

RUBRICA SPECIALISTULUI

Infecțiile virale și astmul

Viral infections and bronchial asthma

Corina Bocșan, Feketea Gavriela, Adriana Muntean

First published: 15 mai 2018

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA

DOI: 10.26416/Aler.2.2.2018.1688

Abstract

Respiratory viruses represent an important trigger of asthma exacerbations, in both adults and children. Upper respiratory viral infections are responsible for 80% of asthma exacerbation in children and for 50% of acute episodes in adults. The interactions between the virulence of viruses, genetic factors and environmental exposure (airway microbiome) could determine more severe respiratory illness, which increase the risk of progression to asthma. The most frequently noticed respiratory infections involved in asthma exacerbations or in its inception are human rhinoviruses and respiratory syncytial viruses. The association of a specific viral infection with asthma exacerbation is variable among different geographic areas, according to the age and the type of studied population. Recent studies have proven an inverse association between allergic respiratory disease and viral infections: the presence of allergic inflammation may favor the occurrence of specific viral infections.

Keywords

respiratory viruses, rhinovirus, respiratory syncytial virus, asthma, exacerbation

Rezumat

Virusurile respiratorii reprezintă un factor de exacerbare a astmului, atât la copil, cât și la adult. Infecțiile virale ale tractului respirator superior sunt responsabile de declanșarea a peste 80% din exacerbările de astm la copil și de aproximativ 50% din crizele de astm la adult. Interacțiunea între factorii virali, cei genetici și expunerea din mediu (microbiomul respirator) va determina apariția unor infecții mai severe, care

cresc riscul de progresie spre astm. Cel mai frecvent întâlnite infecții virale care determină exacerbări de astm sau se asociază cu apariția acestuia sunt rinovirusul și virusul sincițial respirator. Asocierea unui anumit tip de infecție virală cu exacerbările de astm diferă de la o regiune la alta, în funcție de populația studiată și de vârsta pacientului. Studii recente au arătat însă și o asociere inversă între boala alergică respiratorie și infecțiile virale, prezența inflamației alergice favorizând apariția unor infecții virale.

Cuvinte cheie

virusuri respiratorii (/reviste/alergologia?tag=virusuri respiratorii) rinovirus (/reviste/alergologia?tag=rinovirus)
virus sincițial respirator (/reviste/alergologia?tag=virus sincițial respirator) astm (/reviste/alergologia?tag=astm)
exacerbare (/reviste/alergologia?tag=exacerbare)

Introducere

Infecțiile virale reprezintă o patologie frecvent întâlnită la om. Toți indivizii prezintă cel puțin o dată în viață o infecție respiratorie virală. La persoanele sănătoase, fără afecțiuni cronice, aceste infecții virale sunt autolimitate, iar simptomele se remit în câteva zile⁽¹⁾, fiind fără consecințe pe termen scurt, mediu sau lung. Însă la indivizii cu afecțiuni respiratorii cronice, cum ar fi astmul bronșic sau BPOC, infecțiile virale determină exacerbări ale acestor boli, ceea ce reprezintă o provocare pentru medicul curant.

Astmul este o boală inflamatorie cronică a căilor aeriene inferioare, cu episoade recurente de exacerbare. Boala este multifactorială, în apariția ei contribuind o serie de factori genetici și de mediu. Incidența și prevalența sa sunt în continuă creștere, acest lucru având multiple implicații terapeutice și socioeconomice. Prevalența astmului a crescut semnificativ în ultimele două decade, afectând în prezent între 10% și 15% din populația adultă⁽²⁾.

În ultimii ani, studiile din ce în ce mai numeroase privind mecanismul de apariție a exacerbărilor astmatice au arătat importanța infecțiilor virale în producerea acestora. Infecțiile virale sunt însă incriminate și în apariția astmului în special în populația pediatrică⁽¹⁾. Totuși, infecțiile virale singure rareori produc exacerbări de astm, însă prezența unor cofactori, cum ar fi inflamația alergică și prezența unor bacterii în căile respiratorii (*Moraxella catarrhalis*, *Hemophilus influenza* și *Streptococcus pneumoniae*⁽³⁾), pot crește severitatea infecției și probabilitatea de apariție a exacerbărilor astmatice^(3,4). Pe de altă parte, studii recente au arătat și o asociere inversă între boala alergică respiratorie și infecțiile virale. Prezența unei afecțiuni respiratorii alergice favorizează anumite infecții virale, producând o augmentare a inflamației și agravând simptomele de astm⁽⁵⁾.

Epidemiologia asocierii astm – infecții virale

În prezent, infecțiile virale respiratorii reprezintă un *trigger* major al exacerbărilor de astm, atât la adult, cât și la copil^(1,5), determinând creșterea numărului de prezentări de urgență la medicul specialist și a numărului de spitalizări⁽⁶⁾. Studiile prospective au arătat că infecțiile virale ale tractului respirator superior sunt responsabile de declanșarea a peste 80% din exacerbările de astm bronșic la copil⁽⁷⁾ și de aproximativ

50% din crizele de astm la adult⁽⁸⁾. Rata spitalizărilor pentru exacerbări de astm se corelează cu sezonul specific pentru infecțiile respiratorii superioare, care în SUA și Europa corespunde sezoanelor de iarnă și primăvară⁽⁹⁾.

Deși asocierea infecției virale – exacerbări astmatice a fost observată la începutul anilor 1980, dificultățile tehnice în detectarea virusurilor au subestimat impactul acestora asupra episoadelor astmatice⁽¹¹⁾. Odată cu introducerea tehnicilor de rt-PCR, metoda cu cea mai mare sensibilitate pentru detectarea virusurilor, s-a putut face o estimare reală a incidenței infecțiilor virale în exacerbările de astm bronșic.

Exacerbările astmatice sunt cel mai frecvent asociate cu infecțiile cu rinovirusuri, dar acestea pot fi determinate și de virusul sincițial respirator, virusurile gripale sau paragripale, adenovirus, bocavirus, metapneumovirus, coronavirus și enterovirus D68, citomegalovirus sau virusul herpes simplex^(11,12). Pe de altă parte, și infecțiile atipice cu *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae* pot cauza simptome de astm⁽¹⁰⁾. Cu toate aceste observații clinice, încă persistă controverse în ceea ce privește rolul infecțiilor respiratorii în producerea episoadelor de astm bronșic, iar mecanismele patogenetice care stau la baza acestei conexiuni nu sunt încă pe deplin cunoscute.

De asemenea, rata de asociere a infecțiilor virale cu exacerbările de astm rămâne o controversă în literatura de specialitate. O metaanaliză recent publicată⁽¹³⁾ relevă faptul că rata de asociere a unui anumit tip de infecție virală cu exacerbările de astm diferă de la o regiune la alta, în funcție de populația studiată și de vârstă. Astfel, la copii predomină infecțiile virale cu rinovirus, virus sincițial respirator, enterovirus și metapneumovirus, în timp ce la adulți sunt prezente infecțiile determinate de adenovirus, bocavirus, coronavirus, virusurile gripale și paragripale. Această variabilitate a infecțiilor virale între adulți și copii poate fi explicată prin modificarea răspunsului de apărare antivirală pe parcursul vieții⁽¹³⁾.

Infecțiile cu rinovirusuri au fost mai frecvent observate în Europa, Asia, America și Oceania, în timp ce infecțiile cu virus sincițial respirator au avut o prevalență mai mare în Africa și în țările în curs de dezvoltare^(13,14). Această variabilitate regională a infecțiilor virale ar putea fi explicată printr-o susceptibilitate genetică diferită, dar și prin condițiile climatice care joacă un rol esențial în dezvoltarea unui anumit tip de virus în mediu.

Virusul sincițial respirator (VSR)

Virusul sincițial respirator este un virus cu tropism respirator, care aparține familiei *Paramixoviridae*. Este un virus cu ARN, până în prezent fiind identificate două genotipuri virale, A și B, fiecare genotip având mai multe subgrupuri, care diferă între ele prin prezența sau absența unor proteine virale (10 subgrupuri pentru genotipul A și 13 subgrupuri pentru genotipul B)⁽¹⁵⁾. Virulența celor două genotipuri este diferită: genotipul A determină infecții mai severe, în timp ce tulpina B este considerată a fi genotipul minor care determină infecții ușoare⁽¹⁶⁾.

Cele două genotipuri de VSR determină infecții respiratorii cu localizare și distribuție sezonieră diferite⁽¹¹⁾. Astfel, genotipul A determină infecții mai ales toamna și la începutul iernii, în timp ce genotipul B este mai frecvent implicat în infecțiile de la sfârșitul iernii sau primăvara⁽¹⁷⁾. De asemenea, unele tulpini ale VSR sunt mai des implicate în infecțiile virale de tract respirator inferior⁽¹⁶⁾.

Infecțiile cu VSR ca factor cauzal al astmului bronșic

Infecțiile cu virusul sincițial respirator în copilărie joacă un rol cauzal în declanșarea astmului în populația pediatrică. Aproape toți copiii prezintă cel puțin o infecție cu VSR până la vârsta de 2 ani. Întrucât nu se obține imunitate pe termen lung în urma infecției, unii copii pot dezvolta recurențe, care sunt responsabile de rata mare de spitalizare din cauza acestei infecții (50-90% din cazurile de bronșiolită și 5-40% din cele de pneumonie)^(1,18). Infecțiile severe produse de VSR se asociază cu apariția wheezingului recurent, a astmului și a sensibilizării la alergenii de mediu.

În Tuscon Children's Respiratory Study, la copiii la care s-a confirmat infecția cu VSR în primii trei ani de viață, s-au observat o prevalență crescută a wheezingului recurent până la vârsta de 11 ani și afectarea funcției pulmonare, care persistă până la 13 ani⁽¹⁹⁾. Într-un alt studiu, din Finlanda, s-a raportat o creștere a prevalenței astmului la vârsta de 15-18 ani la cei cu bronșiolite recurente induse de VSR⁽²⁰⁾. Într-un singur studiu s-a raportat asocierea între bronșiolitele determinate de VSR și sensibilizarea alergică ulterioară⁽²¹⁾, însă această observație nu a fost confirmată și în studii de cohortă ulterioare⁽²²⁾. Asocierea între infecția cu VSR și astmul ulterior ar putea fi explicată prin procesul de remodelare bronșică produs de infecțiile cu VSR în copilărie, ceea ce determină afectarea funcției pulmonare și apariția simptomelor clinice. Cu toate că nu există un mecanism clar descris prin care VSR ar putea determina apariția astmului, în producerea unei inflamații cronice specifice astmului par a fi implicate celulele T reglatorii, activarea persistentă a imunității înnăscute, precum și un dezechilibru Th1-Th2 în favoarea răspunsului Th2 apărut precoce la vârsta de copil mic⁽²³⁾.

Cu toate acestea, rămâne în discuție dacă infecția timpurie cu VSR este cauza unei afecțiuni respiratorii ulterioare sau copiii cu teren atopic și predispoziție de a dezvolta astm au un risc mai mare de a face infecții severe cu VSR. Astfel, s-a observat că palivizumab (anticorp monoclonal anti-proteină de fuziune a VSR) determină reducerea episoadelor de wheezing la copiii prematuri, tratați timp de un an, față de lotul de control⁽²⁴⁾, dar același efect nu a fost raportat și pentru motavizumab, derivat de palivizumab mai potent decât primul (nu a primit aprobarea FDA de a fi utilizat în profilaxia infecțiilor cu VSR)⁽²³⁾. Pe de altă parte, studiul menționat arată că palivizumabul reduce episoadele de wheezing recurent, dar nu și prevalența astmului atopic⁽²⁵⁾. Aceste diferențe între cele două studii ar sugera că relația dintre infecțiile recurente cu VSR și astmul ulterior nu este o relație directă și că alți factori ar putea fi implicați.

Infecția cu VSR și exacerbările de astm

Virusul sincițial respirator este implicat nu numai în apariția astmului la copil, ci și în inducerea exacerbărilor de astm, atât la copil, cât și la adult.

Infecțiile cu VSR determină un răspuns imun în căile respiratorii, care induce hiperreactivitate bronșică. În unele situații, VSR poate induce o alterare a răspunsului imun antiviral normal, comutând spre o reacție de tip Th2. Infecția cu VSR determină o secreție crescută de chemokine, RANTES și eotaxină, ceea ce determină creșterea eozinofilelor⁽²⁶⁾. Aceste modificări au fost relatate atât în studiile pe animale, cât și la om^(26,27). Răspunsul antiviral Th1 este redus, nivelurile de IFN- γ și TNF- α fiind

semnificativ mai mici la pacienții astmatici cu exacerbare indusă de VSR, comparativ cu alte infecții virale⁽²⁸⁾. Răspunsul Th1 redus scade clearance-ul viral și prelungește durata și severitatea exacerbării de astm⁽²⁹⁾.

Cu toate acestea, nu s-a dovedit o creștere a susceptibilității pentru infecția cu VSR la adulții astmatici comparativ cu grupul de control⁽²⁸⁾. Recent însă s-a dovedit că VSR reprezintă o cauză majoră de exacerbare a astmului, dar și a BPOC la pacienții vârstnici sau la adulți cu factori de risc multipli. VSR reprezintă a treia cauză de infecție virală și a doua cauză de spitalizare la pacienții de peste 65 de ani. Populația vârstnică prezintă o susceptibilitate crescută față de infecția cu VSR comparativ cu adulții⁽³⁰⁾, mai probabil ca urmare a unui declin al sistemului imun. Nu se poate afirma cu certitudine dacă această susceptibilitate este prezentă pe tot parcursul vieții sau ea apare doar în momentul declinului imun asociat cu vârsta înaintată.

Rinovirusurile (RV)

Rinovirusul este cel mai frecvent întâlnit virus respirator. Este un virus fără anvelopă, care conține ARN și face parte din familia *Picornaviridae*, genul *Enterovirus*⁽¹¹⁾. Până în prezent au fost identificate trei specii de rinovirus (A, B și C), fiecare cu mai multe subtipuri (A – 80 de tipuri, B – 32 de tipuri, C – 65 de tipuri)⁽¹⁶⁾.

Între aceste specii există o eterogenitate genetică și antigenică semnificativă, ceea ce a constituit o barieră importantă în producerea unui vaccin activ pe toate cele trei specii de rinovirus, însă datele recente arată existența unei cross-reactivități între acestea⁽³¹⁾. RV-A și RV-C determină infecții mai severe, în timp ce RV-B este considerat genotipul minor⁽¹⁶⁾. Rinovirusul este prezent pe tot parcursul anului în majoritatea regiunilor geografice, deși vârful de incidență al infecțiilor cu rinovirus este toamna, mai ales în luna septembrie, și primăvara târziu⁽³²⁾.

Rinovirusurile au capacitatea de a infecta și de a se replica atât în căile aeriene superioare, cât și în cele inferioare⁽³³⁾, însă în majoritatea cazurilor sunt responsabile de apariția simptomelor specifice „răcelii” de sezon. RV reprezintă agentul etiologic în 50-80% dintre episoadele de wheezing recurent sau exacerbări de astm la copil. Însă infecția cu RV care determină afectarea căilor inferioare este dependentă de vârstă, ea fiind mai frecvent întâlnită la copiii mai mari, comparativ cu VSR⁽³⁴⁾.

Rinovirusurile și exacerbările de astm

Rinovirusurile sunt cel mai frecvent implicate în exacerbările de astm, atât la copil, cât și la adult. Afectarea epiteliului respirator, specifică astmaticilor, favorizează infecția cu rinovirus și, în final, determină bronhospasmul. Această susceptibilitate crescută poate fi explicată printr-o serie de mecanisme moleculare:

- Moleculele de adeziune celulară (ICAM-1), care reprezintă receptorul pentru rinovirus, sunt supraexprimate la nivelul celulelor epiteliale ale pacienților cu astm⁽³⁵⁾.
- Disfuncția epiteliului care nu mai joacă rol de barieră⁽¹¹⁾.
- Răspuns Th1 deficitar, cu recrutare crescută de neutrofile, dar și creșterea secreției de mediatori proinflamatori, cum ar fi IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , RANTES sau GM-CSF⁽¹¹⁾. Aceste molecule augmentează inflamația în căile aeriene inferioare și pot agrava inflamația alergică preexistentă.

- RV stimulează eliberarea de citokine Th2 (IL-25, IL-33, TSLP) din celulele epiteliale bronșice, care joacă, de asemenea, un rol important în exacerbările de astm induse de RV⁽³⁶⁾.
- Secreția deficitară de IFN- $\alpha/\beta/\lambda$ la pacienții cu astm alergic poate contribui la apariția exacerbărilor severe induse de RV^(36,37).
- Infecția cu RV crește producția de mucus, ceea ce poate contribui la apariția exacerbărilor de astm⁽³⁸⁾.
- RV poate afecta și contractilitatea musculaturii netede din căile aeriene, prin legare de ICAM-1 exprimat la acest nivel, ceea ce contribuie suplimentar la apariția unor exacerbări severe de astm⁽³⁹⁾.

Toate aceste mecanisme conlucrează în momentul apariției infecției cu RV, astfel încât este dificil de combătut fiecare mecanism în parte. Așa cum am menționat, apariția unui vaccin antirinovirus eficient ar putea constitui o soluție pe termen lung pentru reducerea exacerbărilor de astm la pacienții atopici.

Rinovirusurile și astmul bronșic la vârsta școlară

Bronșiolitele severe sau wheezingul precoce indus de RV reprezintă un indicator al riscului de astm la vârsta școlară. Într-un studiu de cohortă care a inclus copii cu wheezing și cu cel puțin un părinte atopic, s-a arătat că wheezingul indus de RV la vârstă precoce se asociază cu apariția astmului la vârsta școlară⁽⁴⁰⁾. Deși infecția cu rinovirus este un factor de risc independent, autorii au arătat că sensibilizarea la alergenii de mediu crește semnificativ riscul de astm asociat cu acest tip de infecție. Rezultate similare au fost raportate și în studiul COAST, precum și într-un alt studiu de cohortă din Australia^(41,42). În primul studiu menționat, riscul de astm la vârsta de 6 ani a fost mai mare la copiii care au prezentat infecții cu RV, comparativ cu cei care au avut infecții cu VSR în primii trei ani de viață, iar 90% dintre copiii cu wheezing indus de RV până la 3 ani au prezentat astm la vârsta de 6 ani⁽⁴¹⁾. La fel ca și studiul lui Jackson, Kusel și colab.⁽⁴²⁾, au raportat un risc mai mare de astm la vârsta de 5 ani la copiii cu wheezing indus de RV în primii doi ani de viață, dacă aceștia prezintă concomitent atopie. Se poate afirma că, în condițiile în care pacientul este atopic, afectarea căilor respiratorii este de durată mai lungă în cazul infecțiilor cu RV la vârstă mică.

Aceste observații au fost confirmate în mai multe studii de cohortă sau prospective care au urmărit copiii cu wheezing o perioadă mai lungă. Astfel, prezența astmului la vârsta de 7 ani este mai frecventă la copiii cu bronșiolite induse de RV față de cei cu infecție cu VSR (52% vs. 15%)⁽⁴³⁾, fapt confirmat și în studiul lui Koponen (24% vs. 8%), în care au fost incluși copii cu bronșiolite până la vârsta de 6 luni⁽⁴⁴⁾. Într-un studiu prospectiv, wheezingul indus viral în copilărie crește riscul de astm pe o perioadă de 15-18 ani⁽²⁰⁾.

Deși majoritatea copiilor prezintă o infecție cu RV în copilărie, factorii care predispun la apariția ulterioară a astmului nu sunt pe deplin cunoscuți. Predispoziția genetică și atopia cresc riscul de astm în urma infecțiilor cu RV la pacienții susceptibili. În ceea ce privește predispoziția genetică, studiile au arătat că susceptibilitatea de astm în cazul pacienților cu infecții cu RV se asociază cu locusul 17q21 sau cu mutații ale ORMDL3 și CDHR3⁽³⁶⁾.

De asemenea, prezența precocă a sensibilizării până la vârsta de 2 ani reprezintă un factor de risc major pentru apariția astmului, deși există controverse în ceea ce privește succesiunea proceselor patologice (atopie și infecție cu RV). Studii recente însă au arătat că atopia precedă infecția cu RV, iar wheezingul indus de RV nu pare să crească riscul de sensibilizare ulterioară la aeroalergeni⁽⁴⁵⁾. Citokinele specifice răspunsului de tip Th2 (IL-4, IL-5 și IL-13) determină supraexprimarea ICAM-1, care reprezintă receptorul pentru 90% din serotipurile de RV. Acesta, la rândul său, stimulează creșterea ICAM-1 la nivelul celulelor epiteliale bronșice. Pe de altă parte, răspunsul inflamator al celulelor epiteliale la RV este diminuat la atopici, determinând replicarea virală și afectarea celulară, care în timp poate duce la remodelare bronșică. Inflamația alergică de asemenea reduce răspunsul antiviral prin scăderea tuturor interferonilor⁽⁴⁶⁾.

Enterovirusuri

Enterovirusurile sunt virusuri cu ARN care aparțin familiei *Picornaviridae*. Infecția cu enterovirus apare mai ales vara și toamna în zona temperată, însă în regiunile tropicale poate apărea pe tot parcursul anului. Există peste 100 de tipuri de enterovirus, clasificate în patru specii (EV-A/B/C/D). Cel mai studiat în relație cu astmul bronșic este EV-D68, întrucât în ultimii ani s-a dovedit a fi un agent patogen important în producerea exacerbărilor de astm, mai ales în America de Nord, Europa și Asia⁽⁴⁷⁾. Datele privind epidemiologia infecției cu EV-D68 sunt mai degrabă retrospective, deoarece metodele de testare nu au fost disponibile pe scară largă. Din 1970 până în 2005 au fost descrise doar 26 de cazuri de infecție cu EV-D68 în SUA, însă numărul acestora a crescut semnificativ din 2010 până în prezent. Nu se cunosc cu exactitate mecanismele prin care EV-D68 poate afecta căile respiratorii inferioare, având în vedere că el acționează pe receptori specifici exprimați mai ales la nivelul căilor aeriene superioare⁽⁴⁸⁾.

Infecția cu EV-D68 este mai frecventă la copii, dar poate fi întâlnită și la adulți. Simptomele sunt similare cu cele produse de RV, însă, spre deosebire de alte infecții virale, pacienții sunt afebrili⁽⁴⁹⁾. Interesant însă, la pacienții cu astm bronșic, EV-D68 determină exacerbări de astm severe, care necesită internare în secții ATI și uneori ventilație mecanică. Într-un studiu din SUA care a inclus 684 de pacienți cu infecție cu EV-D68, s-a observat că pacienții cu astm bronșic au necesitat mai frecvent internare în secția de terapie intensivă (66% vs. 51%) și ventilație mecanică într-un procent mai mare decât cei fără boală bronhoobstructivă preexistentă (32% vs. 24%)⁽⁵⁰⁾, sugerând că pacienții astmatici sunt mai susceptibili de a dezvolta forme severe de infecție cu EV-D68.

Metapneumovirus

Metapneumovirusul este un paramixovirus recent descris, care poate determina infecții respiratorii acute în special la copiii mici. Infecțiile cu metapneumovirus au fost descrise în toate regiunile geografice⁽⁵¹⁾. Infecția cu metapneumovirus se manifestă similar cu cea produsă de VSR (infecție ușoară de căi respiratorii superioare, pneumonie sau bronșiolită). Întrucât se aseamănă clinic cu aceasta, s-a pus problema dacă infecția cu metapneumovirus poate induce apariția ulterioară a astmului bronșic. Studiul lui M.L. García-García și colab.⁽⁵²⁾ arată un risc de cinci ori mai mare de astm

sau wheezing recurent la cinci ani la copiii cu bronșiolită indusă de metapneumovirus până la vârsta de 2 ani, riscul fiind similar cu cel al copiilor care au prezentat infecție cu VSR.

Metapneumovirusul nu pare a se asocia cu exacerbările de astm la copii, însă este un factor etiologic al exacerbărilor de la adult. În studiul lui J.V. Williams și colab.⁽⁵³⁾, care a inclus 101 pacienți de peste 18 ani internați în spital cu exacerbare de astm, 6,9% au prezentat infecție cu metapneumovirus. Infecția cu metapneumovirus se asociază cu forme moderat-severe de astm, mai greu de controlat.

Bocavirus

Bocavirusul este un virus cu ADN, care provine din familia Parvoviridae și determină infecții de căi respiratorii inferioare, fiind implicat mai ales în exacerbările de astm la adult. Rolul acestui virus în astmul bronșic a fost mai puțin studiat. Un singur studiu a arătat că 50% dintre copiii cu bronșiolită indusă de bocavirus prezintă astm la vârsta de 5-7 ani⁽⁵⁴⁾. Însă acest virus se poate asocia unei altei infecții respiratorii virale, mai ales la copiii mai mari, astfel încât este dificil de apreciat rolul lui în inducerea ulterioară a astmului.

Virusul gripal

Gripa reprezintă o infecție respiratorie importantă atât la adult, cât și la copil, iar astmul bronșic reprezintă un factor de risc pentru infecția cu virusul gripal. Din aceste motive, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomandă vaccinarea antigripală ca metodă profilactică la pacienții cu astm încă din 1964⁽⁵⁵⁾. Cu toate acestea, rolul virusului gripal în producerea exacerbărilor de astm rămâne încă o controversă în literatura de specialitate. Majoritatea studiilor care au inclus pacienți spitalizați pentru exacerbări de astm au relevat o prevalență redusă a infecției cu virusul gripal, între 2,4% și 8%⁽⁵⁶⁾. În majoritatea acestor studii, virusul gripal a fost prezent în asociere cu alte virusuri respiratorii.

Însă un studiu recent a arătat că virusul gripal se asociază cu exacerbările de astm la pacienții care nu sunt spitalizați. Astfel, din cei 339 de pacienți cu exacerbare de astm care s-au prezentat în urgență și au fost incluși în studiu, 68,5% au fost spitalizați, iar 31,5%, tratați la domiciliu. La pacienții externi, infecția cu virus gripal a fost prezentă în 14,2% din cazuri, față de 2,6% la cei internați⁽⁵⁷⁾. Într-un alt studiu, care a inclus 78 de copii cu exacerbări de astm, infecția cu virus gripal a fost prezentă în 5% din cazuri, care nu au necesitat spitalizare⁽⁵⁸⁾. Aceste observații sugerează că virusul gripal determină mai ales exacerbări ușoare la copii, care pot fi tratate în ambulatoriu. Vaccinarea antigripală a copiilor cu astm nu pare să reducă semnificativ numărul exacerbărilor de astm sau severitatea acestora, dar reduce durata unui episod acut⁽⁵⁶⁾.

Nu aceleași date sunt valabile pentru virusul gripal de tip A H1N1. Prevalența acestei infecții este mai mare la pacienții cu astm, variind între 6% și 50% la copii și între 27% și 46% la adult. De asemenea, astmul bronșic este un factor de risc pentru o infecție severă cu virusul H1N1, cu o rată mai mare a spitalizărilor, inclusiv în secțiile de ATI, și chiar cu o rată mai mare de decese. Dar un rol direct al acestui tip de virus în exacerbările de astm încă nu a fost stabilit⁽⁵⁶⁾.

Virusurile paragripale

Virusurile paragripale aparțin familiei *Paramixoviridae*, fiind identificate până în prezent patru tipuri (tabelul 1). Virusurile paragripale determină simptome de afectare respiratorie atât superioară, cât și inferioară („răceală” de sezon, laringotraheobronșită, bronșiolită sau pneumonie) la copii și adulți⁽⁵⁹⁾.

Tabelul 1. Virusurile respiratorii(13,52)

(/image/5656/0/tabelul_1_virusurile_respiratorii_13_52_5656.png)

Virusurile paragripale reprezintă un factor cauzal al exacerbărilor de astm^(59,60). Prevalența infecției cu virusuri paragripale este de 3,6-7,2% la copiii cu exacerbări de astm^(7,8), fără să existe diferențe între cele patru serotipuri. La adult însă, prevalența infecției cu virusul paragripal de tip 3 este mai mare la cei cu exacerbare de astm (60%), dar determină exacerbări ușoare⁽⁶¹⁾.

Concluzii

Infecțiile virale respiratorii reprezintă o cauză importantă de exacerbare a bolilor cronice respiratorii, inclusiv astmul bronșic, atât la adult, cât și la copii. Nu toate infecțiile respiratorii determină exacerbări de astm și există puține date care să confirme eficiența tratamentului profilactic în reducerea exacerbărilor de astm. Cele mai întâlnite virusuri care determină exacerbări de astm sunt rinovirusul și virusul sincițial respirator. Asocierea unui anumit tip de infecție virală cu exacerbările de astm diferă de la o regiune la alta, în funcție de populația studiată și de vârstă.

Rinovirusurile sunt cel mai frecvent implicate în exacerbările de astm, atât la copil, cât și la adult, fiind urmate de VSR. Aceste două virusuri sunt cel mai intens studiate la populația astmatică. Însă unele virusuri respiratorii cresc riscul de a dezvolta astm ulterior în populația pediatrică. Factorii genetici și prezența atopiei cresc riscul de astm în urma infecțiilor cu rinovirus la pacienții susceptibili. Infecțiile cu virusul sincițial respirator în copilărie joacă un rol cauzal în declanșarea astmului în populația pediatrică, fiind în același timp un virus care determină exacerbări de astm la copilul mare și la adult, mai ales dacă sunt prezenți și alți cofactori. Există puține date privind rolul metapneumovirusului în declanșarea astmului în populația pediatrică, dar trebuie luat în considerare ca o potențială nouă cauză.

Între virusurile nou descrise, enterovirusul EV-D68 determină exacerbări severe, care necesită spitalizare în secții de terapie intensivă, atât la adult, cât și la copil. Metapneumovirusul se asociază cu exacerbările de astm la adult și mai puțin la copil, la fel ca și virusurile gripale, paragripale și bocavirusul. În general, acestea din urmă determină exacerbări de astm ușoare, care pot fi tratate în ambulatoriu.

Întrucât măsurile terapeutice în infecțiile virale sunt limitate, ar trebui înțelese particularitățile clinice ale acestor infecții, în sensul prevenirii exacerbărilor de astm prin reducerea inflamației alergice, care poate constitui cofactor de agravare a infecției virale.

Bibliografie

1. Matsumoto K, Inoue H. Viral infections in asthma and COPD. *Respir Investig.* 2014;52(2):92-100.
2. The International Study of Asthma and allergy in Childhood (ISAAC). Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *Lancet.* 1998;351:1225-1232.
3. Kloefer KM, Lee WM, Pappas TE, Kang TJ, Vrtis RF, Evans MD, et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1301-1307.
4. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST. Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:879-886.
5. Murray CS, Poletti G, Keadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax.* 2006;61:376-382.
6. Tan WC. Viruses in asthma exacerbation. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11:21-26.
7. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ.* 1995;310:1225-1231.
8. Nicholson KG, Kent J, Ireland DK. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ.* 1993;307:982-986.
9. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Campbell MJ, Josephs LK, et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:654-660.
10. Micillo E, Bianco A, D'Auria D, Mazzarella G. Respiratory infections and asthma. *Allergy.* 2000;55:42-45.
11. Kim CK, Callaway Z, Gern JE. Viral Infections and Associated Factors That Promote Acute Exacerbations of Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(1):12-17.
12. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations-a GA² LEN-DARE systematic review. *Allergy.* 2011;66(4):458-468.
13. Zheng XY, Xu YJ, Guan WJ, Lin LF. Regional, age and respiratory-secretion-specific prevalence of respiratory viruses associated with asthma exacerbation: a literature review. *Arch Virol.* 2018;163(4):845-853.
14. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. RSV Global Epidemiology Network. Global, regional and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017;390(10098):946-958.
15. Wu P, Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9:731-745.
16. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:895-906.
17. Papadopoulos NG, Gourgiotis D, Javadyan A, Bossios A, Kallergi K, Psarras S, et al. Does respiratory syncytial virus subtype influences the severity of acute bronchiolitis in hospitalized infants?. *Respir Med.* 2004;98:879-882.
18. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med.* 2001;344:1917-1928.
19. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet (London, England).* 1999;354(9178):541-545.
20. Ruotsalainen M, Hyvarinen MK, Piippo-Savolainen E, Korppi M. Adolescent asthma after rhinovirus and respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48:633-639.
21. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:137-141.
22. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 2010;65(12):1045-1052.
23. Jha A, Jarvis H, Fraser C, Openshaw PJM. Editors In: Hui DS, Rossi GA, Johnston SL, editors. *Source SARS, MERS and other Viral Lung Infections.* Sheffield UK: European Respiratory Society. 2016 Jun. Chapter 5. Wellcome Trust-Funded Monographs and Book Chapters.
24. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *The New England journal of medicine.* 2013;368(19):1791-1799.
25. Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, Yoshihara S, Furuya H, Simoes EA. Palivizumab prophylaxis in preterm infants and subsequent recurrent wheezing: 6 year follow up study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:29-38.
26. Haeberle HA, Kuziel WA, Dieterich HJ, Casola A, Gatalica Z, Garofalo RP. Inducible expression of inflammatory chemokines in respiratory syncytial virus-infected mice: role of MIP-1 α in lung pathology. *J Virol.* 2001;75:878-890.
27. Kim CK, Kita H, Callaway Z, Kim HB, Choi J, Fujisawa T, et al. The roles of a Th2 cytokine and CC chemokine in children with stable asthma: potential implication in eosinophil degranulation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:e697-e704.
28. Patel DA, You Y, Huang G, Byers DE, Kim HJ, Agapov E, et al. Interferon response and respiratory virus control are preserved in bronchial epithelial cells in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1402-1412.
29. Matsuse H, Tsuchida T, Fukahori S, Kawano T, Tomari S, Matsuo N, et al. Differential airway inflammatory responses in asthma exacerbations induced by respiratory syncytial virus and influenza virus. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161:378-382.
30. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30:277-319.
31. Glanville N, McLean GR, Guy B, Lecouturier V, Berry C, Girerd Y, et al. Cross-serotype immunity induced by immunization with a conserved rhinovirus capsid protein. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003669.
32. Monto AS. The seasonality of rhinovirus infections and its implications for clinical recognition. *Clin Ther.* 2002;24:1987-1997.

33. Gern JE, Galagan DM, Jarjour NN, Dick EC, Busse WW. Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally induced infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1159–1161.
34. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Österback R, van den Hoogen B, Osterhaus AD, et al. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1095–1101.
35. Wark PA, Gibson PG. Asthma exacerbations 3: pathogenesis. *Thorax*. 2006;61:909–915.
36. Song DJ. Rhinovirus and childhood asthma: an update. *Korean J Pediatr*. 2016;59(11):432–439.
37. Baraldo S, Contoli M, Bazzan E, Turato G, Padovani A, Marku B, et al. Deficient antiviral immune responses in childhood: distinct roles of atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1307–1314.
38. Inoue D, Yamaya M, Kubo H, Sasaki T, Hosoda M, Numasaki M, et al. Mechanisms of mucin production by rhinovirus infection in cultured human airway epithelial cells. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;154(3):484–499.
39. Grunstein MM, Hakonarson H, Whelan R, Yu Z, Grunstein JS, Chuang S. Rhinovirus elicits proasthmatic changes in airway responsiveness independently of viral infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):997–1004.
40. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson LE, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:667–672.
41. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:571–577.
42. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1105–1110.
43. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy – the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:66–71.
44. Koponen P, Helminen M, Paasilta M, Luukkaala T, Korppi M. Preschool asthma after bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J*. 2012;39:76–80.
45. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, Lee WM, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(3):281–285.
46. Xatzipsalti M, Psarros F, Konstantinou G, Gaga M, Gourgiotis D, Saxoni-Papageorgiou P, et al. Modulation of the epithelial inflammatory response to rhinovirus in an atopic environment. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38(3):466–472.
47. Foster CB, Friedman N, Carl J, Piedimonte G. Enterovirus D68: a clinically important respiratory enterovirus. *Cleve Clin J Med*. 2015;82:26–31.
48. Imamura T, Okamoto M, Nakakita S, Suzuki A, Saito M, Tamaki R, et al. Antigenic and receptor binding properties of enterovirus 68. *J Virol*. 2014;88(5):2374–2384.
49. Moss RB. Enterovirus 68 Infection-Association with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):226–228.
50. Midgley CM, Watson JT, Nix WA, Curns AT, Rogers SL, Brown BA, et al. Severe respiratory illness associated with a nationwide outbreak of enterovirus D68 in the USA (2014): a descriptive epidemiological investigation. *Lancet Respir Med*. 2015;3: 879–887.
51. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de GR, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001;7:719–724.
52. Garcia-Garcia ML, Calvo Rey C, Del Rosal Rabes T. Pediatric Asthma and Viral Infection. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(5):269–273.
53. Williams JV, Crowe JE Jr, Enriquez R, Minton P, Peebles RS Jr, Hamilton RG, et al. Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis*. 2005;192(7):1149–1153.
54. Del Rosal T, García-García ML, Calvo C, Gozalo F, Pozo F, Casas I. Recurrent wheezing and asthma after bocavirus bronchiolitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(5):410–414.
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza vaccination coverage among children with asthma--United States, 2004–05 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(9):193–196.
56. Dulek DE, Peebles RS Jr. Viruses and asthma. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1810(11):1080–1090.
57. Mandelcwajg A, Moulin F, Menager C, Rozenberg F, Lebon P, Gendrel D. Underestimation of influenza viral infection in childhood asthma exacerbations. *J Pediatr*. 2010;157(3):505–506.
58. Arden KE, Chang AB, Lambert SB, Nissen MD, Sloots TP, Mackay IM. Newly identified respiratory viruses in children with asthma exacerbation not requiring admission to hospital. *J Med Virol*. 2010;82(8):1458–1461.
59. Pawełczyk M, Kowalski ML. The Role of Human Parainfluenza Virus Infections in the Immunopathology of the Respiratory Tract. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(3):16.
60. Azevedo AM, Durigon EL, Okasima V, Queiroz DA, de Moraes-Vasconcelos D, Duarte AJ, et al. Detection of influenza, parainfluenza, adenovirus and respiratory syncytial virus during asthma attacks in children older than 2 years old. *Allergol Immunopathol*. 2003;31:311–317.
61. Matsuse H, Kondo Y, Saeki S, Nakata H, Fukushima C, Mizuta Y, et al. Naturally occurring parainfluenza virus 3 infection in adults induces mild exacerbation of asthma associated with increased sputum concentrations of cysteinyl leukotriens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;138:267–272.