni minime appaiono quindi certamente uniche ed isolate, del tutto sovrapponibili a quelle che si riscontrano in molti casi di morte improvvisa del lattante (*Sudden Infant Death Syndrome*) (S.I.D.S.), esse possono essere verosimilmente interpretate come la espressione morfologica a livello polmonare di uno dei meccanismi patogenetici immunitari invocati per i casi a decorso rapidamente fatale;

c) quando, infine, il quadro morfologico è dominato da flogosi di tipo batterico, tale da giustificare a prima vista la diagnosi di bronchiolite batterica o di broncopolmonite, è imperativo per il patologo andare alla ricerca delle « lesioni minime » del tipo indicato (quando ovviamente non ve ne siano di conclamate) perché, se esse sono presenti, come spesso è capitato nei nostri casi, dimostrano che la flogosi batterica è sovrapposta; ciò evita non solo il rischio di considerare come primaria una lesione che, al contrario, è secondaria, ma anche di deformare la realtà statistico-epidemiologica delle affezioni respiratorie acute della prima infanzia.

Encefalo.

In nessuno dei soggetti esaminati sono state rilevate alterazioni morfologiche riferibili a processo flogistico. Finora, oltre all'edema più o meno marcato, si sono osservati segni generici di sofferenza neuronale caratterizzati, cioè, da rigonfiamento cellulare, da tigrulisi e da picnosi del nucleo

che verosimilmente sono espressione di « encefalopatia tossica ». Analoghi reperti, osservati in pazienti dei quali l'autopsia è stata eseguita dopo le 24 ore, non sono stati considerati.

Fegato.

Nella maggior parte dei casi in esame, nelle sezioni in paraffina, si è osservata una vacuolizzazione citoplasmatica.

I metodi istochimici e le sezioni semifini, nei 12 casi nei quali è stato possibile eseguirli, hanno dimostrato trattarsi di steatosi prevalentemente microvacuolare diffusa, solo in qualche caso a sede centrolobulare. Altrettanto evidente è una condizione di degenerazione idropica. È da rilevarsi però, che nei casi nei quali sono stati esaminati anche altri organi (miocardio e rene) la ricerca dei lipidi è stata negativa.

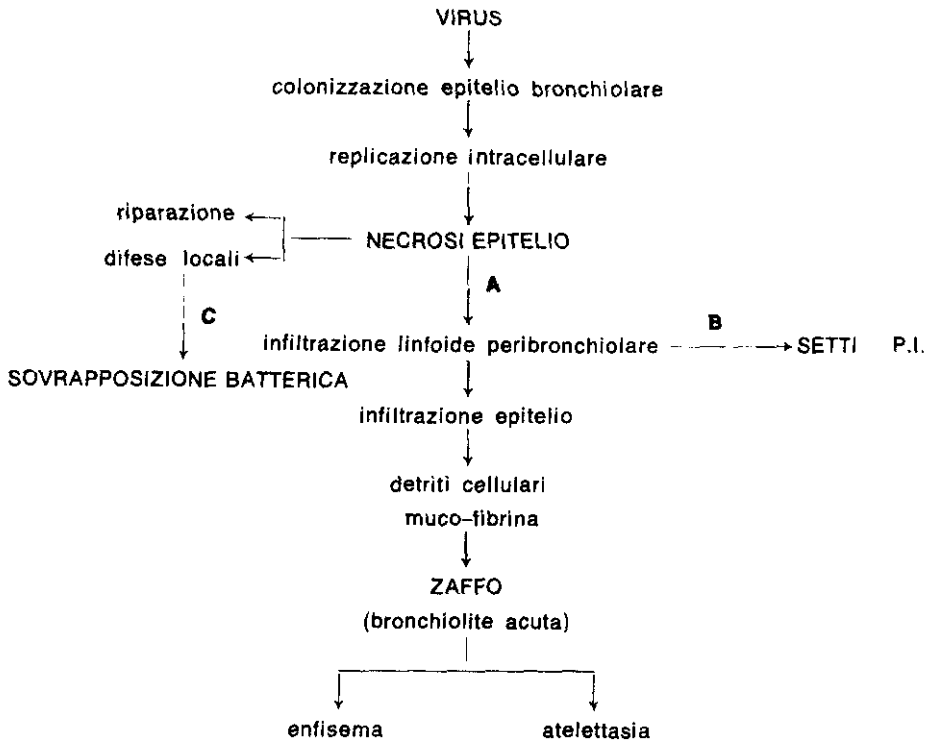
In conclusione, dal complesso dei dati morfologici risulta in maniera evidente, come è stato già sottolineato, l'esistenza di lesioni quasi costanti soltanto a livello del parenchima polmonare, il loro spiccato polimorfismo, l'estrema variabilità della loro intensità e della loro distribuzione e, possiamo aggiungere, non solo da caso a caso, ma anche nello stesso paziente.

DISCUSSIONE

Considerazioni morfogenetiche

Le nostre osservazioni ripetono, per così dire, le note tappe morfogenetiche delle lesioni ad etiologia virale. Nello Schema 1 abbiamo, per comodità e chiarezza di esposizione, rappresentato tre diverse vie, che portano rispettivamente, alla bronchiolite acuta (A), alla polmonite interstiziale (B) ed alle infezioni batteriche (C).

È noto che la prima lesione consiste nella necrosi dell'epitelio bronchiolare dopo la colonizzazione da parte del virus (*early stage*) ed è molto difficile coglierla poiché si instaura 18-24 ore dall'inizio della malattia. Noi l'abbiamo vista con certezza solo in alcuni casi di morte improvvisa in culla (S.I.D.S.) capitati alla nostra osservazione nello stesso periodo della epidemia napoletana. Alla distruzione dell'epitelio segue la risposta tissutale dell'ospite espressa dall'edema, dalla congestione della sottomucosa e dalla mobilitazione di una popolazione linfoide in sede peribronchiolare, da dove i linfociti migrano tra le cellule epiteliali. È in questa fase (*later stage*) che i piccoli bronchi ed i bronchioli sono frequentemente occlusi, parzialmente o totalmente, dallo zaffo (schema - A) che certamente è il dato morfologico più caratteristico della bronchiolite acuta; l'entità ed il tipo di ostruzione,



Schema 1. - Morfogenesi delle lesioni

unitamente alla presenza o meno di ventilazione collaterale, determina collasso o enfisema od entrambi, reperti questi assai tipici anche dal punto di vista radiografico. Contemporaneamente l'epitelio rigenera dallo strato basale in 3-4 giorni (le ciglia sono visibili soltanto dopo 15) e si presenta polimorfo ed indifferenziato, di spessore variabile, talora appiattito ed allungato, talora stratificato, così come abbiamo osservato quasi costantemente. Alla rapida rigenerazione dell'epitelio sono dovute verosimilmente le immagini di bronchiolite acuta virale — generalmente riportate nella iconografia della letteratura ed anche da noi osservate — caratterizzate da bronchioli con o senza zaffo e quasi sempre rivestiti da epitelio non necrotico, ma proliferante, contrariamente a quanto farebbe ritenere il termine comunemente usato di bronchiolite necrotizzante. La necrosi dell'epitelio, in altri termini, si può cogliere, come abbiamo già detto, solo nelle forme a decorso iperacuto (tipo S.I.D.S.) o nelle forme più gravi e altamente necrotizzanti, che sono nel complesso assai rare [2, 3]. Resta comunque il problema se certi aspetti proliferativo-iperplastici dell'epitelio bronchiolare in assenza di zaffo siano una risposta al virus in fase pre-necrotica (in tal caso lo zaffo non si

sarebbe ancora formato) o effettivamente la espressione della riparazione epiteliale così come è ritenuto più probabile. Il non aver trovato nei nostri casi corpi inclusi, almeno nella prima serie di osservazioni, potrebbe essere una dato a favore di questa seconda ipotesi, che spiegherebbe anche la rarità di tale rinvenimento [3].

Le immagini della fase tardiva riparativa delle bronchioliti acute senza zaffo (non si è formato? già riassorbito?) sono tra le nostre osservazioni più caratteristiche e frequenti.

Il fatto poi che la rigenerazione interessa in genere solo un tratto di epitelio sembrerebbe dimostrare che la necrosi è verosimilmente focale; del resto è stato già segnalato che raramente essa è diffusa e massiva [2].

Alla necrosi dell'epitelio segue la diffusione centrifuga del virus (schema - B), modalità questa che è confermata da indagini di immunofluorescenza e che ha il corrispettivo supporto morfologico nell'interessamento dell'interstizio polmonare.

Nei nostri casi le espressioni morfologiche di questa via morfogenetica sono rappresentate appunto da una flogosi prevalentemente di tipo settale e con modesta compromissione dell'albero bronchiale (polmonite interstiziale sec. Morison [5]) oppure con più grave lesione bronchiolare espressa assai spesso, oltre che da una peribronchiolite, anche da modificazioni rigenerative dell'epitelio. Questo secondo aspetto sarebbe assimilabile alla forma di polmonite interstiziale descritta da Becroft [6] e da lui attribuita alla infezione da adenovirus, assai rara nella esperienza di Aherne [3].

In conclusione dobbiamo dire che non ci è stato molto semplice, e forse non è possibile, far rientrare perfettamente le nostre osservazioni negli schemi classificativi secondo i quali esisterebbe una bronchiolite acuta come lesione pura e due distinti tipi di P.I., così come descritti da Morison [5] e da Becroft [6]; infatti, quando esiste il quadro prevalente della bronchiolite acuta si osserva ugualmente ipercellularità delle pareti interalveolari di vario grado, così come nelle forme a prevalente interessamento settale (P.I.) coesiste assai spesso la compromissione bronchiolare, soprattutto sotto forma di peribronchiolite, ma anche con alterazioni dell'epitelio.

Se però è accettabile, come termine clinico unificante, quello di bronchiolite acuta usato dai pediatri per indicare la maggior parte delle affezioni respiratorie acute della prima infanzia [2], altrettanto accettabile e giustificato, almeno da un punto di vista più strettamente morfologico, è quello di polmonite o pneumopatia interstiziale poiché comunque, in tutti i casi, l'interstizio è compromesso.

La distruzione dell'epitelio ciliato elimina un meccanismo omeostatico di difesa locale assai importante nel senso che, impedendo la eliminazione del muco, può dare l'avvio alla proliferazione dei batteri facilitata, inoltre, dalla alterazione della risposta dell'ospite determinata dal virus. Questo

evento spiega la sovrapposizione batterica su affezioni virali, già ampiamente sottolineata [7, 8] e da noi riscontrata in una elevata percentuale di casi.

McLean [7, 9], nel suo vastissimo studio su 20.000 sezioni da polmoni di 70 pazienti, ha separato le bronchioliti virali con superinfezioni batteriche da quelle, molto più rare, primitive batteriche. L'elemento fondamentale che egli sottolinea è, nella prima forma, la presenza di un epitelio rigenerato dopo la sua distruzione da parte del virus. Infatti, in affezioni da virus influenzale con superinfezione batterica è stato dimostrato [10] che le infezioni da germi piogeni, non stafilococcici, possono solo ritardare, ma mai impedire la rigenerazione dell'epitelio. In altri termini è possibile osservare tipici aspetti di bronchioliti acute virali con essudazione di polimorfonucleati. È questo un aspetto ben presente nelle nostre osservazioni: un essudato fibrino-leucocitario endobronchiale (endobronchiolite batterica) e, contemporaneamente, la rigenerazione epiteliale e/o la infiltrazione linfoide peribronchiolare (peribronchiolite).

Abbiamo talvolta osservato anche immagini di bronchioliti acute tipiche dell'infezione stafilococcica, ossia con un'area focale di necrosi dello epitelio e della parete del bronchiolo. La coesistenza, tuttavia, di aspetti di tipo interstiziale (ispessimento dei setti, bronchiolite di tipo virale in fase riparativa) nella stessa area o in aree diverse del polmone, hanno facilitato la identificazione delle lesioni e la loro corretta interpretazione, laddove problemi più seri e non sempre di facile soluzione sono sorti quando la sovrapposizione batterica era preponderante; in tale caso ci sono stati di aiuto le lesioni cosiddette minime, cui abbiamo fatto già cenno.

In conclusione, l'aver osservato forme di P.I. o di bronchioliti di « tipo virale » non complicate ci conforta nel ritenere che esse rappresentino la lesione fondamentale anche in tutte le forme con essudazione granulocitaria.

Quesiti

A questo punto non possiamo tacere che, durante lo studio di un così vasto materiale, ci siamo posti una serie di interrogativi relativi alla interpretazione dei reperti, al loro ruolo nel determinismo della morte ed alla natura del fenomeno nel suo complesso. I primi due quesiti sono di carattere strettamente morfologico:

Sono la bronchiolite acuta e la polmonite interstiziale due diverse malattie? Esistono aspetti istologici tipici per determinati virus?

Alla prima domanda vari Autori hanno tentato di dare una risposta. Le esperienze di McCordock e Muckenfuss [11], mediante inoculazione intratracheale in ratti di differenti diluizioni di virus pneumotropo, suggeriscono che la bronchiolite e la P.I. sono semplicemente varianti della stessa risposta

tissutale, nel senso che i loro diversi aspetti morfologici dipenderebbero esclusivamente dalla dose del virus e dalla risposta immune dell'ospite. Anche i reperti di Aherne e Coll. [3] — scarse cellule specificamente fluorescenti nei casi di bronchiolite, ma abbondanti nelle polmoniti — offrono dati a favore di questa ipotesi.

Noi, purtroppo, non abbiamo potuto eseguire indagini di fluorescenza; tuttavia, poiché abbiamo sufficientemente sottolineato che i quadri istologici da noi osservati difficilmente sono inquadrabili perfettamente nell'una o nell'altra forma, dovremmo pervenire alla conclusione o che i nostri casi sono nella quasi totalità forme di P.I. con interessamento bronchiolare, oppure, e più verosimilmente, che si tratta sempre di una stessa affezione con diverse e simultanee espressioni morfologiche, di guisa che assai raramente può capitare di osservare la « bronchiolite » o la « polmonite interstiziale » come forme pure. Ciò è tanto più valido se si considera che esistono forme virali a decorso benigno e forme più gravi, letali o no, e che le differenze, se pure esistono almeno inizialmente, vengono verosimilmente sfumate dal decorso e dalla gravità della malattia.

Alla seconda domanda, se esiste cioè un quadro specifico per ogni virus, potremo dare il nostro contributo quando sarà possibile correlare i quadri morfologici con i dati virologici definitivi. Comunque, attualmente, tranne qualche ipotesi isolata [4, 6, 13] si ritiene che sia impossibile attribuire a questo o quel virus uno specifico *pattern* morfologico.

Ancora un interrogativo strettamente collegato alla problematica morfologica:

Possono le terapie attuate aver determinato alcuni aspetti del quadro istologico?

Tale quesito è scaturito dalla esigenza di valutare il peso di eventuali meccanismi iatrogeni nel determinismo di alcune lesioni e, in particolare, il probabile effetto della ossigeno-terapia alla quale sono stati sottoposti i pazienti da noi esaminati.

Nel complesso, mentre è verosimile che certi aspetti, come le pseudo-membrane ialine o altre lesioni collaterali possono essere dovute alla terapia, non ci sembra che questa, proprio per il breve tempo in cui ha agito, abbia potuto influire nel determinismo delle lesioni fondamentali gravi, settali ed epiteliali; queste si osservano nella cosiddetta displasia bronco-polmonare, ma solo dopo prolungata terapia [12].

Certamente la problematica dei danni da terapia permane ed è di difficile soluzione nei nostri casi, dal momento che non esistono polmoni controllo. Una interpretazione più obbiettiva, tuttavia, sarà data quando potremo confrontare la morfologia con il tempo di ossigeno-terapia nei singoli casi.

Un quarto quesito, e forse il più pressante, si pone il patologo di fronte al problema epicritico:

Possono le lesioni osservate a carico del parenchima polmonare giustificare la gravità del quadro clinico ed il decorso rapidamente fatale?

Allo stato attuale, nell'impossibilità — per la mancanza di una completa correlazione anatomico-clinica — di effettuare una epicrasi distinta per ogni singolo caso, ci dobbiamo limitare a valutare, in via preliminare, il tipo e l'entità del danno morfologico, tentando di individuare la malattia fondamentale, le sue complicanze e, possibilmente, la causa di morte. Dal punto di vista strettamente morfologico sembrerebbe di dover distinguere casi con lesioni lievi da quelli con lesioni gravi o gravissime; per questi ultimi la « morte respiratoria » troverebbe la sua soddisfacente spiegazione nel blocco alveolo-capillare, quindi nell'anossia, nella acidosi metabolica e nelle conseguenti lesioni cerebrali e, infine, nello shock e nell'arresto cardiaco. Tale meccanismo, al contrario, potrebbe apparire meno accettabile per i casi con lesioni modeste o minime. Nella realtà, invece, per entrambe le situazioni — specialmente per le forme a genesi virale e in particolare da R.S.V. — si può invocare lo stesso meccanismo patogenetico e precisamente un meccanismo immunologico, assai convincente per spiegare sia la rapidità sia la fatalità del decorso, soprattutto nei casi a lesioni minime così come del resto accade per la morte improvvisa del lattante, la cosiddetta S.I.D.S. [14].

Molti Autori [2, 3, 15, 16, 17], infatti, concordano nell'attribuire la peculiarità della sintomatologia e del meccanismo della morte a questo o a quel tipo di reazione allergica e più frequentemente ai tipi I, III e IV.

Accanto ad un possibile meccanismo immunologico, peraltro difficilmente verificabile dal patologo, esiste spesso un dato morfologico incontrovertibile rappresentato da una *encefalopatia tossica*, che potrebbe certamente rendere ragione del peculiare quadro clinico, del rapido decorso della malattia e potrebbe riconoscersi come causa di morte. Non possiamo, però, non sottolineare a questo proposito che nella letteratura finora consultata, quando si fa cenno ai casi mortali per affezioni respiratorie acute della prima infanzia, non è segnalato, se non raramente [8, 16, 22, 23], un quadro neurologico simile a quello osservato nel reparto di rianimazione dell'Ospedale Santobono, né è messo in rilievo il reperto morfologico della « encefalopatia tossica » che appare, quindi, come una manifestazione anatomico-clinica perlomeno insolita e che potrebbe forse trovare la sua spiegazione o nell'anossia o in una peculiare ed abnorme situazione tossico-metabolica.

Dobbiamo a questo punto ricordare che tra le varie ipotesi cliniche formulate è stata più volte prospettata una sindrome di Reye: a tal proposito la steatosi epatica da noi osservata potrebbe acquistare significato, ma solo in associazione con un quadro biochimico ben determinato [18-21].

Nel contesto di un discorso sul meccanismo della morte non possiamo, ovviamente, nemmeno tralasciare il ruolo ed il significato della flogosi batterica, in molti casi associata o sovrapposta alle lesioni interstiziali. Il complesso quadro di queste lesioni associate ci ha posto grossi problemi interpretativi sia nei riguardi di un preciso inquadramento morfologico ed etiologico (forme virali? batteriche? forme associate?) sia nei riguardi della loro cronologia.

In conclusione, attualmente possiamo solo dire che esiste una lesione di base del parenchima polmonare, spesso grave o talora modesta, sotto forma di « pneumopatia interstiziale », la quale rappresenta la malattia fondamentale; tale lesione, vuoi con un meccanismo di grave ostruzione bronchiale o di danno diffuso delle pareti alveolari, vuoi (soprattutto nei casi con « lesioni minime ») con un meccanismo immunologico o tossico-metabolico, ha impresso al quadro clinico, dominato dalla encefalopatia tossica, un decorso particolarmente tumultuoso; alla malattia fondamentale spesso è sovrapposta una infezione batterica o come complicanza prima del ricovero o soltanto come evento terminale; l'infezione batterica comunque, dal punto di vista del patologo, e per il ben noto fenomeno del sinergismo batterico-virale [24], è da considerarsi anche essa come un evento che certamente gioca un ruolo fondamentale nel determinare un decorso così rapido e fatale.

In ogni caso del tutto aperto rimane il problema dell'intimo meccanismo con cui il decesso si è determinato.

Dalla esigenza, infine, di interpretare la dimensione del fenomeno morboso è scaturito un ultimo quesito:

Eccessi di mortalità infantile per affezioni respiratorie acute si sono verificati anche altrove?

Molti sono i lavori consegnati in letteratura relativi a casistiche autoptiche di bambini deceduti per affezioni respiratorie acute, ma solo in isolate segnalazioni è riportato un numero elevato di decessi concentrato in un breve arco di tempo.

A nostra conoscenza il primo episodio è quello verificatosi in Slovenia nel periodo gennaio-aprile 1950 [25] relativo a 40 casi mortali per affezioni respiratorie acute in bambini al di sotto di due anni di età. Di questi, soltanto 20 furono sottoposti a riscontro diagnostico e si trovò una grave compromissione dell'apparato respiratorio. Mancano, purtroppo, dettagliate descrizioni morfologiche. Il dato di assoluto rilievo in questo lavoro è la elevatissima mortalità rispetto al numero di soggetti ospedalizzati, cioè di 40 su 111, il che significa una percentuale del 36 % circa; è questo un dato davvero sconcertante se si considera che nella più comune affezione respiratoria, quella da R.S.V., la mortalità massima registrata è del 7% degli ospedalizzati.

In un altro lavoro [26] si fa riferimento a ben 241 autopsie di bambini deceduti per pneumopatie virali, eseguite presso il dipartimento di patologia dell'Ospedale pediatrico di Pechino in un periodo di circa due anni e mezzo (con una media annuale di circa 100 casi); in 40 di questi fu possibile dimostrare l'etiologia da adenovirus. Purtroppo non si hanno precisi riferimenti epidemiologici, ma solo l'indicazione generica che in quel periodo l'area di Pechino era interessata da una epidemia; in casi del genere il numero assoluto di decessi ha scarsa significatività se non viene riferito all'indice di morbilità.

Se si considera, infatti, che a Napoli si sono avuti, nel periodo ottobre 1978-agosto 1979, 3220 soggetti ricoverati in reparti di Pediatria per affezioni respiratorie acute, il numero di tutti i decessi registrati al Comune (non solo quelli del Santobono: 203) rappresenta una percentuale del 6,3, cioè rientra in quella registrata in altri paesi. Nel periodo ottobre 77-marzo 78 gli ospedalizzati per affezioni respiratorie acute furono 1892 e i deceduti 102 (di cui 88 al di sotto di 1 anno), pari al 5,4 %.

Il problema quindi non è quello di chiedersi perché mai si siano avuti tanti decessi, quanto piuttosto di analizzare tutti i fattori che possono avere concorso a determinare la dimensione e la natura del fenomeno morboso.

BIBLIOGRAFIA

1. ENGLE, S. & NEWNS, G.H. 1940. Proliferative mural bronchiolitis *Arch. Dis. Child.* **15**: 219.
2. WOHL, M.E.B. & CHERNICK, V. 1978. Bronchiolitis *Am. Rev. Resp. Dis.* **118**: 759-781.
3. AHERNE, W. BIRD, T. COURT, S.D.M. GARDNER, P.S. & JOYCE McQUILLIN. 1970. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J. Clin. Pathol.* **23**: 7-18.
4. STRANO, A.J. 1976 Light microscopy of selected viral diseases (morphology of viral inclusion bodies). *Pathol. Ann.*, **2**: 53-75.
5. MORISON, J. E. 1955. Pneumonia and interstitial inflammation of the lung. *Lancet*. ii: 941-944.
6. BECROFT, D. O. M., 1967. Histopathology of fatal adenovirus infection of the respiratory tract in young children. *J. Clin. Pathol.* **20**: 561-569.
7. McLEAN, K. H. 1956. The pathology of acute bronchiolitis: A study of its evolution. I. The exudative phase. *Aust. Ann. Med.* **5**: 254-267.
8. HEYCOCK, J. B. & NOBLE, T. C. 1962. 1230 Cases of acute bronchiolitis in infancy. *Brit. Med. J.* **2**: 879-881.
9. McLEAN, K. H. 1957. The pathology of acute bronchiolitis: A study of its evolution. II. The repair phase. *Aust. Ann. Med.* **6**: 29-43.
10. HERS, J. F. P. 1955. The histopathology of the respiratory tract in human influenza. H.E. Stenfert Kroese N.V. Leiden. cit. da McLean.

11. McCORDOCK, H. A. & MUCKENFUSS, R. S. 1933. Similarity of virus pneumonia in animals to epidemic influenza and interstitial bronchopneumonia in man. *Amer. J. Pathol.* **9**: 221-252.
12. BONIKOS, D. S., BENSCH, K. G., NORTHWAY, W. H. & EDWARDS, D. K. 1976. Bronchopulmonary dysplasia: the pulmonary pathologic sequel of necrotizing bronchiolitis and pulmonary fibrosis. *Human Pathol.* **7**: 643-666.
13. ZINSERLING, A. 1972. Peculiarities of lesions in viral and mycoplasma infections of the respiratory tract. *Virchow's Arch. f. Path. Anat.* **356**: 259-273.
14. DOWNHAM, M. A. P. S., GARDNER, P. S., MCQUILLIN, J. & FERRIS, J. A. J. 1975. Role of respiratory viruses in childhood mortality. *Brit. Med. J.* **1**: 235-239.
15. GARDNER, P. S. 1977. How etiologic, pathologic and clinical diagnosis can be made in a correlated fashion. *Pediat. Res.* **11**: 254-261.
16. GARDNER, P. S., MCQUILLIN, & J. COURT, S. D. M. 1970. Speculation on pathogenesis in death from respiratory syncytial virus infection. *Pediat. Med. J.* **1**: 327-330.
17. BELLANTI, J. A. 1977. Immunologic factors in infectious diseases of the airways and lungs in infants and children with particular emphasis on bronchiolitis. *Ped. Res.* **11**: 224-227.
18. EDITORIALE. 1976. Metabolic abnormalities in Reye's syndrome. *Lancet*, 24 luglio: 183.
19. EDITORIALE. 1975. Reye's syndrome. *Brit. Med. J.* 20 settembre: 662.
20. NEIMANN, N., VIDAILLET, M., GRUN, CH. & ALBA, G. 1975. Insuffisance hepaticue aiguë de l'enfant avec steatose viscérale et encéphalopathie (Syndrome de Reye). *Ann. Pédiat.* **22**: 195-202.
21. CALVANI, M. & TIRASACCHI, V. 1978. La sindrome di Reye. *Recenti Progr. Med.* **65**: 491-523.
22. HUBBLE, D. & OSBORNE, G. R. 1941. Acute bronchiolitis in children. *Brit. Med. J.* **1**: 107-110.
23. DISNEY, M. E., SANDIFORD, B. R., CRAGG, J. & WOLFF, J. 1960. Epidemic bronchiolitis in infants. *Brit. Med. J.* **1**: 1407-1411.
24. MACKOWIAK, P. A. 1978. Microbial synergism in human infections. *New Engl. J. Med.* **21**: 298.
25. TERZIN, A. L. & MILOVANOVICH, M. V. 1951. Epidemic of an acute respiratory diseases of unidentified etiology with high death rate among infants in Celje and other localities in Slovenia. *Acta Med. Iugosl.* **5**: 209-236.
26. HSIUNG CHIN-CH'UAN. 1963. Adenovirus pneumonia in infants and children. Pathologic studies of 40 cases. *Chinese Med. J.* **82**: 390-398.



Fig. 1. — Denso infiltrato linfoide ad anello peribronchiolare; cellule epiteliali, muco, detriti cellulari e linfociti nel lume. Edema degli alveoli circostanti.
Bronchiolite acuta con peribronchiolite.
Emat. eos. 43 ×

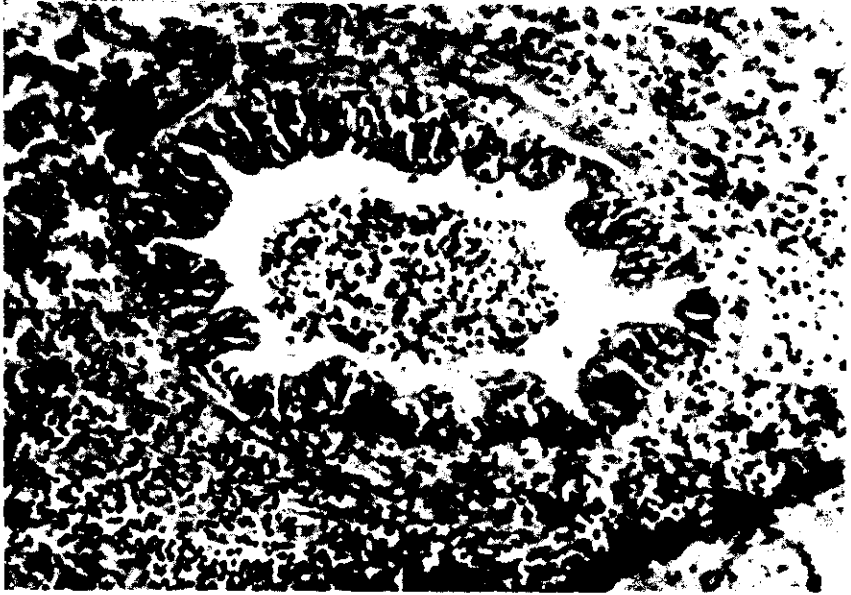


Fig. 2. — Infiltrazione linfoide peribronchiolare. Trasmigrazione dei linfociti nell'epitelio.
Bronchiolite acuta.
Emat. eos. 106×



Fig. 3. — Zaffo di essudato, muco e detriti cellulari. Linfociti intorno al bronchiolo e nell'epitelio.
Bronchiolite acuta ostruttiva.
Emat. eos. 106×

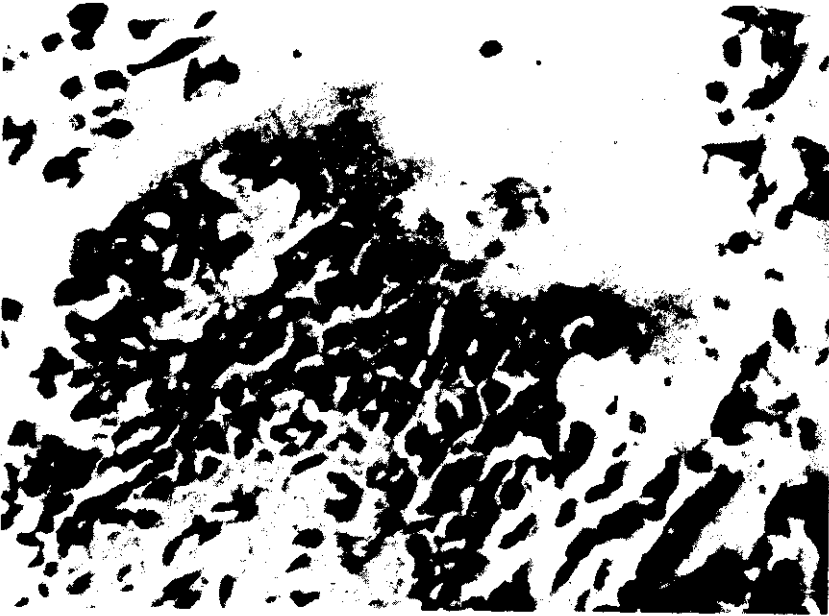


Fig. 4. — Fenomeni proliferativi dell'epitelio bronchiolare.
Iperplasia a cellule di riserva.
Emat. eos. 270 ×

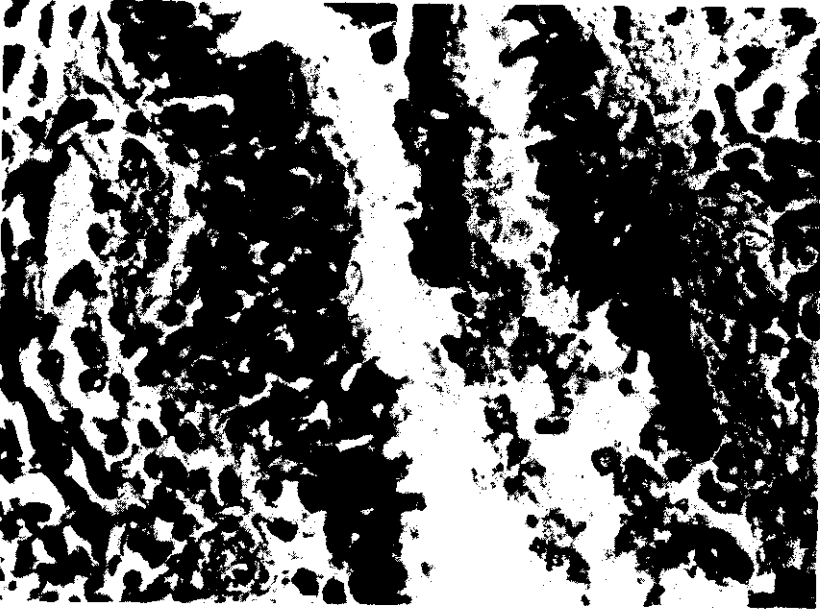


Fig. 5. — Fenomeni proliferativi dell'epitelio bronchiolare.
Iperplasia a cellule di riserva.
Emat. eos. 270 ×

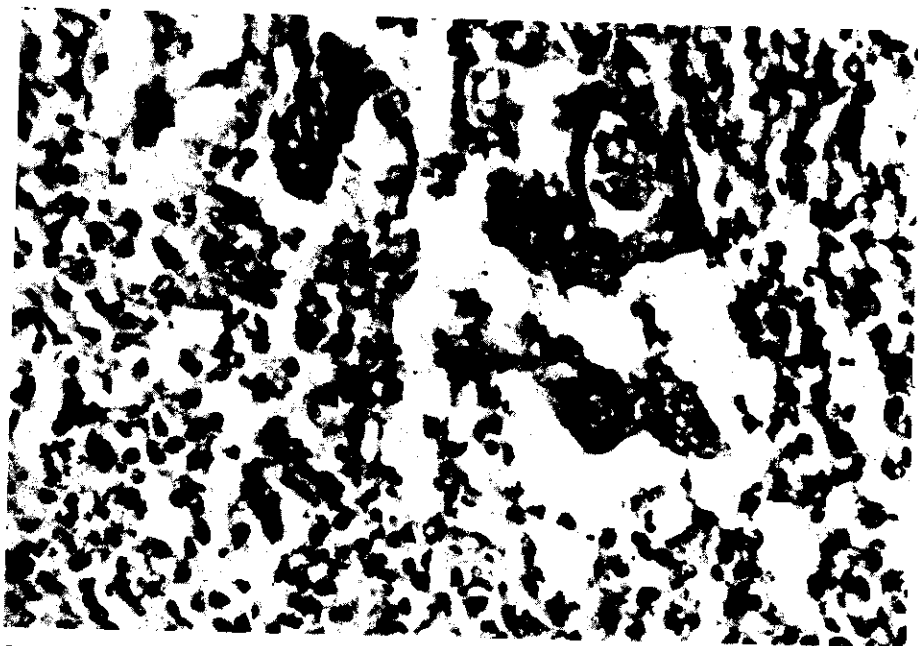


Fig. 6. — Epitelio bronchiolare rigenerante con aspetti similsinciziali.
Emat. eos. 106 ×

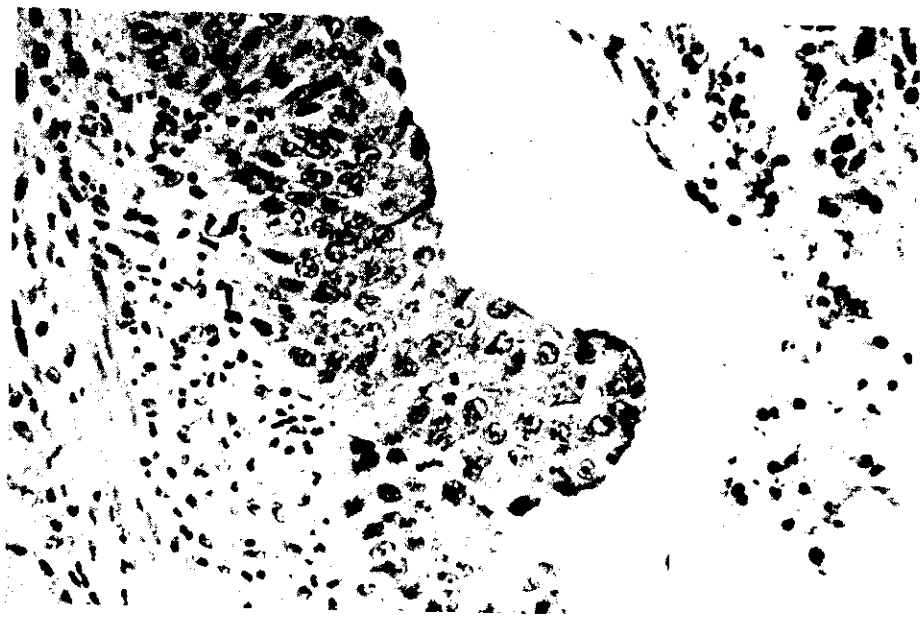


Fig. 7. — Metaplasia squamosa dell'epitelio di un bronchiolo preterminale.
Emat. eos. 270 ×



Fig. 8. — Infiltrazione linfocitaria quasi esclusivamente in corrispondenza dei tratti di epitelio bronchiolare proliferante. Fase riparativa della bronchiolite acuta. Emat. eos. 270 ×

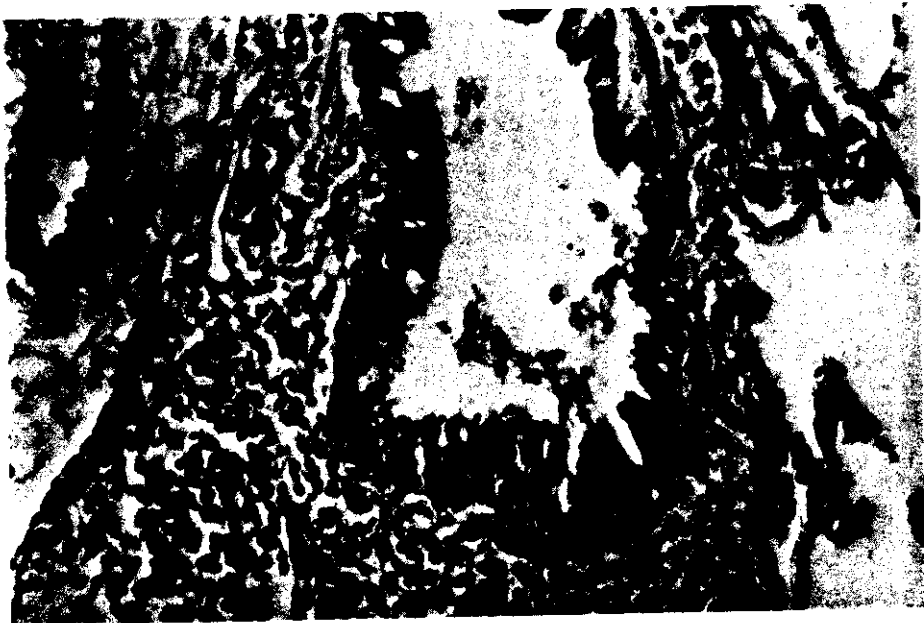


Fig. 9. — Infiltrazione linfocitaria quasi esclusivamente in corrispondenza dei tratti di epitelio bronchiolare proliferante. Fase riparativa della bronchiolite acuta. Emat. eos. 270 ×

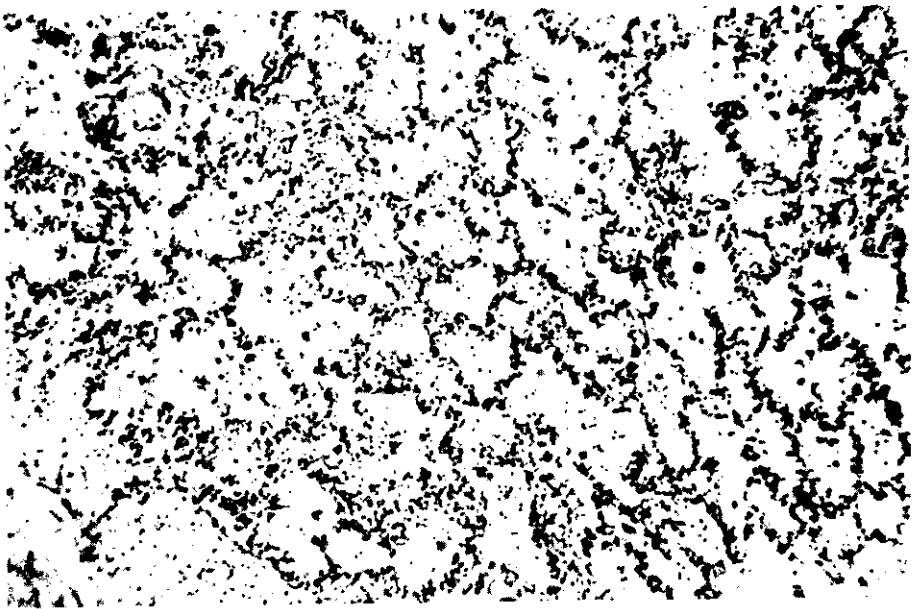


Fig. 10. — Ispessimento dei setti per infiltrazione linfoide. Elementi sfaldati negli alveoli.
Polmonite interstiziale settale.
Emat. eos. 106x.

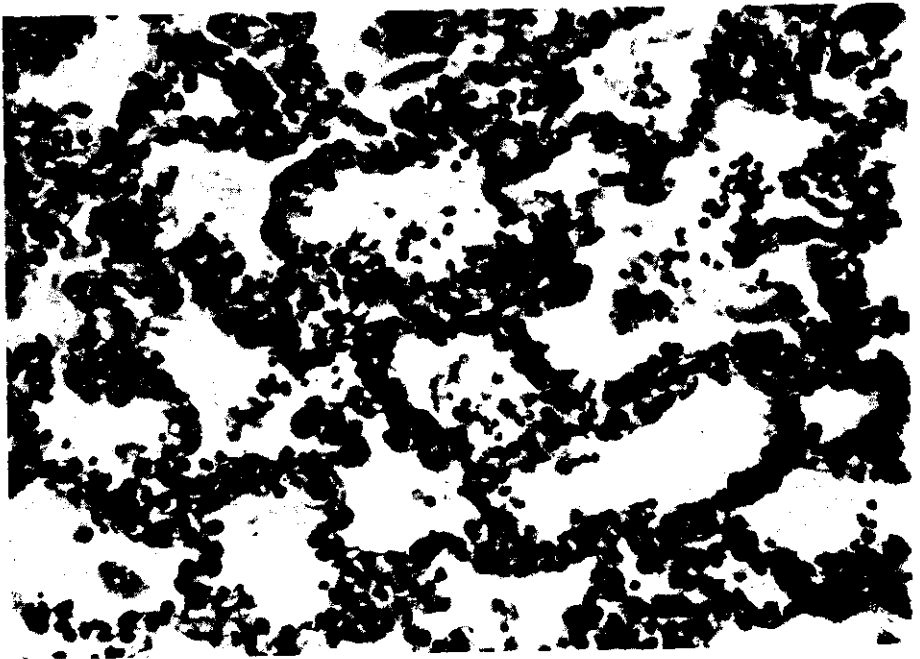


Fig. 11. — Idem a maggiore ingrandimento.
Emat. eos. 270x.

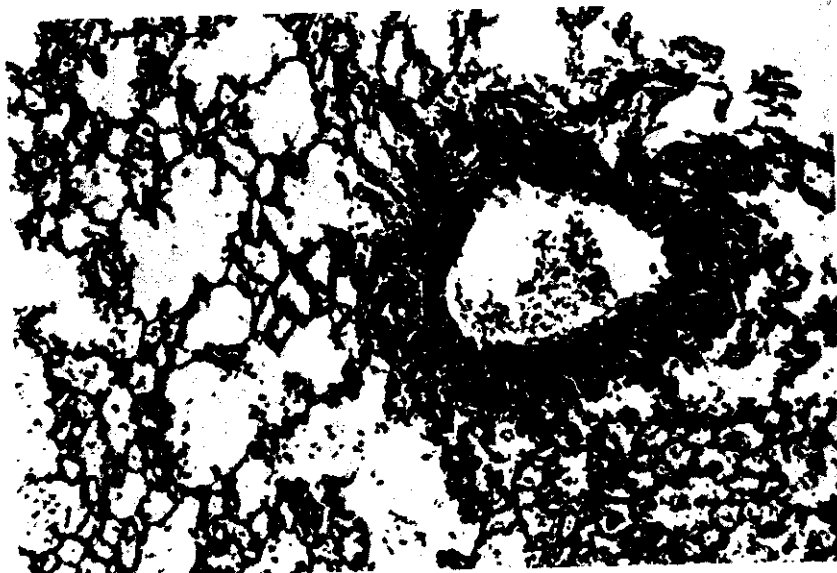


Fig. 12. — L'infiltrazione linfoide peribronchiolare interessa particolarmente le pareti degli alveoli associati.
Quadro intermedio di bronchiolite e di polmonite interstiziale.
Emat. eos. 43×

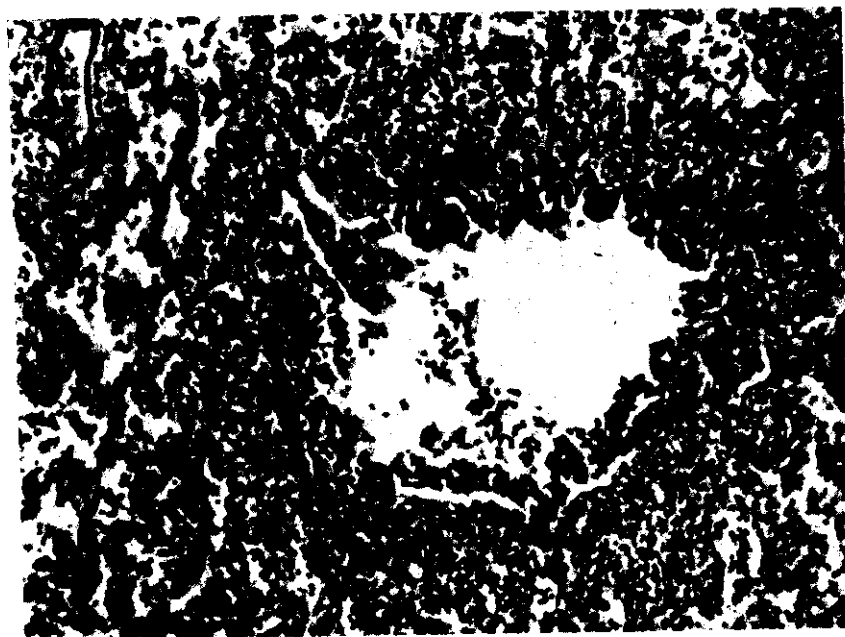


Fig. 13. — Quadro associato di bronchiolite e di polmonite interstiziale con proliferazione dell'epitelio bronchiolare, ispessimento diffuso dei setti e modesta essudazione endoalveolare.
Emat. eos. 106×



Fig. 14. — Polmonite interstiziale settale con alveolite desquamativa.
Emat. eos. 270 X

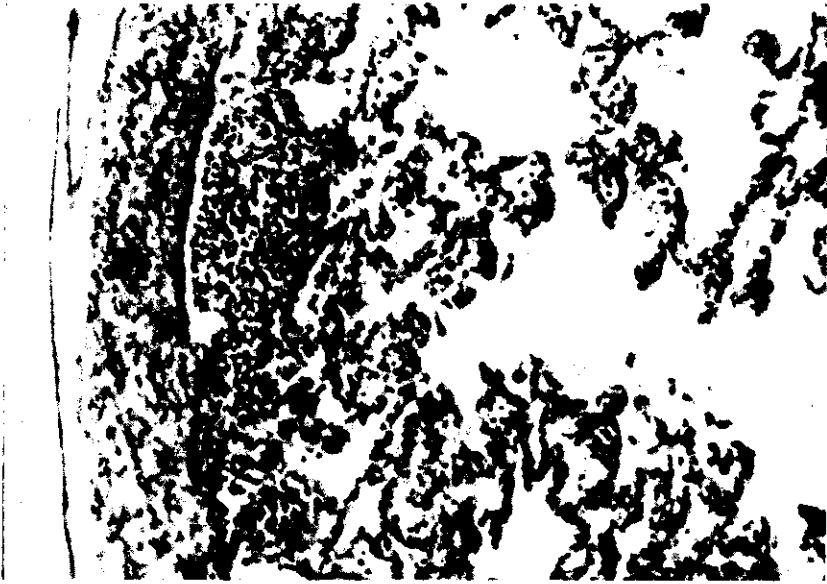


Fig. 15. — Linfatici subpleurici zaffati da linfociti. Modesto ispessimento dei setti.
Emfisema.
Emat. eos. 106×

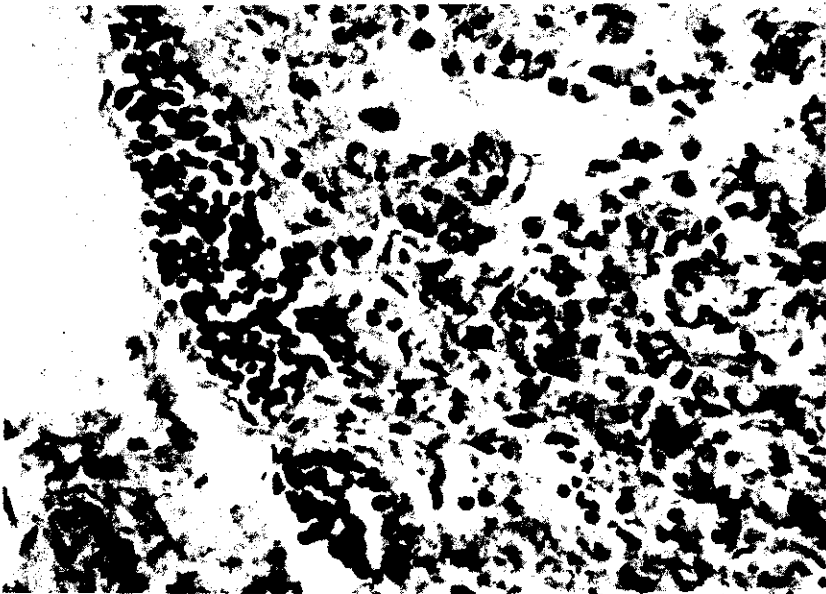


Fig. 16. — Idem a più forte ingrandimento.
Emat. eos. 270×



Fig. 17. — Isolato focolato linfoide in prossimità di un sacco alveolare. Modificazioni dell'epitelio.
« Lesione minima ».
Emat. eos. 106 X