

ADELINE LARISA HORGA¹, MIHAI LEONIDA NEAMȚU², BOGDAN NEAMȚU²,
LUMINIȚA DOBROTĂ^{2,3}, DANA OPREA¹

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ȘI TABLOUL CLINIC ÎN COVID-19 LA SUGAR

1. Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad, Universitatea de Vest „Vasile Goldiș” din Arad
2. Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu
3. Spitalul Clinic de Pediatrie, Sibiu

SUMMARY

CLINICAL PICTURE AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF COVID-19 IN INFANTS

Key words: COVID-19 pandemic, infant.

The viral infection with SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) is still a public health issue which affect the entire world population. Since December 2019, a type of pneumonia of unknown etiology has appeared in central of China. The first case of COVID-19 was reported in December in Wuhan, Hubei Province, after which it spread rapidly around the world. In mid-March, the World Health Organization declared a COVID-19 pandemic. At the onset of this infectious outbreak there were few pediatric patients, at that time it was thought that they were not susceptible to infection. The cases of infection in children gradually appeared with the family aggregation. Affecting newborns and infants has caused concern, as they represent an age group with a developing immune system. Initially, a small number of cases was reported in infants, and the clinical manifestations were less severe compared to the clinical manifestations that were found in adulthood. The most common symptoms were fever and cough. In most of the cases, the clinical evolution in infants was favorable, the complications were developed in infants who presented with other associated conditions.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: pandemie COVID-19, sugar.

Infecția cu virusul SARS-CoV-2 (Sindrom acut respirator sever-coronavirus 2) reprezintă o problemă de sănătate publică afectând în scurt timp întreaga populație a globului. Începând din luna decembrie a anului 2019, în China, a apărut un tip de pneumonie de etiologie necunoscută. Primul caz de COVID-19 a fost raportat în luna decembrie în Wuhan, provincia Hubei, după care s-a răspândit rapid în întreaga lume. La jumătatea lunii martie 2020, Organizația Mondială a Sănătății a declarat pandemie de COVID-19. La debutul acestui focar infecțios au fost puțini pacienți de vârstă pediatrică. În acel moment s-a crezut că aceștia nu sunt susceptibili de a se infecta. Cazurile de infecție la copii au apărut treptat, odată cu apariția agregării familiale. Afectarea nou-născuților și a sugarilor a creat motive de îngrijorare, aceasta fiind o grupă de vârstă cu un sistem imunitar în curs de dezvoltare. Inițial, la sugar s-a raportat un număr scăzut de cazuri, iar tabloul clinic a fost mai puțin sever, comparativ cu cel întâlnit la vârsta adultă. Cele mai frecvente simptome clinice au fost febra și tusea. În majoritatea cazurilor, evoluția clinică la sugar a fost favorabilă, complicații au dezvoltat sugarii care au prezentat și alte afecțiuni asociate.

Introducere. Infecția cu virusul SARS-CoV-2 reprezintă o problemă care a afectat întreaga populație a globului. Începând din decembrie anul 2019, în China Centrală a apărut un tip de pneumonie de etiologie necunoscută. Secvențierea genomului a demonstrat faptul că etiologia sa este reprezentată de coronavirus, boala fiind denumită COVID-19. Este cauzată de un nou CoV, iar în cele din urmă a fost numită sindrom acut respirator sever coronavirus 2 (SARS CoV-2) [1-4]. Primul caz de COVID-19 a

fost raportat în luna decembrie în Wuhan, provincia Hubei, după care s-a răspândit rapid în întreaga lume [5, 6]. La debutul acestui focar infecțios au fost puțini pacienți de vârstă pediatrică, în acel moment s-a crezut că aceștia nu sunt susceptibili de a se infecta. Cazurile de infecție la copii au apărut treptat, odată cu apariția agregării familiale. Afectarea nou-născuților și a sugarilor a creat motive de îngrijorare, aceasta fiind o grupă de vârstă cu un sistem imunitar în curs de dezvoltare.

Material și metode. Am analizat publicații regăsite în baza de date electronică PUBMED și MEDSCAPE, articole exclusiv în limba engleză, utilizând ca și criterii de căutare COVID-19, nou-născut, sugar. Datele obținute le-am raportat la recomandările societăților de specialitate pentru această grupă de vârstă.

Rezultate și discuții.

Incidență. În prezent, cu excepția Antarcticii, au fost identificate cazuri pe toate continentele globului, din data de 15 martie a fost declarată pandemie [7].

Epidemiologie. Sursa de infecție este de origine umană, omul bolnav sau purtătorul asimptomatic care excretă virusul prin secrețiile respiratorii. Gazdele acestui virus cel mai frecvent sunt lilieci, iar pangolinii sunt considerate gazde intermediare [7].

Transmiterea COVID-19 se face de la o persoană infectată pe următoarele căi: [8-13].

- secreții sub formă de picături mici răspândite atunci când persoana infectată tușește sau strănută (picăturile Flügge);
- prin aerosoli în timpul anumitor manevre: intubație endotraheală, ventilație mecanică, bronhoscopie;

- prin contact direct cu persoana infectată, atingerea mânilor sau a unor părți ale corpului care sunt contaminate;

- indirect prin contact cu suprafețele sau obiecte contaminate; când persoana infectată strănută sau tușește, secrețiile sub formă de picături se așază pe suprafețele din jur, iar persoana care se infectează își atinge ochii, nasul sau gura.

Transmiterea verticală. Datele publicate în literatură subliniază faptul că infecția mamei cu virusul SARS CoV2 nu are niciun risc atât asupra nou-născutului la termen, cât și asupra nou-născutului prematur în timpul travaliului sau în perioada neonatală timpurie.

Un studiu realizat în New York, SUA, în perioada 22 martie-15 aprilie, a inclus 326 de femei însărcinate. La internarea în maternitate, acestea au fost testate prin RT-PCR pentru SARS CoV-2.

Rezultate: 31 dintre ele au fost testate pozitiv, dintre care 15 au fost asimptomatice, iar 16 au prezentat simptome clinice. Doi din cei 31 de copii s-au născut prematur, au necesitat îngrijiri la Terapie Intensivă, iar restul de 29 de nou-născuți au fost îngrijiți în salon alături de mamă, alăptarea fiind permisă dacă mama a dorit acest lucru. Toți nou-născuții au fost testați negativ pentru SARS CoV-2 și au fost externați după 24-48 de ore de la naștere. Studiul subliniază faptul că riscul transmiterii verticale este relativ scăzut, dar nu a detaliat modul în care au fost îngrijiți nou-născuții pentru a preveni infecția și nu a oferit informații în dinamică legate de starea copilului și a mamei [14].

Academia Americană de Pediatrie, Societatea Italiană de Neonatologie, Societatea Canadiană de Pediatrie, ghidurile din China recomandă pentru prevenirea infecției separarea mamei pozitive de nou-născut timp de 14 zile [14].

Receptivitatea. Susceptibilitatea este generală, fără a predomină un anumit sex sau vârstă. Persoanele cu comor-

bidități precum o afecțiune respiratorie preexistentă, diabet zaharat, hipertensiune arterială, boli cardiovasculare, tumori, organismele cu un sistem imun compromis pot dezvolta forme de boală mai severe, prezentând un risc suplimentar de dezvoltare a complicațiilor [15]. Persoanele care provin din focar familial de COVID-19 au un risc mai crescut de a se infecta [16]. Au fost anumite studii care au observat o prevalență diferită a bolii în cazul persoanelor cu beta-talasemie, considerându-se că beta-talasemia s-ar putea corela cu o imunitate împotriva infecției cu COVID-19 [17].

Imunitatea postinfecțioasă. Detectarea anticorpilor împotriva SARS CoV-2 nu indică imunitate de protecție. Persoanele infectate prezintă un răspuns imun în ziua 10 și ziua 21 după infecție. Detectarea anticorpilor în formele ușoare poate dura mai mult, peste 4 săptămâni, uneori anticorpii nu sunt deloc detectați. Anticorpii IgM și IgG împotriva SARS-CoV-2 se dezvoltă după debutul bolii la 6-15 zile [18-23]. Timpul mediu de seroconversie a fost ziua 11, ziua 12 și ziua 14 după debutul simptomatologiei [24]. Anticorpii IgG în alte infecții cauzate de coronavirusi sunt detectabili de la 12 până la 52 de săptămâni [25]. În SARS CoV-1 anticorpii IgG se mențin între 2 și 3 ani [26]. Nivelul de anticorpi IgG SARS CoV-2 pot fi detectabili până la 7 săptămâni sau până în ziua 49. Chiar dacă se dozează anticorpii IgG, fiind în cantitate mică, ei nu au valoare protectivă pentru o reinfecție [27, 28].

Etiologia. COVID-19 este o afecțiune de etiologie virală, virusul face parte din familia Coronaviridae, având trăsăturile comune tuturor coronavirusilor. Sunt patru subgrupuri principale de coronavirusi: alfa-coronavirus, beta-coronavirus, gamma-coronavirus, delta-coronavirus [29,30]. Tipurile alfa și beta afectează mamiferele, iar tipurile gamma și delta infectează numai păsările. Genomul CoV este un ARN monocatenar, 26-32kb, fiind cel mai mare genom al virusurilor ARN cunoscute. Beta-coronavirusul a cauzat și sindromul respirator din Orientul Mijlociu, MERS, în anul 2002 a fost un focar de SARS care s-a răspândit la nivel mondial, având o mortalitate de 11%, iar în prezent tot beta-coronavirusul a cauzat și SARS CoV-2 [31, 32].

Patogenie. Patogenia nu este pe deplin cunoscută, dar se cunoaște patogenia din sindromul acut respirator sever. Acest virus este capabil să producă o pneumonie atipică. Cauzele diferitelor infecții sunt legate de prezența dipeptidazei 4 și a enzimei de conversie a angiotensinei 2 la nivelul tractului respirator inferior, aceștia fiind principalii receptori umani ai glicoproteinei de suprafață pentru MERS și SARS [33-35]. Secvența genetică de pătrundere la nivel celular din SARS CoV-1 este aproape similară cu cea din SARS CoV-2 [36, 37]. Răspândirea de la om la om este mai mare, deoarece afinitatea de pătrundere la nivel celular a virusului SARS CoV-2 este mai mare de 10-20 de ori decât la SARS CoV-1 [38]. După pătrunderea la nivelul celulelor epiteliale alveolare, începe replicarea rapidă, care generează un răspuns imun, declanșând cascada citokinelor, are loc producția necontrolată de citokine

proinflamatorii, aceasta fiind responsabilă de apariția dereșei respiratorii și insuficienței multiple de organe [39-41]. Este redus numărul de limfocite T CD4+ și T CD8+, iar celulele T rămase sunt epuizate din punct de vedere funcțional [42].

Manifestări clinice

Incubația. Perioada de incubație este între 1-14 zile, dar în unele cazuri se poate prelungi până la 24 de zile [43]. La debutul pandemiei, cazurile de COVID-19 la sugar au fost mai rare. În perioada 8 decembrie 2019-6 februarie 2020 s-au raportat numai 9 cazuri, copii cu vârsta cuprinsă între o lună și 11 luni. Toți sugarii diagnosticați au provenit din focar familial de COVID-19, cel puțin un membru al familiei a fost infectat. Diagnosticul a fost pus în primele 3 zile de la internare. Nici un sugar nu a necesitat internare la terapia intensivă. Dintre cei 9 sugari, patru au prezentat febră, iar doi sugari au avut simptomatologia unei infecții acute de căi respiratorii superioare. Nici unul nu a dezvoltat complicații severe [44].

Tabloul clinic în COVID-19 este mai puțin sever la copil, comparativ cu tabloul clinic întâlnit la adulți [45]. Febra și tusea au fost cele mai frecvente manifestări clinice observate la copii [46]. Dintre copiii diagnosticați cu COVID-19, sugarii au avut cel mai ridicat procent de internare, situat între 15-62%. Într-un studiu care a inclus pacienți cu vârsta mai mică de 1 an care au necesitat spitalizare, aproximativ 11% dintre aceștia au necesitat îngrijiri la terapie intensivă. În ceea ce privește cazul copiilor cu vârsta mai mare de 1 an, situația este diferită, procentul spitalizărilor fiind mai scăzut, constituind 4,1%-14% la vârsta cuprinsă între 1-17 ani [47]. Riscul de a dezvolta o formă mai severă de COVID-19 îl au sugarii care prezintă și alte afecțiuni subiacente [48].

Concluzii

Majoritatea sugurilor diagnosticați cu COVID-19 au provenit din focar familial de COVID-19. La această vârstă, transmiterea se realizează cel mai frecvent prin contact direct cu persoana infectată. Receptivitatea este generală, unele centre au evidențiat faptul că persoanele cu beta-talasemie nu sunt susceptibile de a se infecta cu SARS-CoV-2, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a afirma acest lucru. Imunitatea postinfecțioasă este de scurtă durată, fiind posibilă reinfectarea. Au fost cazuri la care în urma infecției nu s-au detectat deloc anticorpi de tip IgG. Cele mai frecvente simptome atestate la această grupă de vârstă au fost febra și tusea. Numărul cazurilor spitalizate a fost mai mare la grupa de vârstă 1-12 luni, comparativ cu pacienții cu vârsta cuprinsă între 1-17 ani. Evoluția COVID-19 la sugar este în general favorabilă, incidența complicațiilor fiind mai crescută la sugarii care prezintă și alte afecțiuni asociate.

BIBLIOGRAFIE

1. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein

- for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020;63:457-60;
2. Wong JEL, Leo YS, Tan CC. COVID-19 in Singapore- current experience: critical global issues that require attention and action. *JAMA* 2020 Feb 20;
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al, Early transmission dynamics in Wuhan China of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207;
4. Ramaiah A, Arumugaswami V. Insights into cross-species evolution of novel human coronavirus 2019-nCoV and defining immune determinants for vaccine development. *bioRxiv* 2020 Jan 30.
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506;
6. World Health Organization. Novel Coronavirus – China. 2020. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>. Accessed March 24, 2020;
7. Yu Shi, Gang Wang, Xiao-peng Cai, Jing-wen Deng et al., An overview of COVID-19, *Journal of Zhejiang University-Science B Biomedicine and Biotechnology* ISSN 1673-1581, Apr 2020;
8. World Health Organisation. Requirements and technical specifications of personal protective equipment (PPE) for the novel coronavirus (2019-ncov) in healthcare settings. Geneva 2020. Accessed 27.4.2020;
9. CDC. Infection Control Guidance for Healthcare Professionals about Coronavirus (COVID-19). Last accessed 7.5.2020;
10. RKI. COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2). https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV.html. Last accessed 7 5 2020;
11. Official Guidance. COVID-19: Guidance for infection prevention and control in healthcare settings. Version 1.0.: Department of Health and Social Care (DHSC), Public Health Wales (PHW), Public Health Agency (PHA) Northern Ireland, Health Protection Scotland (HPS) and Public Health England 2020. Accessed 27 4 2020;
12. Swissnos, the National Center for Infection Control. Covid-19. Last accessed 7.5.2020;
13. Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Effect of voicing and articulation manner on aerosol particle emission during human speech. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227699;
14. K Johnson, Small NY Study: Mother-Baby Transmission of COVID-19 not seen, Perlman J et al. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20201567;
15. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al., 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, in press;
16. Wang DW, Hu B, Hu C, et al., 2020. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus- infected pneumonia in Wuhan, China- *JAMA*, 323(11): 1061-1069;

17. E Lansiaux, PP Pebay, JL Picard, J Son-Forget, COVID-19: beta-thalassemia subject immunised? *Med Hypotheses* Sep 2020;
18. Woelfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Mueller MA, et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *medRxiv*. 2020:2020.03.05.20030502;
19. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *medRxiv*. 2020:2020.03.02.20030189;
20. OKBA NMA, Muller MA, Li W, Wang C, Geurtsvan-Kessel CH, Corman VM, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020:2020.03.18.20038059;
21. Liu W, Liu L, Kou G, Zheng Y, Ding Y, Ni W, et al. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *medRxiv*. 2020:2020.03.16.20035014;
22. Long Q-x, Deng H-j, Chen J, Hu J, Liu B-z, Liao P, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. *medRxiv*. 2020:2020.03.18.20038018;
23. Wan WY, Lim SH, Seng EH. Cross-reaction of sera from COVID-19 patients with SARS-CoV assays. *medRxiv*. 2020:2020.03.17.20034454;
24. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;
25. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *The Journal of general virology*. 2020 May 20;
26. Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, Tian X-Y, Na D-Y, Zhang L-Y, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerging infectious diseases*. 2007;13(10):1562-4;
27. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *The Journal of infection*. 2020 Mar 21;
28. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA*. 2020;
29. Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and coronaviruses. *Viruses* 2019;11 pii: E41. doi: 10.3390/v11010041;
30. Yang D, Leibowitz JL. The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. *Virus Res* 2015;206:120-33;
31. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019;11;
32. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS, A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:836-48;
33. Paules CI, Marston HD, Fauci AS, Coronavirus infections-more than just the common cold. *JAMA* 2020 Jan 23;
34. Raj VS, Mou H, Smits SL et al, Dipeptidyl peptidase 4 is functional receptor for the emerging human coronavirus- EMC. *Nature* 2013; 495:251-4;
35. Juba K, Imai Y, Rao S, Gao H et al, A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11:875-9;
36. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, et al, The continuing 2019 n-CoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health-the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020;91:264-6;
37. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, et al., A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270-3;
38. Wrapp D, Wang N et al., Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the perfusion conformation. *Science* 2020; 367:1260-3;
39. Villar J, Zhang H, Slutsky AS. Lung repair and regeneration in ARDS: role of PECAM1 and Wnt signaling. *Chest* 2019;155:587-94;
40. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529-39;
41. Wang H, Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Emerg Med* 2008;26:711-15;
42. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020 Feb 20;
43. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264-266;
44. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA* 2020;
45. Dong Y, Mo XI, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020;16:16;
46. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY et al. SARS-CoV-2 infection in children 2020. *New England Journal of Medicine* 2000. doi: 10.1056/NEJMc2005073;
47. Chen Z, Fu J, Shu Q, Chen Y, Hua C et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World Journal of Pediatrics* (2020). doi: 10.1007/s12519-020-00345-5;
48. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F et al. Epidemiology of COVID-19 among children In China. *Pediatrics* 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702;