Managementul paraclinic al infecției cu SARS-CoV-2 la pacientul pediatric

Ana-Maria Davitoiu^{1,2}, Sorina Chindris^{1,2}, Mirela Silvia Iancu^{1,2}, Iulia Țincu^{1,2},
Luminița Elena Spataru^{1,2}, Doina Anca Pleșca^{1,2}

¹Facultatea de Medicină, UMF „Carol Davila”, București, România

²Spitalul Clinic pentru Copii „Dr. Victor Gomoiu”, București, România

REZUMAT

Omenirea se confruntă, după o sută de ani, cu o nouă pandemie, infecția cu virusul SARS-CoV-2. Stabilirea unui protocol terapeutic și managementul paraclinic al infecției reprezintă marile provocări ale momentului pentru cadrele medicale din întreaga lume. Lucrarea încearcă să etapizeze metodele de diagnostic și investigațiile paraclinice, stabilind corespondența în timp între investigații și modificările de laborator și radiologice. Stabilirea diagnosticului pozitiv al infecției cu SARS-CoV-2 se face utilizând patru metode de testare: metoda moleculară RT-PCR, testarea serologică prin chemiluminiscență și prin metoda ELISA, teste rapide pentru determinarea anticorpilor de tip IgM și IgG. Investigațiile de laborator nu sunt specifice bolii, însă studiile au indicat faptul că limfopenia apare la 83% dintre pacienții pediatrici internați în spital și confirmați cu infecție cu SARS-CoV-2. Imagistica nu este recomandată în scop diagnostic sau screening la pacientul cu suspiciune COVID – valoarea predictivă a RT-PCR este de 10 ori mai mare decât a CT pulmonar.

Cuvinte cheie: pandemie, coronavirus, virus SARS-CoV-2, teste RT-PCR, teste serologice anticorpi

INTRODUCERE. DATE EPIDEMIOLOGICE

Pandemia este o epidemie care afectează un număr mare de oameni și care depășește granițele internaționale.

În decursul istoriei omenirii, au existat numeroase pandemii, bolile infecțioase având adesea consecințe devastatoare. Ciurma, tifosul, holera, febra galbenă, gripa și tuberculoza sunt unele dintre bolile infecțioase care au făcut ravagii de-a lungul timpului.

În prezent, traversăm o perioadă excepțională, omenirea confruntându-se cu o nouă pandemie, infecția cu virusul SARS-CoV-2.

Experții, oamenii de știință și epidemiologii analizează evoluția pandemiei, în timp ce analiștii economici încearcă să anticipeze impactul economic al măsurilor luate de autorități din întreaga lume în lupta împotriva COVID-19.

Autoritățile din Wuhan, epicentrul inițial al focarului de coronavirus din China, au înregistrat primul caz de infecție în decembrie 2019. În mai puțin de o

lună, cercetătorii, printr-un efort concertat, au realizat secvențierea genomică. Cartografierea genomică ne aduce informații complexe referitoare la particularitățile acestui nou tip de coronavirus. Practic, ne confruntăm cu un virus aparținând familiei Coronavirus, genul Betacoronavirus. Acesta este un virus cu ARN monocatenar cu polaritate pozitivă care determină sindromul acut respirator sever. Virusul a primit numele de SARS-CoV-2, 80% din secvența lui genomică fiind identică cu a virusului care a determinat în anul 2002 epidemia SARS, epidemie cu un grad mare de contagiozitate și potențial amenințătoare de viață prin severitatea manifestărilor clinice produse. În cazul epidemiei SARS, au fost confirmate 8.098 de cazuri, cu o rată a fatalității de aproximativ 9% (1).

Răspândirea infecției cu SARS CoV-2 la nivel mondial a fost impresionantă. Astăzi, ne confruntăm cu peste 7,3 milioane de pacienți diagnosticați și cu un număr necunoscut, probabil uriaș, de persoane care au trecut prin boală fără a fi diagnosticate și incluse în

Corresponding author:

Ana-Maria Davitoiu

E-mail: anamariadavitoiu@yahoo.com

Article History:

Received: 20 September 2020

Accepted: 29 September 2020

statisticile existente. Până în prezent, există în lume peste 430.000 decese (3). Primul caz din țara noastră confirmat cu infecție cu SARS-CoV-2 a fost pe 26 februarie 2020. De atunci și până în prezent, în România, au fost confirmate peste 22.000 de cazuri și s-au înregistrat peste 1400 de decese (2).

Din păcate, membrii personalului medical care îngrijește pacienții cu SARS-CoV-2 sunt adesea victimele acestei infecții. Astfel, în sistemul medical de sănătate, 1 din 9 pacienți infectați aparține personalului medical (2).

CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE INFECȚIA CU SARS-COV-2 LA COPIL?

Din cadrul persoanelor infectate cu SARS-CoV-2, un procent de 1-2% îl reprezintă copiii, boala afectând inclusiv nou-născuții și sugarii. Distribuția pe grupe de vârstă este asemănătoare în Asia, America și Europa, procente similare fiind regăsite și la pacienții pediatrici din România. Există decese și în rândul copiilor (3), dar numărul acestora este extrem de redus.

MANAGEMENTUL DIAGNOSTIC AL INFECȚIEI CU SARS-COV-2 LA COPIL

Pentru a stabili diagnosticul de boală COVID-19, trebuie efectuată testarea pentru identificarea infecției SARS-CoV-2.

Institutul Național de Sănătate Publică, prin actualizarea din 28 aprilie 2020, recomandă testarea cazurilor suspecte conform definiției de caz pentru sindrom respirator acut cu noul coronavirus (COVID-19) (2). În figura 1 este prezentată metodologia de testare în concordanță cu recomandările Institutului Național de Sănătate Publică.

Definiția de caz suspect ia în discuție 2 aspecte: contextul epidemiologic și simptomatologia. Contextul epidemiologic abordează aspecte extrem de bine

definite care vizează istoricul de călătorie, contactul cu persoane suspecte sau confirmate și analizează apartenența la clustere sociale. Cel de-al doilea aspect, al manifestărilor clinice, abordează persoanele de orice vârstă care asociază triada clinică febră, tuse, dificultăți de respirație (2).

Cazul suspect, selectat conform definiției de caz pentru sindromul respirator acut cu noul coronavirus, va fi testat prin metoda de amplificare a acizilor nucleici, real-time PCR (RT-PCR). Un rezultat pozitiv la testarea RT-PCR transformă cazul suspect în caz confirmat, definit ca persoana cu confirmare de laborator a infecției cu SARS-CoV-2 indiferent de prezența sau absența semnelor și simptomelor clinice (2).

De precizat că, în cazul pacienților pediatrici, aceștia prezintă cel mai adesea la debut o simptomatologie respiratorie caracterizată prin febră, tuse, dificultăți respiratorii, tablou clinic superpozabil adultului (2). Un procent important dintre copii poate prezenta la debut manifestări digestive nespecifice, manifestări neurologice, manifestări eruptive și leziuni cutanate (4). Astfel, cunoașterea acestor forme atipice de debut îl ajută pe clinician să stabilească corelația dintre debutul nespecific al bolii (în afară definiției de caz suspect) și infecția cu SARS-CoV-2.

Stabilirea diagnosticului pozitiv al infecției cu SARS-CoV-2 se face utilizând patru metode de testare: metoda moleculară RT-PCR, testarea serologică prin chemiluminiscență și prin metoda ELISA, teste rapide pentru determinarea anticorpilor de tip IgM și IgG (5).

RT-PCR

Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) este considerată metoda “gold standard” de diagnostic a infecției cu virusul SARS-CoV-2. Testul are o înaltă specificitate și o sensibilitate până la 98% (6).

FIGURA 1. Metodologia de testare a cazului suspect pentru infecție cu SARS-CoV-2 (2)

Testarea utilizează material biologic recoltat de la nivelul căilor aeriene superioare (exsudat nazofaringian/orofaringian) sau din căile aeriene inferioare (spută, aspirat traheal, lavaj traheobronșic) în cazul pacienților cu afectare respiratorie acută severă (1).

Medicii care lucrează cu pacienți încadrați drept cazuri suspecte COVID-19 cunosc importanța decizională a acestor rezultate în managementul ulterior al pacientului. Durata de prelucrare a probelor prin RT-PCR, până la obținerea rezultatelor, este de aproximativ 4 ore.

Există riscul de reacție fals negativă, motiv pentru care metodologia furnizată de către Institutul Național de Sănătate Publică stabilește repetarea testării prin efectuarea a 2 teste la distanță de minimum 24 ore între ele.

Testele serologice pentru anticorpi

Cea de-a doua metodă de evaluare diagnostică a infecției cu SARS-CoV-2 la copil o reprezintă testele serologice pentru anticorpi. Testarea serologică este folosită ca metodă complementară testării RT-PCR. Testarea serologică se poate realiza prin metode cantitative sau calitative.

Testele rapide serologice sunt insuficient validate. Aceste teste pot fi utilizate ca metodă complementară testării RT-PCR, pentru screening serologic sau pentru verificarea răspunsului imun în populații mari (5).

Figura 2 ilustrează managementul diagnostic utilizând teste rapide de identificare a infecției cu SARS-CoV-2.

Obținerea unui rezultat IgM pozitiv încadrează pacientul pediatric ca posibil COVID-19, acesta urmând a fi evaluat clinic și tratat în spital conform protocolului. Un rezultat IgM negativ va fi validat prin efectuarea RT-PCR, care va confirma sau infirma diagnosticul de COVID-19.

Detectarea prin testarea serologică a anticorpilor de tip IgG arată că o persoană a fost anterior infectată cu virusul SARS-CoV-2. Nu există suficiente date medicale care să susțină asigurarea imunității de lungă durată prin anticorpi de tip IgG pentru virusul SARS-CoV-2 (5).

Testele serologice

Determină prezența anticorpilor de tip IgM și IgG. Anticorpul este proteină pe care sistemul imunitar o produce pentru a se apăra în fața infecției. Ca urmare, dezvoltarea acestor anticorpi se realizează în timp. Astfel, anticorpul de tip IgM pot fi detectați în sânge începând cu ziua 7 de la contactul infectant, în timp ce anticorpul de tip IgG apar după ziua 10. Apariția acestor anticorpi reprezintă un indicator al dezvoltării răspunsului imunitar și al recuperării clinice (7,8). În figura 3 este prezentată dinamica utilizării investigațiilor pentru stabilirea infecției cu noul tip de coronavirus.

FIGURA 2. Utilizarea testării rapide serologice pentru determinare de anticorpi în clustere/migrații populaționale/centre contaminate – adaptare după (5)

FIGURA 3. Dinamica utilizării investigațiilor pentru stabilirea diagnosticului în infecția cu SARS-CoV-2 – adaptat după ClineSciences (8)

Această limită a testului îl face util în scop de cercetare și pentru clustere și migrații largi ale populației (5).

Testarea serologică este o metodă de diagnostic care poate fi folosită pentru evaluarea prevalenței infecției cu virusul SARS-CoV-2. Informațiile furnizate de testarea serologică au atât importanță medicală, cât și socio-economică. Astfel, ele pot fi utilizate pe scară largă pentru elaborarea unor strategii de relaxare a măsurilor impuse de distanțare socială și, implicit, la relansarea economiei (7).

INVESTIGAȚIILE DE LABORATOR

Sunt investigațiile pe care le efectuăm pacienților pediatrici suspecți pentru infecția cu SARS-CoV-2 internați în spital, până în momentul în care testele RT-PCR confirmă sau infirmă infecția.

Investigațiile de laborator nu sunt specifice bolii, însă studiile au indicat faptul că cei mai mulți dintre

pacienții internați în spital, confirmați ulterior cu infecție cu SARS-CoV-2, au prezentat modificări ale hemogramei, markerilor inflamatori (CRP, VSH), D-dimerilor, feritinei, procalcitoninei, glicemiei, transaminazelor, creatinfosfokinazei, lactatdehidrogenazei etc. (5,9).

Deoarece coinfecțiile sunt posibile, pacienții care îndeplinesc definiția de caz trebuie testați pentru infecția cu virusul SARS-CoV-2 indiferent de prezența unui alt patogen respirator.

Limfopenia este modificarea hematologică asociată infecției SARS-CoV-2 care apare la aproximativ 83% dintre pacienții pediatrici internați (5).

Pacienții cu evoluție severă a bolii COVID-19 prezintă asocierea limfopeniei cu neutrofilia, precum și cu valori crescute ale transaminazelor, creatinfosfokinazei, lactatdehidrogenazei, CRP, feritinei (5).

Mortalitatea și morbiditatea în rândul populației pediatrice diagnosticate cu infecție cu virusul

SARS-CoV-2 sunt direct proporționale cu valorile crescute ale D-dimerilor și cu valorile limfopeniei. De asemenea, pacienții din terapie intensivă care asociază prognostic nefavorabil au adesea valori crescute ale procalcitoninei, în timp ce pacienții cu stare critică (cu posibilă afecțiune imunologică subiacentă) prezintă valori crescute ale markerilor nespecfici inflamatori (5).

IMAGISTICA ÎN INFECȚIA CU SARS-COV-2 LA COPIL

Utilizarea informațiilor furnizate de evaluările imagistice la pacientul infectat cu virusul SARS-CoV-2 rămân, după tratament, cel mai controversat aspect în cadrul actualei pandemii.

Principii generale de utilizare a imagisticii la pacienții pediatrici cu infecție cu virusul SARS-CoV-2 (10)

- nu se recomandă evaluare imagistică în scop diagnostic/screening la pacientul cu suspiciune COVID (valoarea predictivă a RT-PCR este de 10 ori mai mare decât a CT pulmonar)
- nu se recomandă evaluare imagistică la pacienții cu suspiciune/forme ușoare de boală
- evaluarea imagistică este rezervată pacienților cu evoluție nesatisfăcătoare a statusului respirator
- evaluarea imagistică este utilă în monitorizarea apariției, precum și a evoluției complicațiilor bolii

Investigațiile imagistice care pot fi utilizate în scop diagnostic la pacientul pediatric cu infecție cu virusul SARS-CoV-2 sunt: radiografia pulmonară, examenul computer tomograf, ecografia toracică.

Dacă se recurge la evaluarea imagistică, radiografia plană este de primă intenție (5).

Radiografia pulmonară

Nu prezintă modificări la debut și în formele ușoare de boală, motive pentru care nu trebuie recomandată de rutină.

În cazul pacienților pediatrici diagnosticați cu infecție cu virusul SARS-CoV-2 și internați în spital, evaluarea imagistică permite identificarea unor modificări radiologice în procent de 69-80%. Leziunile maxime apar în ziua 10-12 de la debutul bolii (11). Leziunile pulmonare decelate radiologic sunt frecvent localizate bilateral, periferice, ocupând cel mai adesea

bazele pulmonare, având aspectul de opacități pulmonare neomogene (10,11).

Discrepanța dintre afectarea parenchimului pulmonar și efuziunile pulmonare reduse este notabilă (11).

Dacă se recurge la efectuarea radiografiei pulmonare, se recomandă:

- utilizarea aparatelor portabile (deplasabile la patul bolnavului),
- utilizarea echipamentului personal de protecție,
- dezinfectarea echipamentului folosit (există posibilitatea ca virusul să rămână pe echipament și suprafețe până la 72 ore).

La copil, atât radiografia, cât și examenul computer tomograf pulmonar furnizează imagini de pneumonie atipică sau organizată, adesea multilobară și/sau bilaterală (10,11).

Examenul computer tomograf pulmonar

Nu există modificări specifice pulmonare evidențiable prin examen computer tomograf.

La debut, se observă opacități pulmonare cu aspect „în geam mat” localizate bilateral, predominant periferic, fără aspect nodular, de adenopatie sau de pleurezie. În dinamică, pe măsură ce afectarea pulmonară progresează, se modifică arhitectura pulmonară, cu confluarea opacităților și cu apariția bronșiectaziilor (10).

La pacientul pediatric, aspectele obținute prin computer tomografie sunt similare celor descrise mai sus, însă de mai mică amploare comparativ cu cele regăsite la adulți. În plus, o dată cu remisia bolii (5), se constată o restituție integrală pulmonară.

Examenul CT nu este utilizat în screening-ul primar al bolii. Efectuarea de rutină a examenului CT pulmonar unor cohorte largi de pacienți presupune resurse financiare mari (cost/manevră și echipament de protecție), risc mare de transmisie a bolii către personalul medical și auxiliar și către alți pacienți aflați în incinta departamentelor de radiologie.

CONCLUZII

Stabilirea managementului paraclinic corect pentru diagnosticul infecției cu SARS-CoV-2 permite stabilirea rapidă și precisă a diagnosticului, cu posibilitate de utilizare în cazul pacientului suspect din întreaga lume. Cercetările medicale asidue din această perioadă vor stabili un protocol terapeutic unic, în măsură să salveze vieți.

Conflict of interest: none declared
Financial support: none declared

BIBLIOGRAFIE

1. World Health Organisation <https://www.who.int/ith/diseases/sars/en> – SARS Severe Acute Respiratory Syndrome.
2. Institutul National de Sanatate Publica - <http://www.cnscbt.ro/> – Infectia cu noul coronavirus SARS-CoV-2.
3. Worldometers.com.
4. Deville JG, Song E et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Considerations in children. *Uptodate*. 2020.
5. Shastri DD et al. COVID 19 second bulletin. *Indian Academy of Pediatrics*. 2020:5-60.
6. Watson J, Whiting PF et al. Interpreting a COVID-19 test result. *BMJ*. 2020.
7. Zhengtu Li et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virology*. 2020.
8. SARS-CoV-2 (COVID-19): Diagnosis by IgG/IgM Rapid Test. ClinSciencs. 2020. Available at <https://www.clinisciences.com/it/read/newsletter-26/sars-cov-2-covid-19-diagnosis-by-2264.html>.
9. TinkuJ, Moslehi MA (Chief Editors). International pulmonologist's consensus on COVID-19. Available at <https://www.unah.edu.hk/dmsdocument/9674-consenso-internacional-de-neumologos-sobre-covid-19-version-ingles>.
10. Bickle I, Bell DJ et al. COVID-19. *Radiopedia*. 2020.
11. Kanne JP, Chung JH et al. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update – Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*. 2020.