

# IMPACTUL INFECȚIEI COVID-19 ASUPRA AFECTĂRII PULMONARE LA COPILUL CU FIBROZĂ CHISTICĂ

Balanetchi Ludmila<sup>1,2</sup>, Sciuca Svetlana<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Clinica Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii,  
Cluj Napoca, România

<sup>2</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

<sup>3</sup> Clinica Pneumologie, Institutul Mamei și Copilului,  
Chișinău, Republica Moldova

## IMPACT OF COVID-19 INFECTION ON LUNG ILLNESS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Pulmonary infections will remain the major prognostic problem in cystic fibrosis. COVID-19 is a highly dangerous pathogen for CF. Studies in Europe reported a 0,3% incidence of COVID-19 in CF. The pathogenesis of SARS-CoV-2 is directly intertwined and overlaps with that of CF. CF patients infected with COVID-19 would be at high risk of disease, with a more pronounced proinflammatory response and lung damage. There are no specific protocols for the management of CF patients with COVID-19. Vaccination against COVID-19 is encouraged. Scientific results show a relatively good recovery from COVID-19 in CF patients, the disease has similar manifestations to the general population.

**Întroducere.** Fibroza chistică (FC) este o afecțiune multisistemică, cu transmitere autosomal recisivă și evoluție cronică. În prezent, incidența globală a FC variază de la 1:1353 (Irlanda) la 1:6000 (Europa Centrală) [18] și este mai răspândită în populațiile caucaziene. A fost raportată o tendință de îmbunătățire a rezultatelor legate de FC datorită unei mai bune înțelegeri a fiziopatologiei, a opțiunilor terapeutice specifice mutațiilor, a modalităților de intervenție nutrițională, a lansării screening-ului nou-născutului și a centrelor de îngrijire cu abordări și sisteme de sprijin multidisciplinare [18]. Cronicitatea afecțiunii, necesitatea echipamentului de susținere și nevoia de medicamente profilactice pe termen lung au un impact socio-economic semnificativ asupra indivizilor, familiilor acestora și sistemului de sănătate. Problemele asociate de sănătate mintală, cum ar fi depresia și anxietatea, au un impact negativ asupra ratelor de supraviețuire și a calității vieții acestor indivizi și familiilor lor [2].

Fiziopatologia FC se bazează pe dereglarea genei CFTR, care, împreună cu canalul epitelial de sodiu, menține clearance-ul mucociliar și hidratarea tractului respirator. Există șase tipuri de mutații

posibile care modifică funcția normală a genei CFTR. Cea mai frecventă este mutația  $\Delta F508$  întâlnită la ~80% pacienți, iar în starea homozigotă este responsabilă de formele cele mai severe de boală. Cu toate acestea, infecțiile respiratorii repetate pot duce la spitalizare recurentă, reducerea funcției pulmonare și, eventual, moartea acestor persoane.

Infecțiile pulmonare vor rămâne problema majoră de prognostic în FC, chiar și cu noile modalități de tratament care vizează disfuncția CFTR. Rolul agenților patogeni în acest proces a făcut obiectul multor cercetări ample. Multiple studii relatează despre colonizarea pulmonară cu agenți patogeni bacterieni, cei mai des întâlniți fiind *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* și *Pseudomonas aeruginosa*. Cei mai comuni agenți patogeni izolați de origine virală sunt *virusurile gripale A și B*, *virusul respirator sincițial*, *parainfluenza virus tip 1 – 4*, *rhinovirus*. Frecvent din probele respiratorii cu FC sunt izolate ciupercile filamentoase termotolerante precum *Aspergillus fumigatus*, *Scedosporium apiospermum* și *Aspergillus terreus*.

La 31 decembrie 2019, China a informat OMS-ul despre un focar de „pneumonie de origine necunoscută” în provincia Wuhan, afecțiune denumită, ulterior, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), cauzată de sindromul respirator acut sever Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) [21]. În cel mai scurt timp, afecțiunea s-a răspândit în majoritatea țărilor lumii și care este un agent patogen extrem de periculos pentru persoanele cu FC.

COVID-19 a afectat peste 618 mln de oameni din întreaga lume și a provocat moartea a ~6,5 mln de persoane. În Europa sunt depistați peste 225 mln de cazuri de infecție cu SARS-COV-2 și ~1,9 mln decesuri. În RM s-au declarat, până astăzi, peste 583 mii cazuri, dintre care 11 808 decesuri. Astfel, situându-se pe locul 86 în lume și 32 în Europa, după numărul de cazuri, și 60 în lume și 24 în Europa, după numărul de decese [10].

Virusul SARS-CoV-2 folosește enzima-convertoare de angiotensină-2 (ACE-2) ca și cale principală pentru atașare și intrare în celulă. În general, în urma unei infecții, apare o reducere critică a expresiei de ACE-2 pe suprafețele celulare; însă rata acestei reglementări apare mai puțin la pacienții cu FC comparativ cu pacienții non-CF. Scăderea ACE-2 este asociată cu creșterea răspunsului inflamator împotriva virusului, astfel, aceasta poate fi unul dintre factorii determinanți de severitate a COVID-19 la pacienții cu FC. Mai mult decât atât, polimorfisme genetice asociate cu o creștere a expresiei ACE-2 au fost legate de afectare pulmonară mai severă la pacienții cu FC. Prin urmare, subiecții cu patologie pulmonară severă prezintă un risc mai mare de a prezenta o exacerbare, și, în consecință, sunt mai susceptibili să dezvolte o formă severă a COVID-19.

*Incidența infecției cu COVID-19 la pacienții cu FC.* Pandemia globală cauzată de SARS-CoV-2 a avut un impact profund în întreaga lume [11, 23]. Rapoartele actuale sugerează că infecția COVID-

19 este, în general, mai puțin severă la copii, față de adulți [11, 20], iar prezența comorbidităților, inclusiv probleme respiratorii subiacente, a fost identificată ca și factor de risc cheie pentru formele severe de boală [7, 8, 11]. Având în vedere severitatea COVID-19 și transmisibilitatea ridicată a virusului, în multe țări au fost emise sfaturi, încă de la începutul pandemiei globale, pentru ca persoanele c FC și familiile acestora să se izoleze strict, pentru a reduce șansele de a contracta virusul [5]. Conform ultimelor date din literatură, au fost declarate 1650 de cazuri confirmate de COVID-19 la pacienți cu FC (vârstă între 0–68 de ani), cei mai mulți fiind înregistrați în Marea Britanie. Studiile timpurii din Europa au raportat o incidență de 0,3% a COVID-19 la persoanele afectate de FC, comparativ cu 0,49% în populația generală [14, 15]. Cu toate acestea, datele emergente raportează o incidență variind de la 0,24% la 2,7%, demonstrând variabilitatea și necesitatea de a lua în considerare ratele de mortalitate și spitalizare în rândul persoanelor cu FC care contractă COVID-19 [3, 6]. Au fost declarați 105 pacienți de vârstă pediatrică cu FC, care au contactat virusul SARS-CoV2, dezvoltând o formă ușoară/medie de boală, iar aceștia nu prezentau afectare pulmonară severă, datorată mucoviscidozei.

Aceste date despre incidența și manifestările infecției cu SARS-CoV-2 la pacienții cu FC reprezintă o revizuire efectuată în primul an al pandemiei cu COVID-19 și a inclus doar literatura timpurie (2020-2021). Astfel, este justificată o analiză solidă cuprinzătoare și sistematică a dovezilor actuale privind incidența, prevalența, caracteristicile clinice și rezultatele COVID-19, cum ar fi spitalizarea și mortalitatea în FC. Acest lucru va oferi dovezi actuale pentru a ghida clinicienii în prezicerea sarcinii probabile și a rezultatelor în acest grup cu risc ridicat pentru a alege cu atenție modalitățile terapeutice și de intervenție. Deja s-a implementat un astfel de studiu, care ar include toate cercetările efectuate pe pacienții cu FC cu infecție COVID-19 confirmată, începând cu 30 ianuarie 2020, când OMS a declarat stare de urgență în sănătatea publică, de interes internațional.

Impactul COVID-19 asupra organismului cu FC. Mutațiile CFTR perturbă metabolismul în celule și accentuează răspunsul inflamator printr-un răspuns cronic facilitat de NFkB și reglarea în sus a complexului inflamazom, și anume NLRP3. În plămâni, rezultă leziuni tisulare, iar infecția cu SARS-CoV-2 provoacă exacerbări pulmonare. Proteina SARS-COV-2 (S) se leagă de receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE-2) din celula gazdă. ACE-2, care transformă angiotensina-II (ANG-II) în angiotensină în plămâni, este uzată de încărcătura virală în continuă creștere, ducând la acumularea de ANG-II – provocând apoptoză și fibroză. În plus, infecția reglează pozitiv sinteza complexului inflamazom NLRP3 a citokinelor proinflamatorii, agravând inflamația. Astfel, infecția cu SARS-CoV-2 declanșează o furtună de citokine, sepsis și sindrom de detresă respiratorie acută, care pune în pericol viața pacientului [22]. Pacienții cu FC manifestă, de asemenea, disfuncția citokinelor

și hiperinflamație. Prin urmare, patogeneza SARS-CoV-2 este direct împletită și se suprapune cu cea a FC [12, 13]. Intuitiv, s-ar putea concluziona că pacienții cu FC infectați cu COVID-19 ar prezenta un risc ridicat de îmbolnăvire, cu un răspuns proinflamator accentuat și leziuni pulmonare evidente [16]

Caracteristicile clinice ale COVID-19 la copiii cu FC. Studiile relatează că manifestările clinice ale COVID-19 la copiii cu FC sunt similare cu cele din populația generală. Acestea pot include febră ușoară, tuse cu/fără spută, dispnee, mialgie sau oboseală, cefalee, hemoptizie și simptome digestive [19], așa ca diareea, crampe abdominale. Complicațiile includ sindromul de detresă respiratorie acută, leziune cardiacă acută, secundar infecției și deces. Există tot mai multe dovezi că persoanele din grupa de vârstă înaintată sunt mai susceptibile față de infecția COVID-19, la fel și persoanele cu comorbidități, cum ar fi boli renale cronice, boli cardiovasculare, boli respiratorii, diabet și cancerul, au rate de mortalitate mai mari în comparație cu cea a populației generale. În mod similar, persoanele cu FC, care au deja o boală cronică a căilor respiratorii sau sunt imunodeprimate, pot fi expuse riscului de severitate crescută a infecției COVID-19 [4, 15].

Studiile efectuate până în acest moment au observat că pentru pacienții care administrează tratament cu Azitromicină și/sau Pulmozyme, acestea joacă un rol protectiv față de infecția cu SARS-CoV-2. Azitromicina are acțiuni antibacteriană, antivirală și imunomodulatorie (reglând producția de interferoni de tip I și III și a genelor implicate în recunoașterea virusului, pare să scadă intrarea virusului în celule [17]); reduce producția de citokine inflamatorii majore implicate în patogenia sindromului inflamator respirator sever, adică IL-1, IL-2 și IL-6.  $\alpha$ -dornază (Pulmozyme) reduce vâscozitatea și cantitatea de mucus aderent din căile respiratorii, îmbunătățind astfel clearance-ul mucociliar. Studiile demonstrează că utilizarea dornazei-alfa tratează sindromul de detresă respiratorie acută și accelerează recuperarea în exacerbările pulmonare, de asemenea în formele severe de afectare pulmonară în COVID-19. Azitromicina și Pulmozyme nu se vor administra de rutină sau ca și tratament preventiv.

Momentan nu există protocoale sau date specifice cu privire la gestionarea pacienților cu fibroză chistică cu infecție COVID-19.

Vaccinarea anti-COVID-19 a pacienților cu FC. Specialiștii în domeniu încurajează vaccinarea atât a pacienților cu FC împotriva SARS-CoV2, cât și a membrilor familiei acestora sau persoanelor care îi îngrijesc. Persoanele afectate de FC au fost printre primii care au primit vaccinuri anti-SARS-CoV-2, în mai multe țări, din cauza riscului de a dezvolta forme severe de boală [1]. Studiile menite să demonstreze reactogenitatea și siguranța acestor vaccinuri în FC, relatează despre reacții adverse ușoare/moderate post-vacin, primitorii acuzând mai ales reacții locale, care s-au rezolvat în câteva zile. De asemenea, studiile demonstrează că vaccinarea împotriva SARS-CoV2 a dus la scăderea spitalizării

și a ratei de deces în rândul pacienților cu FC. Vaccinarea împotriva SARS-CoV2 cu vaccinurile Pfizer-BioNTech și Moderna este recomandată copiilor cu FC de la vârsta de 12 ani. Nu există date care ar relatea numărul exact de pacienții cu FC care au fost vaccinați împotriva SARS-CoV2. Pacienții FC se pot vaccina cu orice vaccin împotriva SARS-CoV2, cu excepția pacienților FC imunocompromiși (pacienții posttransplant, pacienții cu cancer, HIV/SIDA, care administrează tratament îndelungat cu imunosupresoare), la care se recomandă vaccinarea cu vaccinuri ARNm. La această categorie de pacienți se recomandă efectuarea dozei a III-a de vaccin la minim 28 de zile de la doza II. Studiile demonstrează că vaccinurile ARNm sunt bine tolerate și sigure pentru persoanele cu FC.

**CAZ CLINIC.** Pacientă în vârstă de 15 ani se internează în secția Pneumologie, Institutul Mamei și Copilului, pentru următoarele acuze: fatigabilitate, stare generală influențată, tuse productivă, frecventă, preponderent dimineața, spută de culoare galben-verzuie, în cantitate de ~50-100 ml, inapetență, apatie, poftă de mâncare scăzută, scădere în greutate, cu debut de câteva zile. Din antecedentele personale, cunoaștem că pacienta a fost diagnosticată la vârsta de 3 luni cu fibroza chistică formă mixtă (testare genetică – F508del/F508del; testul sudorii pozitiv – 112 mmol/l. Afecțiunea de bază a avansat, astfel încât, la momentul internării, pacienta prezintă următoarele diagnostice: Fibroză chistică cu manifestări pulmonare, formă mixtă, evoluție severă, Insuficiență respiratorie cronică gr. II-III, Infecție pulmonară cronică cu *Ps.aeruginosa*, Infecție pulmonară cronică cu *MRSA*, Infecție pulmonară cronică cu *ABPA*, Bronșiectazii cilindrice și varicoase bilateral, Anomalie congenitală cardiacă minoră, Cordaj fals VS, Insuficiență cardiacă cronică clasa I NYHA, Hipertensiune pulmonară ușoară, Fibroză chistică cu manifestări digestive, Insuficiență pancreatică exocrină severă, Hepatopatie asociată FC, cu sindrom colestatic, Diabet zaharat asociat FC, Boala de reflux, Malnutriție protein-energetică severă, Anemie nutrițională.

La internare se efectuează un test RT-PCR – pozitiv pentru infecție COVID-19.

La examenul clinic se constată malnutriție gr. III (IMC- 12,6), țesutul adipos slab dezvoltat, OTS, dispnee la efort mediu, tegumentele uscate cu descumare filiformă, cianoza, degete betișoare de toboșar, hiperemie faringiană, amigdalele moderat hipertrofiate, respirația nazală liberă, tiraj intercostal absent, sunet percutor submat bilateral, difuz cu murmur vezicular diminuat bilateral pe fond de raluri crepitante fine, bilateral, zgomotele cardiace ritmice cu accentuarea zg II în p. II și III de auscultatie, limba geografică, abdomenul moale, fără sensibilitate la palparea superficială și profundă, ficatul/splina nu se palpează, tranzit intestinal prezent pentru gaze și materii fecale, diureza prezentă.

Biologic prezintă modificări încadrate în sindromul de deshidratare acută, sindrom anemic, sindrom inflamator, sindrom de hepatocitoliza, sindrom colestatic, iar la examenul bacteriologic al sputei se izolează *Streptococcus viridans*, *Candida albicans*.

Se efectueaza radiografie toracică, unde se evidențiază modificări radiologice cu aspect de Bronhopneumonie bilaterală polisegmentară, Fibroză chistică, Scor Brixia- A-0, B-1, C-1, D-0, E-2, F-1. Descrierea imagistică: pulmonii hiperaerati, desenul pulmonar intensificat, deformat pe toata aria pulmonara; la nivel S<sub>4</sub>,S<sub>5</sub>,S<sub>6</sub> pe dreapta și în S<sub>3</sub> ,S<sub>4</sub>,S<sub>5</sub>,S<sub>6</sub> pe stânga și mediobazal pe stânga se evidențiază transparența țesutului pulmonar scăzută; conturul mediastinal stâng șters, cel drept – liber; conturul diafragmal net; sinusul pleural drept rotunjit, stâng – clar; ICT-0,41.

Pe parcursul internării pacientei s-a administrat antibioterapie în dublă asociere cu Imipenem și Amikacină, tratamentul a inclus medicație antiinflamatoare nesteroidiene, antimicotic, mucolitic, acid ursodeoxicolic pentru hepatopia asociată FC și Kreon pentru insuficiența pancreatică exocrină.

Evoluția fibrozei chistice în context de inecție cu virusul SARS CoV-2 la acest pacient, sub tratamentul menționat, a fost lent favorabilă. Pacienta a fost externată în ziua 20-a cu stare generală bună, afebrilitate, stabilă hemodinamic și respirator.

**Concluzii.** Rezultatele arată o recuperare relativ bună de la COVID-19 la pacienții cu fibroză chistică, chiar dacă sunt pentru o cohortă heterogenă. Aparent, boala nu pare să difere ca și manifestări clinice față de populația generală, dar datele epidemiologice disponibile sunt prea mici pentru a trage concluzii. Tusea, starea de rău și febra sunt simptome destul de distincte ale FC, deci nu putem exclude ca formele comune ale COVID-19 să nu fie confundate cu spectrul de simptome ale FC. Infecție cu COVID-19 pot dezvolta atât adulții, cât și copiii cu mucoviscidoză. Vaccinarea împotriva SARS-CoV2 este esențială pentru o evoluție mai ușoară a bolii și reducerea ratei de deces.

Importanța clinică a caracterizării efectelor infecției cu COVID-19 în grupa de vârstă pediatrică este esențială pentru a putea oferi sfaturi precise și echilibrate, menite să mențină copiii cu fibroză chistică în siguranță. De asemenea, e substanțială înțelegerea posibilelor efecte de protecție subiacente, ceea ce ar putea pune în lumină noi obiective și noi abordări de tratament, care ar permite pacientului cu fibroză chistică să ducă viața într-un mod cât mai împlinit în timpul pandemiei actuale. Acest lucru este deosebit de important, având în vedere dezavantajele asociate și efectele negative substanțiale asupra calității vieții și furnizării serviciilor de asistență medicală, absolut necesare pacientului cu FC.

Este necesar ca toate registrele de fibroza chistică să colecteze cât mai multe date despre pacienții cu fibroză chistică care au contactat virusul SARS-CoV-2 pentru a facilita și optimiza raportarea colaborativă pentru studiile viitoare. Urmărirea copiilor cu FC care au suferit infecție cu SARS-CoV-2 va fi importantă pentru a evalua dezvoltarea oricăror complicații pe termen lung sau impact asupra funcției pulmonare.

## Bibliografie

1. Alicandro G, Daccó V, Cariani L et al. Safety of mRNA-based vaccines against SARS-CoV-2 in people with cystic fibrosis aged 12 years and over. *Journal of Cystic Fibrosis*. 21 (2022) e173–e175
2. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of CF care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020;8:65–124.
3. Berardis S, Verroken A, Vetillart A, Struyf C, Gilbert M, Gruson D, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in a Belgian cohort of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020;19:872 – 4.
4. Biswas M, Rahman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of sex, age, and comorbidities with mortality in COVID-19 persons: a systematic review and meta-analysis. *Intervirology* 2021;64:36 – 47.
5. Colombo C, Burgel PR, Gartner S, van Koningsbruggen-Rietschel S, Naehrlich L, Sermet-Gaudelus I, et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):e35–ee6.
6. Colombo C, Cipolli M, Daccò V, Medino P, Alghisi F, Ambroni M, et al. Clinical course and risk factors for severe COVID-19 among Italian patients with cystic fibrosis: a study within the Italian cystic fibrosis society. *Infection* 2021;1:1 – 9.
7. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10239):1763–70.
8. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(9):653–61.
9. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. *EClin Med* 2020;24:100433.
10. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506.
12. Jarosz-Griffiths HH, Scambler T, Wong CH, Lara-Reyna S, Holbrook J, Martinon F, et al. Different CFTR modulator combinations downregulate inflammation differently in cystic fibrosis. *Elife*. 2020;9:e54556.
13. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Auto-immun Rev*. 2020;9:102537.
14. Mondejar-Lopez P, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis in Spain: incidence and results of the national CF- COVID19-Spain survey. *Respir Med* 2020;170:106062.
15. Naehrlich L, Orenti A, Dunlevy F, Kasmi I, Harutyunyan S, Pflieger A, et al. Incidence of SARS-CoV-2 in people with cystic fibrosis in Europe between February and June 2020. *J Cyst Fibros* 2021;20:566 – 77.
16. Peckham D, McDermott MF, Savic S, Mehta A. COVID-19 meets Cystic Fibrosis: for better or worse? *Genes & Immunity* (2020) 21:260–262.
17. Poschet JF, Perkett EA, Timmins GS, Deretic V. Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells (Preprint). *bioRxiv*, 2020. doi:10.1101/2020.03.29.008631.
18. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The changing epidemiology of CF: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes (Basel)* 2020;11:589.
19. Shah SJ, Barish PN, Prasad PA, Kistler A, Neff N, Kamm J, et al. Clinical features, diagnostics, and outcomes of patients presenting with acute respiratory illness: a retrospective cohort study of patients with and without COVID-19. *EClinicalMedicine* 2020;27:100518.
20. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020;370:m3249.
21. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China [internet]. *WHO*; 2020
22. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80:607–13.
23. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.