

The impact of viral bronchiolitis phenotyping: Is it time to consider phenotype-specific responses to individualize pharmacological management?

Carlos E. Rodríguez-Martínez^{a,b,*}, Jose A. Castro-Rodriguez^c, Gustavo Nino^d, Fabio Midulla^e

^a Department of Pediatrics, School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogota, Colombia

^b Department of Pediatric Pulmonology and Pediatric Critical Care Medicine, School of Medicine, Universidad El Bosque, Bogota, Colombia

^c Department of Pediatric Pulmonology, Division of Pediatrics, School of Medicine, Pontificia Universidad Catolica de Chile, Santiago, Chile

^d Division of Pediatric Pulmonary, Sleep Medicine and Integrative Systems Biology, Center for Genetic Research, Children's National Medical Center, George Washington University, Washington, D.C., United States

^e Department of Pediatrics, Sapienza University, Rome, Italy

INTRODUCCIÓN

(VSR) es el virus más comúnmente identificado 60% de los casos de bronquiolitis, requiriendo hospitalización.

Rinovirus también se ha reconocido como una causa principal de bronquiolitis y es el segundo virus más común en niños que requieren hospitalización.

La bronquiolitis viral importante carga clínica y económica.

INTRODUCCIÓN

Criterios:

EEUU sibilancias hasta 24 meses

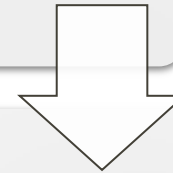
Reino Unido, la presencia de crepitos inspiratorios en lactantes hasta 12 meses.

- 60% de los casos de bronquiolitis que requieren hospitalización son casos de sibilancias realmente recurrentes

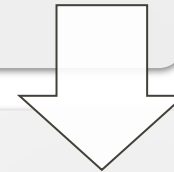
Los casos de sibilancias recurrentes y asma infantil se presentan inicialmente como bronquiolitis durante la infancia (primer episodio).

INTRODUCCIÓN

Las guías (AAP) : Ensayo broncodilatador para tratar el fenotipo con broncoconstricción inducida por virus, ya no es recomendado.

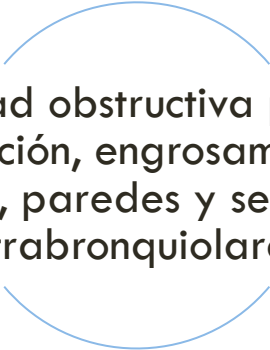


Los broncodilatadores pueden ser útiles en algunos bebés con bronquiolitis y los estudios que informan falta de eficacia es principalmente la administración de nebulizadores en lugar de dosis medidas.

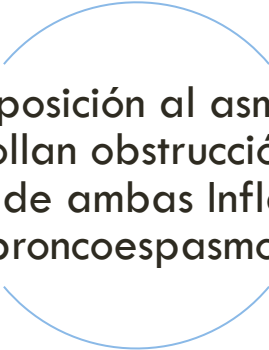


Metaanálisis con 6 ensayos clínicos ($n = 491$) , el broncodilatador a través de inhalocámara es más efectivo que la terapia nebulizada, disminuyendo hospitalización y mejora puntajes clínicos en niños pequeños con sibilancias.

FENOTIPOS



Enfermedad obstructiva provocado por infección, engrosamiento del bronquio, paredes y secreciones intrabronquiolares.



Predisposición al asma que desarrollan obstrucción como resultado de ambas Inflamación y broncoespasmo.

FENOTIPOS

Dumas et al. Identificado en dos estudios de niños hospitalizados por bronquiolitis.

Identificaron 4 perfiles:

A antecedentes de sibilancias y eczema, sibilancias en la presentación y la infección por rinovirus.

B niños con sibilancias pero a diferencia del perfil A, la mayoría no tenía antecedentes de sibilancias o eczema

C más gravemente enfermo, estancia hospitalaria más prolongada y retracciones de moderadas a graves

D menos gravemente enfermo, incluidos los niños que no padecen cefalea y una estancia más corta.

Grupo B: Mayor probabilidad de infección por RSV y A tuvieron mayores recuentos de eosinófilos, mayor catelicidina y aumento de Haemophilus o Moraxella.

A tenían un riesgo significativamente mayor de sibilancias recurrentes

Cangiano et al. analizaron las características epidemiológicas de bebés con bronquiolitis durante 10 temporadas consecutivas.

Los hospitalizado durante **meses pico** tenían historia familiar más baja para asma, madres fumadoras durante el embarazo, levemente más amamantado, tenía un número menor de eosinófilos en sangre, y una puntuación de gravedad clínica más alta.

Hospitalizados por bronquiolitis durante **meses no pico** tuvieron un porcentaje significativamente mayor de CD4 T (IL-4) un porcentaje ligeramente menor de células T CD8 que producen IFN γ , y respuesta Th2 significativamente mayor.

Author	Year	Country	Phenotypes/endotypes of bronchiolitis
Reynolds E.O. et al. [35]	1963	United States	- Patients with obstructive disease resulting entirely from infection, thickening of the bronchiolar walls, and intrabronchiolar secretions.
Dumas O. et al. [36,37]	2016, 2018	United States, France	- Patients with a predisposition to asthma who develop obstruction as a result of both inflammation and bronchospasm. - Profile A: children with history of wheezing and eczema, wheezing at the ED presentation and RV⁺ infection. Children with the higher eosinophil counts, higher cathelicidin levels, and increased proportions of Haemophilus-dominant or Moraxella-dominant microbiota profiles. - Profile B: children with wheezing at the ED presentation, without history of wheezing or eczema, and the largest probability of RSV⁺ infection. - Profile C: the most severely ill group, with longer hospital stay and moderate-to-severe retractions.
Cangiano G. et al. [38], Nenna R. et al. [39]	2016, 2018	Italy	- Profile D: the least severe illness, including non-wheezing children with shorter length-of-stay. - Infants hospitalized during peak months: lower family history for asthma more smoking mothers during pregnancy, higher breastfed, lower number of blood eosinophils, higher clinical severity score, and a higher probability of RSV infection.
Midulla F. et al. [40]	2018	Italy	- Infants hospitalized during non-peak months: significantly higher percentage of CD4 T cells producing IL-4, a slightly lower percentage of CD8 T cells producing IFNγ, and a significantly higher Th2 polarization.
Bhavnani, S. K. et al. [41]	2014	United States	- Genotype NA1: the youngest patients and those with the most severe clinical course. - Genotype BA: patients with less severe symptoms and more frequently eosinophilia and a family history of asthma. - Genotype ON1: patients with a milder clinical course than those with NA1 and more risk factors for asthma, despite having the highest viral loads. - Core cases: high expression of genes in the network core implicated in hyperimmune responsiveness. - Periphery cases: lower expression of the same set of genes indicating medium-responsiveness. - Control-like cases: with a gene signature resembling that of the controls, indicating normal responsiveness.
Mansbach J.M. et al. [44,45], Jackson D.J. et al. [46], Rubner F.J. et al. [47], Frassanito A et al. [48], Carroll K.N. et al. [49], Stewart C.J. et al. [50], Hasegawa K. et al. [51], Fedele G., et al. [52], Pierangeli A. et al. [53]	2008–2018	United States, Italy	- RV-bronchiolitis: Compared to infants with RSV-bronchiolitis, patients with RV-bronchiolitis have shorter hospital length of stay, are more likely to be treated with systemic corticosteroids, have an increased risk of asthma, display a predominant Th-2 oriented immune response, with significantly higher Th2 cells frequencies, Th2 index, and increased airway interferon lambda receptor 1 (IFNL1R) transcript levels. Also infants with RV-bronchiolitis have upregulation of NFκB family (RelA and NFκB2), downregulation of inhibitor κB family, and higher levels of NFκB-induced type-2 cytokines (IL-10 and IL-13). RV-bronchiolitis is associated with increased levels of essential and nonessential N-acetyl amino acids and with a high relative abundance of Haemophilus influenzae. - RSV-bronchiolitis: associated with metabolites from a range of pathways and with a microbiome dominated by Streptococcus pneumoniae.

HIPOTESIS

Recién nacidos a término, sanos, hospitalizados con bronquiolitis por VSR durante meses pico, VS lactantes con una posible predisposición genética a atopia, hospitalizada durante el no pico.

312 niños a término sanos menos de 1 año hospitalizado por bronquiolitis en 12 temporadas epidémicas y encontró que en los datos de estratificación de acuerdo con los genotipos NA1, ON1 y BA, los bebés infectados por NA1 fueron los más jóvenes con el curso clínico más severo.

Por el contrario, los bebés infectados por BA Tenía síntomas menos graves y con mayor frecuencia tenía eosinofilia. y antecedentes familiares de asma.

Bebés con el genotipo ON1 tuvieron un curso clínico más leve que aquellos con NA1 y más factores de riesgo para el asma.

El análisis reveló tres grupos de casos comunes a ambos tipos de Infección:

Casos centrales con alta expresión de genes implicado en la capacidad de respuesta hiperinmune.

Casos de periferia menor expresión del conjunto de genes indicando respuesta media; y casos similares a controles con una respuesta normal

ETIOLOGÍA VIRAL

Bronquiolitis por VR tienen estancia hospitalaria corta, es más probable que se traten con corticosteroides sistémicos y tienen un mayor riesgo de asma.

Ha sido asociado un 25% de riesgo de asma.

Respuesta inmune Th2

FENOTIPOS

1. Profile A: history of wheezing and eczema, and RV infection.
2. Profile B: wheezing without eczema, and RSV infection.
3. Profile C: longer LOS and moderate to - severe retractions.
4. Profile D: non-wheezing children with shorter LOS [36], [37].

1. Hospitalization during peak months: lower family history of asthma, lower blood eosinophils, and higher probability of RSV infection.
2. Hospitalization during non-peak months: higher percentage of CD4 T cells producing IL-4, and a higher Th2 polarization [38], [39].

1. Genotype NA1: youngest patients and most severe clinical course.
2. Genotype BA: less frequent symptoms, and more frequently eosinophilia and a family history of asthma.
3. Genotype ON1: milder clinical course and more risk factors for asthma. [40].

1. Core cases: high expression of genes implicated in hyperimmune responsiveness.
2. Periphery cases: medium responsiveness.
3. Control-like cases: normal responsiveness. [41].

1. RV- bronchiolitis: shorter LOS, more likely to be treated with systemic corticosteroids, increased risk of asthma, and higher TH2 cells frequencies
2. RSV- bronchiolitis: microbiome dominated by *Streptococcus pneumoniae* [44-53].

TRATAMIENTO

Considerar tratamiento con broncodilatadores o corticosteroides) en lactantes que requieran hospitalización por bronquiolitis viral y pacientes con sibilancias recurrentes, por fenotipo con inmunidad pro-asmática.



Realizar broncodilatadores en pacientes con dificultad respiratoria moderada a severa, con la recomendación para continuar con su uso solo si hay una respuesta clínica positiva



En casos no RSV con antecedentes familiares positivos para el asma y / o rinitis alérgica, el uso de corticosteroides sistémicos ayuda a reducir las tasas de hospitalización

TRATAMIENTO

Dexametasona + salbutamol acortó estancia hospitalaria durante episodios de bronquiolitis en pacientes con eczema o antecedentes familiares del asma en primer grado.

Se utiliza albuterol y otras opciones terapéuticas no recomendadas basado en varios características del paciente como la edad, la presencia de sibilancias y la dermatitis atópica.

CONCLUSIONES

Describir los fenotipos de bronquiolitis virales y formular hipótesis mecanismos moleculares para cada uno de ellos.

Este enfoque de traducción puede conducir a nuevas formas de diagnosticar y tratar enfermedades respiratorias virales en niños pequeños.

La biología molecular individual permitiría:

1) Redefinir bronquiolitis viral basada en fenotipo a nivel molecular y clínico.

2) Diseñar nuevos ensayos clínicos para establecer las mejores respuestas específicas de fenotipos a diferentes opciones terapéuticas.