

Streszczenie

Lek. Karolina Kautsch

## **PRZEBIEG INFEKCJI SARS-CoV-2 U DZIECI Z NIEDOBORAMI ODPORNOŚCI**

SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) jest wirusem należącym do grupy koronawirusów, który wywołuje ostrą chorobę układu oddechowego – COVID-19 (ang. *coronavirus disease 2019*). Pierwsze doniesienia o COVID-19 pojawiły się pod koniec grudnia 2019 r., a pierwsze przypadki w Europie zostały opisane 24 stycznia 2020 r. Od tamtej pory pandemia rozprzestrzeniła się na całym świecie, dotykając setek milionów ludzi i powodując ponad 6 milionów zgonów.

Od początku pandemii zauważalny był łagodny lub bezobjawowy przebieg zakażenia u dzieci, które zdecydowanie rzadziej niż dorośli wymagały hospitalizacji lub specjalistycznego leczenia. Próbując wyjaśnić to zjawisko, udowodniono, że odmienna odpowiedź immunologiczna na zakażenie SARS-CoV-2 u dzieci, z większą liczbą regulatorowych limfocytów T i B zaangażowanych w tolerancję immunologiczną, stanowi czynnik ochronny przed rozwojem ciężkiego śródmiąższowego zapalenia płuc. Inne czynniki, które przyczyniają się do łagodniejszego przebiegu COVID-19 u dzieci to silniejsza wrodzona odporność przeciwwirusowa, niższa ekspresja receptorów konwertazy angiotensyny 2 (ACE2), przez które wirus wnika do komórek oraz mniejsza współchorobowość. Niemniej jednak, pomimo łagodnego przebiegu zakażenia w ogólnej populacji pediatrycznej, początkowo postulowano, że stan obniżonej odporności może pogarszać obraz kliniczny choroby. Nie umiano także określić, w jakim stopniu ta szczególna grupa dzieci jest narażona na powikłania po przechorowaniu COVID-19, ani czy jest w stanie rozwinąć skuteczną odpowiedź immunologiczną, zapobiegającą ponownemu zakażeniu SARS-CoV-2.

Celem mojej rozprawy była ocena częstości występowania oraz przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci z niedoborami odporności w porównaniu do ogólnej populacji pediatrycznej, analiza objawów klinicznych, wyników badań dodatkowych, zastosowanego leczenia (zarówno COVID-19 jak i choroby podstawowej w trakcie infekcji), rozpowszechniania i charakterystyki powikłań zakażenia oraz odpowiedzi immunologicznej na zakażenie.

W pracy „**Prevalence and Course of SARS-CoV-2 Infection among Immunocompromised Children Hospitalised in the Tertiary Referral Hospital in Poland**” przeprowadzono analizę retrospektywną dokumentacji medycznej 313 dzieci hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych przy Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” z powodu podejrzenia lub rozpoznania zakażenia SARS-CoV-2. Analizę przeprowadzono na całej badanej grupie oraz podgrupach dzieci z i bez niedoborów odporności, do których zaliczono nowotwory, stan po przeszczepieniu wątroby lub nerki, choroby demielinizacyjne, wrzodziejące zapalenie jelita grubego,

schyłkową niewydolność nerek, asplenię oraz pierwotne niedobory odporności. W każdej grupie analizowano dane kliniczne oraz wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych.

**Przeprowadzona analiza pozwoliła na wykazanie następujących wyników:**

- etiologia najczęściej opisywanych objawów COVID-19 (takich jak gorączka, kaszel duszność, objawy zakażenia żołądkowo-jelitowego), nawet podczas drugiej i trzeciej fali zakażenia SARS-CoV-2, jest u dzieci zazwyczaj zupełnie odmienna,
- przebieg zakażenia w obu grupach był głównie bezobjawowy lub łagodny,
- dzieci z niedoborami odporności charakteryzowały się niższą liczbą bezwzględną leukocytów i limfocytów, niższym poziomem hemoglobiny i wyższym poziomem mocznika, ale nie różniły się pod względem innych parametrów biochemicznych, w tym wskaźników stanu zapalnego.

Kolejne doniesienia naukowe dostarczały nowych informacji dotyczących przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci z poszczególnymi rodzajami niedoborów odporności. Z uwagi na sprzeczne dane naukowe, hipoteza dotycząca ochronnego wpływu immunosupresji na przebieg choroby pozostawała niepewna. Stąd celem kolejnej pracy pt. „**Different Course of SARS-CoV-2 Infection in Two Adolescents With Other Immunosuppressive Factors**” była ocena wpływu kilku czynników immunosupresyjnych na przebieg COVID-19 u dzieci na podstawie dwóch opisów przypadków 17-letnich chłopców z innymi czynnikami immunosupresyjnymi i zupełnie odmiennym przebiegiem choroby w połączeniu z danymi dostępnymi w literaturze.

Pierwszy pacjent chorował na AIDS (zespół nabytego niedoboru odporności, ang. *acquired immunodeficiency syndrome*), kiłę i pierwotnego chłoniaka z komórek B ośrodkowego układu nerwowego leczonego radioterapią. Przebieg zakażenia był u niego łagodny, bez klinicznych i radiologicznych objawów zajęcia dolnych dróg oddechowych, a jego dalsza obserwacja nie wykazała żadnych uchwytanych powikłań. Drugi pacjent charakteryzował się zespołem Downa, otyłością oraz guzkowym zapaleniem tętnic leczonym immunosupresyjnie. W przebiegu COVID-19 rozwinął masywne zapalenie płuc i wymagał leczenia na oddziale intensywnej terapii. Niestety, doszło u niego do powikłania zakażenia w postaci krwotoku śródmózgowego, prowadzącego do wklonowania mózgu i ostatecznie do zgonu chorego.

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa i opisów powyższych przypadków przypuszczać można, że leczenie onkologiczne i immunosupresyjne oraz zakażenie HIV nie wydają się predysponować do ciężkiego przebiegu COVID-19, podczas gdy zespół Downa i otyłość - tak.

Dwoma najczęściej opisywanymi powikłaniami COVID-19 w populacji pediatrycznej są dziecięcy wieloukładowy zespół zapalny powiązany z zakażeniem SARS-CoV-2 (ang. *pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2*, PIMS-TS) oraz zespół pocovidowy (ang. *long-COVID*). Podczas gdy pierwsze jest powikłaniem występującym tylko u dzieci, to drugie dotyczy wszystkich grup wiekowych i dopiero niedawno zaczęło zwracać uwagę pediatrów. Long-

COVID to zespół niecharakterystycznych objawów utrzymujących się po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2, które mogą obejmować różne układy i narządy. Ponieważ nie ma on ściśle ustalonych kryteriów diagnostycznych, różni badacze przypisują mu ponad 200 objawów. Najczęściej opisywanymi są zmęczenie, duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej, ból głowy, trudności z koncentracją i zaburzenia snu. Nie poruszono jednak wcześniej w literaturze zagadnienia występowania tego powikłania u dzieci z niedoborami odporności. Celem pracy pt. **„Long-COVID in immunocompromised children”** była ocena rozpowszechnienia oraz charakterystyka kliniczna zespołu pocovidowego u dzieci z niedoborami odporności w porównaniu do tych immunokompetentnych.

Do przeprowadzenia tego badania wykorzystano samodzielnie skonstruowany kwestionariusz, obejmujący pytania dotyczące ogólnego stanu zdrowia dziecka, przebiegu COVID-19, obecności objawów long-COVID oraz ich wpływu na codzienne funkcjonowanie, statusu zaszczepienia przeciwko SARS-CoV-2 oraz diagnozy PIMS-TS. Kwestionariusz został wypełniony przez rodziców 147 dzieci (70 z niedoborami odporności i 77 immunokompetentnych).

**Przeprowadzone badanie pozwoliło na wykazanie następujących wyników:**

- dzieci immunokompetentne istotnie częściej prezentowały objawy long-COVID niż dzieci z niedoborami odporności,
- obecność objawów również istotnie częściej ograniczała codzienną aktywność dzieci bez niedoborów odporności niż tych, które tymi niedoborami były obciążone,
- dzieci immunokompetentne częściej zgłaszały objawy takie jak: zmęczenie, obniżona tolerancja wysiłku i trudności z koncentracją. Z kolei pacjenci z niedoborami odporności nieznacznie częściej doświadczali objawów żołądkowo-jelitowych,
- ryzyko rozwoju zespołu pocovidowego wzrastało w obu grupach wraz z wiekiem oraz ciężkością przebiegu COVID-19.

Drugim, stosunkowo rzadkim powikłaniem zakażenia SARS-CoV-2 jest PIMS-TS, będący wynikiem dysregulacji immunologicznej, a występujący u dzieci i młodych dorosłych po ok. 2 do 6 tygodni od zakażenia, zwykle bezobjawowego lub skąpoobjawowego. Przebieg choroby może być burzliwy, niekiedy wymagający leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii. Zagadnienie to również nie zostało wcześniej zbadane w grupie dzieci z niedoborami odporności. Biorąc pod uwagę fakt, że przebieg samego zakażenia w tej grupie jest podobny – bezobjawowy lub skąpoobjawowy – jak u dzieci immunokompetentnych, to nasuwały się pytania, czy rozpowszechnienie i manifestacja PIMS-TS jest również podobna u pacjentów z niedoborami odporności w porównaniu z ogólną populacją oraz czy zależy to od rodzaju defektu (wrodzony vs wtórny niedobór odporności). Zagadnienie to poruszono w pracy poglądowej **„PIMS-TS u dzieci z niedoborami odporności – aktualny stan wiedzy”**, której celem była ocena rozpowszechnienia, charakterystyki klinicznej, trudności

diagnostycznych i leczniczych oraz czynników ryzyka PIMS-TS w grupie dzieci z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności na podstawie danych zawartych w literaturze.

**Analizowane dane dostarczyły następujących wyników:**

- rozpowszechnienie PIMS-TS w grupie dzieci z niedoborami odporności wydaje się mniejsze niż wśród dzieci immunokompetentnych,
- PIMS-TS przebiega u tych pacjentów zarówno o fenotypie choroby Kawasaki, jak i bez niego, ale szeroki i niespecyficzny zakres objawów, często imitujący zaostrzenie choroby podstawowej czy powikłania polekowe, może utrudniać rozpoznanie,
- stosowane leczenie immunosupresyjne może łagodzić przebieg PIMS-TS u dzieci wtórnymi niedoborami odporności,
- wpływ wrodzonych niedoborów odporności zależy od ich rodzaju. Dotychczas wykazano, że defekty ścieżki interferonowej są czynnikiem ryzyka rozwinięcia PIMS-TS.

Pomimo łagodnego przebiegu choroby oraz rzadkich powikłań, COVID-19 wciąż stanowi istotny problem kliniczny w grupie dzieci z niedoborami odporności. Udowodniono, że zakażenie SARS-CoV-2 stosunkowo często powoduje przerwy w leczeniu onkologicznym, co może mieć istotny wpływ na powodzenie terapii. Dodatkowo, u dzieci po przeszczepieniu nerki może prowadzić do białkomoczu i ostrego uszkodzenia nerek, co z kolei może wpływać na odległe przeżycie przeszczepu. Dlatego tak ważna jest ochrona dzieci z niedoborami odporności przed COVID-19. Niestety, odsetek dzieci zaszczepionych w tej grupie jest w dalszym ciągu niewielki, a przedmiotem badań pozostaje zagadnienie czy dzieci z niedoborami odporności są w stanie wytworzyć skuteczną odpowiedź immunologiczną na reinfekcję. Celem pracy pt. **„Immune response to SARS-CoV-2 infections in children with secondary immunodeficiencies”** była analiza i porównanie serokonwersji oraz zmian w zakresie subpopulacji limfocytów w przebiegu COVID-19 u dzieci immunokompetentnych oraz tych z wtórnymi niedoborami odporności.

Prospektywne badanie przeprowadzono z udziałem 55 hospitalizowanych dzieci — 28 z wtórnymi niedoborami odporności i 27 immunokompetentnych - z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2. Do wtórnych niedoborów odporności zaliczono nowotwory w trakcie leczenia onkologicznego oraz stan po przeszczepieniu nerki. U wszystkich pacjentów oznaczono poziom przeciwciał IgG skierowanych przeciwko białku S wirusa SARS-CoV-2 2 lub 3-krotnie. Ponadto, u dzieci z grupy badanej, u których leczenie immunosupresyjne nie zmieniło się w czasie trwania badania (n=13) oraz u wybranych dzieci z grupy kontrolnej (n=11), wykonano również dwukrotnie badanie subpopulacji limfocytów.

### **Przeprowadzone badanie pozwoliło na wykazanie następujących wyników:**

- serokonwersja na różnym etapie osiągnęła odsetek 96,3% w obu badanych grupach, jednak w grupie pacjentów z niedoborami odporności przeciwciała wykrywane były później oraz osiągały istotnie niższe miano,
- nie stwierdzono korelacji pomiędzy obecnością serokonwersji lub mianem przeciwciał a całkowitą liczbą limfocytów lub ich subpopulacji,
- w grupie immunokompetentnej odnotowano istotne statystycznie obniżenie liczby komórek NK podczas zakażenia SARS-CoV-2,
- w grupie dzieci immunokompetentnych, jak i w całej badanej populacji zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy stosunkiem limfocytów T CD4+ do CD8+ a ciężkością przebiegu COVID-19.

### **Podsumowanie**

Przebieg zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci z niedoborami odporności jest zwykle bezobjawowy lub skąpoobjawowy i nie różni się istotnie od dzieci immunokompetentnych, a często bywa nawet łagodniejszy. Wpływ czynników immunosupresyjnych na przebieg zakażenia zależy jednak od ich rodzaju. Na podstawie aktualnych danych wnioskować można, że leczenie onkologiczne i immunosupresyjne oraz zakażenie HIV nie wydają się predysponować do ciężkiego przebiegu COVID-19, podczas gdy zespół Downa i otyłość - tak. Leczenie immunosupresyjne oraz chemioterapia i radioterapia nie powinny być przerywane lub opóźniane w trakcie COVID-19, jeśli współistniejące ostre stany tego nie wymagają.

W trakcie zakażenia pacjenci z niedoborami odporności mogą wykazywać niższą liczbę leukocytów i limfocytów oraz niższe stężenie hemoglobiny w porównaniu do pacjentów immunokompetentnych. Różnice te mogą jednak wynikać z ostrych stanów w przebiegu choroby podstawowej, a nie zakażenia jako takiego, stąd żaden badany marker laboratoryjny nie wydaje się pomagać w różnicowaniu odpowiedzi na zakażenie pomiędzy grupami.

Dzieci z niedoborami odporności są znacznie mniej narażone na rozwinięcie powikłań po przechorowaniu COVID-19, takich jak long-COVID i PIMS-TS. Wydaje się, że w głównej mierze jest to spowodowane udziałem nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na zakażenie w patogenezie tych chorób.

Dzieci z wtórnymi niedoborami odporności ulegają serokonwersji po przechorowaniu COVID-19 w podobnym odsetku, ale z istotnie niższym mianem wykrywanych przeciwciał IgG anty-S w porównaniu z ich immunokompetentnymi rówieśnikami. Serokonwersja ta nie zależy jednak ani od liczby limfocytów lub ich subpopulacji, ani od przebiegu COVID-19. Obniżenie liczby komórek NK w trakcie zakażenia w grupie immunokompetentnej może wynikać z ich udziału w odporności

przeciwwirusowej, podczas gdy obniżony stosunek limfocytów T CD4+ do CD8+ wśród dzieci z niedoborami odporności może stanowić czynnik ochronny przed ciężkim przebiegiem COVID-19.