

# IMPACTUL COVID-19 ASUPRA BOLILOR CRONICE PULMONARE LA COPIL: ASTMUL ȘI FIBOZA CHISTICĂ

Conf. Dr. Laura-Larisa Dracea<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania”, Brașov, România*

<sup>2</sup> *Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Brașov, România*

## REZUMAT

În decembrie 2019, OMS a identificat un nou coronavirus care a dus la un sindrom de detresă respiratorie acută severă (SARS-CoV-2). COVID-19, boala produsă de noul coronavirus, pare să afecteze mai puțin copiii și să fie mai puțin severă ca la adult, fiind asociată cu o rată de fatalitate redusă.

Astmul și fibroza chistică (FC) sunt cele mai frecvente boli cronice care afectează copiii și adolescenții. Nu este bine stabilit dacă există un risc crescut de evoluție nefavorabilă datorată infecției cu SARS-CoV-2.

Cercetări care au demonstrat că receptorul angiotensinei 2 (ACE2) necesar pentru recunoașterea coronavirusului și infectarea cu acesta ar putea fi mai puțin exprimate în căile aeriene ale copiilor atopici au condus către un paradox care situează astmul ca fiind o afecțiune protectoare pentru COVID-19. Pacienții cu FC manifestă disfuncție citokinică și inflamație cronică menținută de diversitatea de patogeni din căile respiratorii, mecanisme care se suprapun cu cele fiziopatologice din COVID-19. Date internaționale sugerează că un număr foarte restrâns de pacienți cu FC au avut simptome și complicații datorate COVID-19 și, dacă boala este mai ușoară decât s-a anticipat în cazul FC, aceasta ar putea fi ca urmare a unei protecții rezultate din efectul celular al mutațiilor CFTR asociate cu procesarea virală.

Luată împreună, astmul și fibroza chistică, boli cronice cu impact semnificativ asupra morbidității și mortalității la copil și la adult, pot constitui un model de factori care ar putea reduce impactul SARS-CoV-2, ceea ce creează oportunități pentru cercetări ulterioare.

**Cuvinte cheie:** astm, fibroză chistică, COVID-19

## INTRODUCERE

În decembrie, Organizația Mondială a Sănătății (OMS), după ce a fost notificată despre un focar neobișnuit de cazuri de pneumonie în Wuhan, China, a investigat și a identificat un nou betacoronavirus care duce la un sindrom de detresă respiratorie acută severă (SARS-CoV-2) (1).

Coronavirusurile (CoVs) sunt o familie largă de virusuri zoonotice ARN care cuprind patru virusuri comune circulante la om (HCoV2-229E, -HKU1, -NL63 și OC43) și noi coronavirusuri care sunt virusuri mutante și recombinante care se răspândesc rapid de la animale la oameni (sindrom de detresă respiratorie acută severă dată de coronavirus, SARS-CoV, care a apărut în 2002, și sindromul respirator al Orientului Mijlociu dat de coronavirus, MERS-CoV, care a apărut în 2012) (2,3).

## CARACTERISTICI. TRANSMISIBILITATEA SARS-COV-2 LA COPIL

Noul coronavirus din 2019 (SARS-CoV-2) cauzează actualmente o epidemie severă de boală, COVID-19, care a condus la o pandemie globală.

Coronavirusurile produc în mod special simptome gastrointestinale și respiratorii care se pot manifesta într-un mod foarte variat ca: răceală comună, bronșită, pneumonie, sindrom de detresă respiratorie acută severă, insuficiență multiorganică și chiar deces (3). În mod special, toate coronavirusurile par să afecteze mai puțin copiii și să producă boală severă mai puțin decât la adulți, fiind asociate cu rate de fatalitate mai scăzute. Probabilitatea infectării este similară cu a adultului, dar dovezi preliminare sugerează că aceștia sunt mai puțin probabil simptomatici sau predispuși să dezvolte boală severă. Transmisibilitatea

SARS-CoV-2 rămâne incertă și este încă o problemă dezbătută. În majoritatea cazurilor de copii infectați, s-a demonstrat existența contactilor în familie, care erau anterior simptomatici.

Noul coronavirus pare să afecteze cu predilecție oameni vârstnici, cei care prezintă comorbidități având risc mai mare de evoluție severă sau chiar către deces (4).

De la începutul pandemiei cu COVID-19, infecția simptomatică la copii și adolescenți este mai scăzută decât la adulți, iar datele științifice sunt relativ sărace, în ciuda numărului de cazuri confirmate (5,6).

Majoritatea datelor își au originea în China și în studii pe serii mai mici de cazuri în Europa și America de Nord, datele clinice și epidemiologice fiind de mai mică relevanță ca urmare a evoluției benigne la majoritatea copiilor. Copiii simptomatici infectați cu SARS-CoV-2 rareori necesită spitalizare (7,8).

Date documentate de către Centrul de Control al Bolilor din SUA (CDC), în august 2020, arată că, dintre cazurile cunoscute de COVID-19 (96%), numai 8% au fost copii sub vârsta de 18 ani. Mortalitatea în mai multe serii a fost sub 0,1% din toate cazurile de mortalitate datorată COVID-19 (9,10).

Dintre cei care au fost spitalizați și au decedat fiind infectați cu SARS-CoV-2, majoritatea prezentau comorbidități severe. Dacă ne referim la evoluții nefavorabile în COVID-19, în mod special la copii, identificarea de factori de risc este extrem de importantă pentru dezvoltarea strategiilor de prevenție și noi tratamente, la toate categoriile de vârstă.

Un interes și o abordare deosebită au fost îndreptate către impactul COVID-19 asupra bolilor pulmonare cronice la copil (BPC), bazat pe raportări anterioare care au arătat că BPC pot fi serios influențate de infecții cu virusurile gripale sau alte virusuri, în funcție de specificul afectării pulmonare și de agresivitatea virusului (11).

## ASTMUL ȘI COVID-19

Astmul și fibroza chistică sunt cele mai frecvente boli pulmonare care afectează copiii și adolescenții. Nu este încă clar stabilit dacă există un risc crescut de evoluții nefavorabile datorate infecției SARS-CoV-2.

Numeroase organizații internaționale medicale și științifice listează astmul printre factorii importanți de morbiditate și mortalitate datorată COVID-19, însă datele au fost bazate mai mult pe studii observaționale și raportări, fiind necesare încă multe dovezi pentru a se putea trage concluzii (12). Numai două raportări dintre diferitele analize sistematice au listat astmul ca factor de risc pentru severitatea COVID-19. Printre altele însă, este raportat că există

un risc teoretic pentru exacerbări astmatice în infecția cu SARS-CoV-2, așa cum s-a demonstrat și în cazul altor virusuri (13,14).

Mai mult chiar, infecțiile cu coronavirusurile sezoniere sunt cunoscute ca triggeri ai exacerbărilor astmatice anuale, totuși, mai puțin decât virusurile gripale.

Date recente, bazate deja pe studii mai vechi, care au demonstrat că receptorii enzimei convertitoare a angiotensinei-2 (ACE2) necesari pentru recunoașterea coronavirusului și infectarea cu acesta ar putea fi mai puțin exprimați în căile aeriene ale copiilor atopici, au condus la un paradox care situează astmul ca fiind o afecțiune protectoare pentru COVID-19 (15,16). Mai mult chiar, date epidemiologice din mai multe țări au arătat scăderea spitalizărilor pentru exacerbări astmatice în perioada pandemiei, alături de scăderea spitalizărilor pentru infecții acute de tract respirator (17).

Sunt necesare studii de anvergură la copii, care să stabilească dacă astmul este un factor de risc pentru evoluția COVID-19 sau dacă infecția cu SARS-CoV-2 crește riscul de evoluție nefavorabilă în astm (14).

În ceea ce privește diagnosticul cazurilor noi de astm pediatric în perioada pandemiei actuale, similitudinea de prezentare a simptomatologiei necesită precauții legate de transmisibilitatea unei potențiale infecții cu SARS-CoV-2. Evaluarea acestor copii trebuie să respecte ghidurile internaționale privitoare la astm și trebuie folosit echipament de protecție corespunzător.

Pentru pacienții cu astm cunoscut, recomandările societăților internaționale sunt de a menține controlul bolii prin tratamentul în conformitate cu stadializarea bolii și evitarea riscurilor cu manevre care ar contribui la răspândirea virusului către personalul medical sau alți pacienți. Acest lucru este în mod special important atât în explorarea funcțională respiratorie (spirometrie și monitorizare la domiciliu sub supervizarea parentală sau telemedicină la pacienții stabili), cât și în indicația de a folosi metered-dose inhaler cu camere intermediare cu valvă în loc de nebulizatoare (18).

Factori sociali și impactul evoluțiilor nefavorabile ale COVID-19 pot fi amplificate la copiii cu astm, mai ales în grupele de etnie și rase afectate.

Controlul astmului este un subiect menționat în toate ghidurile internaționale legate de COVID-19, ceea ce înseamnă continuitatea tratamentului, mai ales al corticoterapiei inhalatorii în doze care mențin stabilitatea copilului. O poziție a Academiei Europene de Alergologie și Imunologie Clinică (EAACI) relevă că folosirea regulată a corticoterapiei inhalato-

rii nu reprezintă un risc crescut pentru infecții pulmonare sau sistemice și, mai mult, nu va reprezenta un risc crescut pentru dobândirea sau creșterea infecției cu SARS-CoV-2 (7).

Data fiind lipsa de observații care să demonstreze afectarea răspunsului imun la COVID-19 la pacienții cu astm, toate societățile internaționale recomandă continuarea tratamentelor biologice și sprijină administrarea acestora la domiciliu, dacă este posibil (12).

Tratamentul comorbidităților ca rinita alergică este menționat în ghidurile referitoare la COVID-19. La pacienții care necesită imunoterapie specifică cu alergen, se recomandă tratament la domiciliu.

Îngrijirile inițiale legate de impactul negativ al COVID-19 asupra astmului la copil nu au fost demonstrate, motivele fiind diverse. Acestea pot implica mecanisme protectoare ale căilor aeriene sensibilizate de către alergeni și expresia scăzută a receptorilor ACE2, precum și reducerea altor cauze ale exacerbărilor astmatice, precum scăderea infecțiilor virale, îmbunătățirea calității aerului.

## FIBROZA CHISTICĂ ȘI COVID-19

Fibroza chistică (FC) este una dintre cele mai frecvente afecțiuni sistemice autozomal recesive limitante ale vieții care afectează populația caucaziană, în care defectul genetic al CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) duce la clearance mucociliar ineficient în căile aeriene, rezultând boală pulmonară cronică progresivă. Pacienții cu FC manifestă, de asemenea, disfuncție și inflamație cronică întreținută și amplificată de patogenii bacterieni din căile aeriene. Mecanismele se suprapun cu fiziopatologia din COVID-19, care ar putea fi o premisă de boală severă la pacienții cu FC care se infectează cu SARS-CoV-2. Virusurile, cum s-a demonstrat în studii anterioare, sunt cauza a 60% dintre exacerbările pulmonare în FC și, la fel ca în astm, rinovirusurile și

virusurile gripale expun pacienții la risc crescut de evoluție nefavorabilă (19-21).

Corelat cu observațiile despre faptul că pacienții cu FC nu au experimentat boala severă COVID-19, aproximativ 90% dintre aceștia având simptome și complicații relativ puține (date internaționale), chiar dacă cifrele pot reflecta protecție eficientă, țările care au fost puternic lovite de pandemie ar fi trebuit să aibă decese în exces semnificative la pacienții cu FC. Dacă acest lucru va fi în continuare demonstrat și dacă cursul COVID-19 la pacienții cu FC este mai benign decât s-a anticipat, acesta ar putea fi explicat într-o protecție a efectelor celulare asociate cu procesarea virală ce include autofagia, funcția endozomală și metabolismul celular de care are nevoie SARS-CoV-2 pentru replicare (22,23). Mai mult, mutațiile în CFTR, prin alterarea căii secretorii ale proteinei, poate altera glicozilarea ACE, ACE2 și a proteinei spike SARS-CoV-2, prin aceasta reducând pătrunderea și replicarea SARS-CoV-2 în FC (24).

## CONCLUZII

Luate împreună, astmul și fibroza chistică, boli cronice cu impact semnificativ asupra morbidității și mortalității atât la copil, cât și la adult, pot reprezenta un model de factori care pot reduce impactul SARS-CoV-2.

Mecanismele complexe celulare care sunt demonstrate că intervin în fiziopatologia COVID-19 la pacienții cu astm și fibroză chistică ar putea duce la identificarea diferitelor ținte pentru studii care să demonstreze scăderea severității COVID-19. Aceasta ar putea conduce la noi perspective în cercetarea transmisibilității SARS-CoV-2 și patogeniei complexe a COVID-19, iar, în cele din urmă, la inovare și dezvoltare de strategii de prevenție și de noi tratamente.

## BIBLIOGRAFIE

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23.
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(5):355-368.
- Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
- Oualha M, Bendavid M et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. *Archives de Pediatrie* 2020;27:235-238.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109:1088-1095.
- Brough HA, Kalayci O, Sediva A. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics – The 2020 COVID-19 pandemic: a statement from the EAACI – section on pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020.
- Lu X, Zhang L, Du H. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382:1663-1665.
- CDC COVID Data Tracker. 2020. Available at: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics>. Accessed September 6, 2020
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323(18):1775-1776.
- Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8:436-438.
- Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B et al. COVID-19, asthma, and biological therapies: What we need to know. *World Allergy Organ J.* 2020;13:100126.

13. Castro-Rodriguez JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children: a systematic review and call for data. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55:2412-2418.
14. Abrams EM, Szefer SJ. Managing asthma during COVID-19: an example for other chronic conditions in children and adolescents. *J Pediatr.* 2020;222:221-226.
15. Gern JE, Visness CM, Gergen PJ. The Urban Environment and Childhood Asthma (URECA) birth cohort study: design, methods and study population. *BMC Pulm Med.* 2009;9:17.
16. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. Association of respiratory allergy, asthma and expression of the SARS-CoV-2 receptor, ACE2 [published online ahead of print April 22, 2020]. *J Allergy Clin Immunol.* 2020.
17. Krivec U, Kofol Seliger A, Tursic J. COVID-19 lockdown dropped the rate of paediatric asthma admissions. *Arch Dis Child.* 2020; 105:809-810.
18. ERS Recommendations Spirometry. 2020. Available at: <https://ers.app.box.com/s/zs1uu88wy51monr0ewd990itoz4tsn2h>. Accessed September 6, 2020.
19. Flight WG, Bright-Thomas RJ, Tilston P et al. Incidence and clinical impact of respiratory viruses in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2014;69:247-53.
20. Etherington C, Naseer R, Conway SP, et al. The role of respiratory viruses in adult patients with cystic fibrosis receiving intravenous antibiotics for a pulmonary exacerbation. *J Cyst Fibros.* 2014; 13:49-55.
21. Colombo C, Burgel PR, Southern KW et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 8: e35–e36, 2020
22. Bodas M, Vij N. Adapting proteostasis and autophagy for controlling the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Front Pharm.* 2019;10:20.
23. Carmona-Gutierrez D, Bauer MA, Zimmermann A, Kainz K, Hofer SJ, Kroemer G, et al. Digesting the crisis: autophagy and coronaviruses. *Micro Cell.* 2020;7:119–28.
24. Stanton BA, Hampton TH, Ashare A. SARS-CoV-2 (COVID-19) and cystic fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 319: L408–L415, 2020.