

CZU: [616.98:578.834.1]:616.15-006-053.2
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.13>

PARTICULARITĂȚILE INFECȚIEI SARS-COV-2 ASUPRA BOLILOR ONCO-HEMATOLOGICE LA COPII

GOLBAN Rodica¹, LISIȚA Natalia¹, DEDIU Luminița^{1,2}

¹IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

²IP Universitatea de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

Summary. The particularities of SARS-CoV-2 infection on onco-hematological diseases in children.

Introduction: Cancer in children is a rare disease among the pediatric population, representing approximately 0.5% - 1% of the total number of cancers. In the Republic of Moldova, annually, approximately 90 children are diagnosed with malignant tumors. The survival rate of children with cancer has improved considerably over time, but it remains a significant cause of morbidity and mortality among children. In oncological pathology, viral and bacterial infections acquired in the community can lead to a delay in chemotherapy treatment, which increases the risk of disease recurrence and resistance, thus increasing mortality. Children with hematologic malignancies generally have a more favorable prognosis for COVID-19 infection than adults with the same pathologies, but their risks of hospitalization, and death are much higher compared to the general pediatric population.

The purpose of the study: Determination of the infection rate of children with hemoblastosis with SARS Cov 2 infection, evolution and survival rate.

Materials and methods: This is a retrospective study carried out in the Oncological Institute, hematology section for children, carried out during the SARS-CoV-2 pandemic March 2020-March 2022.

Results: Among all patients hospitalized and treated in the Oncological Institute, the children's hematology section (125 patients) - 33 (26.4%) patients suffered SARS COV 2 infection, of which 3 had endured covid 2 times. The majority of patients - 26 patients (78.78%) had acute lymphoblastic leukemia, 1 (3.03%) Hodgkin's lymphoma and 2 (6.06%) with Burkitt's lymphomas, and non-Hodgkin's lymphoma. Among the clinical symptoms, most children presented with 11 patients (30.5%), and fever > 38-10 patients (27.7%), 12 children (33.3%) did not present any symptoms, only the positive COVID-19 test. Among children diagnosed with COVID-19 infection, 10 (27%) cases of COVID were registered in children before or simultaneously with the basic hematological diagnosis, 25% (9 patients) were in the period of intermediate maintenance and we had one case (2.7%) in reinduction therapy and refractory therapy respectively. Analyzing the paraclinical data, a slight prevalence of the absolute number of lymphocytes compared to that of neutrophils was observed in patients who presented radiological signs of viral pneumonia. According to the imaging data, we had 7 confirmed cases of bilateral viral pneumonia, Rx1, 1 case of severe bilateral viral pneumonia-Rx4, which resulted in death, and one case of bilateral viral pneumonia due to leukemoid infiltration which also led to death, the child being decompensated approximately 2 months before the diagnosis of COVID-19.

Conclusions: For most pediatric patients with hematologic malignancies, infection with COVID-19 does not result in severe progression. But this infection leads to the discontinuation of specific therapy, but the long-term consequences are not yet sufficiently studied.

Key words: SARS-COV-2 infection, onco-hematological diseases, hemoblastosis.

Резюме. Особенности инфекции SARS-CoV-2 при онко гематологических заболеваниях у детей.

Введение: Рак у детей является редким заболеванием среди педиатрической популяции и составляет примерно 0,5–1% от общего числа онкологических заболеваний. В Республике Молдова ежегодно около 90 детей диагностируют злокачественные опухоли. Выживаемость детей с раком со временем значительно улучшилась, но он остается важной причиной заболеваемости и смертности среди детей. При онкологической патологии вирусные и бактериальные инфекции, приобретенные в обществе, могут привести к задержке химиотерапевтического лечения, что повышает риск рецидива и резистентности заболевания, тем самым повышая смертность. Дети с гематологическими злокачественными новообразованиями обычно имеют более благоприятный прогноз на инфекцию COVID-19, чем взрослые с теми же патологиями, но их риски госпитализации и смерти намного выше по сравнению с общей педиатрической популяцией.

Цель исследования: Определение инфицированности детей гемобластомами SARS Cov 2, динамики и выживаемости.

Материалы и методы: Это ретроспективное исследование, проведенное в отделении детской гематологии Института онкологии в период пандемии SARS-CoV-2 с марта 2020 по март 2022 года.

Собственные результаты: Среди всех пациентов, госпитализированных и пролеченных в онкологическом институте детского гематологического отделения (125 пациентов) - 33 (26,4%) пациентов перенесли инфекцию

SARS COV 2, из них 3 перенесли COVID-19. 2 раза. У большинства больных - у 26 больных (78,78%) был острый лимфобластный лейкоз, у 1 (3,03%) – лимфома Ходжкина и у 2 (6,06%) – лимфомы Беркитта и неходжкинские лимфомы. Среди клинических симптомов у большинства детей было 11 пациентов (30,5%), а лихорадка > 38-10 пациентов (27,7%), у 12 детей (33,3%) не было никаких симптомов, только положительный тест на COVID-19. Среди детей с диагнозом инфекции COVID-19 10 (27%) случаев COVID зарегистрировано у детей до или одновременно с основным гематологическим диагнозом, 25% (9 пациентов) находились в периоде промежуточного поддерживающего лечения и у нас был один случай (2,7. %) при реиндукционной терапии и рефрактерной терапии соответственно. У больных с рентгенологическими признаками вирусной пневмонии наблюдалось незначительное преобладание абсолютного числа лимфоцитов над таковыми нейтрофилов. По данным визуализации у нас было 7 подтвержденных случаев двусторонней вирусной пневмонии Rx 1, 1 случай тяжелой двусторонней вирусной пневмонии Rx 4, приведшей к летальному исходу, и один случай двусторонней вирусной пневмонии вследствие лейкомоидной инфильтрации, которая также привела к смерти. у ребенка декомпенсация произошла примерно за 2 месяца до постановки диагноза COVID-19.

Выводы: У большинства педиатрических пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями заражение COVID-19 не приводит к тяжелому прогрессированию. Но эта инфекция приводит к отмене специфической терапии, а отдаленные последствия достаточно изучены.

Ключевые слова: инфекция SARS-COV-2, онкогематологические заболевания, гемобластозы.

Introducere.

Cancerul la copii este o maladie rară în rândul populației pediatrice, reprezentând aproximativ 0, 5%-1% din numărul total de cancere [7]. În R. Moldova aproximativ 90 copii sunt diagnosticați anual cu tumori maligne. Rata de supraviețuire a copiilor bolnavi de cancer s-a îmbunătățit considerabil în timp, însă rămâne o cauză semnificativă a morbidității și mortalității în rândul copiilor.

În patologia oncologică infecțiile constituie o problemă majoră atât în evoluția maladiei cât și în efectuarea tratamentului [1-5]. Atât infecțiile virale cât și cele bacteriene dobândite în comunitate, pot duce la întârzierea tratamentului chimioterapic, ceea ce reprezintă creșterea riscului de recidivă și rezistență a maladiei, astfel crescând mortalitatea [2, 6].

Începând cu sfârșitul lunii decembrie 2019, o dată cu apariția și răspândirea fulminantă a virusului SARS-CoV-2 s-a dovedit a fi o perioadă plină de provocări pentru întreaga lume, dar în special pentru populația oncologică. Acești pacienți constituie o populație vulnerabilă ca rezultat atât a bolii primare și a imunosupresiei asociate chimioterapiei. Potrivit studiului de cohortă globală de copii și adolescenți cu cancer și boală severă COVID-19 a fost raportat în 1-6% din cazurile pediatrice [2, 4].

De asemenea, în perioada dată, s-au determinat probleme vizavi de întârzierea adresării la medic, stabilirea diagnosticului, lipsa unor medicamente necesare, infectarea acestor copii în perioada tratamentului chimioterapic. Pentru copiii sanatoși, riscul de a dezvolta simptome severe și complicații în urma infecției COVID-19 este mult mai scăzut în comparație cu pacienții imunocompromiși, în special cei ce suferă de hemoblastoze, cauza fiind tratamentul sever chimioterapic și afectarea [3, 6]

Copiii cu afecțiuni maligne hematologice au, în general, un prognostic mai favorabil pentru infecția cu COVID-19 decât adulții cu aceleași patologii, dar riscurile lor de spitalizare, spitalizare și deces sunt mult mai mari în comparație cu populația pediatrică generală. Conform Registrului Global al COVID-19 în Cancerul Copilăriei de către Spitalul de Cercetare pentru Copii St. Jude și Societatea Internațională de Oncologie Pediatrică (SIOP). COVID-19 au apărut infecții severe la aproximativ 20% dintre copiii cu cancer 65% dintre pacienții cu cancer pediatric au fost internați în spital și 17% au necesitat internare sau transfer la un nivel superior de îngrijire. De asemenea, a arătat că 4% dintre pacienți au murit din cauza COVID-19. Terapia cancerului a fost modificată la 56% dintre pacienți, iar la 45% dintre pacienți li s-a întreruns chimioterapia în timp ce infecția a fost tratată [5].

Scopul studiului: Determinarea ratei infectării copiilor cu hemoblastoze cu infecția SARS Cov 2, evoluția și rata de supraviețuire.

Materiale și metode.

Acesta este un studiu retrospectiv efectuat în Institutul Oncologic, secția hematologie pentru copii, realizat în perioada pandemiei SARS-CoV-2 martie 2020- martie 2022.

În studiu au fost incluși copii între 0 și 18 ani, care au fost tratați de o maladie hematologică malignă (leucemie acută, Limfomul Hodgkin, Limfomul non Hodgkin), cu pozitivitate confirmată pentru COVID-19 (antigen SARS-CoV2/COVID PCR), în perioada de tratament atât intensiv în staționar cât și la terapia de menținere la domiciliu.

Rezultate proprii.

În urma studiului efectuat, în perioada 03.2020-03.2022, dintre toți pacienții internați și tratați în In-

stitutul Oncologic, secția hematologie pentru copii (125 pacienți) – 33 (26,4%) pacienți au suportat infecția SARS COV 2, dintre care 3 au suportat covid de 2 ori. Pacienții care au suportat covid au avut vîrste între 1 și 16 ani, copii de la 1 la 3 ani constituind 27,27% (fig.1). Băieții predomină cu o pondere de 63,6% (21 băieți), 36,3% (11 fete).

Majoritatea pacienților - 26 pacienți (78,78%) au avut diagnosticul onco-hematologic de leucemie acută limfoblastică, 1 (3,03%) din ei erau diagnosticați cu limfom Hodgkin și câte 2 (6,06%) cu limfoame Burkitt, și limfom non-Hodgkin (fig.2).

Majoritatea copiilor aveau forme ușoare sau asimptomatice de boală, doar 2 dintre ei au avut ne-

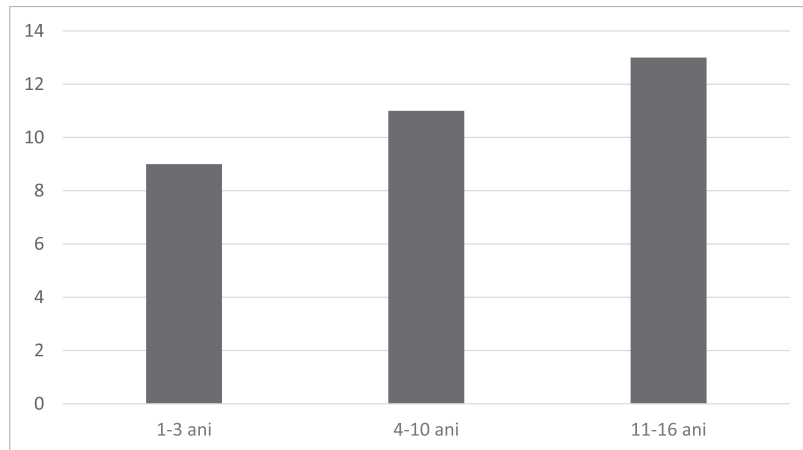


Figura 1. Vîrsta copiilor la momentul diagnosticării infecției SARS COV 2.

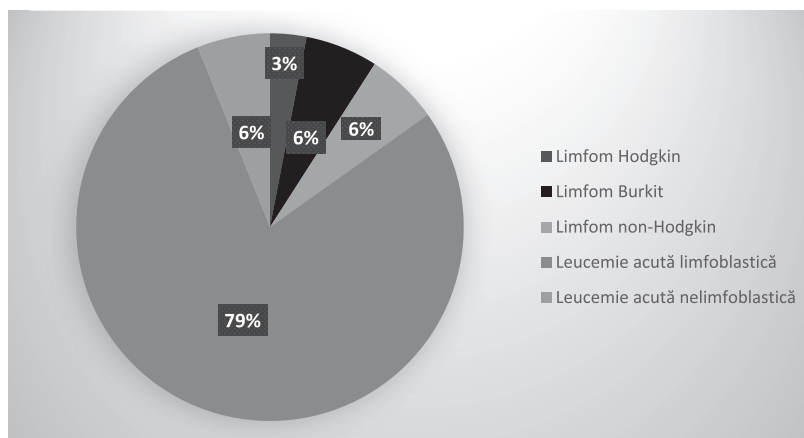


Figura 2. Diagnozele hematologice concomitente infecției SARS COV2

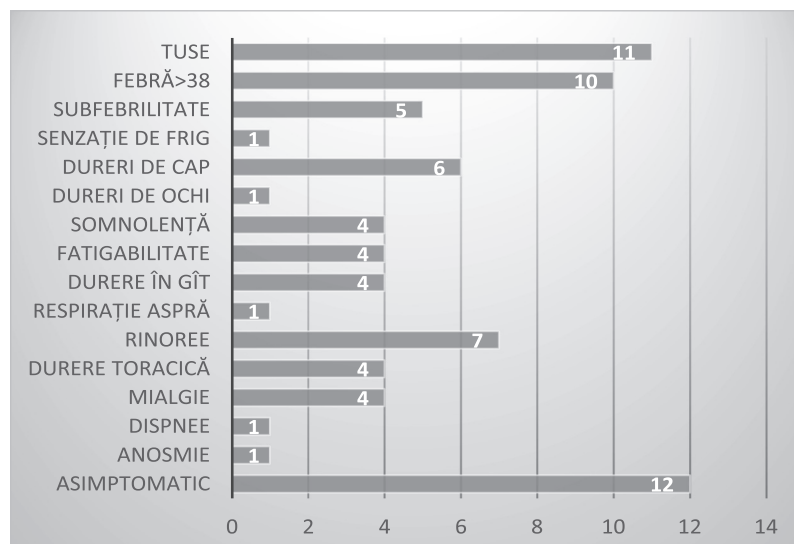


Figura 3. Simptomele pacienților diagnosticați cu infecția COVID 19

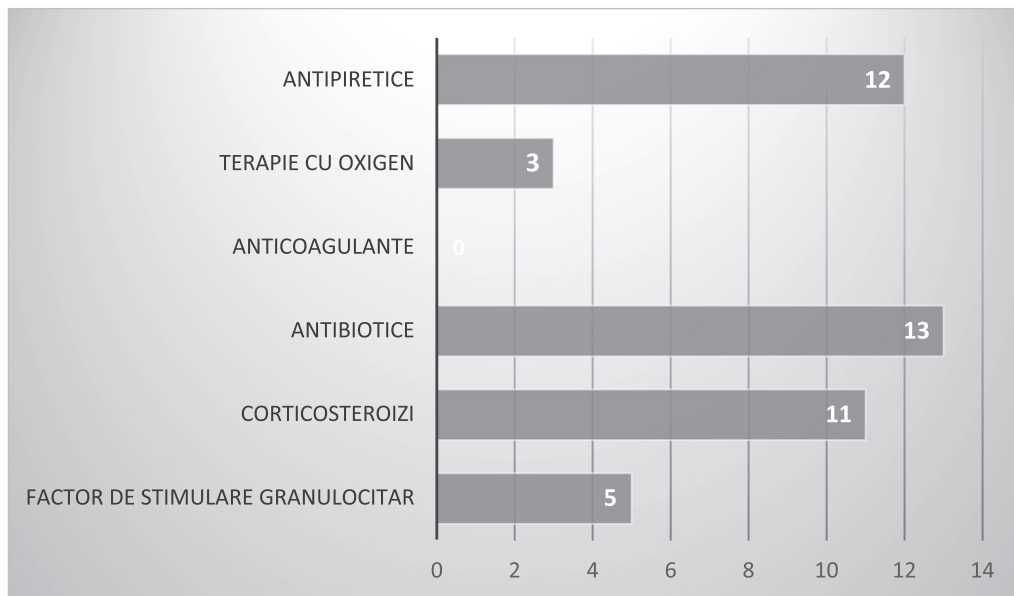


Figura 4. Tratatamentul specific aplicat copiilor oncohematologici în perioada infecției cu COVID-19

voie de îngrijiri speciale în secția de terapie intensivă. Dintre simptomele clinice, cei mai mulți copii s-au prezentat cu 11 pacienți (30,5%), iar febră > 38-10 pacienți (27,7%), 12 copii (33,3%) nu au prezentat niciun simptom, doar testul COVID-19 pozitiv (fig. 3).

Dintre copii diagnosticați cu infecția COVID-19, 10 (27%) cazuri de COVID au fost înregistrate la copii înainte sau concomitent cu diagnosticul hematologic de bază, 25% (9 pacienți) au fost în perioada de întreținere intermediară și am avut un caz (2,7%) în terapie de reinducție și respectiv terapie refractară (tab. 1).

Tabelul 1.

Perioada de tratament hematologic în momentul diagnosticării COVID-19

Tratament	Abs.	%
Terapia de inducție	3	8,3%
Terapia de consolidare	4	11,1%
Întreținere intermediară	5	13,8%
Terapia de intensificare	9	25%
Terapie refractară	1	2,7%
Terapia de menținere	3	8,3%
Terapia de reinducere	1	2,7%

Analizând datele paraclinice, s-a observat o ușoară prevalență a numărului absolut de limfocite față de cel al neutrofilelor la pacienții care prezentau semne radiologice de pneumonie virală (tab. 2). Conform datelor imagistice am avut 7 cazuri confirmate de pneumonie virală bilaterală, Rx1, 1 caz de pneumonie virală bilaterală severă-Rx4, care s-a soldat cu deces, și un caz de pneumonie virală bilaterală datorată infiltrației leucemoide care a dus și la deces, copilul fiind decompensat cu aproximativ 2 luni înainte de diagnosticarea COVID-19.

Tabelul 2.

Datele de laborator și imagistic ale copiilor diagnosticați cu infecția COVID-19

Numărulabsolut de limfocite	Numărulabsolut de neutrofile	Rx
1121	1298	1
1224	2376	1
1764	1260	1
2176	1184	1
984	816	1
2778	3444	1
858	416	Pneumonie virală asociată cu infiltrare leucemoidă
452	432	1
350	100	4

Conform indexului de severitate a infecției COVID-19 avem 5 nivele de severitate [4]

- Asimptomatic - fara simptome- test covid pozitiv

- Usor - simptome de infectie respiratorie superioara, febra, oboseala, mialgi, tuse Pieptul curat la auscultare. Unele cazuri pot să nu aibă febră sau să aibă doar simptome digestive, cum ar fi greață, vărsături, dureri abdominale și diaree.

- Moderat - Semne de pneumonie, inclusive febră, tuse și crepitații. Fără muncă sporită de respirație. Unele cazuri pot să nu aibă semne și simptome clinice, dar CT thoracic arată leziuni pulmonare, care sunt subclinice.

- Sever – Detresă respiratorie – frecvența respiratorie ≥ 70 respirații pe minut pentru sugarii cu vârstă <1 an, ≥ 50 respirații pe minut pentru copiii > 1 an.

Saturație în oxygen mai mică de 92%. Deshidratare care necesită support lichid intravenos.

- Critic - Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) sau insuficiență respiratorie care necesită support ventilator. Semne de șoc, encefalopatie, leziuni miocardice sau insuficiență cardiacă, disfuncție de coagulare sau leziune renală acută. Nevoie de suport de UTI din alte motive.

Conform standartelor naționale și internaționale tratament specific cu antivirale este utilizat în cazurile cu index de severitate sever și critic. Nici unul din pacienții onco-hematologici nu a avut nevoie de tratament cu antivirale. Tratamentul specific aplicat copiilor oncohematologici în perioada infecției cu COVID-19 (fig. 4) a constat din antipiretice, terapie cu oxigen, antibiotice, corticosteroizi și factor de stimulare granulocitar. Având în vedere că pacienții onco-hematologici sunt susceptibili la asocierea infecțiilor, în caz de neutropenie sau neutropenie febrilă se asociază neaparat un antibiotic, 13 pacienți au fost în această perioadă și au avut nevoie de terapie antibacteriană, și 5 dintre ei pe fon de neutropenie febrilă prelungită, și infecția confirmată de COVID-19 au avut nevoie de factor de stimulare granulocitar. Nici un copil nu a avut nevoie de terapie cu anticoagulante.

Concluzii.

Pentru majoritatea pacienților pediatriei cu afecțiuni hematologice maligne, infecția cu COVID-19 nu are ca rezultat o progresie severă. Dar această infecție duce la întreruperea terapiei specifice, dar consecințele pe termen lung nu sunt încă suficient studiate.

Bibliografia.

1. Bhayana S, Kalra M, Sachdeva A. Covid-19 in pediatric hematology-oncology and stem cell transplant patients –The spectrum of illness, complications and comparison of first two waves. *Pediatric Hematology Oncology Journal*. 2022 Sep;7(3):96–102. doi: 10.1016/j.phoj.2022.05.003. Epub 2022 May 11. PMID: PMC9090776.
2. Kosmeri C, Koumpis E, Tsaouri S, Siomou E, Makis A. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(12): e28745. doi:10.1002/pbc.28745
3. Lu X, Zhange L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1663-1665.
4. Millen, G.C., Arnold, R., Cazier, JB. et al. Severity of COVID-19 in children with cancer: Report from the United Kingdom Paediatric Coronavirus Cancer Monitoring Project. *Br J Cancer* 124, 754–759
5. Sullivan M, Bouffet E, Rodriguez-Galindo C, et al. The COVID-19 Pandemic: A Rapid Global Response for Children With Cancer From SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, CCI, and St Jude Global. *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67: e28409.
6. Taub JW, Ge Y, Xavier AC. COVID-19 and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Jul;67(7): e28400. doi: 10.1002/pbc.28400. Epub 2020 May 13. PMID: 32400927; PMID: PMC7235492.
7. World Health Organization. (2021). CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer: increasing access, advancing quality, saving lives. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/347370>