

POLICLINICO DI  
**SANT'ORSOLA - IRCCS**



## ***Malattie Infettive: Infezioni Virali***

**Tiziana Lazzarotto**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

UOC di Microbiologia  
IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna  
Policlinico di Sant'Orsola, Bologna



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

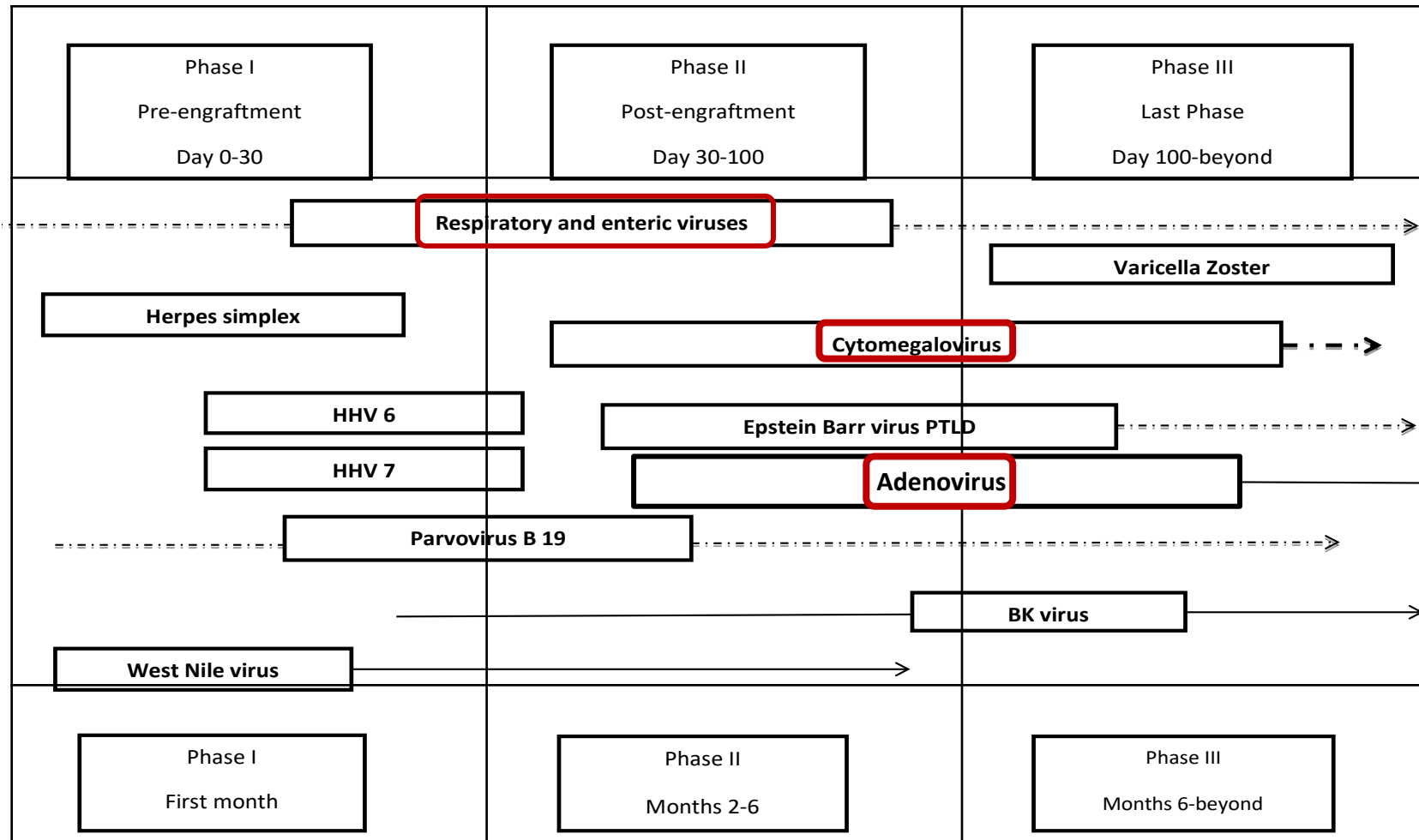
## Infezioni virali nei pazienti trapiantati di cellule staminali e nei pazienti affetti da neoplasie ematologiche

- ✓ La morbidità e le complicate associate alle infezioni virali sono maggiori nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche e nei pazienti con neoplasie ematologiche rispetto ai soggetti immunocompetenti con una gravità della malattia correlata al grado di immunosoppressione e alla fragilità del piccolo paziente.
- ✓ I test virologici molecolari rappresentano il **gold standard** per la diagnosi e la prognosi.
- ✓ La **prevenzione è fondamentale** e deve concentrarsi sulle vaccinazioni, sull'evitare i contatti con i soggetti malati, sull'utilizzo di terapie per la profilassi e sul rispetto dei principi di controllo delle infezioni.



# Cronologia delle infezioni virali

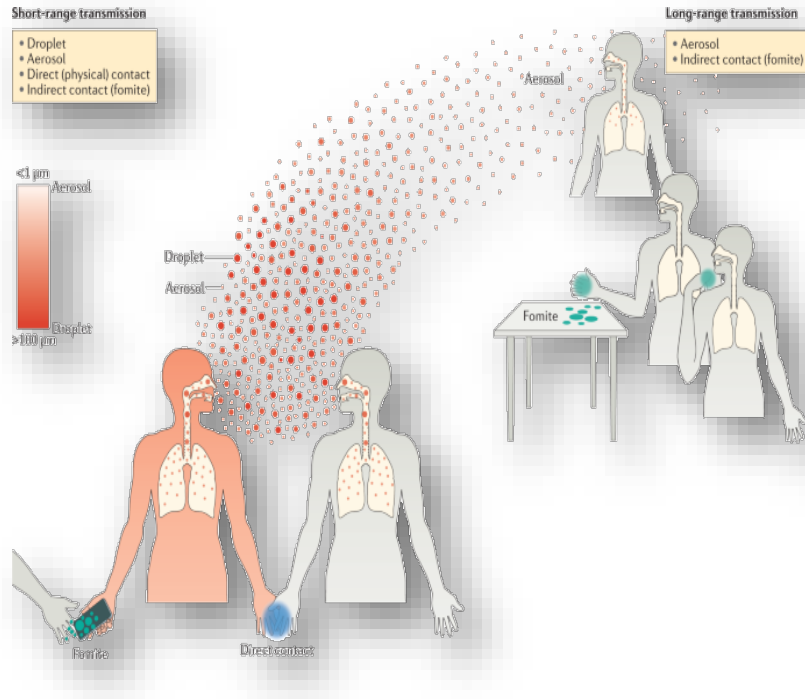
## Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche



## Trapianto di organo solido



# Le infezioni virali delle vie respiratorie



- ✓ L'apparato respiratorio è soggetto a frequenti infezioni; più dell'80% sono di origine virale.
- ✓ La popolazione maggiormente colpita è rappresentata dai **bambini con età inferiore a 5 anni**, per i quali le infezioni respiratorie sono la seconda causa di morte nel mondo.
- ✓ Sebbene le infezioni virali delle respiratorie nell'ospite immunocompetente siano tipicamente acute e autolimitanti, **la manifestazione clinica nei riceventi di HCT può essere atipica, grave e prolungata.**
- ✓ Nella maggior parte dei pazienti fragili, l'infezione virale si presenta con **febbre e tosse**, ma la febbre può essere anche assente in circa un terzo dei casi.

I virus respiratori sono causa di un ampio spettro di patologie con diverse caratteristiche che possono interessare tutto il distretto respiratorio:

**URTI (upper respiratory tract infection)**

Rinite, faringite, laringite

**LRTI (lower respiratory tract infection)**

Bronchite, bronchiolite,  
polmonite



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

*I virus respiratori a circolazione umana più comuni sono tanti, in particolare:*

- ✓ il Virus Respiratorio Sinciziale umano (hRSV) (tipo A e tipo B)
- ✓ gli Adenovirus (AdV) (più di 55 sierotipi)
- ✓ i Virus Influenzali di tipo A (H1N1, H3N2, H1N1pdm09) (H5N1, H7N9, H3N2v)
- ✓ i Virus Influenzali di tipo B Yamagata-lineage and Victoria-lineage
- ✓ il Metapneumovirus umano (hMPV) (tipo A e tipo B)
- ✓ i Virus Parainfluenzali umani di tipo 1-4 (hPIV-1, hPIV-2, hPIV-3 e hPIV-4),
- ✓ i Rinovirus (hRV) 100 (A+B) e circa 60 sierotipi C
- ✓ gli Enterovirus (hEV) più di 120 sierotipi
- ✓ e i Coronavirus umani (hCoV) OC43, 229E, HKU1, NL63 (MERS-CoV, SARS-CoV-1, SARS CoV-2)





**Table 1**

**Incidence of viral infections, rate of lower respiratory tract infection at diagnosis, and mortality rates for respiratory viral infections**

<b>Respiratory Virus</b>	<b>Incidence (%)</b>	<b>Lower Respiratory Tract Infection at Diagnosis (%)</b>	<b>Mortality (%)<sup>c</sup></b>
Influenza A/B	1.3–40 <sup>1,3–9,a</sup>	7–44 <sup>2–8,10,a</sup>	8–28 <sup>1–3,5,7,8,10,a</sup>
PIV	3–27 <sup>4,6,11,12,a</sup>	7–50 <sup>2,4,5,8,13–15,a</sup>	10–50 <sup>1,2,6,8,12,14,a</sup>
RSV	1–50 <sup>1,3,4,6,16,17,a</sup>	14–70 <sup>2–5,a</sup>	11–47 <sup>3,5,6,8,17,18,a</sup>
HMPV	2–11 <sup>1–4,19,20,b</sup>	5–41 <sup>2,4,8,20,21,b</sup>	6–40 <sup>2,19–21,b</sup>
Adenovirus	1–30 <sup>1,2,4,8,22–24,a</sup>	14–42 <sup>2,3,22,23,a</sup>	14–73 <sup>2,8,22,23,a</sup>
Rhinovirus	2–34 <sup>1,2,4,8,25,a</sup>	<5–27 <sup>2,4,8,26,a</sup>	<5–41 <sup>2,26,27,a</sup>
CoV	3–23 <sup>1,2,4,25,28,b</sup>	<5 <sup>2,4,8,b</sup>	<5–54 <sup>2,28,b</sup>
Bocavirus	1–3 <sup>2,25,29,30,b</sup>	0 <sup>2,8,25,30,b</sup>	Not reported <sup>25,29,30,d</sup>

Infect Dis Clin N Am 33 (2019) 523–544

<https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.02.004>

0891-5520/19/© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

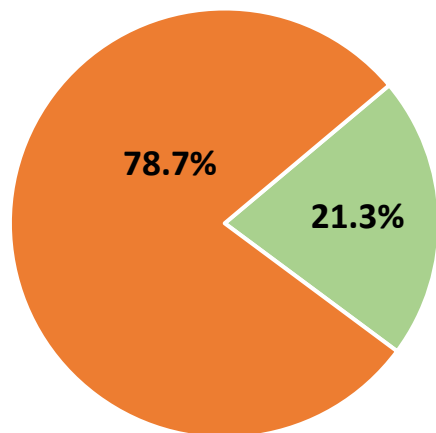


ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

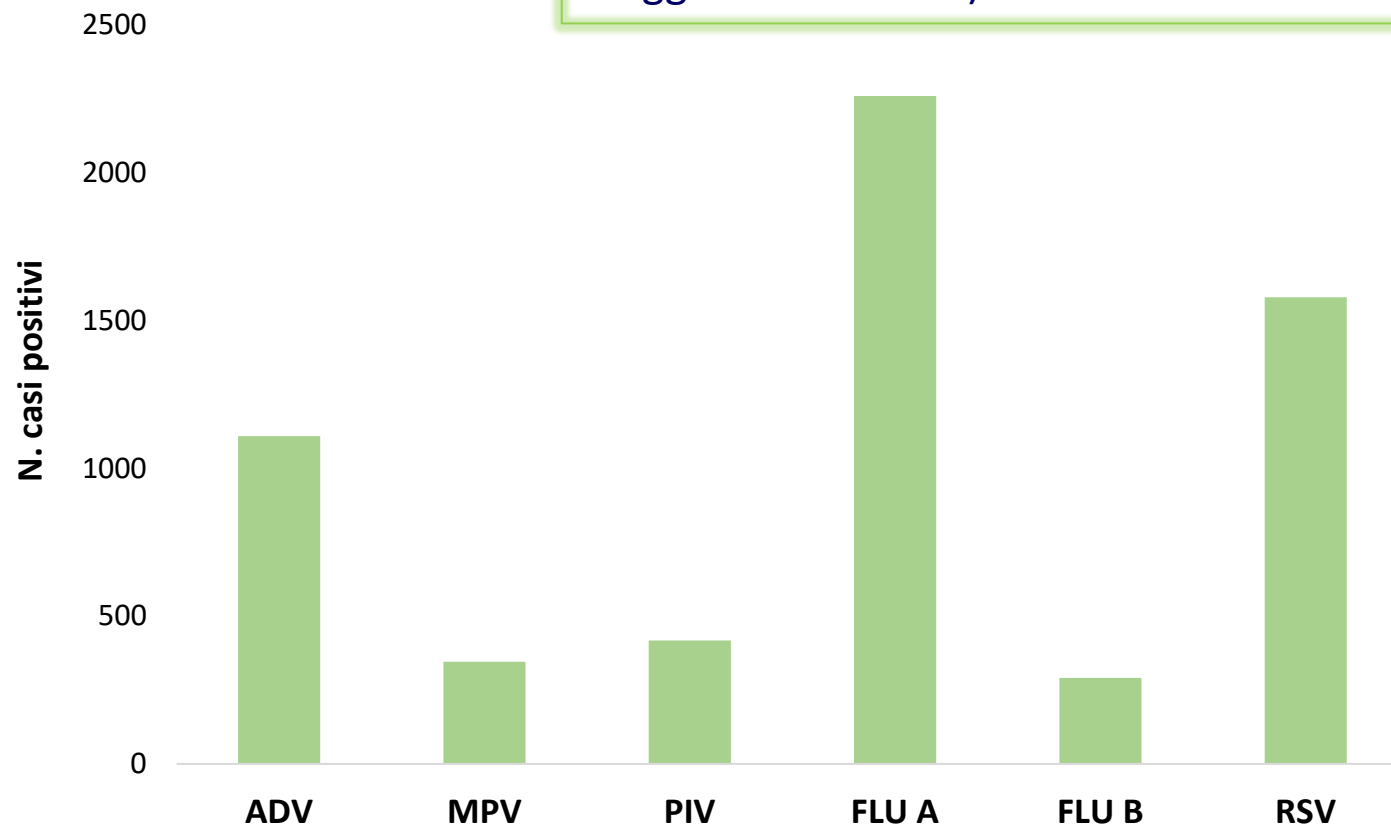
## Circolazione dei virus respiratori nel periodo 2018-2023

Totale richieste: 28.217

casi positivi: 6.003/28.217 (21.3%)



■ Positivi ■ Negativi

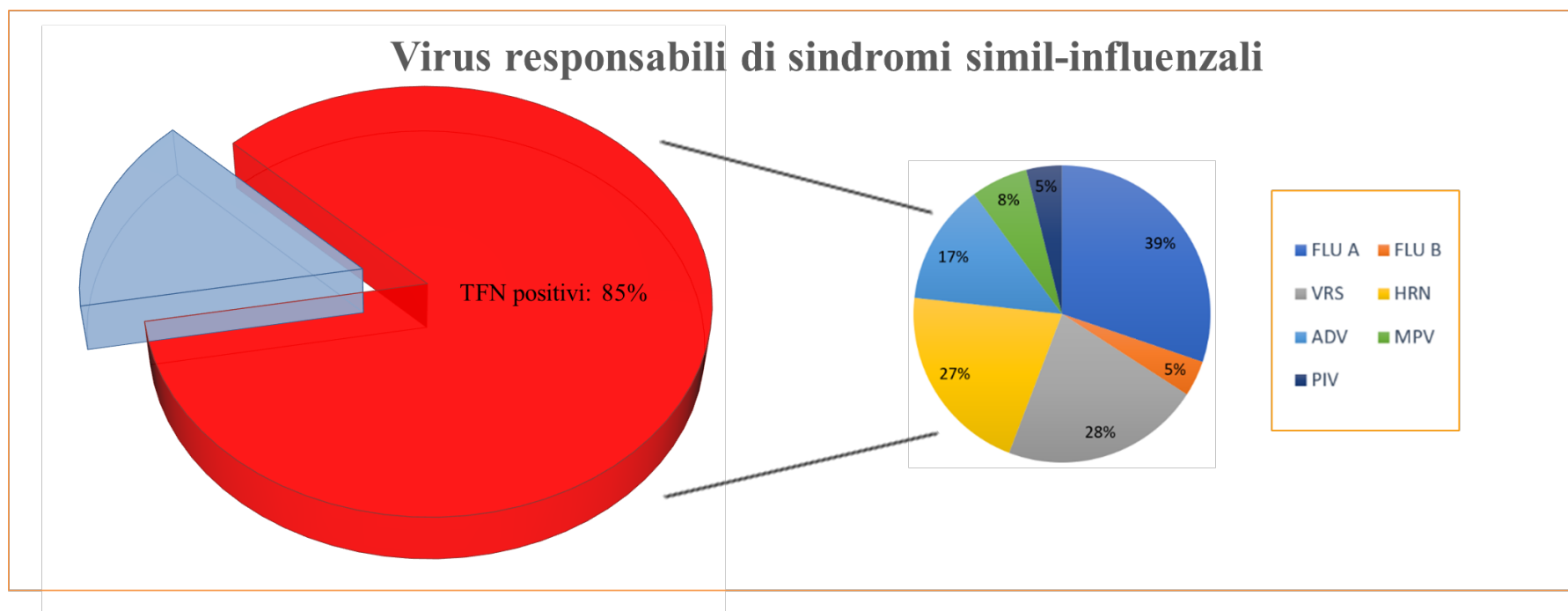


17.313 pazienti (età media 50 anni, range: 2 giorni-105 anni) dell'Area Metropolitana di Bologna

Il 65% degli esami era relativo a pazienti con acute infezioni respiratorie (ARIs) (pazienti con età minore di 5 anni o maggiore di 70 anni)

# SINDROMI SIMIL-INFLUENZALI NEI PAZIENTI PEDIATRICI STAGIONE INVERNALE 2022/2023

Tra il **12 ottobre 2022** e il **27 febbraio 2023** sono stati analizzati 1140 TNF con un risultato positivo per almeno uno dei virus responsabili di sindromi simil-influenzali (influenza-like-illness, ILI) in **973 campioni (85%)**.



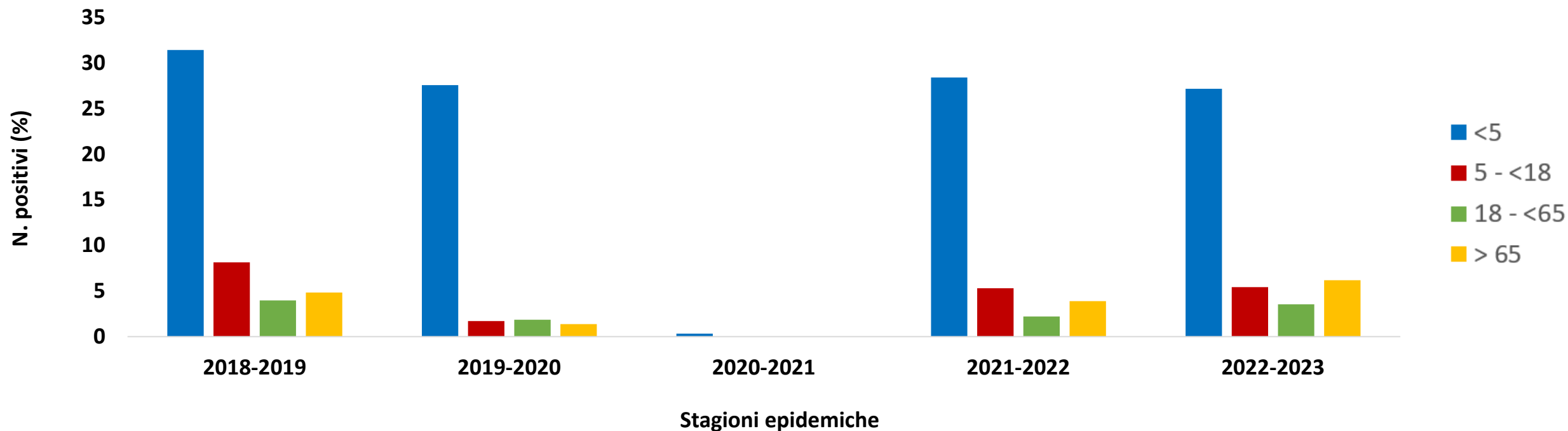
39% FLU-A  
28% hRSV  
27% hRV  
17% hADV  
8% hMPV  
5% FLU-B  
5% hPIV.  
21% casi di coinfezione.

Il 92% dei bambini positivi per hRSV e il 50% positivi per FLU-A hanno meno di due anni.



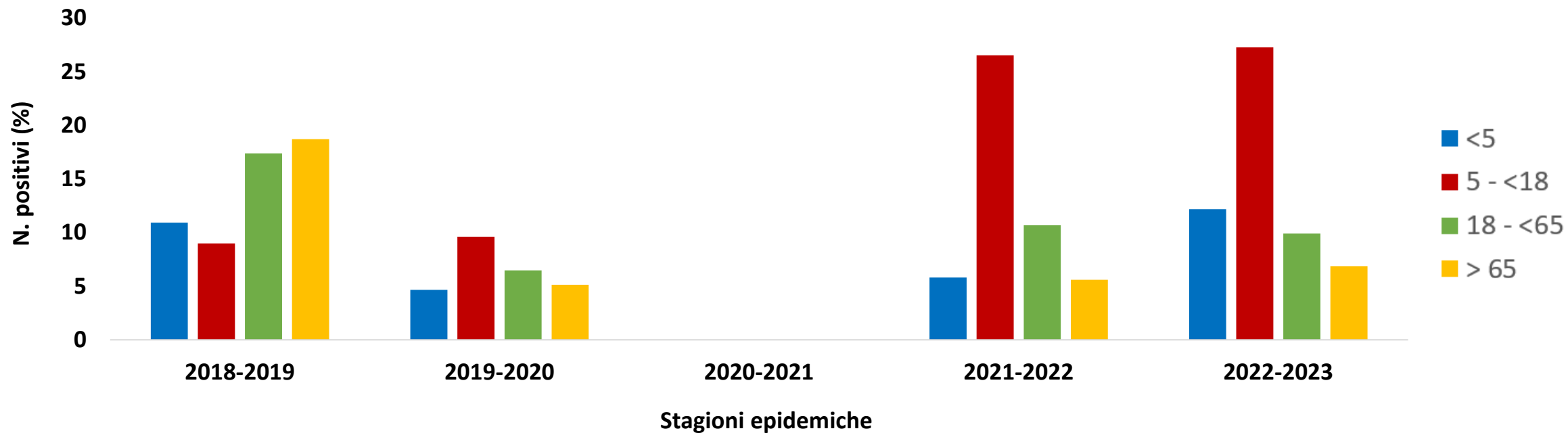
# Distribuzione dei casi di positività per **RSV** nelle diverse fasce d'età

*dato normalizzato*



## Distribuzione dei casi di positività per **FLU A** nelle diverse fasce d'età

*dato normalizzato*





POLICLINICO DI SANT'ORSOLA



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna

IRCCS Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Laboratorio di Virologia  
U.O. di Microbiologia  
Policlinico di S.Orsola-IRCCS  
Università di Bologna



POLICLINICO DI SANT'ORSOLA



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna

IRCCS Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

U.O. di Pediatria d'Urgenza  
Policlinico di S.Orsola-IRCCS  
Università di Bologna

Relazione tra carica virale, reazione immunitaria dell'ospite,  
microbiota e decorso clinico della bronchiolite acuta nei  
bambini con età inferiore a 12 mesi.

## Studio prospettico



Prof.ssa Maria Pia degli Esposti  
Unità di Immunologia

In collaborazione con



Unità di Ecologia Microbica della Salute,  
Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie,  
Università di Bologna



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

# Scopo dello studio

Studiare nei pazienti di età < 12 mesi con bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale (hRSV):

- ✓ la correlazione tra carica virale e decorso clinico dell'infezione;
- ✓ la correlazione tra risposta infiammatoria/immunitaria dell'ospite (dosaggio citochine IL-1, IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF e IL-4, IL-5, IL-13, neutrofili, NK, linfociti B e T, monociti) e decorso clinico dell'infezione.
- ✓ modificazioni del microbiota nasofaringeo.






## Obiettivi secondari:

- ✓ valutare l'influenza che possibili modificazioni del microbiota nasofaringeo potrebbero avere nello sviluppo di wheezing ricorrente e asma negli anni successivi all'infezione RSV;
- ✓ Comparare i risultati ottenuti nei bambini con bronchiolite acuta da RSV con quelli osservati in bambini della medesima età con bronchiolite acuta NON causata da RSV.



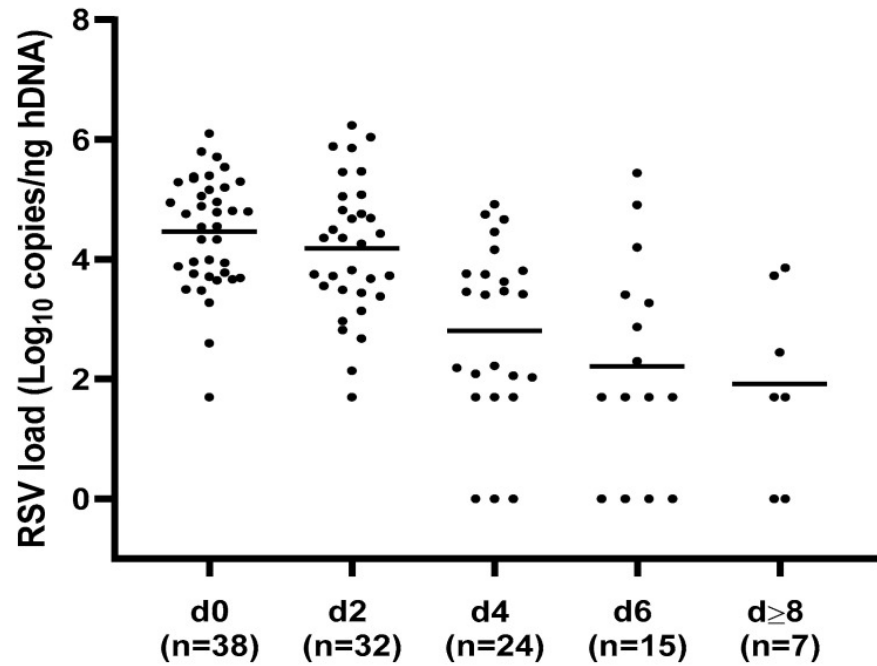
*Article*

# Respiratory Syncytial Virus-Load Kinetics and Clinical Course of Acute Bronchiolitis in Hospitalized Infants: Interim Results and Review of the Literature

Giulia Piccirilli <sup>1,†</sup>, Alessandro Rocca <sup>2,†</sup>, Eva Caterina Borgatti <sup>3</sup>, Liliana Gabrielli <sup>1,\*</sup>, Daniele Zama <sup>2,3</sup>,  
Luca Pierantoni <sup>2</sup>, Marta Leone <sup>3</sup>, Camilla Totaro <sup>4</sup>, Matteo Pavoni <sup>1</sup>, Tiziana Lazzarotto <sup>1,3,‡</sup>  
and Marcello Lanari <sup>2,3,‡</sup>

Sono stati risultati di uno studio prospettico monocentrico che ha arruolato piccoli pazienti con età inferiore ai 12 mesi, precedentemente sani **ricoverati per bronchiolite da RSV**, raccogliendo aspirati nasofaringei ogni 48 ore dal ricovero alla dimissione e valutando la **dinamica del carico di RSV** in relazione **all'outcome clinico di severità della bronchiolite**: necessità, tipo e durata dell'ossigenoterapia, durata del ricovero, punteggio clinico calcolato all'ammissione.

## Respiratory syncytial virus (RSV) load values distribution at different time points during hospitalization.



Un totale di 116 campioni respiratori sono stati raccolti dai 38 pazienti ospedalizzati con infezione da RSV e analizzati per la quantificazione della carica virale. È stata eseguita una valutazione preliminare della cinetica del carico di RSV indipendentemente dal decorso clinico della bronchiolite.

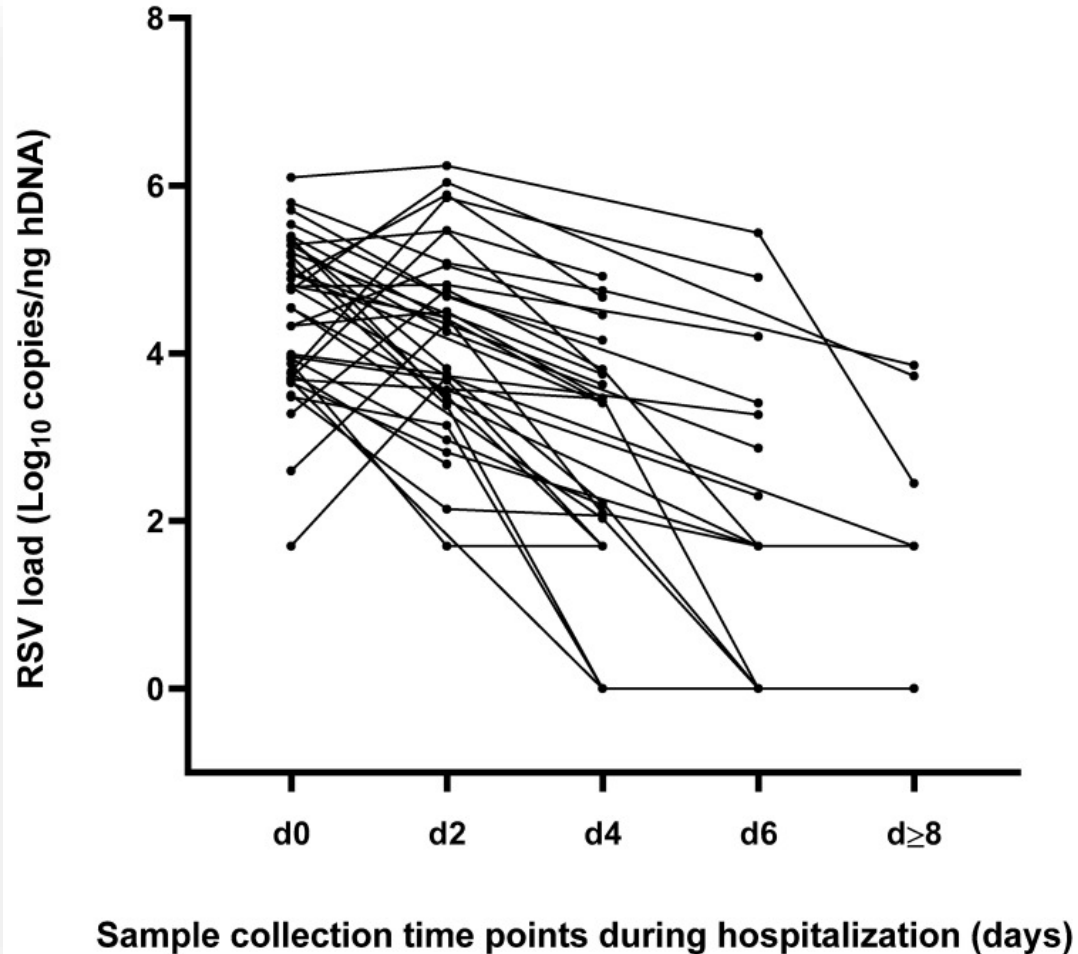
The highest RSV load mean values were detected within 48 hours of admission, with a significant decrease in the following time points;  $p < 0.0001$ .

h = human, d = day, d0 = admission, n = number of NPA samples analyzed for each time point.





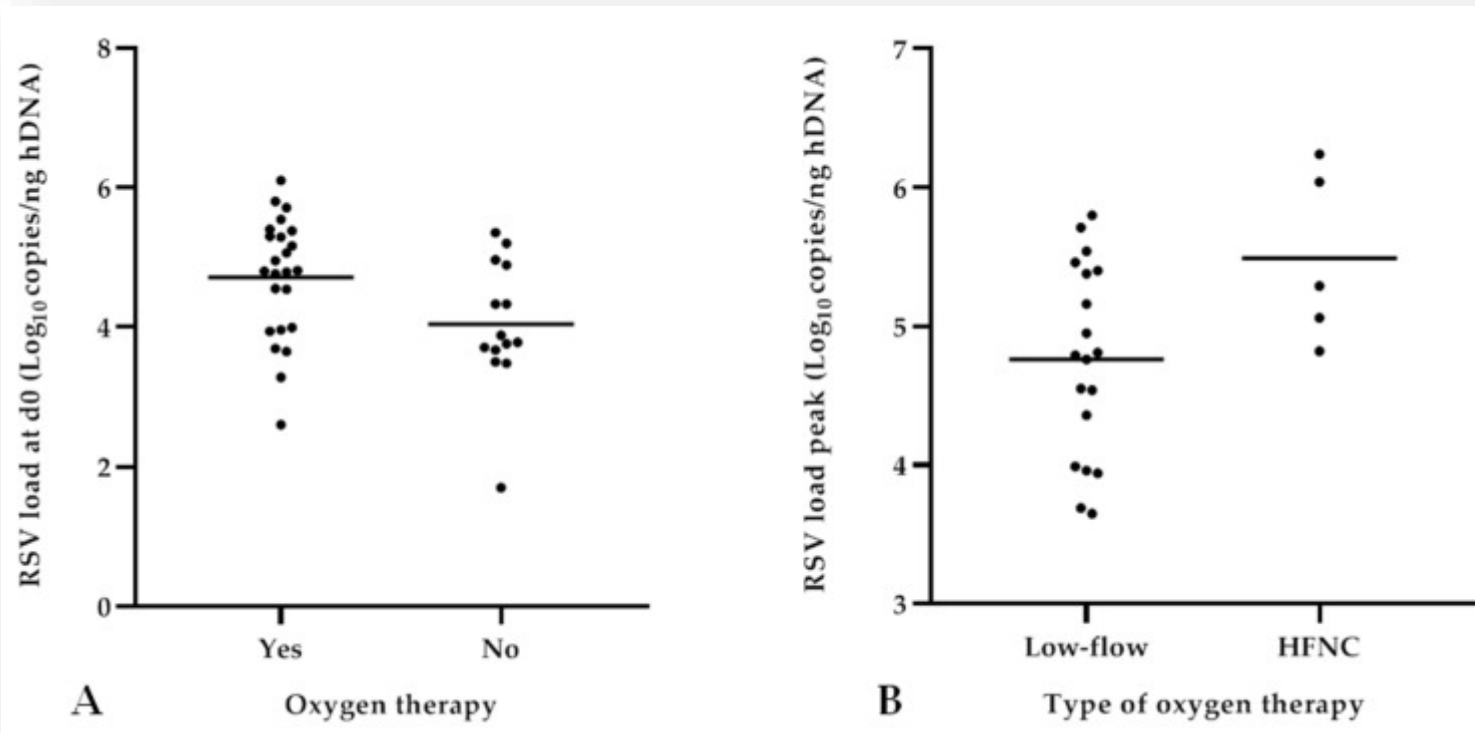
Kinetics of viral replication represented as individual RSV load at different time points during the hospitalization period.



Il picco del carico di RSV è stato documentato in 26 (68,4%) casi al momento del ricovero (d0), mentre nei restanti 12 (31,6%) pazienti è stato raggiunto dopo 48 ore dal ricovero (d2).

Al momento della dimissione è stato osservato in 14 (36,8%) pazienti, un decremento importante del virus. Sei casi/14 (42,9%) sono risultati completamente negativi oppure positivi (8 casi, 57,1%), ma con un carico virale al di sotto del LLoQ

## Analysis of RSV load in relation to need and type of oxygen therapy.



**A:** Analisi del carico di RSV in relazione alla necessità e al tipo di ossigenoterapia. Cariche virali più elevate rilevate all'ammissione (d0) nei pazienti che necessitano l'ossigenoterapia ( $p = 0,03$ )

**B:** Valori di picco di carico di RSV più elevati raggiunti entro 48 ore dall'ammissione rilevati nei pazienti trattati con HFNC ( $p = 0,04$ ).






*Low-flow:* I sistemi **a basso flusso** sono dispositivi specifici che non forniscono l'intero fabbisogno ventilatorio del paziente

*HFNC:* L'ossigenoterapia **ad alti flussi** tramite nasocannule (High Flow Nasal Cannula, HFNC) è un sistema di supporto respiratorio non-invasivo che permette di somministrare una miscela di gas (aria e ossigeno) umidificata e riscaldata mediante nasocannule.



Article

## Respiratory Syncytial Virus-Load Kinetics and Clinical Course of Acute Bronchiolitis in Hospitalized Infants: Interim Results and Review of the Literature

Giulia Piccirilli <sup>1,†</sup> , Alessandro Rocca <sup>2,†</sup>, Eva Caterina Borgatti <sup>3</sup>, Liliana Gabrielli <sup>1,\*</sup> , Daniele Zama <sup>2,3</sup> , Luca Pierantoni <sup>2</sup> , Marta Leone <sup>3</sup>, Camilla Totaro <sup>4</sup>, Matteo Pavoni <sup>1</sup>, Tiziana Lazzarotto <sup>1,3,†</sup> , and Marcello Lanari <sup>2,3,†</sup>

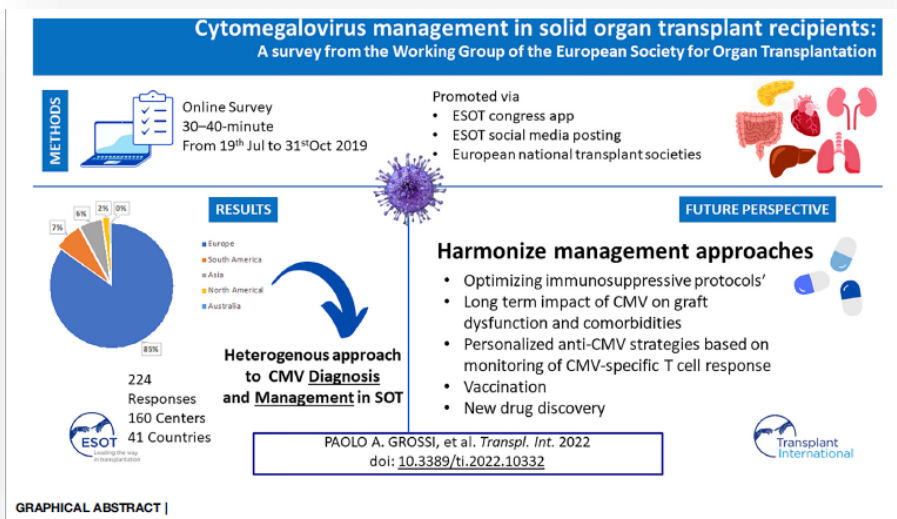


I nostri risultati hanno mostrato una **correlazione diretta** tra livelli più elevati di RSV-RNA nelle prime 48 ore dopo il ricovero e una **maggiore necessità di ossigenoterapia (tipo HFNC)** e una durata più lunga del supporto respiratorio.

Tuttavia, anche i fattori di rischio non virali come l'**età** del paziente, la fragilità del paziente e la **risposta infiammatoria/immunitaria** probabilmente contribuiscono alla gravità clinica della bronchiolite durante l'infezione da RSV.

# Diagnosis and monitoring of CMV infections in transplant recipients

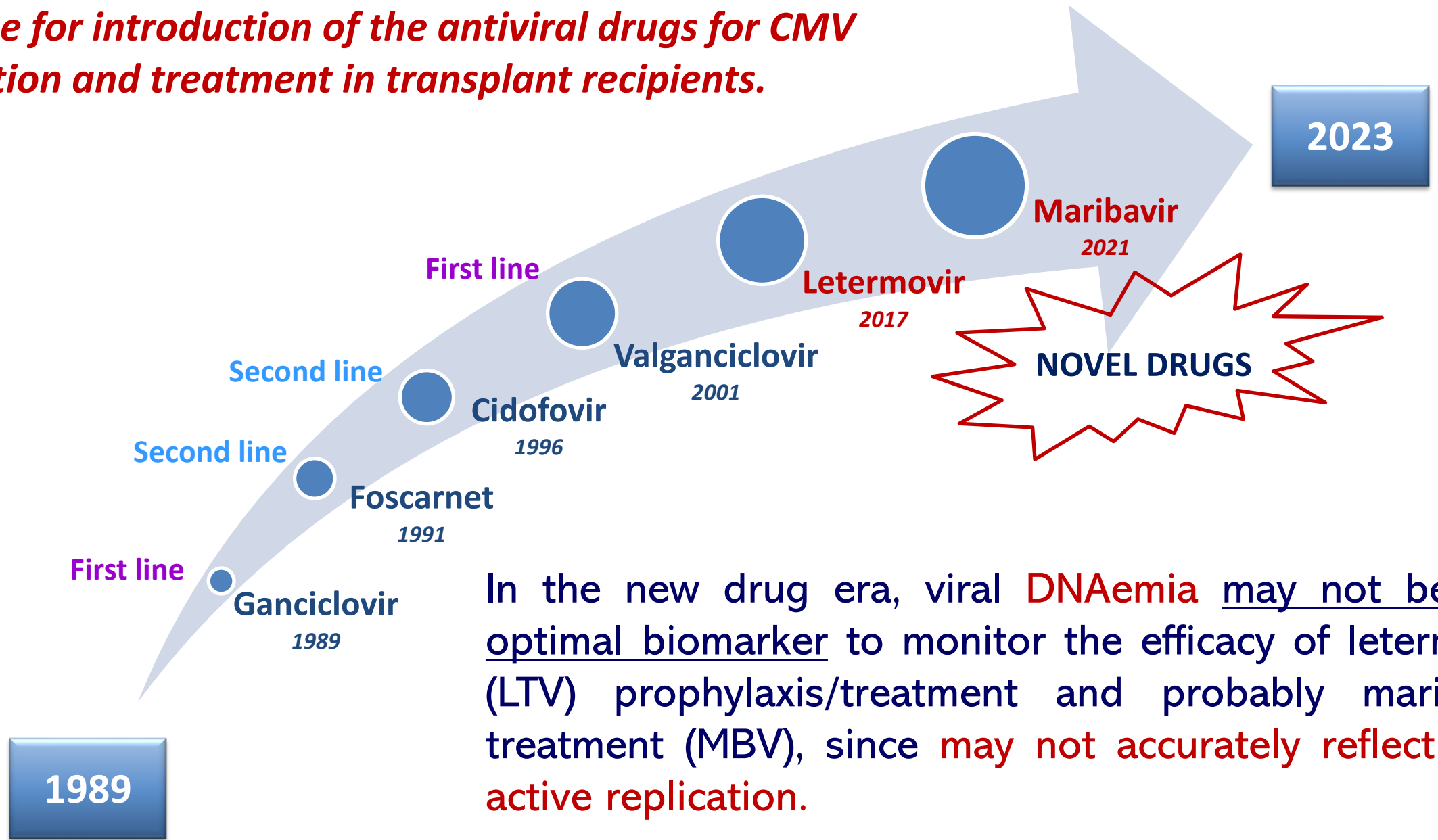
1. The quantification of viral DNA is a cornerstone in the management of infections in hematopoietic stem cell transplant and solid organ transplant recipients.
2. Most centers in the world use the viral DNAemia as virologic parameter for the diagnosis and monitoring of infections



The majority of respondents (217/224; 97%) indicated blood CMV-DNA PCR as the tool used to diagnose CMV infection: only 7 (3%) centers used antigenemia.



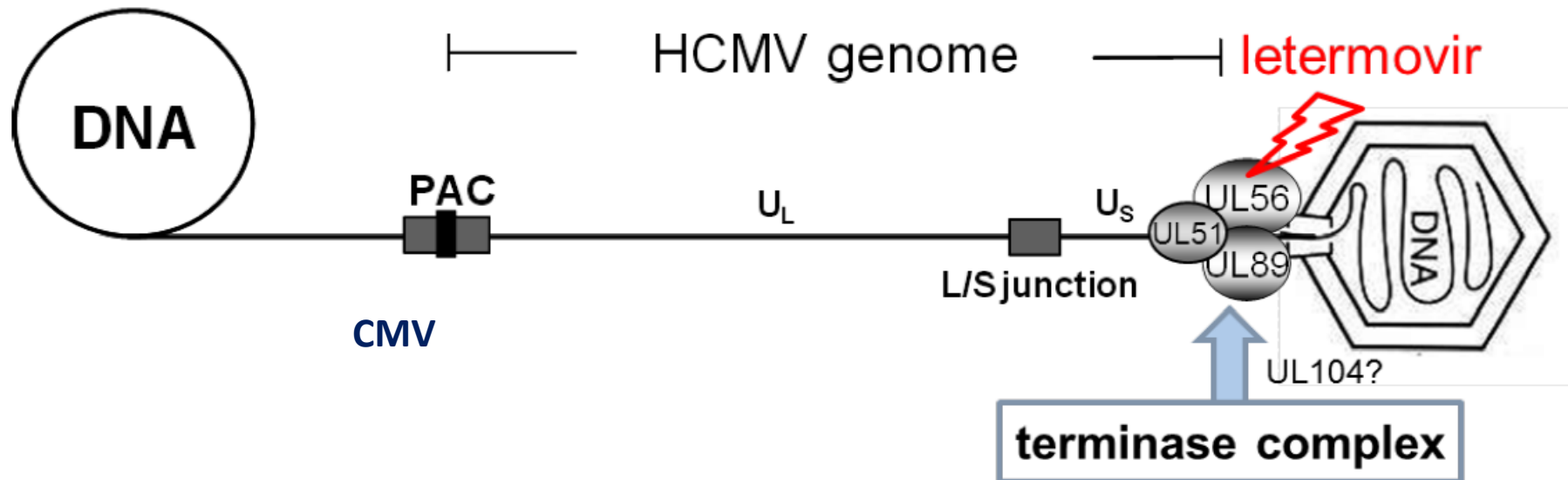
## *Timeline for introduction of the antiviral drugs for CMV prevention and treatment in transplant recipients.*



In the new drug era, viral **DNAemia** may not be the optimal biomarker to monitor the efficacy of letermovir (LTV) prophylaxis/treatment and probably maribavir treatment (MBV), since **may not accurately reflect viral active replication**.

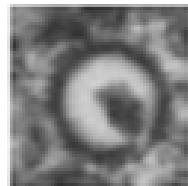
## Inhibitor of the CMV terminase complex (pUL56-pUL51-pUL89)

**Figure. 3 Mechanism of Action: Letermovir Interferes with CMV Genome Cleavage and Encapsidation of Monomeric CMV Progeny DNA**

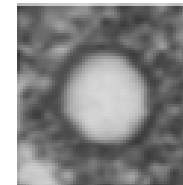
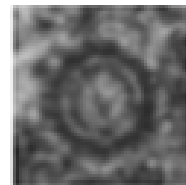


From: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/prevymis-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/prevymis-epar-public-assessment-report_en.pdf)

representative  
electron  
microscope



CMV capsid with  
viral genome



CMV capsids empty



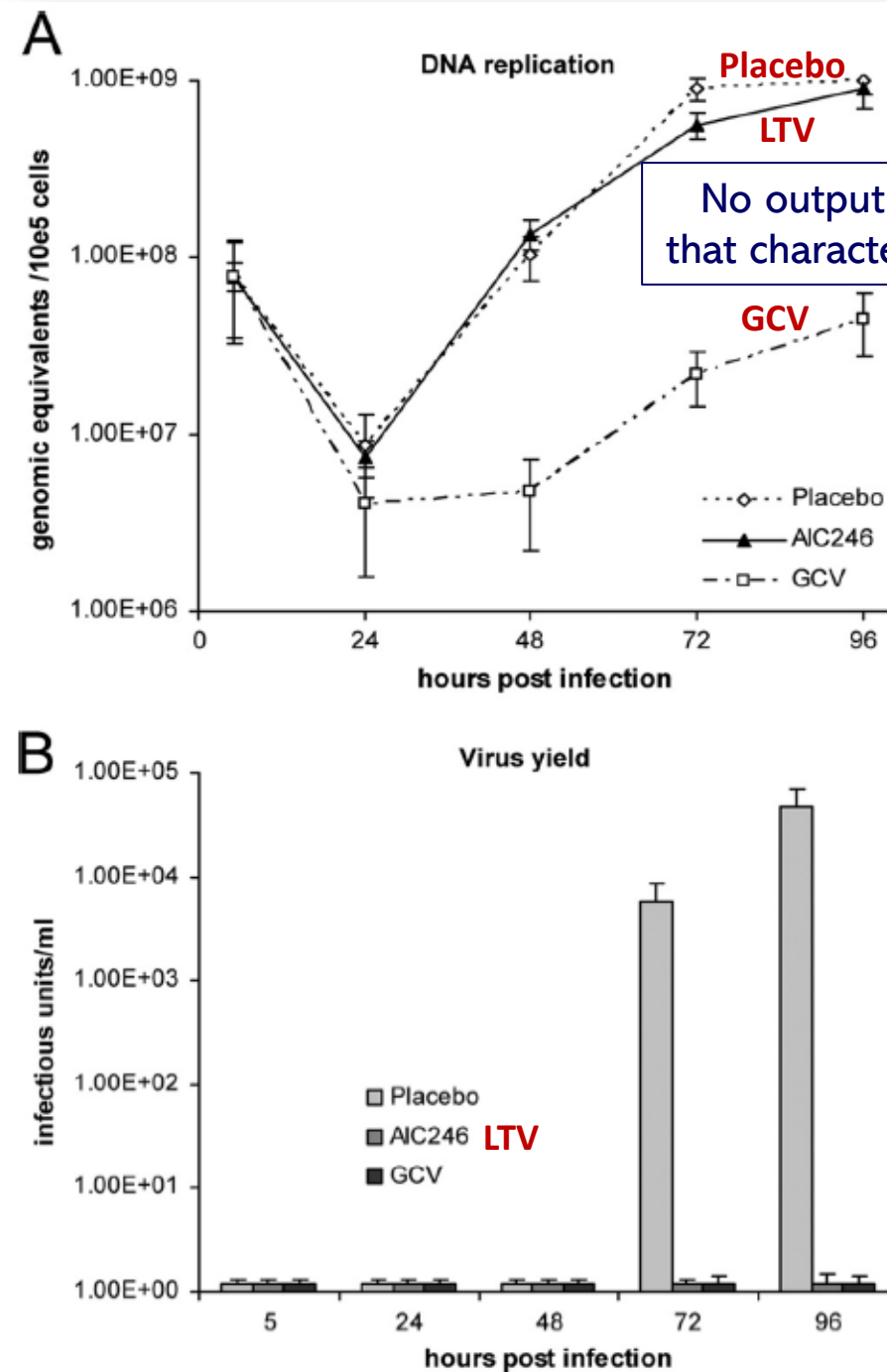
ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

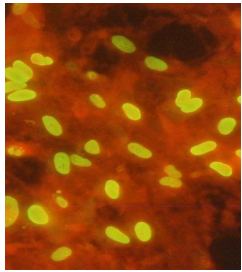


# The Novel Anticytomegalovirus Compound AIC246 (Letermovir) Inhibits Human Cytomegalovirus Replication through a Specific Antiviral Mechanism That Involves the Viral Terminase<sup>▽</sup>

Thomas Goldner,<sup>1</sup> Guy Hewlett,<sup>1†</sup> Nicole Ettischer,<sup>2</sup> Helga Ruebsamen-Schaeff,<sup>1</sup>  
 Holger Zimmermann,<sup>1</sup> and Peter Lischka<sup>1\*</sup>

FIG. 1. Synthesis of HCMV DNA in the presence of AIC246 or ganciclovir. (A) HCMV AD169-infected cells were treated with placebo, AIC246, or ganciclovir (GCV). Total intracellular DNA was harvested during a period of 96 h postinfection as indicated, and viral progeny DNA was measured by quantitative real-time PCR. All experiments were performed in triplicate, and standard deviations are depicted by error bars. (B) Production of progeny virus at the indicated time points monitored via virus yield measurements.

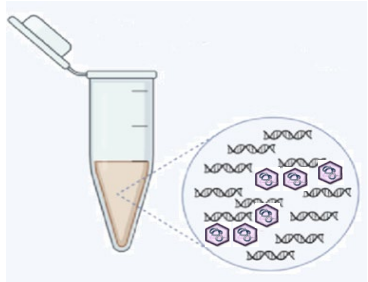




Indicating the presence in a shell vial monolayer of CMV p72-positive fibroblast nuclei following cocultivation with peripheral blood leukocytes carrying infectious virus and immunostaining by fluorescein-conjugated p72-specific monoclonal antibody.

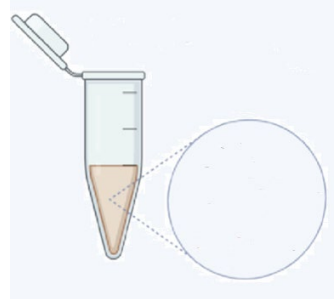
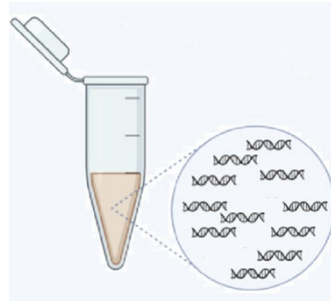
## CMV VIREMIA-shell vial assay

Plasma sample

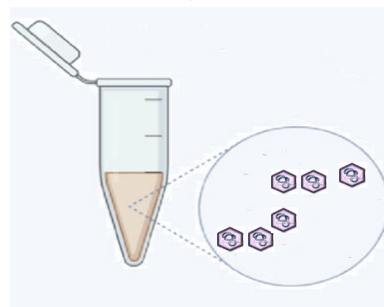


Adding DNase  
before DNA  
extraction

Plasma sample



CMV-DNAemia negative  
**Absence of infectious particles**



CMV-DNAemia positive  
**Presence of infectious particles**

**DNase test**  
**- enzymatic digestion**



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

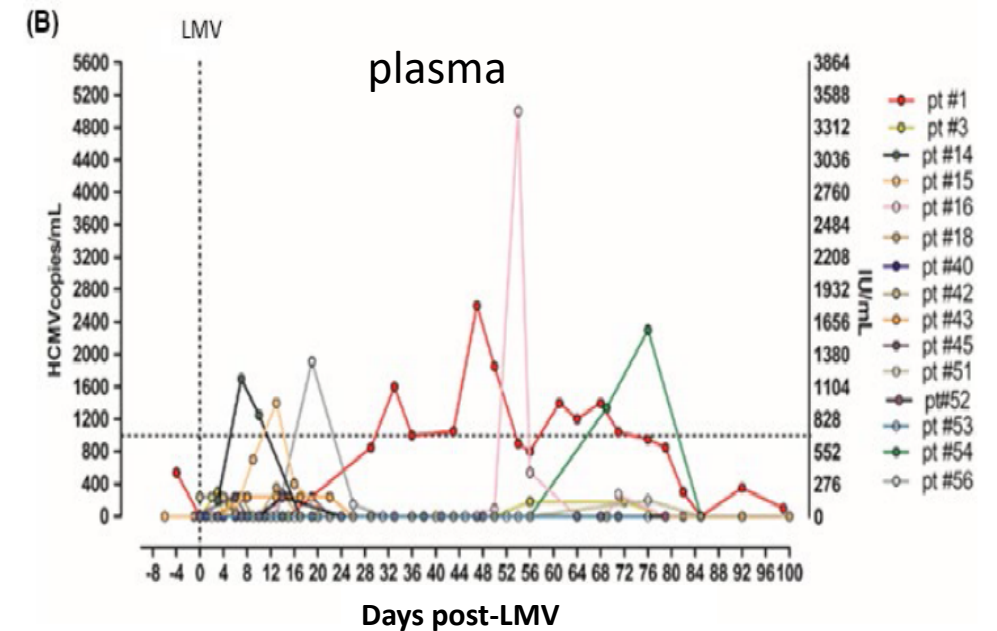
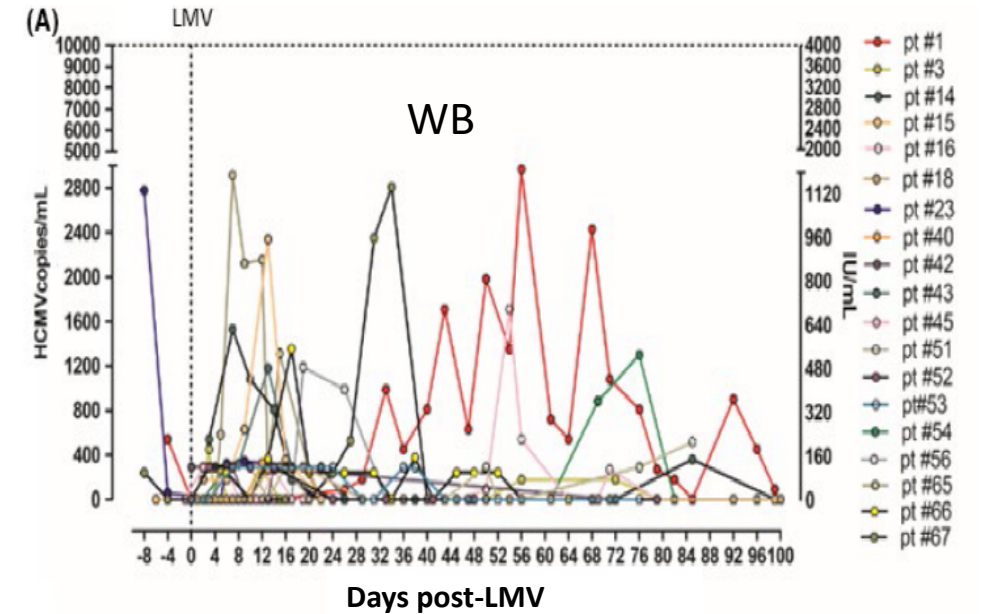
## Positive HCMV DNAemia in stem cell recipients undergoing letermovir prophylaxis is expression of abortive infection

Irene Cassaniti<sup>1</sup> | Anna A. Colombo<sup>2</sup> | Paolo Bernasconi<sup>2</sup> | Michele Malagola<sup>3</sup>  
 Domenico Russo<sup>3</sup> | Anna P. Iori<sup>4</sup> | Corrado Girmenia<sup>4</sup> | Raffaella Greco<sup>5</sup> |  
 Jacopo Peccatori<sup>5</sup> | Fabio Ciceri<sup>5</sup> | Francesca Bonifazi<sup>6</sup> | Elena Percivalle<sup>1</sup> |  
 Giulia Campanini<sup>1</sup> | Giulia Piccirilli<sup>7</sup> | Tiziana Lazzarotto<sup>7</sup> | Fausto Baldanti<sup>1,8</sup>

- 75 HSCT recipients in LMV prophylaxis
- 26/75 WB positive CMV-DNAemia
- 21/75 plasma positive CMV-DNAemia



HCMV plasma DNAemia after digestion with **DNase I** was undetectable in all patients, suggesting the absence of replicative HCMV DNA. Similarly, in none of the patients HCMV could be isolated in **shell vial cultures**, further corroborating the finding of abortive HCMV replication during LMV prophylaxis. For this reason, no patients received GCV-PET.

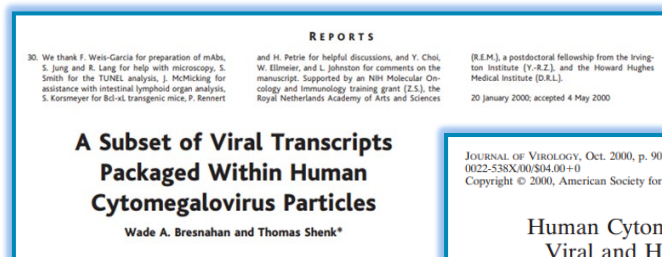




This new target is a virion-associated mRNA molecule:

- ✓ it is a spliced late CMV mRNA UL21.5
- ✓ it is encapsidated in the new virions during viral replication

The test is performed in a **diagnostic medical device** for the detection and quantification of the CMV virion mRNA in human specimens of plasma samples (**CMV-RNAemia assay**).



JOURNAL OF VIROLOGY, Oct. 2000, p. 9078–9082  
0022-538X/00/\$04.00+0  
Copyright © 2000, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

### Human Cytomegalovirus Virions Differentially Incorporate Viral and Host Cell RNA during the Assembly Process

ASTRID E. GREIJER,<sup>1,2</sup> CHANTAL A. J. DEKKERS,<sup>1</sup> AND JAAP M. MIDDELDORP<sup>1,2\*</sup>  
*Organon Teknika B.V., 5281 RM Boxtel,<sup>1</sup> and Department of Pathology, Free University Hospital, 1081 HV Amsterdam,<sup>2</sup> The Netherlands*

Received 2 February 2000/Accepted 9 July 2000

JOURNAL OF VIROLOGY, Oct. 2004, p. 10390–10398  
0022-538X/04/\$08.00+0 DOI: 10.1128/JVI.78.19.10390-10398.2004  
Copyright © 2004, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 78, No. 19

### RNAs Are Packaged into Human Cytomegalovirus Virions in Proportion to Their Intracellular Concentration

Scott S. Terhune, Jörg Schröder, and Thomas Shenk\*

*Department of Molecular Biology, Princeton University, Princeton, New Jersey*

Vol. 74, No. 19

© 2000 Nature America Inc. • <http://medicine.nature.com>

**NEWS & VIEWS**

### Human cytomegalovirus – no longer just a DNA virus

Human cytomegalovirus (HCMV) is classified as a DNA herpesvirus. A recent study showed that the HCMV virion contains not only DNA, but also four species of mRNA, indicating that this virus is more complex than previously believed.





## NEW INSIGHT IN PREVENTION AND MANAGEMENT OF CMV INFECTIONS

The aim of our project was to evaluate the clinical utility of CMV-RNAemia assay in the detection of active infection and guiding antiviral therapy (pre-emptive and/or prophylaxis strategies).



The assay is validated in association with the ELITE InGenius® instrument.

*The test consists of a Real Time PCR on-demand.*

The assay consists of a reverse transcription and a Real-Time PCR specific for a region of the CMV UL21.5 mRNA and for a region of the genomic RNA of MS2 phage (exogenous Internal Control).



# Study population

	LTV- prophylaxis	LTV-off label treatment	Pre-emptive therapy	Total
<b>CMV-DNAemia positive episodes*</b>	<b>25</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>46</b>
Transplant recipients	23	7	14	44
HSC	23	4	6	33
Liver	0	1	3	4
Heart	0	2	2	4
Kidney	0	0	3	3
D/R serostatus CMV	23	7	14	44
D+/R+	13	0	5	18
D-/R+	9	2	2	13
D?/R+	1	3	3	7
D+/R-	0	2	2	4
D?/R-	0	0	2	2

\*CMV-DNAemia positive episodes:

at least two sequential positive HCMV DNAemia results in whole blood more than 300 copies/ml (LLoQ)



## Results - LTV-off label treatment group

**CMV-DNAemia positive  
n = 7 episodes**

- 3 cases with GCV<sup>R</sup>
- 4 HSCT recipient (2 paediatric with severe neutropenia and 2 adults with positive CMV-DNAemia when start LTV)

14.3%

85.7%

CMV-RNAemia  
NEGATIVE  
n = 1

CMV-RNAemia  
POSITIVE  
n = 6\*

\* In all 6 episodes were obtained positive results for CMV DNAemia post DNase treatment & shell vial method

CS-CMVi = clinically significant CMV infection

CS-CMVi  
n = 0

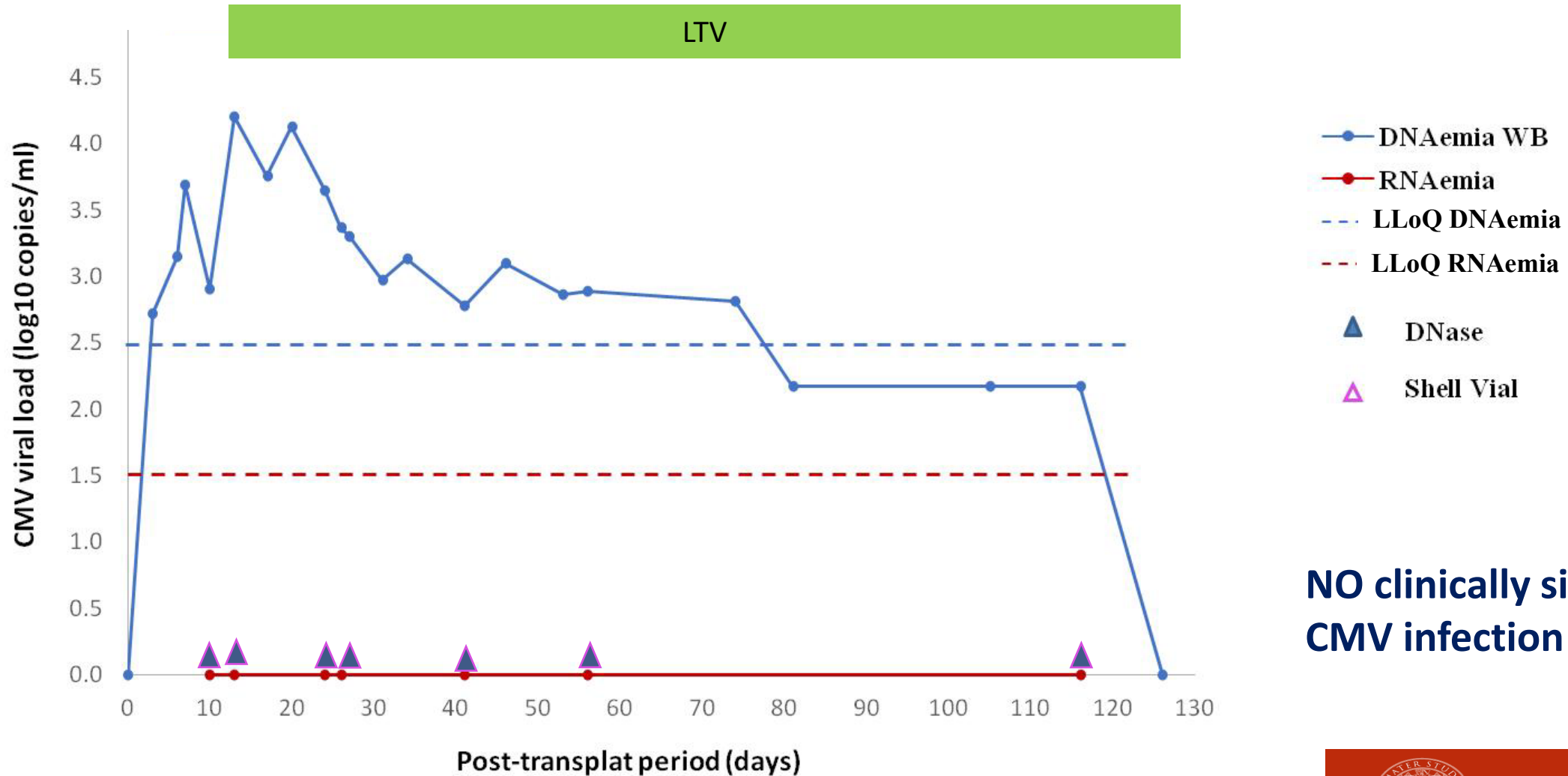
CS-CMVi  
n = 4

↓ n = 3 LTV<sup>R</sup>, mutations: C325F, C325Y and C235R on UL56 gene

All stop LTV and start: 2 MBV and 2 FOS

## Patient: LR

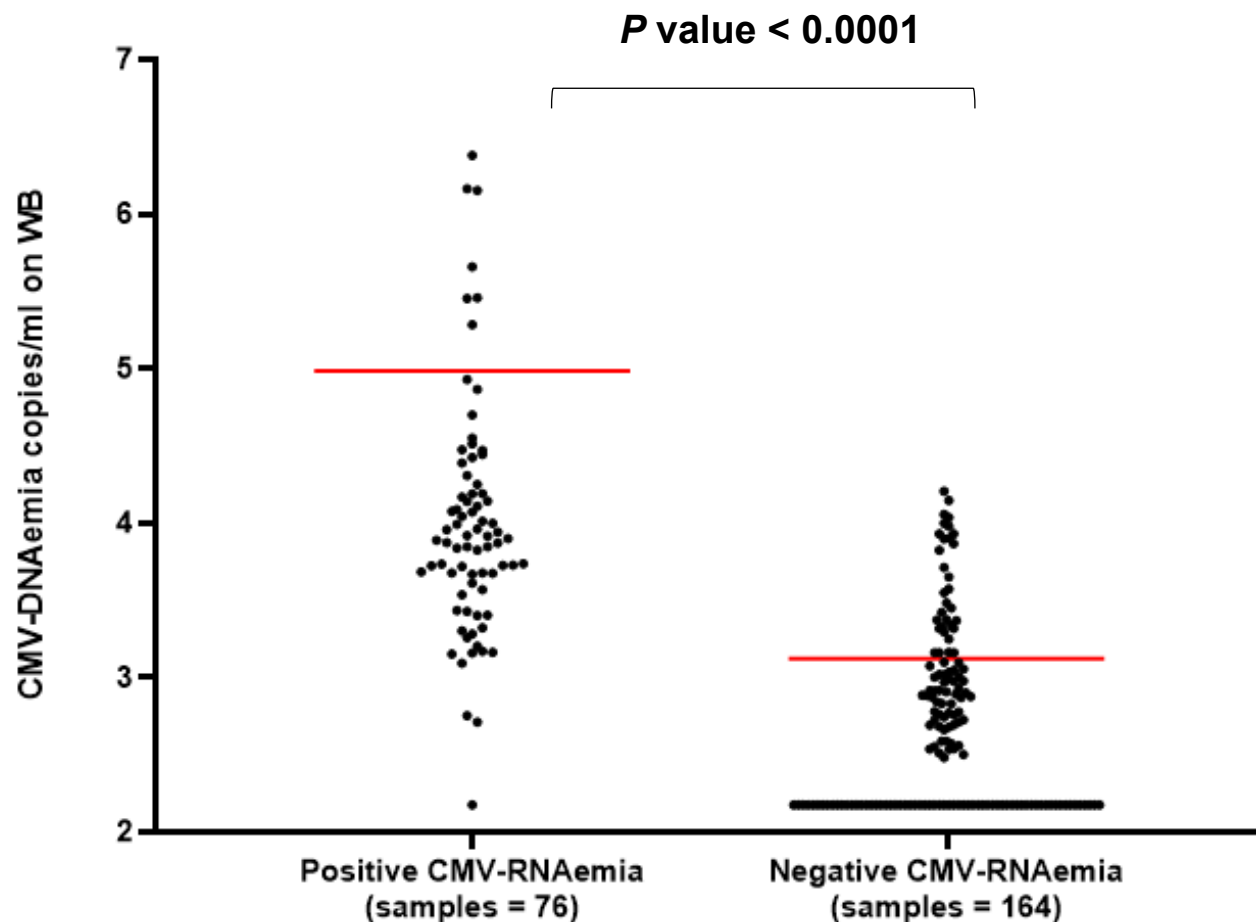
Age: 5 years, HSCT recipient **receiving LTV off-label**



**NO clinically significant  
CMV infection**

## CMV-RNAemia results

n = 240 samples from recipients receiving LTV



LLoQ = Low Level of Quantification

These results support the concept that detectable **low-level DNAemia in letermovir recipients** may reflect abortive infection rather than replicating virus.

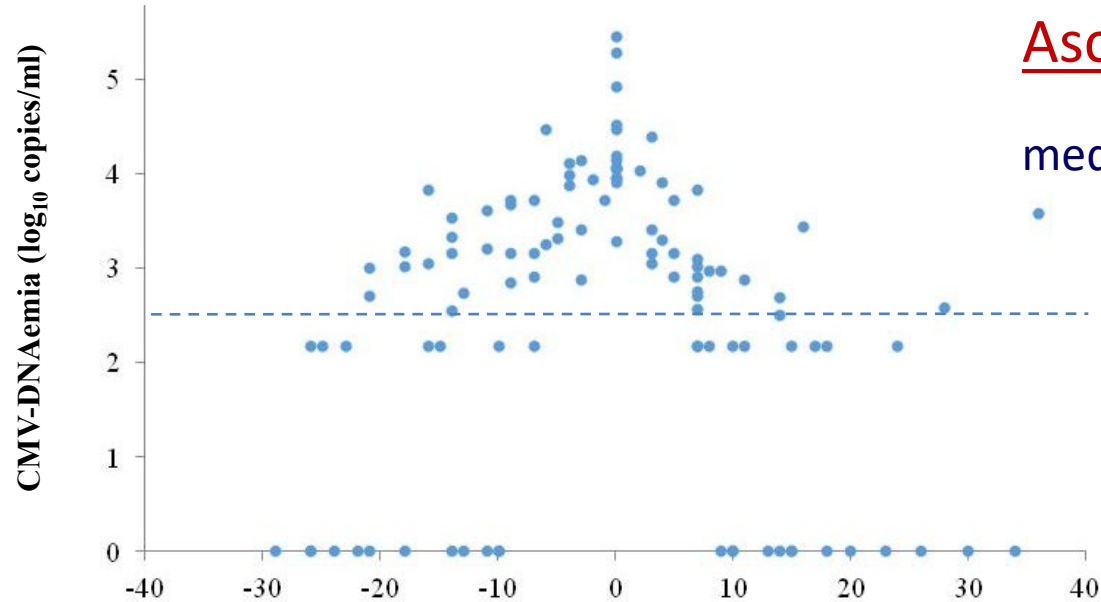
A low-level DNAemia while receiving letermovir prophylaxis is common in transplant patients and do not require CMV-directed therapy.

2023 Author's unpublished data



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

# Complete episodes of active CMV infections (ascending and descending phases)



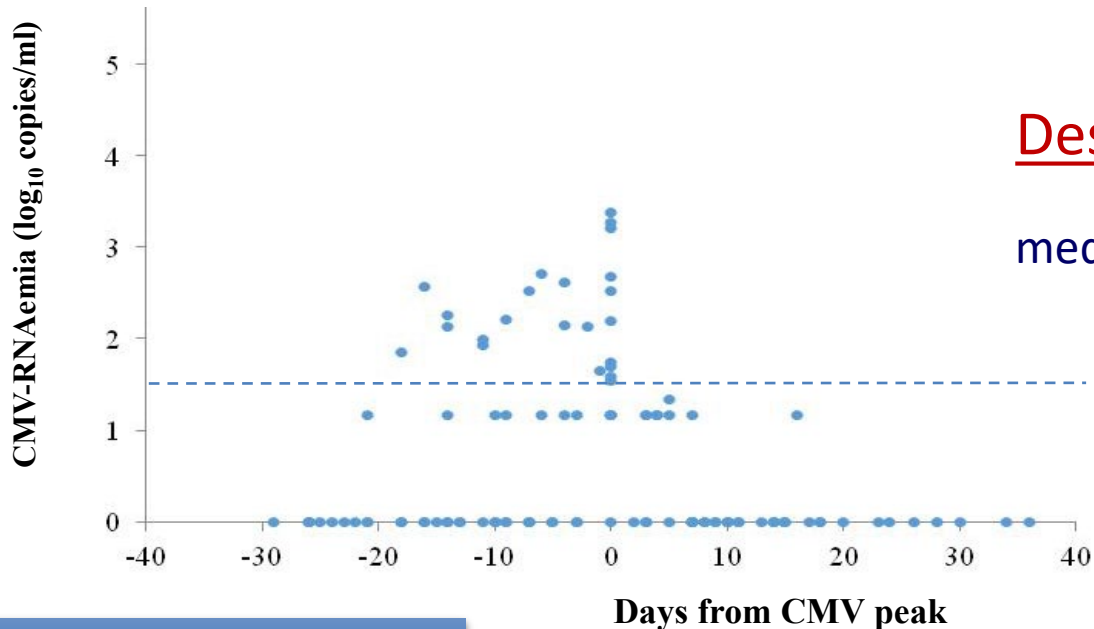
## Ascending phase of infective episodes

median time positive results before peak

CMV-DNAemia = 15 days (range 7 - 27)

CMV-RNAemia = 6 days (range 4 - 22)

CMV-DNAemia and CMV-RNAemia, describe the entire episode of viral replication.



## Descending phase of infective episodes

median time positive results after peak

CMV-DNAemia = 14 days (range 7 - 37)

CMV-RNAemia = 0 days (range 0 - 18)

Negative RNAemia results were obtained before DNAemia results.

# Conclusions

1. CMV-RNAemia test allow to identify all episodes of **active viral replication**, especially the clinically significant CMV infections in patients receiving LTV prophylaxis/therapy;
2. the assay is **less labour-intensive** and more **standardized** than virus isolation procedure and/or test of DNase treatment
3. during active CMV replication, **both** CMV-DNAemia as well as CMV-RNAemia, allow to describe the **entire episode of viral replication** (ascending and descending phases).

Although peaks are reached at the same time in the descending phase, negative results were **obtained earlier with RNAemia than DNAemia**, proving more rapidly an efficient viral clearance.



In the future, could RNAemia results guide the antiviral treatment duration?



# Adenovirus

Incidenza dell'infezione:

- 3-47% HSCT allogenico
- < 10% cuore e trapianto di intestino
- 22% trapianto di polmone

AdV causa infezioni delle vie respiratorie superiori/inferiori, malattie gastrointestinali, epatite, cistite emorragica, malattia disseminata e la meningo-encefalite.  
Quasi sempre malattia autolimitante.

Ogni volta che si prende in considerazione la malattia da adenovirus, i campioni di sangue e respiratori devono essere valutati per la misurazione quantitativa del carico virale.

Tra i riceventi di HSCT in età pediatrica, l'**adenoviremia**, soprattutto se presente nel tempo, con cariche virali elevate o in presenza di linfopenia e/o terapia immunosoppressiva continuata, può essere un **fattore predittivo di progressione della malattia**.





**20/03/2019** Pediatria: pz. bambino 9 anni con GvHD cronica polmonare, orale e oculare  
(Ricovero)

-----  
**Segni clinici:** tosse, febbre (TC max 37.9 °C), vomito, diarrea

**Analisi virologiche:** infezione da Adenovirus su sangue, feci e aspirato faringo-nasale (AFN)

**Terapia antivirale:** Cidofovir per via endovenosa (2 somministrazioni: 29/03 e 04/04)

	SANGUE (copie/ml)	AFN (copie/ml)	FECI (Ag)
21/03/2019	62.526	/	Positivo
25/03/2019	46.207	62.991	Positivo
28/03/2019	52.010	2.243	Positivo
01/04/2019	513	Positivo < 250	Negativo
05/04/2019	Negativo	Negativo	Negativo

**08/04/2019**  
(Dimissione)

-----  
**Decorso:** progressivo miglioramento clinico della diarrea e riduzione della carica virale su sangue, AFN e feci fino a negativizzazione.

Pz.2 BM

**Data TX-CSE: 09/2022**

**Età: 3 anni**

**Malattia di base: leucemia linfoblastica acuta (LLA) recidivata**

**12/09/2022** Oncoematologia Pediatria: pz. bambino 3 anni con sintomi gastrointestinali  
(Ricovero)

---

**Segni clinici:** scariche diarroiche

**Analisi virologiche:** infezione da Adenovirus su sangue, feci e saliva e infezione da Citomegalovirus (positivi sangue e BAL).

**Terapia antivirale:** Cidofovir (3 dosi settimanali, dal 21/09 al 15/10)

	<b>SANGUE (copie/ml)</b>	<b>AFN (copie/ml)</b>	<b>FECI (Ag)</b>
<b>20/09/2022</b>	37.898	986	Positivo
<b>26/09/2022</b>	11.284	/	/
<b>03/10/2022</b>	Negativo	/	/
<b>07/10/2022</b>	/	Negativo	/
<b>10/10/2022</b>	Negativo	/	Negativo

**15/10/2022**  
(Dimissione)



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

**01/04/2022** Oncoematologia Pediatria: pz. bambino 5 anni con aGvHD epatica ed intestinale  
(Ricovero)

---

**gg46 post-tx**

•**aGvHD epatica:** mancata risposta a terapia immunosoppressiva e progressivo incremento degli indici di colestasi (incluso bilirubinemia totale) e indici di citolisi epatica

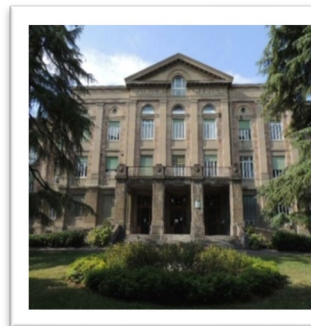
**gg77 post-tx**

•**analisi virologiche:** positività su sangue per AdV DNA (159.473 copie/ml)

**gg96 post-tx**

•**biopsia epatica:** aspetti focali sinciziali degli epatociti compatibili con infezione virale  
•**ricerca DNA virale su campione bioptico:** positiva per AdV DNA (elevato carico virale)  
Terapia con cidofovir 4 somministrazioni

**gg+116** inizio della progressiva riduzione della bilirubinemia



University of Bologna – old location

St. Orsola Polyclinic

# Grazie per la vostra attenzione!

Unità Operativa Complessa di Microbiologia - SS di Virologia

Giulia Piccirilli, Vincenzo Motta, Andrea Liberatore, Eva Caterina Borgatti, Alessia Cantiani, Martina Franceschiello, Federica Lanna, Marta Leone, Liliana Gabrielli

Centri di Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche-pediatrico

Arcangelo Prete, Tamara Belotti e Francesca Gottardi.

Centri di Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche-adulto

Centri di Trapianto di Cuore, Fegato, Rene e Polmone

Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA