

Covid-19 u pacjentów pediatrycznych

AKTUALNY STAN WIEDZY – MINI KOMPENDIUM

LEK. JAN ASZKIELANIEC

Kompendium

Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 u dzieci ma z reguły relatywnie łagodny przebieg. Dzieci w porównaniu z dorosłymi mają znacznie lepsze rokowanie, śmiertelność jest w tej grupie bardzo niska i zazwyczaj ściśle związana z innymi przewlekłymi chorobami.

Objawy kliniczne obejmują przede wszystkim gorączkę i kaszel. Znaczna część chorych przechodzi chorobę bezobjawowo, co znacząco przyczynia się do ułatwionego przenoszenia się wirusa Sars-CoV-2.

Na chwilę obecną, nie do końca wiadomo dlaczego dzieci i młodzi dorośli przechodzą CoVID-19 łagodniej niż osoby dorosłe, hipotezy łączą ten fakt z różnicami w ekspresji i funkcji receptora specyficznego dla ekspresji w postaci ARDS i enzymu ACE2.

Standardem diagnostycznym pozwalającym stwierdzić zakażenie SARS-CoV-2 jest test RT-PCR, gdyż obraz w RTG płuc często może nie dawać jednoznacznej odpowiedzi oraz nie jest przydatny przy bezobjawowej chorobie.

Kompendium

Objawy ze strony przewodu pokarmowego u dzieci mogą być pierwszym objawem klinicznym. Dzieci u których wystąpiły objawy żołądkowo-jelitowe, mogą mieć gorszy stan kliniczny.

U większość dzieci i młodych dorosłych zakażonych COVID-19 nie odnotowano zmian w zdjęciu RTG płuc, w porównaniu z zarażonymi innymi wirusami z grupy koronawirusów.

Dodatkowo z reguły dzieci zakażone znanymi wcześniej wirusami z grupy koronawirusów wykazywały łagodne objawy ze strony układu oddechowego przy dużych zmianach w obrazie radiologicznym – zupełnie przeciwnie u dzieci zakażonych SARS-CoV-2.

Z tego względu u dzieci zaleca się postawienie diagnozy przede wszystkim w oparciu o test RT-PCR oraz objawy kliniczne, a nie zdjęcia obrazowe.

Kompendium

Młodzi pacjenci zakażeni wirusem SARS-CoV-2 prezentowali znacznie obniżone poziomy komórek T (CD4+, CD8+, CD3+) w krwioobiegu.

Wirus SARS-CoV-2 inhibuje aktywację białek IRF3, które są odpowiedzialne za aktywację i produkcję przeciwwirusowych interferonów IFN.

Białka błony komórkowej SARS-CoV-2 mogą bezpośrednio wiązać się z kinazą IKK, hamować aktywność czynnika jądrowego NF-kappaB i zmniejszać ekspresję genu cyklooksygenazy2 (COX-2) oraz innych czynników transkrypcyjnych w celu regulacji odporności organizmu i odpowiedzi zapalnej.

U dzieci COVID-19 dodatnich możemy zaobserwować trombocytopenię, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, podwyższone poziomy dehydrogenazy mleczanowej, podwyższone d-dimery, zaburzenia krzepnięcia. Co ciekawe, u dzieci COVID-19 dodatnich stężenie CRP i prokalcytoniny było zazwyczaj w granicach normy.

Kompendium

Dzieci z łagodnym przebiegiem COVID-19 (gorączka, kaszel, zapalenie gardła) powinny być leczone w domu. Postępowanie z takim pacjentem powinno przede wszystkim być skupione na zapobieganiu transmisji, monitorowaniu stanu klinicznego i opiece.

Leczenie objawowe dzieci COVID-19 dodatnich w warunkach ambulatoryjnych powinno być zasadniczo objawowe i podobne jak w przypadku innych infekcji górnych dróg oddechowych.

W ciężkich przypadkach dzieci zakażonych COVID-19 podstawę leczenia stanowi płynoterapia, wsparcie oddechowe i monitorowanie pacjenta.

Dzieci z ciężkim przebiegiem COVID-19 wymagają hospitalizacji w jednostkach z wystarczającym zapleczem OIT.

Terapia przeciwwirusowa powinna być rozważona w zależności od stopnia zaawansowania choroby, objawów, chorób współistniejących, u dzieci poniżej 12 roku życia prowadzona w ramach badań klinicznych za zgodą Komisji Bioetycznej.

Kompendium

Na chwilę obecną nie udowodniono istotnego wpływu stosowania glikokortykosteroidów u pacjentów bez objawów na przebieg choroby, w niektórych badaniach wykazano ich niekorzystny wpływ ponieważ mogą stymulować zwiększoną replikację wirusa.

Remdesivir można stosować u dzieci poniżej 12 roku życia jedynie za zgodą Komisji Bioetycznej, jego skuteczność, dawkowanie i bezpieczeństwo na chwilę obecną zostało oparte na badaniach u osób dorosłych.

Remdesivir powinien być stosowany przez maksymalnie 5 dni u dzieci z saturacją poniżej 92%, które wymagają tlenoterapii.

Stosowanie Remdesiviru u pacjentów nie wymagających tlenoterapii, z utrzymującą się wysoką saturacją jest nieuzasadnione.

Kompendium

Tocilizumab podobnie jak Remdesivir może być stosowany u dzieci poniżej 12 roku życia jedynie za zgodą Komisji Bioetycznej.

Tocilizumab zalecany jest u młodych pacjentów z tzw. burzą cytokinową w przebiegu zakażenia COVID-19.

Osocze ozdrowieńca również może być stosowane jedynie za zgodą Komisji Bioetycznej u dzieci wymagających hospitalizacji, jednak należy brać pod uwagę obecny brak klinicznych podstaw do wdrożenia takiego leczenia u chorych z ciężkim przebiegiem choroby.

Należy rozważyć użycie antybiotyku, głównie w celu zapobiegnięcia rozwijania się wtórnego zakażenia bakteryjnego.

Należy unikać wdrażania ibuprofenu na rzecz paracetamolu w dawce 10-15mg/kg.

Kompendium

Do czynników sugerujących gorsze rokowanie u dzieci należą: wiek poniżej 2 lat, wysoki procent neutrofilów, wysokie LDH, obniżone CD4+, CD8+, oraz postępujące zmiany w płucach w badaniach obrazowych.

Hospitalizacja jest zalecana u dzieci wykazujących niewydolność oddechową, utrzymującą się saturację poniżej 92%, cechy wstrząsu i słabą perfuzję obwodową, dzieci i niemowlęta wykazujące objawy letargii, dzieci z napadami padaczkowymi i encefalopatią.

W leczeniu dzieci Covid-19 dodatnich należy zastosować leczenie wspomagające w tym odpowiednia podaż płynów i kalorii. Głównym celem powinno być zapobieganie ARDS, niewydolności narządów i wtórnym zakażeniom szpitalnym. W przypadku podejrzenia zakażenia bakteryjnego można zastosować antybiotyki o szerokim spektrum działania np. Cefalosporyny II lub III generacji.

Kompendium

Na chwilę obecną jedyne zalecenie dotyczące leczenia dzieci zostało opublikowane przez Uniwersytet Medyczny w Zhejiang w Chinach.

Naukowcy z Zhejiang sugerują stosowanie nebulizowanego interferonu alfa-2b i doustnej podaży lopinawiru lub rytonawiru razem z glikokortykosteroidami w przypadku powikłań ARDS, zapalenia mózgu lub wstrząsu, oraz dożylnym podaniu immunoglobuliny w przypadku ciężkich przypadków.

Z kolei naukowcy z Wielkiej Brytanii testują obecnie w walce z koronawirusem użycie przeciwciał mononukleanych skierowanych dokładnie w wirusa SARS-CoV-2 (jednoczesne stosowanie dwóch klas przeciwciał humanizowanych – IgG i IgM).

Kompendium

Główne zaobserwowane objawy w przebiegu COVID-19 u dzieci:

1. Gorączka (91%-100%)
2. Bóle mięśni (10%-40%)
3. Nieżyt nosa (33%-60%)
4. Ból gardła (5%-30%)
5. Kaszel (43%-80%)
6. Duszność (10%-14%)
7. Bóle głowy (14%-40%)
8. Wymioty (20%)
9. Bóle brzucha (10%)
10. Biegunka (10%)

Kompendium

U około 50%-80% dzieci odnotowano zakażenie COVID-19 u innych członków rodziny.

U 30% badanych dzieci kontakt z wirusem SARS-CoV2 miał miejsce w szpitalu.

Na chwilę obecną nie ma dowodów na to, że SARS-CoV może być przenoszony z matki na płód.

Zakażenia SARS-CoV w czasie ciąży wiązały się jednak z możliwymi poronieniami, opóźnieniem rozwoju płodu, czy porodem przedwczesnym.

Pytania nadal bez odpowiedzi

Dlaczego u pacjentów SARS-CoV-2 dodatnich, najbardziej dotknięte są płuca, skoro receptory ACE2 znajdują się również bardzo licznie w nerkach, jelitach i innych tkankach?

Jakie znaczenie mają dzieci w transmisji wirusa, z racji, że większość przechodzi COVID-19 bezobjawowo?

Jakie leczenie jest najskuteczniejsze? Które leki faktycznie poprawiają rokowanie pacjenta?

Czy terapia przeciwciałami mononuklealnymi okaże się sukcesem?

Źródła

1. Bitnun A., Allen U., Heurter H., King S.M., Opavsky M.A., Ford-Jones E.L. Children hospitalized with severe acute respiratory syndrome-related illness in Toronto. *Pediatrics*. 2003;112(4):e261. doi: 10.1542/peds.112.4.e261.
2. Chan J.F.-W., Yuan S., Kok K.-H., To K.K.-W., Chu H., Yang J. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 doi: 10.1016/s0140-6736(20)30154-9.
3. Chen F., Liu Z.S., Fu R., Xiong R.H., Chen Y., Chen Y.C. First case of severe childhood novel coronavirus pneumonia in china. *Chinese J Pediatr*. 2020;58(3):179–183. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.03.000.
4. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 doi: 10.1016/s0140-6736(20)30360-3.
5. Chinese academy of pediatrics respiratory group. Notes of symposium on SARS in children. 41 2003;6:417-18.
6. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020 doi: 10.1542/peds.2020-0702

Źródła

7. Fang X., Gao J., Zheng H., Li B., Kong L., Zhang Y. The membrane protein of SARS-CoV suppresses NF-kappaB activation. *J Med Virol.* 2007;79(10):1431–1439. doi: 10.1002/jmv.20953.
8. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. 2020 doi: 10.1101/2020.02.07.937862.
9. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y., Liang W-h, Ou C-q, He J-x. 2020. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China.
10. Xiong H.F., Wang L., Li X.H. Clinical features of 31 children's SARS cases in Beijing. *Chinese Clin.* 2003;31(Supplement):54–56.
11. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce H. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
12. Duan H.M., Shen K.L. Study on the relationship between characteristics and immunity of SARS in children. *China Pediatr Emerg Med.* 2006;13(3):281–282.
13. Zhu HP, Lin W, Fang CZ, Peng SC, Zhang LH, Chang GP, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. doi:10.21037/tp.2020.02.06
14. Kuri T., Weber F. Interferon interplay helps tissue cells to cope with SARS-coronavirus infection. *Virulence.* 2010;1(4):273–275. doi: 10.4161/viru.1.4.11465.

Źródła

15. Leong H.N., Earnest A., Lim H.H., Chin C.F., Tan C., Puhaindran M.E. SARS in Singapore--predictors of disease severity. *Ann Acad Med Singapore*. 2006;35(5):326–331.
16. Leung C.W., Kwan Y.W., Ko P.W., Chiu S.S., Loung P.Y., Fong N.C. Severe acute respiratory syndrome among children. *Pediatrics*. 2004;113(6):e535–e543. doi: 10.1542/peds.113.6.e535.
17. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–454. doi: 10.1038/nature02145.
18. Lu Q., Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologists need to know. *J Med Virol*. 2020 doi: 10.1002/jmv.25740.
19. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 doi: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8.
20. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 doi: 10.1056/NEJMc2005073.
21. Fang F., Luo X.P. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections in 2019: the pediatric perspectives. *Chinese J Pediatr*. 2020;58(02):81–85. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.001.
22. National children's medical center, Children's hospital of Fudan university Guidelines for rapid screening and clinical practice for suspected and confirmed cases of novel coronavirus infection/pneumonia in children. *CJEBP*. 2020;15(1):1–4.

Źródła

23. Pak C., Nga C.L., Chiu Wah K., Wong Shell F., Hona Ellis K.L. SARS in Newborns and Children. *Biol Neonate*. 2004;85:293. doi: 10.1159/000078174.
24. Zeng Q.Y., Liu L., Zeng H.S. Clinical characteristics and prognosis outcome of 33 children with severe acute respiratory syndrome in Guangzhou area. *Chinese J Padiatr*. 2003;41(6):408–411.
25. Russell C.D., Millar J.E., Baille J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020 published on line Feb 7.
26. Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., Ho C.S. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5) doi: 10.3390/ijerph17051729.
27. Fu W.H., HE G.F., Li X.E., Li W.Y., Jiang F.C. Clinical characteristics analysis of the death case in child with severe acute respiratory syndrome. *Chinese J Contemp Padiatr*. 2004;6(2):155–156.
28. Wilder-Smith A., Chiew C.J., Lee V.J. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? *Lancet Infect Dis*. 2020 doi: 10.1016/s1473-3099(20)30129-8.

Źródła

29. Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature Med.* 2020 doi: 10.1038/s41591-020-0817-4.
30. Yang Y., Peng F., Wang R., Guan K., Jiang T., Xu G. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun.* 2020:102434. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102434.
31. Yu I.T., Li Y., Wang T.W., Tam W., Chan A.T., Lee J.H. Evidence of Airborne Transmission of the Severe Acute Respiratory Syndrome Virus. *N Engl J Med.* 2004;350(17):1731–1739.
32. Xie Z.D., Wei X.M., Hu Y.H., Wang H.L., Liu C.Y., Liu Y.Y. Study of clinical features and long-term outcomes of children's SARS cases. *Chin J Pract Pediatr.* 2006;21(11):822–825.
33. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
34. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Zou B.L., Lv J.C., Su Y.L. Clinical analysis of children with severe acute respiratory syndrome cases in Guangzhou. *CJCHC.* 2005;13(1):24–26.