

INFECȚIA COVID-19 LA COPILUL IMUNOCOMPROMIS

Svetlana Șciuca, Cristina Tomacinski, Corina Conica

Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

În ultimii 2.5 ani infecția SARS-CoV-2 s-a răspândit activ în întreaga lume, provocând aproximativ 5 milioane de decese. Manifestările clinice sunt foarte variabile, balansând de la o infecție complet asimptomatică la forme severe, deces. Principalii factori de risc includ vârsta înaintată, sexul masculin și comorbiditățile preexistente, inclusiv imunodeficiențele. Ne-am propus prezentarea prezentarea unui caz clinic al unui copil cu infecție COVID-19 pe fundal de imunodeficiență primară umorală.

Introducere

La debutul pandemiei COVID-19, se credea că copiii prezintă un risc scăzut de infecție și forme severe. Pe măsură ce prevalența bolii a crescut, studiile au raportat fenotipuri severe ale bolii, cum ar fi MIS-C [1]. Deși este imposibil să se cunoască ratele reale de infecție, din cauza purtării asimptomatice și a politicilor de testare variabilă, la nivel european au fost raportate 2692 de cazuri pediatrice la 100.000, cu rate de spitalizare, internare în unitatea de terapie intensivă și deces. de 1,17%, 0,08% și, respectiv, 0,01% [2,3].

La copiii infectați cu SARS-CoV-2, răspunsurile imune înnăscute în căile aeriene superioare au fost raportate ca fiind mai pronunțate în comparație cu cele la adulții infectați. Aceasta include atât răspunsurile IFN de tip I și tip II, cât și căile dependente de inflamazom. Motivele diferențelor între imunitatea locală a căilor respiratorii la adulți și la copii nu sunt cunoscute, dar ar putea fi o consecință a infecțiilor virale mai frecvente, a diferențelor de microbiome locale, a vaccinărilor mai recente și a adaptărilor epigenetice în celulele imune înnăscute, adică a imunității antrenate [4].

Răspunsul imun înnăscut nu este de obicei suficient pentru a elimina virusul SARS-CoV-2, iar virusul persistă luni de zile la indivizii imunocompromiși, în special la cei cu deficiențe severe de celule T. Creșterea treptată a COVID-19 sever cu vârsta, chiar și la vârsta adultă, a inspirat unii cercetătorii să propună că involuția timică ar putea explica acest rezultat. Ritmul cunoscut al involuției timice se corelează bine cu creșterea severității COVID-19 după vârsta de 20 de ani, dar nu poate explica protecția suplimentară la copiii sub 20 de ani [5,6].

O diferență fiziologică majoră între copii și adulți este creșterea fizică. În consecință, schimburile de alocare a energiei între apărarea imună și creștere o vor favoriza probabil pe cea din urmă, cu excepția cazului în care agentul patogen reprezintă o amenințare serioasă. Toleranța la boală este o strategie de apărare imună utilizată atunci când răspunsul imun la un agent patogen este mai dăunător decât agentul patogen în sine (*Medzhitov et al., 2012*). Necesarul de energie al copiilor de la naștere până la 20 de ani arată o tendință de scădere constantă, cu un necesar de energie ușor mai mare la băieți față de fete.

Dintre toate procesele sistemului imunitar, răspunsul inflamator sistemic este cel mai costisitor și duce adesea la pierderea în greutate la copii în timpul episoadelor infecțioase cu febră, dureri musculare și alte semne de inflamație sistemică. În ceea ce privește infecțiile cu SARS-CoV-2, cele mai mari rate de COVID-19 asimptomatic sunt observate la copiii cu cele mai mari cerințe energetice (*Leidman et al., 2021*).

Cunoaștem că o acțiune slabă a sistemului imun conditionează apariția infecțiilor, un subiect interesant fiind evoluția infecției la pacienții imunodeprimați. În ciuda preocupărilor inițiale cu privire la evoluția infecțiilor cu SARS-CoV-2 în acest grup, majoritatea studiilor prezintă de obicei forme ușoare sau asimptomatice la acești pacienți.

În categoria pacienți imunocompromiși pot fi clasati: pacienții care administrează steroizi pe termen lung (>3 luni) sau în doze mari (>0,5 mg/kg/zi) sau alte medicamente imunosupresoare, recipienți de transplant de organe solide, pacienți cu tumoră solidă care au necesitat chimioterapie în ultimii 5 ani, malignități hematologice, pacienții cu imunodeficiențe primare.

O serie de studii care au inclus copii imunocompromiși cu COVID-19, 19%-32% dintre pacienți au fost asimptomatici și au fost detectați prin screening. Cele mai frecvente simptome de prezentare la copiii imunodeprimați fiind: febră (35%–65%), tuse (38%–52%), rinoree (12%–32%), anosmia (8%–22%), simptome gastrointestinale (8%–25%), dispnee (4%–19%) [5,6].

Complicații raportate ale infecției cu COVID-19 la copiii imunocompromiși, inclusiv: sindromul de detresă respiratorie acută (0%-12%), infecția bacteriană supraadăugată (0%-13%), tromboembolismul venos [2,5,6].

Caz clinic.

Copilul, 17 ani, la evidența cu diagnosticul de imunodeficiență primară, sindrom hiperIgM, a fost internat la Institutul Mamei și copilului cu acuze la slăbiciune generală, cefalee, anosmie, ageuzie, rinoree muco-purulentă, limfadenopatie cervicală.

Din spusele mamei copilul se consideră bolnav de 1 luna anterior internării, debut cu anosmie și ageuzie, fiind colectat testul la SARS COV 2, care a fost cu rezultat pozitiv. Peste 3 săptămâni este repetat testul rezultatul menținându-se pozitiv.

Din datele anamnezei patologice copilul din 2017 era la evidența medicilor cu imunodeficiență, confirmată genetic în 2019, fiind administrat lunar tratament substitutiv cu imunoglobulină intravenoasă. Din cauza pandemiei părinții nu s-au mai adresat pentru spitalizare, preferând să adopte un regim de izolare totală, ultima spitalizare și administrare de tratament substitutiv fiind în ianuarie 2020.

Anamneza eredocolaterală a copilului este agravată, mama acestuia fiind un copil frecvent bolnav, cu bronșiectazii și splenomegalie în istoric.

În secție la examenul obiectiv, copilul prezenta tahipnee (parametrii vitali înregistrați au fost: FR- 25 r/min, FCC – 68 b/min, SpO₂ 98%), apatie. Dezvoltarea fizică era subnormală (masa internare = 52 kg (p 10-25), t - 160 cm (p 10-25)). Din examenul aparatului respirator: respirația nazală era obstructată, în pulmoni auscultându-se murmur vezicular înăsprit.

Hemoleucograma efectuată indică o anemie de gradul I (Hb 107 g/l), leucocite normale (8.9 x 10⁹/l), neutrofile în cifre absolute de 2.76 x 10⁹/l, limfocite în cifre absolute de 6.09 x 10⁹/l și un VSH în limitele normei (7 mm/h). Aceste valori ne-au bucurat, cunoscând din datele literaturii că indicele neutrofil/limfocit este relevant pentru evaluarea severității inflamației, dar și a unui curs clinic nefavorabil la un rezultat >3 [9]. În cazul copilului acest raport a fost egal cu 0.49.

Examenul biochimic al sângelui a fost în limitele normei, ca și indicii coagulogramei (fibrinogen 2.3 g/l, INR 1.18). Mai îngrijorător, dar și rezultate de așteptat au fost indicii imunogramei, unde IgA era 0 g/l, IgG 0.02 g/l, iar IgM cu valori ușor ridicate 2.3 g/l.

Luând în considerație durata episodului infecțios a fost efectuată și o radiografie toracică unde s-a vizualizat un volumul pulmonar obișnuit cu un desen pulmonar intensificat, fără opacifieri pneumonice pe câmpurile pulmonare (fig.1). Rinoreea cu eliminări muco-purulente vâscoase persistentă, cefaleea au servit ca indicație și pentru o evaluare imagistică a sinusurilor paranazale, concluzia acesteea fiind de sinusită maxilară bilaterală (fig.2).

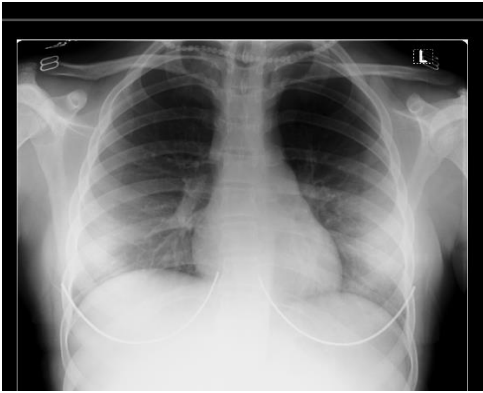


Figura 1. Radiografia cutiei toracice

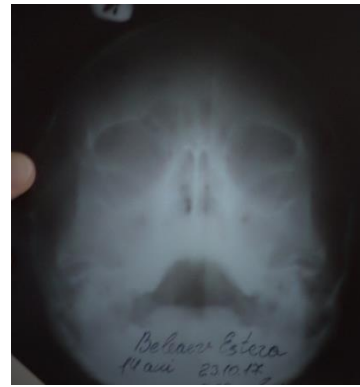


Figura 2. Radiografia sinusurilor paranazale

Diagnosticul stabilit în cazul acestui copil a fost de: COVID-19, forma moderată. Imunodeficiența primară, hyper IgM. Sinusită maxilară cronică exacerbare. Retard fizic.

Unii autori au postulat că, în cazurile de IDP, lipsa intrinsecă a celulelor B ar împiedica dezvoltarea întregii cascade inflamatorii de către SARS-CoV-2, ceea ce ar face mai puțin probabil o infecție gravă. Cu toate acestea, dovezile sunt încă extrem de limitate și nu ne permit să concluzionăm dacă o imunodeficiență este un factor protector sau agravant pentru COVID-19 [10].

Defectele imune specifice pot servi ca un *experimentum naturae* care sugerează rolul componentelor specifice ale imunității în predispunere la dezvoltarea formelor severe sau chiar protecție stimulând dezvoltarea formelor asimptomatice/ușoare. Posibil lipsa verigii umorale a fost un factor protectiv pentru pacient, condiționând dezvoltarea unei forme moderate de infecții.

În plan de tratament a fost administrat doar imunoglobulina intravenoasă cu scop de substituție, în doză de 800 mg/kg/corp. Reevaluare imunoglobulinelor serice la interval de o săptămână posttransfuzie prezentând o creștere a IgG de la 0.02 g/l inițial la 7.5 g/l, un nivel protectiv suficient. Pacientul a fost externat în stare satisfăcătoare cu recomandări de efectuare lunară a tratamentului substitutiv de comun cu respectarea măsurilor igienice și de prevenție, inclusiv vaccinare.

Concluzie

Din cauza redundanței sistemului imunitar, doar câteva imunodeficiențe sunt asociate cu un risc crescut de infecție COVID-19 formă severă. Severitatea și mortalitatea prin infecția SARS-CoV-2 fiind cel mai probabil legată de prevalența mai mare de comorbidități, care apar de obicei devreme în viața copilului cu erori congenitale ale imunității. Continuarea tratamentului substitutiv este esențială, inclusiv și în condițiile de pandemie.

Bibliografie:

1. Bundle N, Dave N, Pharris A, et al. COVID-19 trends and severity among symptomatic children aged 0–17 years in 10 European Union countries, 3 August 2020 to 3 October 2021. *Euro Surveill.* 2021;26:2101098
2. Abrams, J.Y., et al. (2021). Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc. Health* 5, 323–331.
3. Addetia, A., et al. (2020). Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *J. Clin. Microbiol.* 58, e02107-20.
4. Choi, H. & Shin, E. C. *Yonsei Med. J.* **62**, 381–390 (2021).
5. Belsky JA, Tullius BP, Lamb MG, et al. COVID-19 in immunocompromised patients: a systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *J Infect.* 2021;82:329–338.
6. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, et al MIS-C Incidence Authorship Group. Incidence of multisystem inflammatory syndrome in children among us persons infected with SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2116420.
7. Arvin, A.M., et al. (2020). A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature* 584, 353–363.
8. Asano, T., et al.; COVID Human Genetic Effort; COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-; Biobank; NIAID-USUHS COVID Study Group (2021). X-linked recessive TLR7 deficiency in 1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci. Immunol.* 6, eabl4348.
9. PCN-371 Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19), editia VII
10. Babaha F, Rezaei N. Primary immunodeficiency diseases in COVID-19 pandemic: a predisposing or protective factor? *Am J Med Sci* 2020;360:740–1