

INFECȚIA SARS-COV-2 LA COPII CU IMUNODEFICIENȚE PRIMARE
SARS-COV-2 INFECTION IN
PRIMARY IMMUNODEFICIENCY CHILDREN

Rodica Selvestru, Svetlana Sciuca., Cristina Tomacinschii

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica Pneumologie

Introducere

COVID-19 a avut un impact dezastruos asupra lumii, cu peste 5 milioane de decese, sute de milioane de persoane infectate și o afectare dramatică a situației economice. COVID-19 a afectat aproape toate țările. Originea virusului fiind în continuare obiectul unui studiu în curs. Ceea ce cunoaștem este că la începutul pandemiei, cei mai mulți copii au fost cruțați inițial, foarte puțini prezentând forme moderate până la severe. Pe măsură ce virusul s-a răspândit la nivel global, majoritatea copiilor sub 18 ani au avut infecție asimptomatică sau forme ușoare, iar spitalizarea a fost rară.

Acei copii care au dezvoltat COVID-19 sever au avut, în general factori de risc, inclusiv maladii respiratorii, neurologice sau tulburări ale sistemului imun. Acest tipar contrastează cu alți virusuri respiratorii, inclusiv virusul respirator sincițial (RSV), virusul gripal și virusul paragripal, despre care se știe că provoacă boli severe la copiii mici.

La întâlnirea mucoasei respiratorii, prin intermediul domeniului de legare la receptor (RBD) al proteinei spike, SARS-CoV-2 se leagă de receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) exprimat pe scară largă. Fuziunea ulterioară a membranelor virale și celulare este facilitată de scindarea proteinei spike virale de către proteazele gazdă, cum ar fi serin proteaza 2 transmembranară (TMPRSS2) și catepsina

L, permițând astfel pătrunderea virusului în celulă. Expresia TMPRSS2 în epiteliul căilor respiratorii crește odată cu vârsta [1].

O meta-analiză a 31 de studii de secvențiere a ARN-ului unicelular de la 228 de indivizi fără antecedente de boală pulmonară a arătat, de asemenea, o corelație pozitivă între vârstă și expresia ACE2 în celulele alveolare. Cu toate acestea, distincțiile în exprimarea factorilor de intrare virală între copii și adulți sunt mai puțin clare, deoarece doar unele studii susțin ipoteza că mai puțini receptori ACE2 la copii pot explica pătrunderea virală redusă în plămâni [1].

Deși receptorul ACE2 este esențial pentru pătrunderea în celule, lanțul nu se încheie aici, alte componente virale activând receptorii de recunoaștere, pentru a iniția răspunsul imun înăscut. Proteina învelișului SARS-CoV-2 și proteina spike sunt detectate de receptorul Toll-like 2 (TLR2) și, respectiv, TLR4. Activarea TLR-urilor induce un răspuns intens IFN. Diferențele de semnalizare IFN au fost investigate la copii și adulți cu COVID-19. Adulții cu COVID-19 sever au niveluri circulante mai scăzute de IFN de tip I, care au fost atribuite anticorpilor neutralizanți împotriva IFN-urilor de tip I, precum și secreției reduse de IFN de tip I din celulele dendritice plasmacitoide.

Pierce și colab. au comparat răspunsul imun în secrețiile nazale de la 12 copii și 27 de adulți internați pentru COVID-19 moderat până la sever; copiii au avut o boală mult mai ușoară decât adulții, nefiind nevoie de suport respirator. În comparație cu adulții, copiii din acest studiu au avut o expresie crescută a genelor în aval de IFN-urile de tip I și II. Acest studiu susține în continuare ipoteza că copiii sunt protejați de boli severe datorită răspunsurilor imune înăscute mai puternice care le permit să depășească SARS-CoV-2 [2].

Diferențe de vârstă ale componentelor sistemului imun implicate în patogenia COVID-19

Aceste diferențe de formă și severitate între copii și adulți își au probabil răspuns în diferențele de vârstă ale componentelor sistemului imun. Răspunsurile IFN sunt reduse din momentul nașterii până la vârsta de aproximativ 2 ani. Apoi, între 2 și 5 ani, profilurile citokinelor serice se schimbă spre tip adult, cu o expresie crescută a IFN-urilor de tip I, IL-6 și IL-23 reduse și IL-12 și IL-10 crescute. O reducere a răspunsului IFN apare din nou la adulții > 65 de ani, în parte din cauza reducerilor asociate vârstei ale factorului de reglare a interferonului 8 (IRF8). În plus, pe măsură ce persoanele îmbătrânesc, receptorii IFN de tip I din celulele T CD4+ sunt mai frecvent în complex cu o fosfataza care limitează semnalizarea IFN de tip I.

Factorii exogeni care reduc răspunsul IFN se acumulează, de asemenea, odată cu vârsta. Acești factori includ infecții virale cronice, cum ar fi citomegalovirusul uman, cunoscut că provoacă epuizarea celulelor dendritice plasmacitoide și secreția redusă de IFN, precum și autoanticorpi anti-IFN, acești factori afectează progresiv răspunsul IFN și ar putea contribui la creșterea frecvenței COVID-19 sever la adulții de vârstă mijlocie și în vârstă.

Limfopenia cu celule T în sânge și lichidul căilor respiratorii este un marker al severității COVID-19 la copii și adulți. Într-un studiu care compară răspunsul imun a 65 de copii și adulți tineri sub 24 de ani cu cel a 60 de adulți, toți fiind internați pentru COVID-19, copiii au avut un număr absolut mai mare de limfocite. Cu toate acestea, în comparație cu copiii și sugarii, adulții au generat procente crescute de celule T IFN- γ +CD4+ specifice spike-ului.

Având în vedere schimbările dinamice care afectează dezvoltarea celulelor T de-a lungul vieții, diferențele multiple legate de vârstă în numărul și funcția celulelor T contribuie probabil la creșterea frecvenței COVID-19 sever la adulți în comparație cu

cea la copii. Randamentul timusului este maxim la vârsta de 1 an și scade treptat ulterior, producția neglijabilă fiind pe la vârsta de ~85 de ani.

Îmbătrânirea este, de asemenea, asociată cu modificări ale profilurilor transcripționale ale celulelor T. Șoarecii în vârstă găzduiți în medii lipsite de agenți patogeni specifici acumulează celule T CD4+ citotoxice și efectoare, cu o expresie crescută a genelor asociate cu inflamația cronică. Asemănările dintre disfuncția celulelor T la adulții în vârstă și la cei cu COVID-19 sever sugerează că apariția treptată a disfuncției celulelor T la vârsta adultă ar putea crea scena pentru răspunsuri suplimentare disfuncționale ale celulelor T care sunt asociate cu COVID-19 sever.

SARS-CoV-2 determină extinderea plasmoblastelor și a celulelor plasmactice atât în timpul COVID-19 ușor, cât și în cel sever. Răspunsul la antigenele independente de celule T durează aproximativ 2 ani pentru a se maturiza, deoarece sugarii produc mai mult IgG1 decât IgG2, acesta din urmă recunoaște preferabil antigenele polizaharide.

Cu toate acestea, de asemenea, important de reținut este că severitatea COVID-19 la adulți afectează și răspunsul serologic. Într-adevăr, Bartsch și colab. a arătat că adulții cu COVID-19 sever au titruri crescute de IgG și IgA anti-SARS-CoV-2, cu mai multă funcționalitate în activarea complementului și a celulelor fagocitare, în comparație cu adulții sau copiii cu infecții ușoare SARS-CoV-2. Repertoriile de anticorpi evoluează, de asemenea, odată cu vârsta și expunerile infecțioase [3].

Concentrația mare de citokine/chemokine inflamatorii amplifică afectarea distructivă a țesutului prin disfuncția endotelială și vasodilatație, permițând recrutarea celulelor imune cu implicare multisistemică,

Infecția SARS CoV 2 în IDP

Implicarea activă a sistemului imun în lupta cu SARS CoV 2 ne face să ne întrebăm, dacă stările imunosupresive sunt factor de protecție sau din contra.

Imunodeficiențe primare (IDP) rezultă din mai mult de 430 de defecte genetice identificate care afectează cel puțin o componentă a imunității înnăscute sau adaptive,

provocând susceptibilitate la agenți patogeni specifici. Acesta este un grup eterogen de boli cu manifestări clinice diverse, vârstă de debut, prognostic și abordări diferite ale terapiei. Majoritatea formelor de IDP sunt caracterizate prin infecții recurente cu o evoluție severă, torpidă, care nu răspund la regimurile standard de antibioticoterapie (în primul rând sinopulmonare) [4].

Pentru a ușura activitatea clinică în suspectarea acestor pacienți, au fost elaborate o serie de semne predictoare IDP: anamneza eredocolaterală (IDP sau deces de infecții severe), infecții bacteriene severe care decurg anevoios, infecții cu oportunisti, manifestări cutanate severe/atipice și edeme, boala inflamatorie intestinală cu debut precoce, valori scăzute ale indicilor hemoleucogramei, marire în volum îndelungată a g/l, ficat, splina, dimensiuni mici ale timusului, amigdalelor, episoade repetate de febră fără focar, asocierea mai multor boli autoimune, inclusiv endocrinopatii.

La pacienții cu IDP, evoluția COVID-19 poate varia de la asimptomatică până la forme grave, inclusiv deces. Puține studii au evaluat evoluția clinică a COVID-19 la pacienții cu IDP, unele raportând o evoluție severă și complicată a COVID-19 la această populație de pacienți [5]. De remarcat, mai multe studii recente au identificat că limfopenia cu scăderea proeminentă a numărului de celule T (în principal celulele T citotoxice CD8+) este asociată cu forme severe și mortalitate în COVID-19.

Datele actuale sugerează că imunodeficiențele prezintă un risc crescut de rezultate severe. Pacienții cu defecte imune înnăscute și tulburări ale celulelor T prezintă un risc mai mare decât indivizii sănătoși. În schimb, majoritatea studiilor indică că pacienții cu agammaglobulinemie X-linked (XLA) fără comorbidități par să aibă un risc mai mic, deducând că anticorpul pot fi dăunătoare în anumite circumstanțe. Cu toate acestea, aceste studii sunt foarte puține, iar rezultatele sunt departe de a dovedi o relație clară între PID și infecția severă cu SARS-CoV2.

Din studiile care au implicat pacienți cu imunodeficiențe primare observăm că un studiu internațional cu 94 de pacienți IDP a documentat decesul a 9 (9,57%) pacienți în

timpul urmăririi. În Iran, 8 din 19 pacienți au murit, iar rata mortalității s-a constatat a fi de 42,1%, adică de zece ori mai mare decât populația generală din Iran [6]. În Marea Britanie, rata de spitalizare a fost de 53,3% la 60 de pacienți cu IDP; 12 pacienți au murit, iar rata mortalității prin infecție a fost raportată la 20% [7].

Această diversitate a ratelor de spitalizare și mortalitate în diferite studii poate fi asociată cu faptul că IDP sunt un grup foarte eterogen de boli, iar severitatea variază destul de mult în funcție de comorbiditățile legate de IDP. Un alt factor care afectează diferența dintre ratele de mortalitate între studii poate fi numărul de copii incluși, deși grupurile sunt eterogene, ca în toate studiile, mortalitatea la pacienții cu IDP este mai mare decât în populația generală.

Este important de subliniat, însă, că majoritatea au avut leziuni de organ preexistente ca urmare a IDP (de exemplu, bronșiectazie, boală pulmonară interstițială, purpură imună trombocitopenică, anemie hemolitică autoimună) sau alte comorbidități cronice care exacerbează infecția cu SARS-CoV-2, cum ar fi diabetul zaharat, boli cardiovasculare ș.a. Prin urmare, nu se pot trage concluzii specifice pentru imunodeficiențe pentru o mortalitate de 25%.

Măsuri de protecție anti-COVID 19 la pacienții cu imunodeficiențe primare

Măsurile de profilaxie contra COVID-19 pentru persoanele cu imunodeficiențe nu diferă de cele pentru populația generală, primul punct fiind prin recomandarea profilaxiei specifice cu vaccinare anti-COVID, dar bineînțeles că măsurile preventive de tipul spălării pe mâini, acoperirea nasului și gurii în caz de tuse sau strănut, izolarea la domiciliu în caz de stare alterată și solicitarea ajutorului medical la necesitate trebuie accentuate de fiecare dată în discuțiile cu acești pacienți și părinții lor.

Având în vedere datele favorabile privind siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea din studiile cu vaccinul COVID-19, toți pacienții cu PID ar trebui să fie vaccinați împotriva COVID-19, în special cei care au factori de risc biologic cunoscuți și (sau) factori sociali care predispun la COVID-19 sever.

Experiența cu alte vaccinuri sugerează că pacienții cu PID pot avea un răspuns imun mai puțin protectiv la vaccinul COVID-19, iar vaccinul poate să nu fie la fel de eficient. Oricum, posibilitatea unei protecții slabe împotriva COVID-19 este avantajoasă în comparație cu nicio protecție. Vaccinurile COVID-19 pe bază de ARNm sunt recomandate pentru utilizare la pacienții cu PID (NACI 2021). Persoanele care îi îngrijesc și persoanele apropiate ar trebui, de asemenea, vaccinate pentru a limita riscul de expunere la virus.

OMS, Marea Britanie și alte țări susțin acum un program primar de imunizare împotriva COVID-19 în trei doze pentru persoanele imunodeprimite. Acest lucru poate îmbunătăți răspunsurile celulelor T de memorie la vaccin (56, 57). Rămâne de determinat dacă imunizarea primară heterologă, cu mARN și vaccinuri pe bază de adenovirus generează un răspuns celular robust, așa cum se observă cu răspunsurile umorale la indivizii sănătoși [8,9].

Va fi dificil de monitorizat răspunsurile anticorpilor la vaccinurile COVID-19 dacă pacienții sunt pe SCIG/IVIG. Majoritatea donatorilor de plasmă au titruri mari de anticorpi SARS-CoV-2 fie din infecție, fie din vaccinare.

La pacienții care nu sunt tratați cu SCIG/IVIG, un răspuns bun al anticorpilor ar putea fi interpretat ca un răspuns celular satisfăcător la vaccin. La cei care au răspunsuri slabe la anticorpi, este încă posibil să aibă răspunsuri protectoare ale celulelor T. Multe persoane sănătoase nu au reușit să se seroconvertizeze, dar au avut răspunsuri robuste ale celulelor T la SARS-CoV-2 (61). Au existat solicitări pentru dezvoltarea de teste de diagnosticare a celulelor T pentru SARS-CoV-2, care ar fi foarte utile pentru diagnosticarea sau evaluarea răspunsurilor la vaccin la pacienții imunocompromiși.

Cel mai bun sfat actual este ca pacienții imunocompromiși, inclusiv cei cu deficit de anticorpi, să aibă cel puțin trei vaccinări primare și să li se măsoare răspunsurile celulelor T. Dacă nu se generează imunitate celulară la SARSCoV-2, acești pacienți ar trebui sfătuiți să se adăpostească până când sunt dezvoltate terapii și vaccinuri mai

eficiente pentru COVID-19. Dezvoltarea recentă a medicamentelor antivirale de către Merck (molnupiravir) și Pfizer (paxlovid) este încurajatoare.

Până când aceste medicamente sunt disponibile pe scară largă, pacienții cu răspunsuri suboptimale ale celulelor T de memorie rămân expuși riscului de apariție a unor rezultate severe sau de COVID-19 cronic (Figura 1). Dacă există o scădere a imunității celulare, ar trebui să primească stimulente. În absența unui test de diagnosticare a celulelor T pentru SARS-CoV-2, stimulați COVID-19 vaccinurile ar putea fi luate în considerare în mod obișnuit la fiecare 6 luni sau mai devreme.

Concluzie

Recomandările de precauție pentru pacienții cu imunodeficiențe sunt ca și pentru populația generală și includ măsuri stricte de igienă și distanțare socială pentru a limita expunerea. S-a ajuns la un consens general de a continua terapiile stabilite pentru patologii imune, chiar și terapia imunosupresivă pentru complicații autoimune ale bolii de bază.

Bibliografie

1. Muus, C. et al. Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics. *Nat. Med.* **27**, 546–559 (2021).
2. Belay, Ermias D., et al. "Trends in geographic and temporal distribution of US children with multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic." *JAMA pediatrics* 175.8 (2021): 837-845.
3. Bartsch, Yannic C., et al. "Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children." *Nature medicine* 27.3 (2021): 454-462.
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40:24–64

5. Meyts I, Buccioli G, Quinti I, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):520–31.
6. Delavari S, Abolhassani H, Abolnezhadian F, et al. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2021;41(2):345–55
7. Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG; UK PIN COVID-19 Consortium. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(3):870–75.
8. Roifman and Vong – COVID-19 vaccination for patients with PID, 2021
9. Ilyina, N. I et al. (2021). Vaccination against COVID-19 for patients with primary immunodeficiency and hereditary angioedema: the position paper of the Russian Association of Allergology, Clinical Immunology, and the National Association of Experts in Primary Immunodeficiencies. *Russian Journal of Allergy*, 18(3), 98-104.

Tipar executat la Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*

Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 194 B
