

# VIRUSURI RESPIRATORII NOI ÎN INFECȚIILE DE TRACT RESPIRATOR INFERIOR LA COPIL: PROFILURI CLINICE ȘI EPIDEMIOLOGICE

Asist. Univ. Dr. Alexandru-Ioan Ulmeanu, Șef Lucr. Dr. Carmen Zăpucioiu,  
Prof. Dr. Coriolan-Emil Ulmeanu

*Catedra Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București*

## REZUMAT

Infecțiile virale de tract respirator reprezintă una din cauzele principale de morbiditate și mortalitate în patologia pediatrică. Autorii aduc informații de ultima oră privind structura, mecanismele patogenetice, caracteristicile clinice, epidemiologice și răspunsul la tratament a unor virusuri descoperite recent care afectează tractul respirator la copil: bocavirusul, metapneumovirusul, coronavirusurile și rinovirusul C.

**Cuvinte cheie:** bocavirus, metapneumovirus, coronavirus, rinovirus C, pneumonie, bronșiolită

## INTRODUCERE

Infecțiile virale de tract respirator inferior prezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în patologia pediatrică. În lume se înregistrează în fiecare an, în populația pediatrică, aproximativ 100 de milioane de cazuri de pneumonie virală, ele reprezentând 60% din infecțiile de tract respirator inferior (ITRI) ale copilului. Virusurile cel mai frecvent implicate în ITRI sunt virusul sincițial respirator (VSR), rinovirusul, metapneumovirusul (hMPV), bocavirusul (HBoV) și virusul parainfluenzae, acestea pot fi diagnosticate izolat sau în cadrul coinfecțiilor virale. 30% dintre copii cu pneumonie virală au semne de suprainfecție bacteriană în momentul diagnosticului (1). Pe lângă virusurile foarte cunoscute implicate în ITRI ale copilului, în literatură au apărut informații importante și de mare actualitate despre caracteristicile clinice și epidemiologice ale virusurilor mai noi descoperite ce afectează tractul respirator al copilului: bocavirusul, metapneumovirusul, coronavirusurile și rinovirusul C.

## BOCAVIRUSUL

Bocavirusul (HBoV) este un virus descris recent, descoperit în anul 2005 în aspiratele nazofaringiene ale copiilor din Suedia. Prevalența sa este de aproximativ 10% global și este implicat frecvent în infecții de căi respiratorii superioare și inferioare la copil, ce pot îmbrăca forme severe mai ales la copii prematuri. El este unul din cele mai frecvent detectate virusuri respiratorii sub vârsta de 5 ani, cu un maxim de frecvență între 6 și 24 luni. Prevalența sa în populația adultă este foarte redusă. (2,3)

### Structura virală

Bocavirusul face parte din familia Parvoviridae, sub familia Parvovirinae, genul Bocavirus. Este un virus mic icosaedric, fără anvelopa, cu genom ADN, linear, monocatenar. Capsida este alcătuită din două proteine virale VP1 și VP2 și este foarte asemănătoare parvovirusului B19 (4). Există descrise în acest moment patru specii de bocavirus: HBoV1, HBoV2, HboV3, HboV4. Primul subtip este implicat în infecțiile de tract respirator, însă poate fi

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Alexandru-Ioan Ulmeanu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, Bd. Iancu de Hunedoara nr. 30-32, sector 1, București  
E-mail: alex.ulmeanu@gmail.com

izolat și din materiile fecale, în timp ce ultimele trei au fost izolate mai ales din scaun.

### Mod de transmitere

Bocavirusul este un virus ubicuitar al cărui mod de transmitere este asemănător parvovirusurilor, prin inhalarea picăturilor mici din aer sau prin contact cu secreții infectate. Majoritatea studiilor arată că infecția cu BoV are loc pe tot timpul anului, cu vârfuri de incidență iarna și primăvara. (5,6). Majoritatea copiilor sunt infectați până la 6 ani, anticorpii formați sunt orientați împotriva capsidului, iar datorită lipsei de variație a învelișului viral, aceștia probabil asigură protecție pentru toată viața. Adulții au cel mai frecvent anticorpi prezenți, aceasta demonstrând că infecția este mai frecventă în copilărie (7,8).

### Patogenie

Infecția cu bocavirus duce la distrugerea epitelului aparatului respirator prin afectarea joncțiunilor celulare strânse, cu pierderea cililor și hipertrofia celulelor epiteliale (9). În timpul infecției acute ADN-HboV și IgM anti HboV pot fi detectate în ser, fapt care sugerează prezența infecției sistemice. Infecția virală induce un răspuns imun de tip viral ce implică secreția de citokine prin intermediul Th1 și Th2. Virusul poate persista foarte mult timp în organism, chiar 4-5 luni, cel mai probabil prin replicare și eliminare persistentă. Această persistență prelungită ar putea explica frecvența mare cu care acest virus este implicat în coinjecțiile virale. (10,11)

### Manifestări clinice și paraclinice

Studiile din literatură au raportat asocieri ale HboV cu infecții respiratorii de tip: rinofaringită acută, wheezing indus viral, astm, bronșiolită acută, pneumonie sau otită medie acută. (12). În ordinea frecvenței, tusea, febra, rinoreea, polipneea și wheezingul au reprezentat semnele și simptomele cel mai frecvent întâlnite. Cu frecvență redusă au fost făcute asocieri cu: diareea acută, conjunctivită acută, vărsăturile sau rashul. Apariția și severitatea simptomatologiei a fost asociată cu niveluri crescute ale viremiei (2,13). Infecțiile cu alte virusuri nu au putut fi diferențiate clinic de infecția cu bocavirus, totuși s-a constatat că hipoxia și neutrofilia se asociază mai frecvent infecției cu hBoV față de infecția cu VSR. (12). Paraclinic, numărul de leucocite a fost normal, cu probe inflamatorii în limite normale, însă cu apariția neutrofiliei. (14) Radiologic, aspectul cel mai frecvent întâlnit a fost de pneu-

monie acută interstițială cu opacități lineare și micronodulare situate perihilar bilateral, hiperinflație pulmonară bilaterală și atelectazie. Nu există aspecte patognomonice (12).

### Diagnosticul

Majoritatea studiilor au folosit pentru diagnostic metoda PCR, însă această determinare are ca limitare imposibilitatea excluderii infecției vechi și persistente. Astfel, pentru a stabili diagnosticul cu precizie este nevoie de determinarea ADN-HboV din ser împreună cu prezența anticorpilor de tip IgM din ser, sau creșterea în dinamică de 4 ori a titrurilor de anticorpi de tip IgG împreună cu prezența simptomatologiei (2). Au fost asociate pozitiv cu infecția virală certă: monoinfecția, încărcătura virală la niveluri înalte și prezența viremiei. Având în vedere că în practică determinările de anticorpi sau de viremie sunt greu de efectuat, se consideră un diagnostic de certitudine determinarea PCR de HboV cu  $> 10^4$  genomi/ml.

### Tratament

Infecțiile de tract respirator inferior cu bocavirus sunt infecții virale autolimitate și de obicei necomplicate, ce necesită doar tratament suportiv. Prednisolonul nu s-a dovedit eficient într-un studiu efectuat pe un grup de copii cu wheezing și infecție cu bocavirus (15,16).

## METAPNEUMOVIRUSUL (HMPV)

Este un virus descoperit relativ recent, în anul 2001 de o echipă de cercetători din Olanda, la un grup de copii cu boli respiratorii acute, aceștia prezentând de la simple rinofaringite la bronșiolite și pneumonii severe. Studiile din literatură sugerează însă că HMPV a fost implicat în infecțiile acute de tract respirator de mai mult de 50 ani. Prevalența infecției cu HMPV variază în funcție de studii între 4 și 16% dintre pacienții cu infecție de tract respirator (17,18).

### Structura virală

HMPV face parte din familia Paramixoviridae, subfamilia Pneumovirinae, genul Metapneumovirus și poate fi întâlnit sub două forme principale: HMPV tip A și HMPV tip B. Structura sa este foarte asemănătoare VSR, acesta fiind și el membru al subfamiliei Pneumovirinae. Virionul hMPV este pleiomorfic, cu dimensiuni variabile, este un virus anvelopat, cu genom ARN, înrudit cu MPV aviar. Comparând genomul hMPV cu cel al VSR s-a

constatat că cele două proteine structurale NS1 și NS2 lipsesc la MPV, lipsa acestora explicând răspunsul imunitar diferit din cadrul celor două tipuri de infecții (18,19).

### Mod de transmitere

Modul de transmitere cel mai frecvent este pe cale aerogenă prin picături mici sau prin contact cu secreții infectate. Incubația este scurtă, 3-5 zile (20). Au fost raportate și infecții nosocomiale. Virusul este ubicuitar, are însă variație sezonieră, cu vârfuri de incidență la sfârșitul iernii și începutul primăverii în emisfera nordică și sfârșitul primăverii în emisfera sudică. (21) El infectează mai ales copiii, vârful de incidență este la 2 ani, majoritatea acestora fiind infectați până la vârsta de 5 ani, aceștia se pot reinfecta însă în perioada adultă datorită obținerii unui titru de anticorpi neprotector după prima infecție sau prin reinfecție cu genotip diferit (22). Infecția cu HMPV poate avea loc la orice vârstă, însă ea este mai severă la copii mici și sugari, la foști prematuri, la cei cu boli cardiace și pulmonare cronice sau boli neuromusculare, precum și la aceia ce au dobândit infecția în cadru spitalicesc. HMPV este des întâlnit în cadrul coinfecțiilor virale, unele studii sugerând că asocierea mai ales cu VSR crește severitatea afecțiunii respiratorii. (18)

### Patogenie

Integrina alfa-v-beta1 facilitează penetrarea celulelor epitelului respirator (23). Infecția duce la hiperproducție de mucus, hiperplazie a epitelului respirator și hiperreactivitate bronșică. Hiperreactivitatea bronșică dovedită prin test de provocare la metacolină subliniază ideea că infecțiile severe virale în copilărie pot fi asociate cu dezvoltarea ulterioară a astmului bronșic. (24)

### Manifestări clinice și paraclinice

Încărcătura virală înaltă se corelează cu prezența simptomatologiei și în unele studii cu severitatea bolii (25). Co-infecția cu VSR a influențat severitatea bolii la copii sub 2 ani. (24)

Cele mai frecvente semne și simptome întâlnite au fost tusea, rinoreea, febra și wheezingul. Diagnosticalele cele mai frecvent întâlnite au fost bronșiolita acută, crupul viral, exacerbarea de astm bronșic și pneumonia. (26)

Paraclinic în stadiile inițiale ale infecției se poate constata creșterea ușoară/moderată a proteinei C reactive (CRP) cu monocitoză, în evoluție o dată cu ameliorarea simptomatologiei formula leucocitară se normalizează, însă CRP se poate menține crescută (18).

### Diagnostic

RT-PCR reprezintă cea mai sensibilă metodă de determinare a HMPV. Tehnicile de imunofluorescență de tip dFA (*direct fluorescent antibody*) permit detectarea antigenului în aspiratele nazofaringiene în 2-3 ore, însă această tehnică nu este disponibilă decât în laboratoarele specializate. Diagnosticul poate fi susținut și pe teste serologice de tip ELISA ce pot detecta prezența anticorpilor anti proteina N. (24).

### Tratament

Tratamentul este în principal suportiv, însă ribavirina a fost eficientă in vitro împotriva HMPV, ea reducând replicarea virală la șoarecii infectați. Ea a fost folosită cu succes împreună cu imunoglobulinele nespecifice într-un caz de infecție severă la un copil imunodeprimat aflat în tratament chimioterapic pentru limfom Burkitt (27,28). Au arătat efecte promițătoare în studiile efectuate pe animale de laborator anticorpii monoclonali, inhibitorii de fuziune și siARN (molecule de ARN interferent) (18).

### Prevenție

Infecția cu HMPV nu duce la instalarea unei imunități de durată, problema principală întâlnită în conceperea unui vaccin a fost dificultatea de a obține un răspuns imun puternic și de durată. În acest moment este în desfășurare un studiu de fază I pentru a stabili eficacitatea și siguranța unui vaccin viu atenuat împotriva infecției cu HMPV (29). Există studii promițătoare pe animale de laborator ce arată eficiența anticorpilor monoclonali împotriva HMPV atunci când sunt administrați atât înainte de infecție, dar și după 48 ore de la instalarea ei. (30,31)

## CORONAVIRUSURILE

Sunt virusuri implicate frecvent în infecțiile de tract respirator la adult, însă cu rol important și în infecțiile respiratorii de tract inferior severe ale copilului. Sunt membre ale familiei Nidovirus și sunt împărțite în două genuri importante: alfa coronavirus ce are ca reprezentanți HCOV229E, HCOVNL63 și beta coronavirus cu reprezentanții HCOV HKU1 HCOV OC43 și virusurile MERS-COV și SARS-COV (32). Sunt virusuri anvelopate cu genom ARN ce cresc greu pe medii de cultură. Primele tulpini descoperite în anii '60 au fost 229E și OC43, iar după descoperirea SARS după anul 2002 au fost rapid descrise ultimele serotipuri NL63 și HKU1, ce sunt ubicuitare (33).

### Mod de transmitere

Transmiterea are loc cel mai frecvent pe cale aerogenă, dar și prin contactul cu secrețiile infectate. După infecție apare imunitate față de serotip, însă aceasta nu este de durată, reinfecția fiind posibilă. (34,35)

### Manifestările clinice

Cele mai frecvente simptome întâlnite au fost rinoreea, tusea și wheezingul. Pentru subtipurile 229E, OC43, NL63 și HKU1, tabloul clinic este cel mai frecvent asemănător infecției cu rinovirus (36). În mod particular, HCOVNL63 a fost asociat crupului viral, iar HCOV HKV1 și OC43 au fost întâlnite la sugari ce asociază diaree și manifestări respiratorii, dar pot fi întâlnite și la copii asimptomatice (35). Coronavirusurile au fost izolate frecvent în secreția otică a copiilor cu otită medie acută și au fost implicate în declanșarea crizelor severe de astm bronșic (36,37). Coronavirusurile pot produce infecții nozocomiale severe. (38,39). În literatură au fost descrise asocieri posibile ale infecțiilor cu HCOV cu scleroza multiplă și boala Kawasaki. (33)

### Diagnostic

Diagnosticul de certitudine al infecției se pune prin detectarea prin RT-PCR a virusului în aspiratul nazofaringian dar pot fi folosite și tehnici de imuno-fluorescență. Diagnosticul etiologic este important mai ales în cazul infecțiilor cu SARS pentru urmărirea evoluției epidemiei și limitarea extinderii infecției în populație. (33)

### Tratament

Tratamentul este în principal suportiv. Studiile *in vitro* arată efecte promițătoare ale clorochinei asupra coronavirusurilor însă este nevoie de studii clinice pentru a confirma rezultatele. În acest moment nu există vaccin aprobat pentru infecția cu coronavirus. (33,40).

## RINOVIRUSUL C

Rinovirusul este virusul implicat cel mai frecvent în infecțiile respiratorii acute ale adultului și copilului, copilul fiind rezervorul principal al infecției. 30-50% dintre infecțiile de tract superior sunt cauzate de rinovirus. (41). Rinovirusurile fac parte din familia Picornaviridae, fiind descrise trei tipuri principale HRV-A, HRV-B, HRV-C acestea având peste 100 de serotipuri. Rinovirusul C este

descoperit cel mai recent, în anul 2007, fiind un virus ubicuitar, cu efecte asemănătoare speciilor A și B, însă implicat mai frecvent în exacerbările severe de astm și bronșiolitele complicate ale sugarului și copilului (42). Acesta prezintă genomul diferit față de speciile A și B, crește greu pe mediile de cultură, iar receptorul de care se atașează este încă necunoscut, însă diferit de ICAM1. El nu răspunde la Pleconaril, un antiviral ceea a fost eficient împotriva speciei A. (41,43)

Este întâlnit pe toată perioada anului, însă cu vârf de incidență toamna și iarna, studiile recente arată că este specia de rinovirus cel mai frecvent întâlnită, fiind responsabilă de aproape jumătate din infecțiile cu rinovirus. Modul de transmitere este cel mai frecvent prin inocularea secrețiilor infectate la nivelul nasului și conjunctivelor, contagiozitatea fiind maximă în primele 5 zile. (44,45) (46,47)

### Manifestările clinice

La fel ca HRV-A și HRV-B, rinovirusul C este implicat cel mai frecvent în infecțiile de tract respirator superior atât la adult, cât și la copil, fiind descris ca agent etiologic în otitele și sinuzitele acute ale copilului. S-a constatat că aproximativ jumătate din exacerbările de astm ale copilului sunt determinate de infecții virale, iar rinovirusul este implicat în 50% dintre acestea. În mod specific, rinovirusul C este implicat în exacerbări severe de astm, bronșiolite severe și în cazurile de wheezing recurent mai frecvent decât celelalte două specii, iar studii recente îl implică pe acesta ca agent cauzal în apneea sugarului și nou-născutului (ALTE-Apparently Life-Threatening Events) (48-51). HRV-C poate cauza și infecții extrarespiratorii fiind izolat din plasma, scaunul și lichidul pericardic al unui copil de 14 luni cu pneumonie severă și pericardită (52). Deși în trecut erau considerate a fi virusuri implicate doar în infecții ușoare și autolimitate cu impact minim asupra sănătății individului, odată cu descoperirea HRV-C studiile demonstrează ca rolul acestora este chiar mai important decât al VSR în infecțiile de tract respirator inferior al copilului ce necesită spitalizare, în declanșarea exacerbărilor severe de astm bronșic și în wheezingul recurent al copilului. (49,53,54)

### Tratament

Tratamentul este suportiv, HRV-C nu a răspuns la pleconaril, un antiviral eficient împotriva HRV-A. (41)

## CONCLUZII

Infecțiile respiratorii acute reprezintă în continuare una din cauzele principale de mortalitate infantilă în întreaga lume. Datele noi ce continuă să apară despre virusurile recent descoperite sunt promițătoare pentru înțelegerea diversității genetice, a mecanismelor de acțiune, a modului de apărare și răspuns a organismului uman. Cunoașterea profilurilor clinico-epidemiologice contribuie la elabo-

rarea diagnosticului corect și orientarea terapeutică individualizată în infecțiile virale ale tractului respirator inferior la copil.

**Mențiune:** Această lucrare este efectuată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr: POS DRU/159/1.5/S/137390.