

Le infezioni respiratorie virali infantili e il microbioma

Federica Porcaro

UOC di Pneumologia e Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

E-mail: federica.porcaro@opbg.net

Il microbioma umano (respiratorio ed intestinale) è variegato, eterogeneo e dinamico. Esso risulta composto da batteri, virus e miceti la cui interazione con gli agenti patogeni esterni e le cellule del sistema immunitario dell'ospite appare piuttosto complessa.

Kloepfer e colleghi hanno di recente esaminato le evidenze disponibili in merito all'influenza delle infezioni virali sul microbioma respiratorio e intestinale, nonché all'effetto della loro interazione sugli esiti respiratori in età pediatrica (*Kloepfer KM, et al; J. Allergy Clin. Immunol 2023;152:827-34*).

È noto che il tasso di incidenza annuo di infezioni virali respiratorie è elevato tanto in età pediatrica che adulta; non sorprende, pertanto, che le infezioni virali respiratorie – specie quelle sostenute dal Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) e dal Rhinovirus (RV) – siano la principale causa di respiro sibilante e riacutizzazione asmatica (*Fowlkes A, et al; J. Infect. Dis 2014;209:1715-25*).

Nonostante molteplici studi supportino la teoria secondo la quale i virus siano in grado di attivare una risposta immunitaria di tipo Th1, studi condotti su animali dimostrano come il VRS e il RV siano responsabili dell'attivazione di una risposta immunitaria di tipo Th2 in grado di favorire lo sviluppo di sensibilizzazione allergica e asma.

A tale riguardo, *Jackson* e colleghi hanno rilevato un aumento del rischio di sviluppo di asma all'età di 6 anni in bambini con infezione da VRS contratta nei primi 3 anni di vita, se confrontati con bambini esenti da infezione da VRS nella stessa fascia di età (odds ratio $5 \pm 2,6$). Tale rischio risultava superiore nei bambini con respiro sibilante contratto nei primi 3 anni di vita ed associato ad infezione da RV (odds ratio $5 \pm 9,8$) (*Jackson DJ, et al; Am. J. Respir. Crit. Care Med 2008;178:667-72*).

Quantunque diversi studi supportino il ruolo delle infezioni virali nel favorire lo sviluppo di respiro sibilante, esso non appare l'unico fattore causativo.

Infatti, il microbioma umano (tanto respiratorio che intestinale) sembra concorrere positivamente o negativamente al rischio di sviluppo di respiro sibilante. Molteplici fattori contribuiscono alla variabilità del microbioma respiratorio, la cui composizione in età pediatrica si caratterizza per la presenza di *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Haemophilus*, e *Moraxella* nelle alte vie aeree, *Veillonella* e *Prevotella* nelle basse vie aeree, e *Streptococcus* tanto nelle alte che nelle basse vie aeree.

Studi riportano un aumento del rischio di sviluppo di respiro sibilante cronico all'età di 5 anni in bambini con familiarità per atopia e sensibilizzazione allergica colonizzati da germi quali *Moraxella*, *Streptococcus* ed *Haemophilus*. Diversamente, l'assenza di sensibilizzazione allergica in bambini con simile composizione batterica a carico delle alte vie aeree si associa ad un rischio di respiro sibilante transitorio all'età di 5 anni (*Teo SM, et al; Cell Host Microbe 2018;24:341-52.e5*). Inoltre, la presenza di *Veillonella* e *Prevotella* nelle secrezioni delle alte vie aeree in bambini di età inferiore a 3 mesi si associa ad un aumento del rischio di asma all'età di 6 anni.

Anche il microbioma intestinale, la cui variabilità è connessa a molteplici fattori, appare influenzare l'esito delle malattie respiratorie data la comunicazione diretta con il polmone per il tramite del sistema linfatico (il cosiddetto *gut-lung axis*). Infatti, la presenza di batteri quali *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Rothia*, e *Veillonella* nell'intestino di lattanti di 3 mesi di vita è stata associata ad un aumento del rischio di sviluppo di respiro sibilante all'età di 12 mesi.

D'altro canto, studi condotti su esseri umani hanno dimostrato che la presenza nell'intestino di batteri associati ad un incremento della funzione delle cellule Treg (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Lactobacillus* e specie di *Veillonella*) ha un effetto protettivo sullo sviluppo di malattie a carico delle vie aeree (*Renz H, et al; Nat. Rev. Immunol 2021;21:177-91*).

In conclusione, appare dunque evidente che le infezioni virali – specie se contratte in epoca precoce – possono alterare la risposta immunitaria dell'ospite nei confronti di microbi e allergeni, comportando lo sviluppo di respiro sibilante o inducendo riacutizzazioni asmatiche.

Data la paucità e l'eterogeneità degli studi è, al momento, difficile delineare se la composizione batterica del microbioma umano sia in grado di creare un ambiente favorevole l'infezione virale e quindi aumentare la suscettibilità, la durata o la gravità di un'infezione respiratoria virale acuta, o se, al contrario, le infezioni virali determinino cambiamenti nella composizione microbica tali da favorire l'aumento di batteri patogeni e/o lo sviluppo di infezioni fungine.

Alla luce di quanto appena riportato, non risulta possibile generalizzare le informazioni disponibili spesso ottenute da studi condotti su piccoli campioni e non includenti categorie di pazienti con sensibilizzazione allergica o asma. Sarebbe, inoltre, auspicabile che l'attenzione degli studi futuri si focalizzasse non soltanto sulla composizione batterica, quanto anche su quella virale e fungina del microbioma respiratorio, potendo anch'essa avere un ruolo determinante nello sviluppo del respiro sibilante.