

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Lek. Karolina Kautsch

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

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk

Promotor pomocniczy: dr n. med. Piotr Buda

Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych

Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Kierownik Kliniki: dr n. med. Dariusz Rokicki

Warszawa 2022

## **Serdecznie dziękuję...**

Mojemu Promotorowi, Panu Profesorowi Januszowi Książkowi za poświęcony mi czas, wszelką pomoc w realizacji pracy, a także stworzenie nieocenionych warunków do jej realizacji.

Panu Doktorowi Piotrowi Budzie za pomoc merytoryczną, cenne rady oraz nieustającą wiarę w moje możliwości.

Pani Doktor Edycie Heropolitańskiej-Pliszce za chęć dzielenia się wiedzą oraz „zaszczerpienie” mnie tematyką immunologii.

Wszystkim współautorom publikacji za ogromną pomoc oraz wnikliwe uwagi.

Pacjentom i ich rodzicom za współpracę i możliwość przeprowadzenia badań.

Pani Doktor Jolancie Gozdowskiej za wprowadzenie mnie w świat nauki i pomoc w opanowaniu jego podstaw.

Mojej Mamie za rozbudzenie we mnie fascynacji nauką oraz chęci stałego rozwoju.

Kochanemu Mężowi za wsparcie, cierpliwość i wyrozumiałość.

## **Spis treści**

Streszczenie w języku polskim .....	4
Streszczenie w języku angielskim.....	10
Słowa kluczowe.....	16
Wstęp.....	17
Cele rozprawy doktorskiej... ..	18
Wykaz publikacji.....	19
Omówienie... ..	21
Wnioski... ..	26
Publikacje... ..	28
Spis tabel i rycin... ..	68
Załączniki .....	70
Oświadczenia współautorów .....	75
Zgoda Komisji Bioetycznej.....	80
Piśmiennictwo .....	85

## Streszczenie

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 wykładników 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 uchwytnych 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 przebytym 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.

## Abstract

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) is a virus belonging to the group of coronaviruses that causes acute respiratory disease - COVID-19 (coronavirus disease 2019). The first reports of COVID-19 appeared at the end of December 2019, whereas the first cases in Europe were described on 24 January 2020. To date, the pandemic has spread worldwide, affecting hundreds of millions of people and causing more than 6 million deaths.

Since the beginning of the pandemic, a mild or asymptomatic course of the infection was noticeable in children, who required hospitalisation or specialist treatments much less frequently than adults. In an attempt to explain this phenomenon, it was proved that a different immune response to SARS-CoV-2 infection in children, with a higher number of regulatory T and B lymphocytes involved in immune tolerance, is a protective factor against the development of severe interstitial pneumonia. Other causes contributing to the milder cases of COVID-19 in children include stronger innate antiviral immunity, lower expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors by which the virus enters cells, and fewer comorbidities.

Nevertheless, despite the mild course of the infection in the general paediatric population, it has been initially postulated that immunosuppression may harm the clinical picture of the disease. It was also not known to what extent this particular group of children is at risk of developing complications after contracting COVID-19 or whether they can develop an effective immune response to prevent reinfection with SARS-CoV-2.

This PhD thesis aims to evaluate the prevalence, clinical characteristics, and the comparison of the course of SARS-CoV-2 infection in children with immunodeficiency compared to the general paediatric population, the analysis of clinical symptoms, laboratory tests results, treatment (of both COVID-19 and underlying conditions during infection), the prevalence and characteristics of disease's complications, as well as the immune response to infection.

In the study entitled "**Prevalence and Course of SARS-CoV-2 Infection among Immunocompromised Children Hospitalised in the Tertiary Referral Hospital in Poland**", a retrospective analysis of medical records of 313 children hospitalized in the Department of Paediatrics, Nutrition and Metabolic Disorders in Children's Memorial Health Institute, due to suspected or diagnosed SARS-CoV-2 infection was carried out. The analysis was performed on the total study group and subgroups of children with and without immunodeficiency, which included tumours, liver or kidney transplantation, demyelinating

diseases, ulcerative colitis, end-stage renal disease, asplenia and primary immunodeficiencies. Clinical data, laboratory and imaging tests results were analysed in each group.

**The performed analysis yielded the following results:**

- the aetiology of the most commonly described symptoms of COVID-19 (such as fever, cough, dyspnoea, and symptoms of gastrointestinal infection), even during the second and third waves of SARS-CoV-2 infection, is among children usually completely different,
- the course of SARS-CoV-2 infection in both groups was mostly asymptomatic or mild,
- children with immunodeficiency had lower white blood cell counts, lower lymphocyte counts, lower haemoglobin levels and higher urea levels. However, they did not differ in terms of the level of inflammatory markers or other tested biochemical variables.

Subsequent scientific reports provided new information on the course of SARS-CoV-2 infection in children with various types of immunodeficiency. However, due to the contradictory data, the protective role of immunosuppression in preventing the severe course of the infection remains uncertain. Therefore, the aim of the subsequent study entitled **"Different Course of SARS-CoV-2 Infection in Two Adolescents With Other Immunosuppressive Factors"** was the evaluation of the influence of several immunosuppressive factors on the COVID-19 pattern in children based on two case reports regarding 17-year-old boys with other immunosuppressive factors and a completely different course of the disease combined with current data available in the literature.

The first patient had AIDS (acquired immunodeficiency syndrome), syphilis and primary central nervous system B-cell lymphoma, treated with radiotherapy. He experienced a light path of the infection, presenting only periodically appearing cough with no inflammatory X-ray changes, and his follow-up did not reveal any noticeable complications. The second patient was characterised by Down syndrome, obesity, polyarteritis nodosa, and chronic immunosuppressive therapy. In the course of COVID-19, he developed massive pneumonia, which required treatment in the intensive care unit, as well as a complication in the form of intracerebral haemorrhage, leading to brain herniation and ultimately death.

Based on current data and description of the above cases, HIV infection, oncological and immunosuppressive treatment do not seem to predispose to the severe course of COVID-19, whereas Down syndrome and obesity do.

The two most frequently reported complications of COVID-19 in the paediatric population are paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) and long-COVID. While the former is a complication that occurs only in children and adolescents, the latter affects all age groups and has only recently begun attracting paediatricians' attention. Persistent, non-specific symptoms characterise Long-COVID following COVID-19, which may affect various systems and organs. Since there are no strictly defined diagnostic criteria, researchers and physicians have attributed more than 200 symptoms to the syndrome. Some of the most common symptoms are fatigue, dyspnoea, cough, chest pain, headache, concentration difficulties, and sleep disturbances. The study on this complication in immunocompromised children had not been conducted before. Hence, the study "**Long-COVID in immunocompromised children**" aimed to evaluate and compare the prevalence and clinical characteristics of long-COVID in immunocompetent and immunodeficient children.

A self-constructed questionnaire was used to conduct this study, which included questions regarding the children's general health, the course of their COVID-19, their symptoms of long-COVID and its impact on their daily functioning, the vaccination status against SARS-CoV-2 and the diagnosis of PIMS-TS. The questionnaire was completed by parents of 147 children — 70 children with a diagnosis of immunodeficiency (47.6%) and 77 who were immunocompetent (52.4%).

**The performed analysis yielded the following results:**

- immunocompetent children significantly more often presented symptoms of long-COVID than those immunocompromised,
- the presence of symptoms also significantly more often affected the daily functioning of children without immunodeficiency than those with such deficiencies,
- immunocompetent patients reported more frequent symptoms of fatigue, reduced exercise tolerance and difficulty in concentrating. In contrast, immunocompromised children experienced gastrointestinal symptoms slightly more often,
- the risk of developing long-COVID in both groups increased with the severity of symptoms of SARS-CoV-2 infection.

The second, relatively rare complication of SARS-CoV-2 infection is PIMS-TS, which results from immune dysregulation, and occurs in children and adolescents about 2 to 6 weeks after SARS-CoV-2 infection, usually asymptomatic or mild. The course of the disease can be

severe, sometimes requiring treatment in an intensive care unit. This issue had also not been previously studied among the immunocompromised group of children. However, due to the suggested similar course of infection - asymptomatic or oligosymptomatic – in children with and without immunodeficiency, questions arise whether the prevalence and manifestation of PIMS-TS are also similar in both groups. Furthermore, does it depend on the type of defect (primary vs secondary immunodeficiency)? This issue was discussed in the study entitled "**PIMS-TS in children with immunodeficiency - current state of knowledge**", the purpose of which was to assess the prevalence, clinical characteristics, diagnostic and treatment difficulties, as well as risk factors of PIMS-TS in children with primary and secondary immunodeficiencies based on current data in the literature.

**The analysed data provided the following results:**

- the prevalence of PIMS-TS in children with immunodeficiencies appears to be lower than among those immunocompetent,
- PIMS-TS can occur in this group both in the Kawasaki disease phenotype and without it. However, a broad, non-specific range of symptoms, often imitating an exacerbation of the underlying disease or drug-related complications, may make diagnosis difficult,
- the immunosuppressive therapy may alleviate the course of PIMS-TS in children with secondary immunodeficiency,
- the impact of primary disorders depends on their type – defects in the interferon pathway are a risk factor for PIMS-TS.

Despite mild symptoms and rare complications, COVID-19 continues to be a significant clinical problem in the group of children with immunodeficiency. It has been proven that SARS-CoV-2 infections frequently causes interruptions in oncological treatment, which may have implications for the success of therapy. Additionally, in kidney transplant children, it may lead to proteinuria and acute kidney injury (AKI), which may affect the long-term survival of the graft. Therefore, it is so essential to protect immunocompromised children against COVID-19. Unfortunately, this group still has low vaccination rates, and it is still a matter of research on whether immunocompromised children can generate an effective immune response to reinfection. In this regard, the study "**Immune response to SARS-CoV-2 infections in children with secondary immunodeficiencies**" aimed to evaluate and compare seroconversion rates following COVID-19 and changes of lymphocyte subsets during SARS-

CoV-2 infections between immunocompetent children and those with secondary immunodeficiencies.

A prospective study was conducted in 55 hospitalized children - 28 with secondary immunodeficiencies and 27 immunocompetent - with confirmed SARS-CoV-2 infection. Inclusion in the immunodeficient cohort was dependent on the presence of a tumour undergoing oncological treatment or kidney transplantation. In all patients, the level of IgG antibodies against the Spike protein of SARS-CoV-2 was determined on two to three occasions. Moreover, in those children from the study group whose immunosuppressive treatment did not alter during the study (n=13) and in selected children from the control group (n=11), flow cytometric evaluation of lymphocyte subsets was also performed twice.

**The conducted study enabled to perform the following results:**

- seroconversion at various stages reached 96.3% in both studied groups; however, the antibodies were detected later and achieved a significantly lower titer in the immunocompromised group of patients,
- there was no correlation between seroconversion or titers of antibodies and the total number of lymphocytes or their subsets,
- in the immunocompetent cohort, a significant decrease in NK cells during the infection was observed,
- in the immunocompetent group and the entire study population, a positive correlation was noticed between the CD4+/ CD8+T cell ratio and the severity of COVID-19 pneumonia.

**Conclusions**

The course of SARS-CoV-2 infection among children with immunodeficiency is mainly asymptomatic or mild and does not differ significantly from those who are immunocompetent and can be even milder. However, the influence of immunosuppressive factors on the course of COVID-19 depends on its type. Based on current data, it can be concluded that HIV infection, oncological and immunosuppressive treatment do not seem to predispose to the severe course of COVID-19, whereas Down syndrome and obesity do. Therefore, immunosuppressive treatment, as well as chemotherapy and radiotherapy, should not be withdrawn or delayed during SARS-CoV-2 infection if coexisting acute states do not require it.

Immunocompromised children may present a lower count of leukocytes and lymphocytes and a lower haemoglobin level during COVID-19 compared to immunocompetent children. However, these differences may be falsified by underlying disease with coexisting acute conditions. In addition, no other tested laboratory marker seems to help differentiate the response to infection between the groups.

Immunocompromised children are much less likely to develop complications of COVID-19, such as long-COVID and PIMS-TS. This appears to be due to the involvement of an abnormal immune response to SARS-CoV-2 infection in the pathogenesis of these diseases.

Children with secondary immunodeficiencies after contracting COVID-19 seroconvert in equal percentages but with a significantly lower titre of anti-S IgG antibodies than their immunocompetent peers. However, this seroconversion does not become dependent on the total number of lymphocytes or their subsets or the course of COVID-19. The lower number of NK cells in the immunocompetent cohort during the infection may result from their participation in antiviral immunity. In contrast, reduced CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T cell ratios among immunocompromised children may be a protective factor against severe COVID-19.

## **Słowa kluczowe w języku polskim i angielskim**

**Słowa kluczowe:** COVID-19, niedobory odporności, nowotwory, populacja pediatryczna, przeszczepienie nerki, SARS-CoV-2

**Key words:** COVID-19, immunodeficiency, tumors, paediatric population, kidney transplantation, SARS-CoV-2,



## Wstęp

SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) to wirus należący 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. Mimo że zarażały się one wirusem od rodziców lub innych bliskich osób, to w przeciwieństwie do dorosłych znacznie rzadziej wymagały hospitalizacji lub specjalistycznego leczenia. Różni badacze próbowali wyjaśnić to zjawisko. Udowodnili oni, że ciężki przebieg śródmiąższowego zapalenia płuc u dorosłych jest spowodowany nadmierną odpowiedzią zapalną i zespołem burzy cytokinowej, które doprowadzają do uszkodzenia tkanek i narządów. Jednocześnie wykazano, że dzieci cechują się odmienną odpowiedzią immunologiczną, z większą liczbą regulatorowych limfocytów T i B zaangażowanych w tolerancję immunologiczną, zmniejszająca odpowiedź zapalną organizmu na zakażenie. Ponadto, dzieci charakteryzują się także wyższą ekspresją odpowiednich receptorów rozpoznających wzorce w komórkach nabłonka dróg oddechowych, komórkach dendrytycznych i makrofagach, co zapewnia silniejszą wrodzoną odporność przeciwwirusową. Inne czynniki, które przyczyniają się do łagodniejszego przebiegu COVID-19 u dzieci to 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. Istotny wpływ na te obawy miały doniesienia naukowe z zakresu medycyny osób dorosłych. Zgodnie z prezentowanymi danymi osoby leczone onkologicznie lub immunosupresyjnie obciążone były cięższym przebiegiem COVID-19. Z kolei obawy o pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności opierano na ich powszechnej predyspozycji do częstszych i cięższych przebiegających infekcji. 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.

## **Cele rozprawy doktorskiej**

Celem rozprawy doktorskiej była ocena przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci z wtórnymi i pierwotnymi niedoborami odporności.

### **Cele szczegółowe**

1. Ocena częstości występowania oraz przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci z niedoborami odporności w porównaniu do ogólnej populacji pediatrycznej na podstawie analizy objawów klinicznych, wyników badań dodatkowych oraz zastosowanego leczenia (zarówno COVID-19 jak i choroby podstawowej w trakcie zakażenia).
2. Charakterystyka kliniczna powikłań COVID-19, takich jak zespół pocovidowy (ang. *long-COVID*) oraz wieloukładowy zespół zapalny powiązany z zakażeniem SARS-CoV-2 (ang. *Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2, PIMS-TS*) w grupach dzieci z i bez niedoborów odporności.
3. Charakterystyka wpływu różnych niedoborów odporności, zarówno pierwotnych, jak i wtórnych, na przebieg zakażenia SARS-CoV-2 i jego powikłań.
4. Ocena i porównanie wskaźników serokonwersji po przechorowaniu COVID-19, a także zmian w odsetkach subpopulacji limfocytów w przebiegu choroby w grupach dzieci z i bez niedoborów odporności.

## **Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską**

### **1. Prace o charakterze artykułów oryginalnych**

#### **1.1. Prevalence and Course of SARS-CoV-2 Infection among Immunocompromised Children Hospitalised in the Tertiary Referral Hospital in Poland**

Kuczborska K, Książyk J

Journal of Clinical Immunology 2021;10(19):4556

*Wskaźnik IF: 4.242*

*Punktacja MNiSW: 140*

#### **1.2. Long-COVID in immunocompromised children**

Kuczborska K, Buda P, Książyk J

European Journal of Pediatrics 2022; 181, 3501–3509

*Wskaźnik IF: 3.860*

*Punktacja MNiSW: 70*

#### **1.3. Immune response to SARS-CoV-2 infections in children with secondary immunodeficiencies**

Kuczborska K, Krzemińska E, Buda P, Heropolitańska-Pliszka E, Piątosza B, Książyk J

Journal of Clinical Immunology 2022;

*Wskaźnik IF: 8.542*

*Punktacja MNiSW: 100*

## **2. Prace o charakterze artykułów pogładowych**

### **2.1. PIMS-TS u dzieci z zaburzeniami odporności – aktualny stan wiedzy**

Kuczborska K, Buda P, Wolska-Kuśnierz B, Książyk J

Standardy Medyczne 2022; 19: 253-259.

*Punktacja MNiSW: 5*

## **3. Prace o charakterze artykułów kazuistycznych**

### **3.1. Different Course of SARS-CoV-2 Infection in Two Adolescents With Other Immunosuppressive Factors**

Kuczborska K, Buda P, Książyk J

Cureus. 2022;14(2):e22710

*Punktacja MNiSW: 20*

*Sumaryczny IF: 16.644*

*Sumaryczna punktacja MNiSW: 335*

## **Omówienie**

### **Ad. 1.1. Prevalence and Course of SARS-CoV-2 Infection among Immunocompromised Children Hospitalised in the Tertiary Referral Hospital in Poland**

**Cel:** Celem badania retrospektywnego była analiza częstości występowania, charakterystyki klinicznej oraz porównanie przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci z i bez niedoborów odporności hospitalizowanych w Pododdziale COVID-19 szpitala III stopnia referencyjności w Polsce podczas drugiej i trzeciej fali zakażenia.

**Material i metody:** Przeanalizowano dokumentację medyczną 313 dzieci hospitalizowanych w Pododdziale COVID-19. 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.

**Wyniki:** Spośród 68 dzieci z izolowaną gorączką tylko u siedmiu (11,76%) rozpoznano COVID-19. Wśród dzieci z niedoborami odporności głównym rozpoznaniem była gorączka neutropeniczna, natomiast u dzieci immunokompetentnych – zakażenia układu moczowego. U pacjentów, u których gorączce towarzyszyły objawy infekcji dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego, dodatni wynik badania PCR stwierdzono odpowiednio u jednego (3,23%) i dziesięciu (16,95%) hospitalizowanych. W obu grupach przebieg zakażenia był głównie bezobjawowy lub łagodny. Dzieci z niedoborami odporności charakteryzowały się niższą liczbą bezwzględną leukocytów i limfocytów, niższym stężeniem hemoglobiny i wyższym stężeniem mocznika, ale nie różniły się pod względem innych parametrów biochemicznych, w tym wykładników stanu zapalnego.

**Wnioski:** Etiologia najczęściej opisywanych objawów COVID-19 jest u dzieci zazwyczaj zupełnie odmienna niż zakażenie SARS-CoV-2. Ponadto, przebieg zakażenia u dzieci z niedoborami odporności jest głównie bezobjawowy lub łagodny i nie różni się istotnie od dzieci immunokompetentnych. Nie wykazano również markerów laboratoryjnych, które w istotny sposób mogłyby być pomocne w różnicowaniu odpowiedzi na zakażenie pomiędzy grupami. Leczenie immunosupresyjne oraz chemioterapia i radioterapia nie powinny być przerywane lub opóźniane, jeśli współistniejące ostre stany tego nie wymagają.

## **Ad. 1.2. Long-COVID in immunocompromised children**

**Cel:** Ocena rozpowszechnienia oraz charakterystyka kliniczna zespołu pocovidowego (ang. *Long-COVID*) u dzieci z niedoborami odporności w porównaniu do dzieci immunokompetentnych.

**Material i metody:** Do przeprowadzenia 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 dziecka, statusu zaszczepienia przeciwko SARS-CoV-2 oraz diagnozy PIMS-TS. Kwestionariusz został wypełniony przez rodziców 147 dzieci (70 z niedoborami odporności i 77 immunokompetentnych).

**Wyniki:** Dzieci immunokompetentne istotnie częściej prezentowały objawy long-COVID niż dzieci z niedoborami odporności. Częstość występowania powikłania w pierwszych 12 tygodniach od zakażenia wynosiła odpowiednio 60,0% i 35,7% w badanych grupach. Po tym okresie odsetki te zmniejszyły się do odpowiednio 34,6% i 11,43%. Co więcej, obecność objawów istotnie częściej ograniczała codzienną aktywność dzieci bez niedoborów odporności (41,8%) niż tych, które tymi niedoborami były obarczone (25%). 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.

**Wnioski:** Mimo że dzieci z niedoborami odporności rozwijały objawy long-COVID, to częstość jego występowania i wpływ na codzienne funkcjonowanie były znacząco niższe niż wśród dzieci immunokompetentnych. Z uwagi na fakt, że patomechanizm long-COVID nie jest jeszcze w pełni poznany, to obecnie nie ma możliwości dokładnego wyjaśnienia tego zjawiska.

### **Ad. 1.3. Immune response to SARS-CoV-2 infections in children with secondary immunodeficiencies**

**Cel:** Pozostaje tematem badań czy dzieci z niedoborami odporności są w stanie wygenerować skuteczną odpowiedź immunologiczną, aby zapobiec ponownemu zakażeniu SARS-CoV-2. Badanie to miało na celu analizę i porównanie serokonwersji oraz zmian w zakresie subpopulacji limfocytów w przebiegu COVID-19 u dzieci immunokompetentnych oraz tych z wtórnymi niedoborami odporności.

**Material i metody:** U 55 dzieci — 28 z niedoborami odporności i 27 immunokompetentnych — hospitalizowanych z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, oznaczono poziom przeciwciał IgG skierowanych przeciwko białku S wirusa 2- lub 3-krotnie. Pierwszą analizę przeprowadzono u wszystkich dzieci w odstępie 2 tygodni od uzyskania dodatniego wyniku RT-PCR lub szybkiego testu antygenowego. U dzieci seronegatywnych analizę powtórzono tydzień później, a u wszystkich pacjentów dodatkowo w odstępie 3 miesięcy od rozpoznania zakażenia. 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 - 2 tygodnie i 3 miesiące od rozpoznania zakażenia.

**Wyniki:** Serokonwersja na różnym etapie osiągnęła odsetek 96,3% w obu badanych grupach; jednak pacjenci z niedoborami odporności osiągnęli niższe miana wykrywalnych przeciwciał anti-S. 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. Ponadto, w tej grupie, jak i całej badanej populacji zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy stosunkiem limfocytów T CD4+ do CD8+ a ciężkością przebiegu COVID-19.

**Wnioski:** Dzieci z wtórnymi niedoborami odporności ulegają serokonwersji w podobnym odsetku, ale ze znacznie niższym mianem przeciwciał anti-S w porównaniu z ich immunokompetentnymi rówieśnikami. 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.

### **Ad. 2.1. PIMS-TS u dzieci z zaburzeniami odporności – aktualny stan wiedzy**

Dziecięcy wieloukładowy zespół zapalny powiązany z zakażeniem SARS-CoV-2 (ang. *pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2*, PIMS-TS) jest rzadkim powikłaniem przebytego zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci i młodzieży. Z powodu sugerowanego podobnego przebiegu zakażenia – bezobjawowego lub skąpoobjawowego – u dzieci z niedoborami odporności i bez tych niedoborów, nasuwają się pytania, czy rozpowszechnienie i manifestacja PIMS-TS jest również podobna w obu grupach i czy zależy od rodzaju defektu. Dotychczas opisano tylko kilka przypadków PIMS-TS u dzieci z niedoborami odporności, zarówno wtórnymi, jak i wrodzonymi, sugerując jego rzadsze rozpowszechnienie niż w populacji ogólnej. Pokazują one, że powikłanie może przebiegać 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. W patogenezie bierze udział nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna na zakażenie, zarówno komórkowa, jak i humoralna, dlatego też stosowane leczenie immunosupresyjne może łagodzić przebieg PIMS-TS u dzieci z wtórnymi zaburzeniami odporności. Z drugiej strony wpływ zaburzeń wrodzonych zależy od jego rodzaju. Wykazano, że defekty ścieżki interferonowej są czynnikiem ryzyka rozwinięcia PIMS-TS.



### **Ad. 3.1 Different Course of SARS-CoV-2 Infection in Two Adolescents With Other Immunosuppressive Factors**

**Cel:** Nawet po dwóch latach trwania pandemii COVID-19, pomimo znanych czynników ryzyka, nadal nie jesteśmy w stanie przewidzieć ciężkości przebiegu zakażenia u konkretnych pacjentów. Z uwagi na sprzeczne dane naukowe, hipoteza dotycząca ochronnego wpływu immunosupresji na przebieg choroby pozostaje niepewna. Celem pracy 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.

**Opisy przypadków:** Pierwszy pacjent chorował na AIDS, 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. Niemniej jednak, ze względu na ryzyko ciężkiego przebiegu choroby profilaktycznie zastosowano u niego remdesivir. Pacjent pozostawał w dobrym stanie ogólnym, a jego dalsza obserwacja nie wykazała żadnych uchwytnych powikłań. Drugi pacjent charakteryzował się zespołem Downa, otyłością oraz guzkowym zapaleniem tętnic leczonym immunosupresyjnie. W przebiegu COVID-19 rozwinął masywne zapalenie płuc, wymagał leczenia na oddziale intensywnej terapii z zastosowaniem wentylacji mechanicznej, remdesiviru i anakinry. Pomimo początkowej poprawy stanu ogólnego, w tym stopnia zajęcia płuc i funkcji układu oddechowego, wystąpił u niego krwotok śródmózgowy, prowadzący do wklonowania mózgu i ostatecznie do zgonu chorego.

**Wnioski:** Zakażenie HIV, leczenie onkologiczne i immunosupresyjne nie wydają się predysponować do ciężkiego przebiegu COVID-19, podczas gdy zespół Downa i otyłość - tak.

## Wnioski

Uzyskane wyniki pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. 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 jego 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. Stąd leczenie immunosupresyjne oraz chemioterapia i radioterapia nie powinny być przerywane lub opóźniane, jeśli współistniejące ostre stany tego nie wymagają.
2. 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.
3. Mimo że dzieci z niedoborami odporności rozwijają objawy long-COVID, to częstość występowania tego powikłania i jego wpływ na codzienne funkcjonowanie są znacząco niższe niż wśród dzieci immunokompetentnych. Z uwagi na fakt, że patomechanizm long-COVID nie jest jeszcze w pełni poznany, to obecnie nie ma możliwości dokładnego wyjaśnienia tego zjawiska.
4. Wydaje się, że również rozpowszechnienie PIMS-TS w grupie dzieci z niedoborami odporności jest znacznie niższe niż u dzieci bez tych niedoborów. Ponieważ w patogenezie powikłania bierze udział nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna na zakażenie, stosowane leczenie immunosupresyjne może łagodzić przebieg PIMS-TS u dzieci wtórnymi zaburzeniami odporności. Z kolei wpływ zaburzeń wrodzonych zależy od jego rodzaju – dotychczas wykazano, że defekty ścieżki interferonowej są czynnikiem ryzyka rozwinięcia PIMS-TS.
5. Dzieci z wtórnymi niedoborami odporności ulegają serokonwersji po przechorowaniu COVID-19 w podobnym odsetku, ale ze znacznie niższym mianem przeciwciał anti-S w porównaniu z ich immunokompetentnymi rówieśnikami. Serokonwersja ta nie zależy jednak ani od liczby limfocytów lub ich subpopulacji, ani od przebiegu COVID-19.

6. Obniżenie liczby komórek NK w trakcie zakażenia SARS-CoV-2 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.

Article

# Prevalence and Course of SARS-CoV-2 Infection among Immunocompromised Children Hospitalised in the Tertiary Referral Hospital in Poland

Karolina Kuczborska  and Janusz Książek 

Department of Pediatrics, Nutrition and Metabolic Disorders, Children's Memorial Health Institute, 04-730 Warsaw, Poland; j.książek@ipczd.pl

\* Correspondence: k.kuczborska@ipczd.pl; Tel.: +48-22-815-74-64



**Citation:** Kuczborska, K.; Książek, J. Prevalence and Course of SARS-CoV-2 Infection among Immunocompromised Children Hospitalised in the Tertiary Referral Hospital in Poland. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4556. <https://doi.org/10.3390/jcm10194556>

Academic Editor:  
Francisco Guillen-Grima

Received: 2 August 2021  
Accepted: 26 September 2021  
Published: 30 September 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** The aim of this retrospective study was the assessment of the prevalence, clinical characteristics, and the comparison of the course of SARS-CoV-2 infection in children with and without immunodeficiency that were admitted to the COVID-19 Subunit of the tertiary referral hospital in Warsaw, Poland. We analysed 313 children hospitalised in the COVID-19 Subunit. The analysis was performed on the total study group and subgroups of children with and without immunodeficiency. In each group, clinical data and laboratory test results were analysed. Of the 68 children with isolated fevers, only seven (11.76%) were diagnosed with COVID-19, whereas among those with the accompanying features of respiratory or gastrointestinal infection, only one (3.23%) and ten (16.95%) patients tested positive, respectively. In both groups, the course of the infection was mainly asymptomatic or mild. The children with immunodeficiencies had lower white blood cell and lymphocyte counts, lower haemoglobin levels, and higher urea levels but did not differ in other biochemical variables. To conclude, the most frequently reported symptoms of COVID-19 indicate that this disease among children is only a small percentage. In both groups, the responses to the infection were comparable in terms of the mild clinical symptoms and the laboratory test results. Therefore, SARS-CoV-2 infection should not alter the chronic treatment of underlying diseases.

**Keywords:** cancer; liver transplant; immunodeficiency; paediatric population; SARS-CoV-2

## 1. Introduction

The first reports of COVID-19 appeared at the end of December 2019. The first cases in Europe were described on 24 January 2020 [1]. To date, the pandemic has spread worldwide, affecting almost 230 million people and causing more than 4.5 million deaths [2].

Since the beginning of the pandemic, a mild or asymptomatic course of infection was noticeable in children [3]. Most contracted it from their parents or other adult close contacts [4]. Unlike adults, however, children much less frequently required hospitalisation or specialist treatments, a phenomenon that various researchers have tried to explain. These researchers have proved that a severe course of interstitial pneumonia in adults was caused by a tissue-damaging excessive inflammatory response and a cytokine storm syndrome. However, children were assumed to have a different inflammatory response, with a higher number of regulatory T and B lymphocytes involved in immune tolerance, which reduces the body's inflammatory response to infections [5]. Children were also characterised by a higher basal expression of relevant pattern recognition receptors in the upper airway epithelial cells, the dendritic cells, and the macrophages, which guaranteed a stronger innate response to viral infections [6]. Other causes contributing to the milder cases of COVID-19 in children may be a lower expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors by which the virus enters cells, fewer comorbidities, and the fact that children are more likely to be nonsmokers [7,8].

Nevertheless, despite the mild course of the infection in the general paediatric population, it has been postulated that immunosuppression may harm the clinical picture of the disease.

Therefore, this study evaluated the prevalence, clinical characteristics, and the comparison of the course of SARS-CoV-2 infection in children with and without immunodeficiency that were admitted to the COVID-19 Subunit of the tertiary referral hospital in Warsaw, Poland, during the second and third waves of the COVID-19 pandemic.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Patients

This retrospective study analysed 313 children (136 girls and 176 boys) hospitalised in the COVID-19 Subunit in the Department of Paediatrics, Nutrition, and Metabolic Disorders, Children's Memorial Health Institute in Warsaw, Poland, between 1 November 2020 and 30 April 2021, which corresponds to the periods of the second and the third waves of the COVID-19 pandemic.

The study protocol was approved by the institutional Ethics Committee at the Children's Memorial Health Institute in Warsaw, Poland.

### 2.2. Admission Criteria

The admission criteria to the COVID-19 Subunit in the Department of Paediatrics, Nutrition, and Metabolic Disorders were as follows:

1. Symptomatic COVID-19 in children under constant medical care at Children's Memorial Health Institute requiring hospitalisation;
2. Asymptomatic COVID-19 or quarantine in children under constant medical care at Children's Memorial Health Institute requiring specialised diagnostics or treatment which could not be postponed prior to recovery from the virus;
3. Symptoms of suspected COVID-19 in all children admitted urgently to the Children's Memorial Health Institute. (The hospitalisation in the COVID-19 Subunit aimed to exclude SARS-CoV-2 infection before the possible transfer to the appropriate ward.)

### 2.3. Diagnosis of SARS-CoV2 Infection

All the children and accompanying parents had a nasopharyngeal swab collected at the beginning of the hospitalisation in order to perform the RT-PCR test for SARS-CoV-2.

Persons excluded from swab collection were:

1. Those diagnosed with the infection before hospitalisation;
2. Convalescents with a history of illness within the last three months.

### 2.4. Division of the Subgroups

We analysed the total study group and subgroups of children with ( $n = 110$ , 35.14%) and without ( $n = 203$ , 64.86%) immunodeficiency. Among the immunodeficiency factors, we included: tumours, liver and kidney transplantation, demyelinating diseases, ulcerative colitis, end-stage renal disease, asplenia, Wiskott-Aldrich syndrome, and DiGeorge syndrome. Some children had more than one immunodeficiency factor.

### 2.5. Clinical and Laboratory Data

In all patients, we analysed:

1. Clinical data: age, sex, the reasons for admission, COVID-19 status in the patient and the caregiver, final diagnosis, the manifestation of the disease, treatment, incidence of complications, comorbidities, and the presence of immunodeficiency;
2. Body temperature, blood oxygen saturation, respiratory rate, heart rate, and blood pressure on hospital admission;
3. Laboratory results on admission: white blood cell (WBC) count, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), erythrocyte sedimentation

rate (ESR), level of haemoglobin (Hgb) and platelets (PLT), D-dimers, fibrinogen, lactate dehydrogenase (LDH), transaminases (ALT and AST), creatinine and urea levels, and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP);

#### 4. Chest X-ray results.

#### 2.6. Fever—Definitions

- Fever—A body temperature above 38 °C;
- Isolated fever—A body temperature above 38 °C without any other accompanying symptoms;
- Febrile neutropenia—A body temperature greater than or equal to 38 °C for at least an hour, with an absolute neutrophil count of less than  $1.5 \times 10^9$  cells/L.

#### 2.7. Disease Severity—Definitions

- Asymptomatic—No symptoms of COVID-19;
- Mild—Symptoms that generally did not require hospitalisation (i.e., moderate fever or cough that lasted for several days, rhinorrhoea, moderate gastrointestinal symptoms, rash, etc.). However, hospitalisation was required for other indications;
- Moderate—Required hospitalisation in a paediatric ward;
- Severe—Required hospitalisation in the ICU;
- PIMS (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome)—The diagnosis was based on WHO diagnostic criteria [9].

#### 2.8. Statistical Analysis

The nonparametric Mann–Whitney U-test was used to compare the quantitative variables, whose distribution was significantly different from the Gaussian distribution. The chi-square test was used for comparing the qualitative data. The probability value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Microsoft Excel and Statistica 13 were used for the analysis.

### 3. Results

#### 3.1. Entire Study Group

Between November 2020 and April 2021, 313 children were hospitalised in the COVID-19 Subunit in the Department of Paediatrics, Nutrition, and Metabolic Disorders, Children’s Memorial Health Institute in Warsaw, Poland. The age of the patients ranged from 17 days to 17 years of age (median 3.00; Q1 = 1.00, Q3 = 9.00). Table 1 shows the reasons for admission.

From the entire study group, 105 (33.55%) children had to remain in the Subunit due to confirmed COVID-19 results or because they had been placed in quarantine (Figure 1).

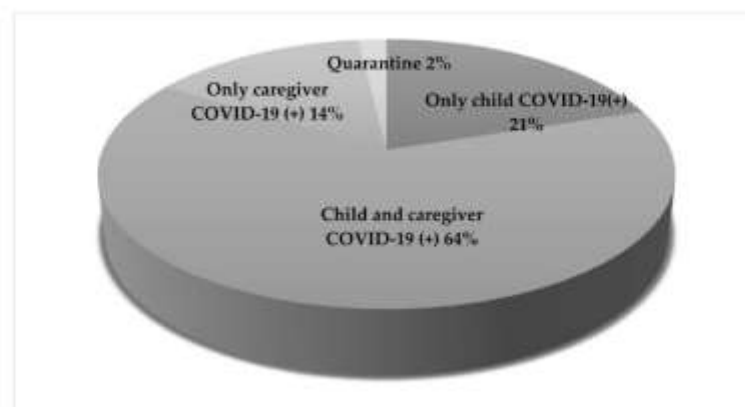


Figure 1. The COVID-19 status in children who remained in the COVID-19 Subunit.

**Table 1.** Reasons for hospital admission.

Reasons for Hospital Admission		
Without the initial diagnosis of SARS-CoV-2 infection		
Reason	Number	%
Isolated fever	68	21.73
Features of gastroenteritis	59	18.85
Features of respiratory infection (cough, dyspnoea)	31	9.90
Suspected urinary tract infection (UTI)	20	6.39
Suspected sepsis	18	5.75
Suspected Kawasaki Disease/PIMS	8	2.56
Poisoning	6	1.92
Acute abdomen	6	1.92
Epileptic seizures	4	1.28
Sinusitis	4	1.28
Stomatitis	2	0.64
Severe weakness	2	0.64
Declines in blood oxygen saturation	1	0.32
Lymphadenopathy	1	0.32
Other	15	4.79
With the initial diagnosis of SARS-CoV-2 infection		
Reason	Number	%
Oncological treatment (mainly CTH)	41	13.10
Newly diagnosed type 1 Diabetes (DM1)	8	2.56
Chemotherapy side effects	6	1.92
Post-transplant problems	6	1.92
Heart defects treatment	4	1.28
Gastrointestinal bleeding	4	1.28
Demyelinating diseases treatment	4	1.28
COVID-19	4	1.28
Neurosurgical problems	3	0.96
Ulcerative colitis treatment	2	0.64
Treatment or diagnosis of other diseases	13	4.15

Abbreviations: COVID-19—Coronavirus Disease; CTH—chemotherapy; DM1—type 1 diabetes mellitus; PIMS—Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome; UTI—urinary tract infection.

### 3.2. Children with Immunodeficiency

There were 110 (35.14%) children with immunodeficiency hospitalised in the COVID-19 Subunit. Tumours (due to chemotherapy) were the most common contributing immunodeficiency factor in this group ( $n = 78, 70.91\%$ ), the majority of which were central nervous system tumours ( $n = 21, 26.92\%$ ), neuroblastomas ( $n = 11; 14.10\%$ ), medulloblastomas and retinoblastomas ( $n = 8, 11.11\%$  each). The other most common immunosuppressive states were the result of liver or kidney transplantations ( $n = 23, 23.64\%$  and  $n = 3, 2.72\%$  respectively).

The main causes of patients' admission to the hospital were: scheduled chemotherapy ( $n = 39, 35.45\%$ ), fever ( $n = 28, 25.45\%$ ), chemotherapy side effects ( $n = 6, 5.45\%$ ) and features of respiratory tract infection ( $n = 5, 4.55\%$ ).

### 3.3. Comparison of Groups of Children with and without Immunodeficiency

#### 3.3.1. Symptoms on Admission

Children with and without immunodeficiency were often admitted to the hospital for slightly different reasons; however, isolated fever prevailed in both groups ( $n = 28, 25.45\%$  vs.  $n = 40, 19.7\%$ ).

Of the 68 children who had isolated fevers, only eight (11.76%) were diagnosed with COVID-19, and the difference in this percentage in both groups was not statistically significant. Among the children with immunodeficiency, febrile neutropenia was the principal diagnosis, whereas urinary tract infections were more common among those with a normal immune system (Table 2).

**Table 2.** Final diagnosis in children who had isolated fever.

Diagnosis	Entire Study Group <i>n</i> = 68		ID (+) <i>n</i> = 28		ID (−) <i>n</i> = 40		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	
Febrile neutropenia	14	20.59	14	50.00	0	0.00	<0.01 *
UTI	10	14.70	1	3.57	9	22.50	0.03 *
FUO	8	11.76	3	10.71	5	12.50	0.20
COVID-19	8	11.76	2	7.14	6	15.00	0.47
URTI	6	8.82	3	10.71	3	7.50	0.65
Gastroenteritis	3	4.41	1	3.57	2	5.00	0.78
Sepsis	3	4.41	1	3.57	2	5.00	0.50
Pneumonia	3	4.41	0	0.00	3	7.50	0.14
PFAPA	2	2.94	0	0.00	2	5.00	0.23
Roseola	2	2.94	0	0.00	2	5.00	0.23
Cholangitis	2	2.94	1	3.57	1	3.50	0.80
PIMS	1	1.47	1	3.57	0	0.00	0.23
Mononucleosis	1	1.47	0	0.00	1	2.50	0.40
Sinusitis	1	1.47	0	0.00	1	2.50	0.40
Stomatitis	1	1.47	0	0.00	1	2.50	0.40
Acute pancreatitis	1	1.47	0	0.00	1	2.50	0.40
Postoperative wound infection	1	1.47	0	0.00	1	2.50	0.40
Scarlet fever	1	1.47	0	0.00	1	2.50	0.40
Parotitis	1	1.47	0	0.00	1	2.50	0.40

Abbreviations: COVID-19—Coronavirus Disease; FUO—fever of unknown origin; ID (+)—children with immunodeficiency; ID (−)—children without immunodeficiency; PFAPA—periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis; PIMS—Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome; URTI—upper respiratory tract infection; UTI—urinary tract infection. \*—*p* values < 0.05.

Among the 31 children who had the accompanying features of respiratory tract infection (i.e., cough, dyspnoea, and rhinorrhoea), only one (3.23%) was diagnosed with SARS-CoV-2 (Table 3). In children with and without immunodeficiency, pneumonia and upper respiratory tract infections of a different aetiology were the most prevalent to a comparable degree.

**Table 3.** Final diagnosis in children who had respiratory symptoms.

Diagnosis	Entire Study Group <i>n</i> = 31		ID (+) <i>n</i> = 5		ID (−) <i>n</i> = 26		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Pneumonia	17	54.84	2	40.00	15	57.69	0.41
URTI	10	32.26	2	40.00	8	30.77	0.69
Bronchiolitis	2	6.45	0	0.00	2	7.69	0.52
COVID-19	1	3.23	1	20.00	0	0.00	0.02 *
Mononucleosis	1	3.23	0	0.00	1	3.85	0.65

Abbreviations: COVID-19—Coronavirus Disease; ID (+)—children with immunodeficiency; ID (−)—children without immunodeficiency; URTI—upper respiratory tract infection. \*—*p* values < 0.05.

Of the 59 patients presenting symptoms of gastrointestinal infection, only ten were diagnosed with COVID-19, which was a similar percentage in both groups. Nevertheless, most (*n* = 6) were diagnosed with other aetiological factors, such as rotavirus, norovirus, and adenovirus, or Clostridium difficile (Table 4).

### 3.3.2. COVID-19 Course

Among those children with a confirmed COVID-19 diagnosis, the most common symptom on admission was a fever. However, this occurred in only 25% of the cases, which was comparable in both groups. Of the commonly reported symptoms, only diarrhoea and vomiting predominated significantly in the immunocompetent children (Table 5).

The course of the infection in the subgroups was similar. Both children with and without immunodeficiency were mainly asymptomatic or had a mild course of COVID-19. Only one immunocompromised child with sarcoma experienced a severe disease course that required oxygen therapy and hospitalisation in the ICU Department. Moreover, in two immunocompetent children, the severe course of the disease was more due to an underlying



condition (newly diagnosed diabetes) than to COVID-19. PIMS affected children without immunodeficiency significantly more often (Table 5).

**Table 4.** Final diagnosis in children who had gastrointestinal symptoms.

Diagnosis	Entire Study Group <i>n</i> = 59		ID (+) <i>n</i> = 14		ID (−) <i>n</i> = 45		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Gastroenteritis	34	57.63	5	35.71	29	64.44	0.63
COVID-19	10	16.95	4	28.57	6	13.33	0.17
UTI	8	13.56	5	35.71	3	6.67	0.26
Pneumonia	4	6.78	0	0.00	4	8.89	0.32
URTI	3	5.08	0	0.00	3	6.67	0.48
PIMS/Kawasaki disease	2	3.39	0	0.00	2	4.44	0.77
DM1	2	3.39	0	0.00	2	4.44	0.21
Sepsis	2	3.39	0	0.00	2	4.44	0.48
Acute abdomen	2	3.39	0	0.00	2	4.44	0.48
Gastrointestinal bleeding	2	3.39	0	0.00	1	2.22	0.27

Abbreviations: COVID-19—Coronavirus Disease; DM1—type 1 diabetes mellitus; ID (+)—children with immunodeficiency; ID (−)—children without immunodeficiency; PIMS—Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome; URTI—upper respiratory tract infection; UTI—urinary tract infection.

**Table 5.** Symptoms on admission and the course of COVID-19 in children with and without immunodeficiency.

Symptoms on Admission	Entire Study Group, <i>n</i> = 88		ID (+) <i>n</i> = 55		ID (−) <i>n</i> = 33		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Fever	22	25.00	11	20	11	33.33	0.17
Cough	9	10.23	4	7.27	5	15.15	0.24
Dyspnoea	4	4.55	3	5.45	1	3.03	0.60
Rhinorrhoea	9	10.23	4	7.27	5	15.15	0.25
Diarrhoea	8	9.09	2	3.63	6	18.18	0.02 *
Vomiting	10	11.36	3	5.45	7	21.21	0.02 *
Weakness	3	3.41	2	3.63	1	3.03	0.13
Declines in blood oxygen saturation	2	2.27	2	3.63	0	0	0.27
Rash	2	2.27	1	1.81	1	3.03	0.29
Course of the disease	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Asymptomatic	58	65.91	40	72.72	19	57.58	0.55
Mild	17	19.32	12	21.81	5	15.15	0.44
Moderate	4	4.55	1	1.82	3	9.09	0.12
Severe	3	3.41	1	1.82	2	6.06	0.71
PIMS	5	5.68	1	1.82	4	12.12	0.04 *

Abbreviations: ID (+)—children with immunodeficiency; ID (−)—children without immunodeficiency; PIMS—Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome. \*—*p* values < 0.05.

In laboratory test results on admission, children with immunodeficiency had lower white blood cell counts, lower lymphocyte counts, and, therefore, a higher neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR). They also presented lower haemoglobin levels and higher urea levels. However, children diagnosed with SARS-CoV-2 infection with and without immunodeficiency did not differ in terms of the level of inflammatory markers (i.e., CRP, PCT, and ESR), nor in terms of other tested biochemical variables (Table 6).

Chest X-rays performed on children with symptomatic COVID-19 (i.e., fever, cough, and dyspnoea) revealed inflammatory changes in only five of them (19.23%), with one immunocompromised and four immunocompetent.

**Table 6.** Comparison of the laboratory test results in children with and without immunodeficiency.

Variable		Q1	Median	Q3	Association Type	Association	<i>p</i>
WBC (×10 <sup>9</sup> /L)	ID (+)	3.72	5.40	8.49	Negative	−2.65	0.01 *
	ID (−)	5.40	7.72	11.38			
NEUT (×10 <sup>9</sup> /L)	ID (+)	1.49	2.32	3.96	N/A	−0.36	0.72
	ID (−)	1.52	2.30	4.14			
LYMPH (×10 <sup>9</sup> /L)	ID (+)	0.97	1.40	3.23	Negative	−3.75	<0.01 *
	ID (−)	2.06	4.00	5.78			
NLR	ID (+)	0.49	1.16	3.44	Positive	2.07	0.04 *
	ID (−)	0.37	0.58	1.17			
HGB (g/dL)	ID (+)	9.90	10.80	12.55	Negative	−1.98	0.05 *
	ID (−)	10.75	12.00	13.10			
PLT (×10 <sup>9</sup> /L)	ID (+)	182.00	281.00	395.50	N/A	1.32	0.19
	ID (−)	231.50	319.00	433.5			
CRP (mg/dL)	ID (+)	0.07	0.10	2.18	N/A	0.41	0.68
	ID (−)	0.09	0.10	0.80			
PCT (ng/mL)	ID (+)	0.04	0.08	0.50	N/A	−0.39	0.69
	ID (−)	0.03	0.13	0.79			
ESR (mm/h)	ID (+)	16.00	21.00	55.00	N/A	−0.18	0.85
	ID (−)	35.00	63.00	64.50			
D-dimers (µg/L)	ID (+)	194.00	426.50	2035.50	N/A	0.69	0.49
	ID (−)	566.00	950.00	1264.00			
Fibrinogen (g/L)	ID (+)	2.44	2.85	3.86	N/A	−1.06	0.29
	ID (−)	2.07	2.30	3.42			
LDH (U/L)	ID (+)	248.00	315.50	386.75	N/A	−0.49	0.63
	ID (−)	225.50	288.50	306.00			
ALT (U/L)	ID (+)	13.75	18.00	61.50	N/A	0.02	0.98
	ID (−)	13.25	25.00	31.50			
AST (U/L)	ID (+)	23.00	27.50	35.25	N/A	0.87	0.38
	ID (−)	22.50	34.00	40.00			
Creatinine (mg/dL)	ID (+)	0.38	0.47	0.61	N/A	−0.77	0.44
	ID (−)	0.40	0.44	0.53			
Urea (mg/dL)	ID (+)	16.18	22.15	30.75	Positive	2.05	0.04 *
	ID (−)	14.45	19.70	23.50			
NT-proBNP (pg/mL)	ID (+)	347.15	399.40	403.85	N/A	−1.31	0.19
	ID (−)	118.83	138.90	232.15			

Abbreviations: ALT—alanine aminotransferase; AST—aspartate aminotransferase; CRP—C-reactive protein; ESR—erythrocyte sedimentation rate; HGB—haemoglobin level; ID (+)—children with immunodeficiency; ID (−)—children without immunodeficiency; LDH—lactate dehydrogenase; NLR—neutrophil-to-lymphocyte ratio; NT-proBNP—N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PCT—procalcitonin; PLT—platelet count; WBC—white blood cell count. \*—*p* values < 0.05.

Most of the oncology patients hospitalised in the COVID-19 Subunit with SARS-CoV-2 infections were admitted so to undergo chemotherapy. We neither had to delay therapies nor did we notice a worse tolerance of the treatment. We also performed sched-

uled radiotherapy in two children without any additional complications. Moreover, even during symptomatic COVID-19, we did not modify the immunosuppressive treatment in transplant patients if coexisting acute states did not require it. Moreover, the monoclonal antibodies were administered to patients with atypical haemolytic uremic syndrome (Eculizumab; one patient) and ulcerative colitis (Adalimumab; one patient). Patients with demyelinating diseases received immunoglobulins with glucocorticoids (Devic's Disease; one patient) or glucocorticoids (multiple sclerosis; one patient) as scheduled. A good tolerance of the treatment was noticeable in each of the above-mentioned cases.

#### 4. Discussion

Although the pandemic has lasted for a year and a half, reports of cases concerning immunocompromised children are still relatively scarce. This population may be less frequently exposed to SARS-CoV-2 due to the increased isolation that is crucial to their therapies, and as a result, may not become a part of regular studies [10]. Even in the Children's Memorial Health Institute in Warsaw, Poland's biggest tertiary referral hospital, we were only able to collect data on 55 immunocompromised, SARS-CoV-2-infected patients during the six-month observation period.

The most frequently reported symptoms of COVID-19 in children included: fever, cough, sore throat, gastrointestinal symptoms (i.e., vomiting/diarrhoea), myalgia, and fatigue [5]. However, these symptoms are non-specific and may indicate other infectious or non-infectious diseases. Fever without an identifiable cause (<7 days' duration) among immunocompetent children was mainly caused by upper and lower respiratory tract or urinary tract infections [11], whereas among immunocompromised children, it could also be brought on by febrile neutropenia. We have proved that the pandemic did not significantly alter this trend and that COVID-19 can be one but not the most common cause of fever in children. The issue of acute coughs looks similar, which are primarily caused by respiratory tract infections [12] of viral aetiology rather than SARS-CoV-2 [13]. Having studied the hospitalised population, there is a higher incidence of pneumonia than of upper respiratory tract infections. Nevertheless, in both studied groups with respiratory symptoms, COVID-19 was one of the rarest diagnoses. SARS-CoV-2 occasionally accompanies gastrointestinal symptoms, but even if so, usually other and more specific viruses are detected.

The dominant population in the study group with immunodeficiency were children with tumours. Almost all of them had an asymptomatic course of the disease or had mild symptoms. Due to this fact, we did not delay their therapies and proceeded with chemotherapy or radiotherapy. In their study from the UK, Millen et al. also reported the prevalence of a mild or asymptomatic course of COVID-19 in their cancer patients (91%), and they also did not feel the need for any significant delays in treatments [14]. In the study from Lombardia conducted at the beginning of the pandemic, the researchers reported only two cases of pneumonia (one mild and one more severe) out of 42 positive patients in the six paediatric onco-haematology centres [15]. Among the available studies, only researchers from New York presented less optimistic data. In their population, 74.5% of oncological patients had a symptomatic COVID-19 course, 25.5% required oxygen therapy, and 7% required mechanical ventilation. They also proved that there is a higher risk of severe disease in obese males. Moreover, a predominance of Hispanic/Latino ethnicities was observed in the group [16], leading to the suspicion of an increased risk of disease severity in this group [17]. Perhaps this is the cause of the entirely different results than from studies performed elsewhere. This hypothesis requires further study.

The second dominant group among our patients were liver and kidney transplant recipients. Even those who had coexisting PTLD did not experience a severe course of COVID-19. They were admitted either for chemotherapy or due to complications from the transplantation, such as gastrointestinal bleeding or cholangitis. No immunosuppression scheme was altered during SARS-CoV-2 infection if coexisting acute states did not require it. Furthermore, during the asymptomatic course of the disease, we also administered

eculizumab in a patient after kidney transplantation with good tolerance. Our results are consistent with those obtained in a large study from Bergamo. They proved that paediatric liver transplant recipients either developed mild symptoms or did not present any symptoms despite having household contact with infected relatives. None of the patients required hospitalisation or suffered from pneumonia [18]. Based on scarce data, we assumed that immunosuppression, as an individual factor, may not worsen the course of COVID-19. On the contrary, data from the European Liver Transplant Registry suggest a protective effect of tacrolimus on disease development in adults [19].

All three children hospitalised in our department with ulcerative colitis remained asymptomatic throughout the course of infection, and there was no delay in their treatment. Unfortunately, the literature lacks data on the course of SARS-CoV-2 infection in this study group. Therefore, the researchers focused mainly on patients' treatment adherence or changes to in-hospital care [20,21]. However, a cohort study from Sweden reports that among adults with Inflammatory Bowel Disease (IBD), despite the risk of hospital admission during infection being higher, the course of the disease is not more severe than in the general population [22].

There may be several reasons for the mild course of infection in children with immunodeficiency. Some authors have reported that increased isolation and sanitation may be a possible explanation. However, these measures reduce the risk of infection rather than the severity of its course. A more important factor seems to be immunosuppression itself, which limits the inflammatory process responsible for a severe COVID-19 pattern [23]. Therefore, the factor that usually predisposes to more frequent and heavier infections is, paradoxically, a protective factor for COVID-19 [23]. The mechanisms of this phenomenon are better studied on patients with primary rather than secondary immunodeficiency diseases. Researchers in this area reported that children with agammaglobulinemia tend to have a milder course of the disease, suggesting that B-cell immunity does not play a key role in the defence against the virus, nor is it responsible for the SARS-CoV-2-induced hyper inflammation process [24–26]. Immunosuppression mechanisms in children with secondary immunodeficiency are more complex; however, they usually impair the B-cell's function. Nevertheless, further studies are required in this field.

The role of numerous biomarkers in the diagnostic, prognostic, and management process of SARS-CoV-2 infection has been carefully studied by researchers. A hallmark of the disease is leukopenia with lymphocytopenia, which correlates with disease severity. Regarding inflammatory markers, the CRP level is significantly more frequently elevated than PCT. Other laboratory markers that often show elevated levels among children include D-dimer, creatine kinase, transaminases, and urea. Decreased haemoglobin levels are observed mainly in a severe COVID-19 pattern [27]. In our patients, neither leucocytosis nor leukopenia was common. While CRP was a more sensitive marker of inflammation than PCT, it did not reach high levels. Thus, we did not observe that any biochemical markers were a hallmark of the infection. Concerning the differences between the groups, a lower count of lymphocytes, a lower haemoglobin level, and a higher level of urea among immunocompromised children, in our view, may be due to the underlying diseases of this group rather than to a different response to the infection.

## 5. Conclusions

The most frequently reported symptoms of SARS-CoV-2 infection, such as fever, cough, dyspnoea, or gastrointestinal symptoms, even during the second and third waves of COVID-19, indicate that this disease among children is only a small percentage. Therefore, in both immunocompromised and immunocompetent children manifesting the above symptoms, testing to rule out SARS-CoV-2 infection should be always carried out; however, other diagnostics should not be delayed since there is a high probability that the cause is entirely different.

The course of the SARS-CoV-2 infection among children with immunodeficiency is mainly asymptomatic or mild and does not differ significantly from those who are

immunocompetent. They may even have a reduced risk of PIMS due to the decreased activity of the immune system, which is crucial in this disease.

Immunosuppressive treatment or chemotherapy should not be withdrawn or delayed because of SARS-CoV-2 infection if coexisting acute states do not require it.

Immunocompromised children may present a lower count of leukocytes and lymphocytes and a lower haemoglobin level during COVID-19 compared to children with normal immune systems. However, these differences may be falsified by underlying diseases with coexisting acute conditions. In addition, no other tested laboratory marker seems to help differentiate the response to infection between the groups.

**Author Contributions:** Conceptualization, K.K. and J.K.; methodology, K.K.; validation, J.K.; formal analysis, K.K.; investigation, K.K.; resources, K.K.; data curation, K.K.; writing—original draft preparation, K.K.; writing—review and editing, J.K.; visualization, K.K.; supervision, J.K. Both authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research has received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the institutional Ethics Committee at the Children’s Memorial Health Institute in Warsaw, Poland (No. 41/KBE/2021).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk Assessment: Outbreak of Acute Respiratory Syndrome Associated with a Novel Coronavirus, China; First Cases Imported in the EU/EEA.; Second Update. 2021. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-0> (accessed on 20 June 2021).
2. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID Situation Update Worldwide, as of Week 23, Updated the 17th of June 2021. 2021. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> (accessed on 20 September 2021).
3. Cao, Q.; Chen, Y.C.; Chen, C.L.; Chiu, C.H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J. Formos. Med. Assoc.* **2020**, *119*, 670–673. [CrossRef]
4. Spielberger, B.D.; Goerne, T.; Geweniger, A.; Henneke, P.; Elling, R. Intra-Household and Close-Contact SARS-CoV-2 Transmission Among Children—A Systematic Review. *Front. Pediatr.* **2021**, *9*, 613292. [CrossRef] [PubMed]
5. Ludvigsson, J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* **2020**, *109*, 1088–1095. [CrossRef]
6. Loske, J.; Röhm, J.; Lukassen, S.; Stricker, S.; Magalhães, V.G.; Liebig, J.; Chua, R.L.; Thürmann, L.; Messingschlager, M.; Seegebarth, A.; et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat. Biotechnol.* **2021**. [CrossRef]
7. Minotti, C.; Tirelli, F.; Barbieri, E.; Giacquinto, C.; Donà, D. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. *J. Infect.* **2020**, *81*, e61–e66. [CrossRef] [PubMed]
8. Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Krüger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T.S.; Herrler, G.; Wu, N.H.; Nitsche, A.; et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **2020**, *181*, 271–280. [CrossRef]
9. World Health Organisation. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents Temporally Related to COVID-19. 2020. Available online: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (accessed on 20 June 2021).
10. Nicastro, E.; Verdoni, L.; Bettini, L.R.; Zuin, G.; Balduzzi, A.; Montini, G.; Biondi, A.; D’Antiga, L. COVID-19 in Immunosuppressed Children. *Front. Pediatr.* **2021**, *9*, 629240. [CrossRef] [PubMed]
11. Niehues, T. The febrile child: Diagnosis and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* **2013**, *110*, 764–773. [PubMed]
12. Worrall, G. Acute cough in children. *Can. Fam. Physician.* **2011**, *57*, 315–318.
13. Tregoning, J.S.; Schwarze, J. Respiratory viral infections in infants: Causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, *23*, 74–98. [CrossRef]

14. Millen, G.C.; Arnold, R.; Cazier, J.B.; Curley, H.; Feltbower, R.G.; Gamble, A.; Glaser, A.W.; Grundy, R.G.; Lee, L.Y.W.; McCabe, M.G.; et al. Severity of COVID-19 in children with cancer: Report from the United Kingdom Paediatric Coronavirus Cancer Monitoring Project. *Br. J. Cancer*. **2021**, *124*, 754–759. [[CrossRef](#)]
15. Ferrari, A.; Zecca, M.; Rizzari, C.; Porta, F.; Provenzi, M.; Marinoni, M.; Schumacher, R.F.; Luksch, R.; Terenziani, M.; Casanova, M.; et al. Children with cancer in the time of COVID-19: An 8-week report from the six pediatric onco-hematology centers in Lombardia, Italy. *Pediatr. Blood Cancer*. **2020**, *67*, e28410. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Madhusoodhan, P.P.; Pierro, J.; Musante, J.; Kothari, P.; Gampel, B.; Appel, B.; Levy, A.; Tal, A.; Hogan, L.; Sharma, A.; et al. Characterisation of COVID-19 disease in pediatric oncology patients: The New York-New Jersey regional experience. *Pediatr. Blood Cancer*. **2021**, *68*, e28843. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Tirupathi, R.; Muradova, V.; Shekhar, R.; Salim, S.A.; Al-Tawfiq, J.A.; Palabindala, V. COVID-19 disparity among racial and ethnic minorities in the US: A cross sectional analysis. *Travel. Med. Infect. Dis.* **2020**, *38*, 101904. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Nicastro, E.; Di Giorgio, A.; Zambelli, M.; Ginammi, M.; Bravi, M.; Stroppa, P.; Casotti, V.; Palladino, R.; Colledan, M.; D'Antiga, L. Impact of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak on Pediatric Liver Transplant Recipients in Lombardy, Northern Italy. *Liver Transpl.* **2020**, *26*, 1359–1362. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Belli, L.S.; Fondevila, C.; Cortesi, P.A.; Conti, S.; Karam, V.; Adam, R.; Coilly, A.; Ericzon, B.G.; Loinaz, C.; Cuervas-Mons, V.; et al. Protective Role of Tacrolimus, Deleterious Role of Age and Comorbidities in Liver Transplant Recipients with Covid-19: Results From the ELITA/ELTR Multi-center European Study. *Gastroenterology* **2021**, *160*, 1151–1163. [[CrossRef](#)]
20. Dorfman, L.; Nassar, R.; Binjamin Ohana, D.; Oseran, L.; Matar, M.; Shamir, R.; Assa, A. Pediatric inflammatory bowel disease and the effect of COVID-19 pandemic on treatment adherence and patients' behavior [published online ahead of print, 2021 the 14th of January]. *Pediatr. Res.* **2021**, 1–5. [[CrossRef](#)]
21. Reinsch, S.; Stallmach, A.; Grunert, P.C. The COVID-19 Pandemic: Fears and Overprotection in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease and Their Families. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* **2021**, *24*, 65–74. [[CrossRef](#)]
22. Ludvigsson, J.F.; Axelrad, J.; Halfvarson, J.; Khalili, H.; Larsson, E.; Lochhead, P.; Roelstraete, B.; Simon, T.G.; Söderling, J.; Olén, O. Inflammatory bowel disease and risk of severe COVID-19: A nationwide population-based cohort study in Sweden. *United Eur. Gastroenterol. J.* **2021**, *9*, 177–192. [[CrossRef](#)]
23. Balduzzi, A.; Brivio, E.; Rovelli, A.; Rizzari, C.; Gasperini, S.; Melzi, M.L.; Conter, V.; Biondi, A. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and hemato-oncology center embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. Estote parati. *Bone Marrow Transplant.* **2020**, *55*, 1900–1905. [[CrossRef](#)]
24. Babaha, F.; Rezaei, N. Primary Immunodeficiency Diseases in COVID-19 Pandemic: A Predisposing or Protective Factor? *Am. J. Med. Sci.* **2020**, *360*, 740–741. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Quinti, I.; Lougaris, V.; Milito, C.; Cinetto, F.; Pecoraro, A.; Mezzaroma, I.; Mastroianni, C.M.; Turriziani, O.; Bondioni, M.P.; Filippini, M.; et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2020**, *146*, 211–213.e4. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Castano-Jaramillo, L.M.; Yamazaki-Nakashimada, M.A.; O'Farrill-Romanillos, P.M.; Zermeño, D.M.; Mendoza, S.C.S.; Montoya, E.V.; Campos, J.A.G.; Sánchez-Sánchez, L.M.; González, L.B.G.; López, J.M.R.; et al. COVID-19 in the Context of Inborn Errors of Immunity: A Case Series of 31 Patients from Mexico. *J. Clin. Immunol.* **2021**, *10*, 1–16.
27. Samprathi, M.; Jayashree, M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front Pediatr.* **2021**, *8*, 607647. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



## Long-COVID in immunocompromised children

Karolina Kuczborska<sup>1</sup> · Piotr Buda<sup>1</sup> · Janusz Książek<sup>1</sup>

Received: 14 May 2022 / Revised: 28 June 2022 / Accepted: 6 July 2022 / Published online: 14 July 2022  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

### Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) can lead to an illness characterized by persistent symptoms which affect various organs and systems, known as long-COVID. This study aimed to assess the prevalence and clinical characteristics of long-COVID in children with immunodeficiency, in comparison to those without. A self-constructed questionnaire was created, which included questions regarding the child's general health, the course of their COVID-19, their symptoms of long-COVID and its impact on their daily functioning, the diagnosis of multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), and vaccination status. The questionnaire was completed by parents of 147 children — 70 children with a diagnosis of immunodeficiency (47.6%) and 77 who were immunocompetent (52.4%). Immunocompetent children were more significantly affected by long-COVID than those immunocompromised. Its prevalence in the first 12-week post-infection was 60.0% and 35.7% in these groups, respectively. Beyond this period, these percentages had dropped to 34.6% and 11.43%, respectively. Children who were immunocompetent reported more often symptoms of fatigue, reduced exercise tolerance, and difficulty concentrating. Meanwhile, there was a slight increase in complaints of gastrointestinal symptoms in immunocompromised patients. The risk of developing long-COVID increased with age and COVID-19 severity in both groups. Furthermore, the daily activities of immunocompetent children were limited more frequently (41.8%) than for those who were immunocompromised (25%).

**Conclusions:** Although immunocompromised children experienced long-COVID, its prevalence and impact on daily functioning were significantly lower than among immunocompetent children. However, as the pathomechanisms of long-COVID are not yet fully understood, it is not currently possible to fully explain these findings.

### What is Known:

- Long COVID is characterized by persistent symptoms following COVID-19, which can affect various tissues and organs, as well as mental health.
- Due to the similar course of COVID-19 — mainly mild or asymptomatic — among children with and without immunodeficiency, the question arises, over whether the prevalence and severity of long-COVID is also similar in both groups.

### What is New:

- Immunocompromised children also suffer from long-COVID, but the prevalence is significantly lower than in the immunocompetent group of children.
- The potential causes of less frequent and milder long-COVID in this group may be the milder course of COVID-19 and the state of reduced immunity protecting against neuroinflammation.

**Keywords** Long-COVID · SARS-CoV-2 · Immunodeficiency · Pediatric population

Communicated by Nicole Ritz

✉ Karolina Kuczborska  
k.kuczborska@ipczd.pl

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Nutrition and Metabolic Disorders, Children's Memorial Health Institute, Av. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warsaw, Poland

### Abbreviations

BMI	Body mass index
COVID-19	Coronavirus disease 2019
EBV	Epstein-Barr virus
ID (+)	Children with immunodeficiency
ID (-)	Children without immunodeficiency
MIS-C	Multisystem inflammatory syndrome in children
NICE	National Institute for Health and Care Experience

PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disease
RNA	Ribonucleic acid
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
TLRs	Toll-like receptors
VZV	Varicella-zoster virus

## Introduction

Our understanding of the course of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children has evolved over the last two and a half years of the current coronavirus pandemic. Initially, children were typically asymptomatic or had mild COVID-19 symptoms, and hospitalization rates were low and complications were rare [1]. Following the introduction of universal vaccinations in adults and adolescents, children under the age of 5 years became the primary victims of the disease, besides unvaccinated people. Indeed, they have been presenting with more severe symptoms and the hospitalization rate became slightly higher. Alongside this, two significant complications of COVID-19 have appeared, namely MIS-C and long-COVID [2]. While the former is a complication that occurs only in children and adolescents, the latter has affected all age groups and has only recently begun to attract the attention of pediatricians.

Long-COVID, otherwise known as post-COVID syndrome, is characterized by persistent symptoms following COVID-19. Such symptoms can affect the sensory, neurological, cardiovascular, and respiratory systems, as well as mental health. Since there are no strictly defined diagnostic criteria, researchers and physicians have attributed more than 200 symptoms to the syndrome. Some of the most common symptoms described are fatigue, dyspnea, cough, chest pain, headache, concentration difficulties, and sleep disturbances. According to guidelines published by the National Institute for Health and Care Experience (NICE), long-COVID can be divided into two categories [3]:

1. Ongoing symptomatic COVID-19: signs and symptoms of COVID-19 from 4 weeks up to 12-week post-infection.
2. Post-COVID-19 syndrome: signs and symptoms that continue or develop after SARS-CoV-2 infection, persist for more than 12 weeks from the onset of the disease and are not explained by alternative diagnoses. It usually manifests by a group of symptoms, which can fluctuate, change over time, and affect any part of the body.

The course of COVID-19 is mainly asymptomatic or oligosymptomatic in children and is thought to be similar among those immunocompetent and immunodeficient [4].

Therefore, the question arises over whether the prevalence and severity of long-COVID is also similar in both groups, or does immunodeficiency favor the development of the symptoms mentioned above.

In this regard, this study aimed to evaluate and compare the prevalence and clinical characteristics of long-COVID in immunocompetent and immunodeficient children, who were admitted to the COVID-19 subunit of the tertiary referral hospital in Warsaw, Poland.

## Materials and methods

### Procedure

A self-constructed questionnaire was used to conduct this study. This included questions about general health condition, diagnosis of MIS-C, COVID-19 vaccination status, the course of COVID-19, the presence of long-COVID symptoms, and how this impacted on the child's daily functioning. The questionnaire is visible at the end of the article as a supplementary material.

### Study group

The questionnaire was completed by parents of 147 children who had been admitted, at least three months prior, to the COVID-19 subunit in the Department of Pediatrics, Nutrition, and Metabolic Disorders, Children's Memorial Health Institute in Warsaw, Poland. Participants were admitted at some point between the 1st of November 2020 and the 31st of January 2022. All participants had SARS-CoV-2 infection confirmed by nasopharyngeal swab, followed by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) or rapid antigen test.

### Division of the study group

Study participants were stratified into two separate cohorts, depending on whether or not they had an immunodeficiency. Children with immunodeficiency ( $n = 70$ ) comprised 47.6% of the participants, while the control group ( $n = 77$ ) comprised 52.4%. Inclusion in the immunodeficient cohort was dependent on the presence of tumors, liver or kidney transplantation, demyelinating diseases, ulcerative colitis treated with immunosuppressant's, end-stage renal disease, and asplenia or primary immunodeficiency. Some of the participants displayed multiple of the inclusion criteria.

### Statistical analysis

All data were analyzed using Microsoft Excel and Statistica 13 software. Quantitative data was evaluated using



the Mann–Whitney *U* test when the distribution was significantly different from Gaussian distribution, which was determined in the Shapiro–Wilk test. Meanwhile, qualitative data was compared using the chi-square test. The probability value of  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant.

### Ethical considerations

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the institutional Ethics Committee of the Children’s Memorial Health Institute in Warsaw, Poland (No. 41/KBE/2021).

## Results

### Characteristics of the group

Among immunocompromised children (37 males and 33 females), age ranged from 8 months to 17 years. This distribution was similar in the immunocompetent children (41 males and 36 females), ranging in age from 4 months to 17 years.

Within the immunodeficient cohort, the most common immunosuppressive factors were tumors during treatment, liver or kidney transplantation, ulcerative colitis, demyelinating diseases, and primary immunodeficiency.

None of the immunocompromised children suffered from allergic diseases, whereas the prevalence of these diseases in the control group was 28.6%. Immunization against COVID-19 was also significantly higher in immunocompetent children. Only one immunocompetent and no immunocompromised participant was diagnosed with MIS-C.

Detailed characteristics of the study group are presented in Table 1.

### The course of SARS-CoV-2 infection

The course of SARS-CoV-2 infection among the immunocompromised cohort was mainly asymptomatic (45.7%) or mild (38.6%), with fever, cough, rhinitis, and fatigue as the most common symptoms. On the other hand, the immunocompetent cohort was more often symptomatic (87.0%) with a mild (48.1%) or moderate (31.2%) illness. The range of symptoms reported in both groups is presented in Table 2.

### Long-COVID

The prevalence of a range of long-COVID symptoms in both cohorts, divided into the period of time up to 12 weeks from

the diagnosis of the infection and greater than 12 weeks, is presented in Fig. 1.

It is clear from the graph in Fig. 1 that immunocompetent children were more significantly affected by prolonged COVID-19 symptoms when compared to the immunocompromised cohort. This was evident within the first 12-week post-infection and also in the period after 12 weeks. The prevalence of ongoing symptomatic COVID-19 in the first 12-week post-infection, defined as the presence of at least one symptom, was 60.0% and 35.7% in these groups, respectively ( $p = 0.02$ ). In the period beyond 12-week post-infection, the percentages dropped to 34.6% and 11.43%, respectively ( $p = 0.01$ ).

During the first 12-week post-infection, the immunocompetent cohort reported more often symptoms of fatigue, reduced exercise tolerance, difficulty in concentrating, sleep disorders, and chronic coughing. In contrast, children in the immunocompromised cohort experienced gastrointestinal symptoms slightly more often. Beyond the 12-week post-infection period, the prevalence of almost all symptoms had significantly decreased. However, children in the immunocompetent cohort continued to display post-COVID-19 symptoms, including difficulty in concentrating, reduced exercise tolerance, fatigue, headache, and frequent infections. In turn, the children in the immunocompromised cohort continued to report the presence of fatigue, irritation, and gastrointestinal symptoms. Additionally, the parents of four immunocompromised children reported the persistence of SARS-CoV-2 in nasopharyngeal swabs, beyond 12-week post-infection.

During the first 12-week post-infection, the presence of long-COVID symptoms correlated with age. Indeed, the older the child, the greater the likelihood of developing symptoms. This was observed in all participants when considered as a whole and within the individual cohorts of immunocompromised and immunocompetent children. In the period beyond 12 weeks, there was no such relationship in any of the cohorts (Table 3).

Nonetheless, the relationship between the severity of COVID-19 symptoms and the presence of long-COVID, both up to 12 weeks and beyond 12 weeks, was significant. This was true for the study population as a whole, as well as for the immunodeficient cohort and the immunocompetent cohort (Table 4).

However, no correlation was found between allergic diseases and the symptoms of long-COVID in the control group, which was the only one presenting allergies, either up to 12 weeks or beyond 12-week post-infection (Fig. 2).

According to the parents’ of the participants, the presence of long-COVID symptoms limited the daily activities of immunocompetent children more frequently (41.8%) than it did for the immunocompromised children (25.0%;  $p = 0.03$ ).

**Table 1** Characteristics of the study group

	ID (+) n = 70	ID (-) n = 77	p
Age, y, median (range)	7 (4–13)	9 (4–13)	
< 1 years old	4 (5.7%)	2 (2.6%)	0.41
1–5 years old	24 (34.3%)	22 (28.6%)	
6–10 years old	16 (22.9%)	17 (22.1%)	
11–15 years old	17 (24.3%)	28 (36.4%)	
16–18 years old	9 (12.9%)	8 (10.4%)	
Sex			
Female	33 (47.1%)	36 (46.8%)	0.96
Male	37 (52.9%)	41 (53.2%)	
BMI	17.2 (16.1–18.5)	17.2 (15.9–19.6)	0.88
Severity of COVID-19			
Asymptomatic	32 (45.7%)	10 (13.0%)	<0.01
Mild	27 (38.6%)	37 (48.1%)	
Moderate	8 (11.4%)	24 (31.2%)	
Severe	3 (4.3%)	6 (7.8%)	
MIS-C	0 (0.0%)	1 (1.3%)	
Immunodeficiency			
Tumors	44 (62.9%)	N/A	
Chemotherapy	38 (54.3%)		
Radiotherapy	2 (2.9%)		
Chemo- and radiotherapy	4 (5.7%)		
Liver transplantation + PTLD	2 (2.9%)		
Steroids + chemotherapy			
Liver transplantation	8 (11.4%)		
Steroids + other immunosuppressants			
Kidney transplantation	7 (10.0%)		
Steroids + other immunosuppressants			
Ulcerative colitis	4 (5.7%)		
Steroids + azathioprine	3 (4.3%)		
Steroids + vedolizumab	1 (1.4%)		
Multiple sclerosis	2 (2.9%)		
Steroids	1 (1.4%)		
Steroids + natalizumab	1 (1.4%)		
Devic's disease	1 (1.4%)		
Immunoglobulins			
Primary immunodeficiency	2 (2.9%)		
Wiskott–Aldrich syndrome	1 (1.4%)		
DiGeorge syndrome	1 (1.4%)		
Allergic diseases	0 (0.0%)	22 (28.6%)	<0.01
Vaccination against SARS-CoV-2	3 (4.3%)	20 (26.0%)	<0.01

*BMI*, body mass index; *COVID-19*, coronavirus disease 2019; *ID (+)*, children with immunodeficiency; *ID (-)*, children without immunodeficiency; *MIS-C*, multisystem inflammatory syndrome in children; *PTLD*, post-transplant lymphoproliferative disease

**Table 2** The range of symptoms of SARS-CoV-2 infection in the group of children with and without immunodeficiency

	ID (+) n = 70		ID (-) n = 77		p
	n	%	n	%	
Lack of symptoms	32	45.7%	10	13.0%	0.01
Fever	28	40.0%	47	61.0%	0.01
Cough	19	27.1%	30	39.0%	0.13
Rhinitis	18	25.7%	35	45.5%	0.01
Dyspnea	3	4.3%	6	7.8%	0.38
Diarrhea	3	4.3%	10	13.0%	0.06
Vomiting	6	8.6%	10	13.0%	0.38
Fatigue	13	18.6%	33	42.9%	0.01
Headache	6	8.6%	24	31.2%	0.01
Muscle pain	8	11.4%	19	24.7%	0.04
Rash	0	0.0%	4	5.2%	0.05
Chest pain	2	2.9%	3	3.9%	0.73
Sore throat	1	1.4%	5	6.5%	0.13
Loss of taste and smell	3	4.3%	10	13.0%	0.95

ID (+), children with immunodeficiency; ID (-), children without immunodeficiency

## Discussion

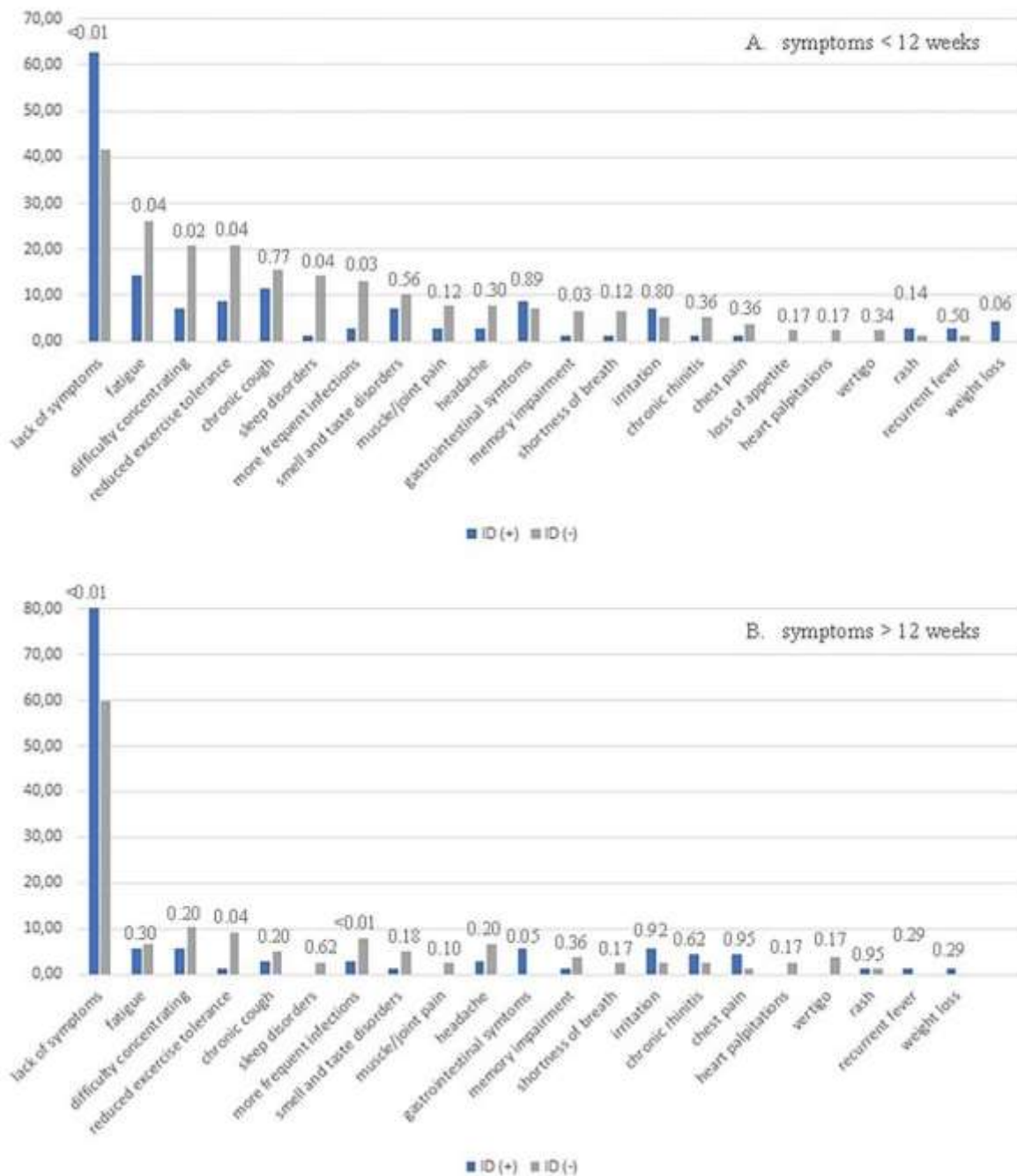
Initial reports of long-COVID were described in Italian adults during August of 2020 [5], with the first five children suffering from this syndrome identified by Ludvigsson in Sweden in November of 2020 [6]. According to his observations of these five children, the most common symptoms were fatigue, dyspnea, palpitations, chest pain, headache, concentration difficulties, and muscle weakness. Following the publication of this information, Ludvigsson was contacted by parents of a further 35 Swedish children with similar complications [7], and similar reports began to quickly emerge from other parts of the world. The second such report of these symptoms in children were described by Buonsenso et al., from Rome. This report described 123 children whose parents had been surveyed around 5 months after diagnosis of COVID-19. Symptoms were reported to persist in 58% of the children, the most common of which were insomnia, fatigue, nasal congestion, headache, muscle pain, and difficulty concentrating [8]. Subsequent studies reported similar symptoms, although the prevalence of long-COVID varied widely (4–66%) [9]. A larger prospective controlled study, which included a cohort of 1734 children who had tested positive for SARS-CoV-2, was published in August of 2021. The authors, Molteni et al., observed that children most often displayed symptoms of fatigue, headache, and anosmia. However, they did not report impaired concentration, anxiety, or memory disturbances. Moreover, they estimated the prevalence of post-COVID symptoms to be only 4.4% on day 28 following a positive test and 1.8% on day 56. Nonetheless, this percentage was significantly higher than in the control

group, while the authors also suggested that older children (> 12 years of age) experienced a higher incidence of symptoms than younger [10].

Because we take care of immunocompromised children in our department on a daily basis who, based on our observations, suffer from COVID-19 surprisingly mildly and at the same time develop post-COVID complications much less frequently, we decided to investigate the phenomenon of long-COVID in this particular group. Especially that, according to our current knowledge, similar studies have not been conducted yet. On the one hand, it could bring us closer to the answer why this group is spared from COVID-19, and on the other hand, it could explain the so far little-known pathomechanism of long-COVID. Unfortunately, the prevalence of symptoms in the immunodeficient children cannot be compared as no similar studies are available in the literature. Therefore, we can only compare our control group, in which the prevalence of long-COVID was relatively high (60.0%) and increased with age. Moreover, the most frequently reported symptoms described by us were consistent with those obtained by previous researcher. Like others, we did not find a relationship between long-COVID and the presence of allergic diseases. However, we have demonstrated that the syndrome affects immunocompromised children less often. Why immunodeficient children are spared from the development of long-COVID is unclear, though mechanisms underlying this complication can be investigated. Although the underlying cause of long-COVID has yet to be established, there are several possible theories that do not exclude one another [11, 12].

One of the possible causes may be the higher frequency of asymptomatic SARS-CoV-2 infection in this group. Although it has been suggested that the severity of COVID-19 does not correlate with the presence or severity of long-COVID [13, 14], it is currently postulated that this relationship is dependent on the type of symptoms. Organ or tissue damage caused by SARS-CoV-2, such as fibrosis and scarring, as well as inflammation, may lead to long-term consequences [11], such as severe pneumonia, chronic cough, or breathing difficulties [15]. Based on a 14-year-old girl with long-COVID symptoms and lung dysfunction, Buonsenso et al. were the first to prove that COVID-19, through ongoing inflammation, can lead to lung perfusion deficits with accompanying microvascular and endothelial damage. The consequences of this condition may be severe respiratory, cardiovascular, and general symptoms [16]. This would explain the presence of chronic respiratory symptoms and persistent declines in blood oxygen saturation in several of our patients after severe COVID-19 pneumonia requiring intensive treatment. However, this pathomechanism does not explain the presence of the neurocognitive symptoms of long-COVID.

As for the symptoms that affect the central nervous system, such as concentration and sleep disorders, fatigue, and



**Fig. 1** Prevalence of particular symptoms of long-COVID in a group of children with and without immunodeficiency, with a division into the periods of time up to (A) and over 12 weeks (B) from the diagnosis of the infection. The *p*-value is displayed above the graph's bars

irritability, the pathomechanisms seem to be at least partially understood. Recent reports have suggested that the spike protein of the virus can cross the blood–brain barrier and cause perivascular inflammation [17, 18]. Moreover,

molecular mimicry between the spike protein and human proteins contributes to autoimmunity and activates toll-like receptors (TLRs), leading to the release of inflammatory cytokines [19]. Various researchers have linked these

**Table 3** Influence of age on the development of long-COVID symptoms in the whole study group and within the individual cohorts of immunocompromised and immunocompetent children

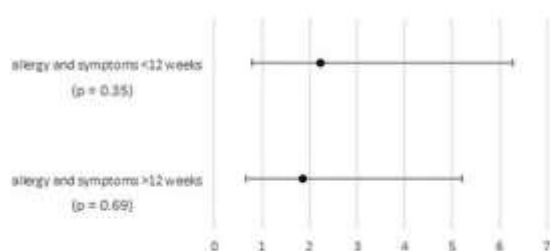
	Prevalence of long-COVID < 12-week post-infection in different age groups					p
	≤ 1 years old	1–5 years old	6–10 years old	11–15 years old	16–18 years old	
<b>Whole study group</b>	1 (14.3%)	11 (24.5%)	15 (45.5%)	26 (57.8%)	10 (58.8%)	0.01
<b>ID (+)</b>	1 (25.0%)	4 (16.7%)	6 (37.5%)	9 (52.9%)	5 (55.6%)	0.01
<b>ID (-)</b>	0 (0.0%)	7 (38.9%)	9 (52.9%)	17 (60.7%)	5 (62.5%)	0.04
	Prevalence of long-COVID > 12-week post-infection in different age groups					p
	≤ 1 years old	1–5 years old	6–10 years old	11–15 years old	16–18 years old	
<b>Whole study group</b>	1 (14.29%)	8 (17.78%)	6 (18.18%)	14 (31.11%)	3 (17.65%)	0.24
<b>ID (+)</b>	1 (25.0%)	3 (12.5%)	1 (6.25%)	2 (11.8%)	1 (11.1%)	0.80
<b>ID (-)</b>	0 (0.0%)	5 (22.7%)	5 (29.4%)	12 (42.9%)	2 (25.0%)	0.18

ID (+), children with immunodeficiency; ID (-), children without immunodeficiency

**Table 4** Influence of the severity of COVID-19 on the development of long-COVID symptoms in the whole study group and within the individual cohorts of immunocompromised and immunocompetent children

	Severity of COVID-19 and the prevalence of long-COVID < 12-week post-infection				
	Asymptomatic	Mild	Moderate	Severe	p
<b>Whole study group</b>	8 (19.1%)	30 (46.9%)	22 (68.8%)	7 (77.8%)	< 0.01
<b>ID (+)</b>	5 (15.6%)	12 (44.4%)	5 (62.5%)	2 (66.7%)	0.01
<b>ID (-)</b>	3 (30.0%)	18 (48.7%)	17 (70.9%)	5 (83.3%)	0.02
	Severity of COVID-19 and the prevalence of long-COVID > 12-week post-infection				
	Asymptomatic	Mild	Moderate	Severe	p
<b>Whole study group</b>	3 (7.1%)	10 (15.6%)	13 (40.6%)	6 (66.7%)	< 0.01
<b>ID (+)</b>	2 (6.25%)	2 (7.4%)	3 (37.5%)	2 (66.7%)	0.02
<b>ID (-)</b>	1 (10.0%)	8 (21.6%)	10 (41.7%)	4 (66.7%)	0.01

ID (+), children with immunodeficiency; ID (-), children without immunodeficiency



**Fig. 2** Odds ratios and associated 95% confidence intervals for the impact of allergic diseases on the development of long-COVID symptoms in the immunocompetent cohort, both up to 12 weeks and beyond 12-week post-infection

phenomena to neuroinflammation that may damage brain blood vessels and brain cells, contributing to long-COVID [20–22]. Additionally, mast cells may also contribute, as they have been shown to be activated by SARS-CoV-2 and release numerous chemokines and cytokines that may promote inflammatory symptoms [11, 23]. Therefore, we

propose that the state of reduced immunity may constitute a protective factor against this inflammatory reaction and, thus, protect against the symptoms of long-COVID.

Another possible pathomechanism of long-COVID is the persistence of SARS-CoV-2 reservoirs in specific tissues, with some patients infected with the virus not able to clear it for a long period. Therefore, they are characterized by viral ribonucleic acid (RNA) and proteins in nasopharyngeal swabs and samples of feces [24, 25]. Moreover, immunosuppression seems to facilitate SARS-CoV-2 persistence [11, 26, 27], which leads to mutations in the virus that confer resistance to a typical class of neutralizing antibodies. It is possible that SARS-CoV-2 evades the immune response and thus causes persistent symptoms [27]. Among several of our immunocompromised patients, we observed the persistence of SARS-CoV-2 for up to 3 months; however, this did not lead to the symptoms of long-COVID. Nevertheless, it was a significant inconvenience, as parents reported that it hindered the treatment of underlying diseases.

Another reason for the persistence of post-COVID symptoms is the reactivation of previously harbored

pathogens, due to dysregulation of the host immune response by SARS-CoV-2. It is well-known that during their lifetime, people accumulate persistent viruses in their bodies, mainly herpesviruses. When the host is in a state of good health these pathogens do not cause any symptoms, however, they can reactivate under conditions of reduced immunity or stress. It has been shown that SARS-CoV-2 can dysregulate the immune response that keeps these viruses latent, a process regulated by host interferons, leading to a change in their gene expression or protein production that generate persistent symptoms [11, 28]. Various researchers have reported the reactivation of Epstein-Barr virus (EBV), varicella-zoster virus (VZV), and human herpesviruses 6 and 7, during COVID-19 [29–31]. These viruses can infect new organs or tissues, generate new symptoms, or induce neuroinflammatory processes in the central nervous system [11]. It appears that this reactivation should be better promoted in children with immunodeficiency. However, we observe a more intense immune response to the viral infection among immunocompetent children, which may play a significant role in its interaction with herpesviruses. Further research is needed to clarify this issue.

Our study has some limitations. The biggest one is that the questionnaire used was self-constructed and that it was based on the subjective assessment of long-COVID symptoms. However, no standardized and especially objective tool for the diagnosis of this complication has been created so far. The second limitation is the small size of the study group. Therefore, further studies on a larger group are necessary to reliably determine the prevalence and characteristics of long-COVID among immunocompromised children.

## Conclusions

Immunocompromised children suffer from prolonged COVID-19 symptoms, but the prevalence was significantly lower than in the immunocompetent group of children. Indeed, they often presented with fatigue, chronic cough, and gastrointestinal symptoms, yet most of the symptoms subsided within 3 months and rarely affected the daily functioning of immunocompromised patients. The risk of developing long-COVID in this group increased with age and with the severity of symptoms of SARS-CoV-2 infection.

The potential causes of less frequent and milder long-COVID among immunocompromised children may be the milder course of COVID-19, which does not lead to tissue damage, and the state of reduced immunity protecting against neuroinflammation. Nevertheless, a tendency for the persistence of SARS-CoV-2 reservoirs in this group and reactivation of the latent herpesviruses should promote the development of post-COVID symptoms.

Based on current scientific data, and due to the fact that the pathomechanism of long-COVID is not fully understood, it is impossible to fully explain the lower prevalence and milder course of this complication among immunocompromised children. Therefore, this issue requires further research.

**Authors' contributions** KK conceptualized and designed this study, collected the data, performed the initial analyses, and drafted the initial manuscript. PB and JK conceptualized and designed this study, reviewed and revised the manuscript. All authors had full access to all the data in this study, and they accept responsibility to submit it for publication.

**Availability of data and material** The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

**Code availability** Not applicable.

## Declarations

**Ethics approval** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the institutional Ethics Committee of the Children's Memorial Health Institute in Warsaw, Poland (No. 41/KBE/2021).

**Consent to participate** Informed consent was obtained from the parents of all participants included in the study.

**Consent for publication** Not applicable.

**Competing interests** The authors declare no competing interests.

## References

1. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH (2020) SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc* 119(3):670–673. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009>
2. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P (2020) Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 395(10237):1607–1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
3. NICE 2021 (2021) COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE Guideline 188. NICE. Available at: [www.nice.org.uk/ng188](http://www.nice.org.uk/ng188)
4. Kuczborska K, Książyk J (2021) Prevalence and course of SARS-CoV-2 infection among immunocompromised children hospitalised in the Tertiary Referral Hospital in Poland. *J Clin Med* 10(19):4556. <https://doi.org/10.3390/jcm10194556>
5. Carfi A, Bernabei R, Landi F (2020) Gemelli against COVID-19 post-acute care study group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
6. Ludvigsson JF (2021) Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr* 110(3):914–921. <https://doi.org/10.1111/apa.15673>

7. Ludvigsson JF (2021) Reporting suspicions of long COVID in children is justified during this global emergency. *Acta Paediatr* 110(4):1373. <https://doi.org/10.1111/apa.15762>
8. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, Valentini P (2021) Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr* 110(7):2208–2211. <https://doi.org/10.1111/apa.15870>
9. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N (2021) How common is Long COVID in children and adolescents? *Pediatr Infect Dis J* 40(12):e482–e487. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003328>
10. Molteni E, Sudre CH, Canas LS et al (2021) Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2 [published correction appears in *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 31 August]. *Lancet Child Adolesc Health* 5(10):708–718. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00198-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00198-X)
11. Proal AD, VanElzakker MB (2021) Long COVID or Post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front Microbiol* 12:698169. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.698169>
12. Lledó GM, Sellares J, Brotons C et al (2022) Post-acute COVID-19 syndrome: a new tsunami requiring a universal case definition. *Clin Microbiol Infect* 28(3):315–318. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.015>
13. Townsend L, Dyer AH, Jones K et al (2020) Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One* 15(11):e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
14. Bell ML, Catalfano CJ, Farland LV, Ernst KC, Jacobs ET, Klimentidis YC, Jehn M, Pogreba-Brown K (2021) Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: results from the Arizona CoVHORT. *PLoS ONE* 16(8):e0254347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254347>
15. Rai DK, Sharma P, Kumar R (2021) Post covid 19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? *Indian J Tuberc* 68(3):330–333. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.11.003>
16. Buonsenso D, Di Giuda D, Sigfrid L et al (2021) Evidence of lung perfusion defects and ongoing inflammation in an adolescent with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Lancet Child Adolesc Health* 5(9):677–680. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00196-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00196-6)
17. Zhang L, Zhou L, Bao L et al (2021) SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration. *Signal Transduct Target Ther* 6(1):337. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00719-9>
18. Welcome MO, Mastorakis NE (2021) Neuropathophysiology of coronavirus disease 2019: neuroinflammation and blood brain barrier disruption are critical pathophysiological processes that contribute to the clinical symptoms of SARS-CoV-2 infection. *Inflammopharmacology* 29(4):939–963. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00806-x>
19. Onofrio L, Caraglia M, Facchini G, Margherita V, De Placido S, Buonerba C (2020) Toll-like receptors and COVID-19: a two-faced story with an exciting ending. *Future Sci OA* 6(8):FSO605. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0091>
20. Karnik M, Beeraka NM, Uthaiiah CA, Nataraj SM, Bettadapura ADS, Aliev G, Madhunapantula SV (2021) A review on SARS-CoV-2-induced neuroinflammation, neurodevelopmental complications, and recent updates on the vaccine development. *Mol Neurobiol* 58(9):4535–4563. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02399-6>
21. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B et al (2021) SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol* 19(7):409–424. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>
22. Theoharides TC (2022) Could SARS-CoV-2 spike protein be responsible for long-COVID syndrome?. *Mol Neurobiol* 59(3):1850–1861. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02696-0>
23. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ (2020) COVID-19 hyperinflammation and post-COVID-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 100:327–332. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.016>
24. Sun J, Xiao J, Sun R et al (2020) Prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in body fluids. *Emerg Infect Dis* 26(8):1834–1838. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201097>
25. Vibholm LK, Nielsen SSF, Pahus MH et al (2021) SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine* 64:103230. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103230>
26. Choi B, Choudhary MC, Regan J et al (2020) Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *N Engl J Med* 383(23):2291–2293. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031364>
27. Clark SA, Clark LE, Pan J et al (2021) SARS-CoV-2 evolution in an immunocompromised host reveals shared neutralisation escape mechanisms. *Cell* 184(10):2605–2617. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.027>
28. Acharya D, Liu G, Gack MU (2020) Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 20(7):397–398. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0346-x>
29. Drago F, Ciccarese G, Rebola A, Parodi A (2021) Human herpesvirus-6, -7, and Epstein-Barr virus reactivation in pityriasis rosea during COVID-19. *J Med Virol* 93(4):1850–1851. <https://doi.org/10.1002/jmv.26549>
30. Xu R, Zhou Y, Cai L, Wang L, Han J, Yang X, Chen J, Chen J, Ma C, Shen L (2020) Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *Br J Dermatol* 183(6):1145–1147. <https://doi.org/10.1111/bjd.19484>
31. Chen T, Song J, Liu H, Zheng H, Chen C (2021) Positive Epstein-Barr virus detection in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Sci Rep* 11(1):10902. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90351-y>

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



## Immune Response to SARS-CoV-2 Infections in Children with Secondary Immunodeficiencies

Karolina Kuczborska<sup>1</sup> · Ewelina Krzemińska<sup>1</sup> · Piotr Buda<sup>1</sup> · Edyta Heropolitańska-Pliszka<sup>2</sup> · Barbara Piątośa<sup>3</sup> · Janusz Książczyk<sup>1</sup>

Received: 27 July 2022 / Accepted: 13 September 2022  
© The Author(s) 2022

### Abstract

**Background and Purpose** It is a matter of research, whether children with immunodeficiencies are able to generate an effective immune response to prevent SARS-CoV-2 reinfection. This study aimed to evaluate and compare the seroconversion rates and changes of lymphocyte subsets during COVID-19 in immunocompetent children and those with secondary immunodeficiencies.

**Methods** In 55 children — 28 immunocompromised and 27 immunocompetent — hospitalized with confirmed SARS-CoV-2 infection, the level of IgG antibodies against the Spike protein was determined on two to three occasions. In those children from the study group whose immunosuppressive treatment did not alter during the study ( $n=13$ ) and in selected children from the control group ( $n=11$ ), flow cytometric evaluation of lymphocyte subsets was performed twice — 2 weeks and 3 months post-infection.

**Results** Seroconversion reached 96.3% in both studied groups; however, the immunocompromised cohort achieved lower titers of detectable anti-S antibodies. There was no correlation between seroconversion or titers of antibodies and the total number of lymphocytes or their subsets. In the immunocompetent cohort, we reported a significant decrease in NK cells during the infection. In this group and the entire study population, a positive correlation was noticed between the CD4+/CD8+ T cell ratio and the severity of COVID-19 pneumonia.

**Conclusions** Children with secondary immunodeficiencies seroconvert in equal percentages but with a significantly lower titer of anti-S antibodies compared to their immunocompetent peers. The lower number of NK cells in the immunocompetent cohort may result from their participation in antiviral immunity, whereas reduced CD4+/CD8+ T cell ratios among immunocompromised children may be a protective factor against a severe COVID-19.

**Keywords** SARS-CoV-2 · COVID-19 · Cancer · Kidney transplantation · Immunodeficiency · Children · Serology · Lymphocyte subsets

### Introduction

Since the onset of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), scientists worldwide have been investigating the induction of protective immunity following previous infections and/or successful vaccination as the only way to suppress transmission. Despite two and a half years since the pandemic started, our knowledge in this area remains insufficient, especially in immunocompromised pediatric patients. Despite initial concerns about the course of SARS-CoV-2 infections in this group, we are now aware that they usually exhibit mild or asymptomatic diseases [1, 2].

✉ Karolina Kuczborska  
k.kuczborska@ipczd.pl

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Nutrition and Metabolic Disorders, Children's Memorial Health Institute, Av. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warsaw, Poland

<sup>2</sup> Department of Immunology, Children's Memorial Health Institute, Av. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warsaw, Poland

<sup>3</sup> Histocompatibility Laboratory, Children's Memorial Health Institute, Av. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warsaw, Poland



Nevertheless, despite mild symptoms and rare complications, COVID-19 continues to be a significant clinical problem in this group. It has been proven that SARS-CoV-2 infections frequently cause interruptions in oncological treatment, which may have implications for the success of treatment [3]. Additionally, in kidney transplant children, it may lead to proteinuria and acute kidney injury (AKI), which may affect the long-term survival of the graft [4]. Therefore, it is important to protect immunocompromised children against COVID-19. To achieve this, it is crucial to understand the immunopathogenesis of the infection and the immune response against it. While humoral and to a lesser extent cellular immunity against the virus is well described in immunocompetent convalescent children, it is still a matter of research, whether immunocompromised children are able to generate an effective immune response to reinfection.

In this regard, this study aimed to evaluate and compare seroconversion rates following COVID-19, as well as changes of lymphocyte subsets during SARS-CoV-2 infections between immunocompetent children and those with secondary immunodeficiencies, who were admitted to the COVID-19 subunit of the tertiary referral hospital in Warsaw, Poland.

## Materials and Methods

### Study Group

A group of 55 children (22 girls and 33 boys) hospitalized in the COVID-19 Subunit at the Department of Pediatrics, Nutrition, and Metabolic Disorders, Children's Memorial Health Institute in Warsaw, Poland, between October 1, 2021, and March 15, 2022, participated in this prospective study.

### Inclusion Criteria

1. Age: 3 months to 18 years
2. SARS-CoV-2 infection confirmed by nasopharyngeal swab, followed by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) or rapid antigen test performed before or during hospitalization

### Exclusion Criteria

1. Vaccination against SARS-CoV-2
2. Previous diagnosis of COVID-19

### Division of the Group

Study participants were stratified into two separate cohorts, depending on whether they had secondary

immunodeficiencies. Children with immunodeficiencies ( $n = 28$ ) comprised 50.9% of the study participants, while the control group ( $n = 27$ ) comprised 49.1%. Inclusion in the immunodeficient cohort was dependent on the presence of a tumor undergoing oncological treatment or kidney transplantation.

### SARS-CoV-2 S1 IgG Assay

In all children included in this study, the level of IgG antibodies against the receptor-binding domain (RBD) of the S1 subunit of the spike (S) protein of SARS-CoV-2 was determined on two or three occasions. For this purpose, the AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II assay (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) was used and performed according to the manufacturer's instructions. Results of the AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II assay are reported in arbitrary units (AU)/mL, with the cutoff for seroconversion established at 50.0 AU/mL [5]. The first analysis was performed on samples from all children at an interval of 2 weeks after obtaining a positive RT-PCR or rapid antigen test result. In seronegative children, the analysis was repeated 3 weeks post-infection. In addition, within 3 months post-infection, all study participants had another test to assess the persistence of antibody levels.

### Flow Cytometry

In children from the study group whose immunosuppressive treatment did not alter during the study ( $n = 13$ ) and in selected children from the control group ( $n = 11$ ), flow cytometric evaluation of lymphocyte subsets was performed twice — 2 weeks and 3 months after obtaining a positive RT-PCR or rapid antigen test result. The assessed lymphocyte subset panel included T cells (CD3+/CD45+), cytotoxic T cells (CD3+CD8+/CD45+), helper T cells (CD3+CD4+/CD45+), NK cells (CD16+CD56+CD3-/CD45+), and B cells (CD19+/CD45+). Their distribution and absolute cell counts were determined using the lyse-no-wash approach and Multitest six-color cocktails of antibodies and Trucount tubes (Becton Dickinson, cat. no. 644611). The staining procedure was performed according to the manufacturer's instructions. Initially, 50- $\mu$ L blood samples from patients were incubated with optimally titrated antibodies for 15 min at room temperature. After the incubation period, erythrocyte lysis was performed using 0.45 mL of BD FACSLysing Solution (Becton Dickinson, cat. no. 349202) diluted according to the manufacturer's instructions. Identification of lymphocyte subsets, i.e., T lymphocytes (including CD4 and CD8 cells), B lymphocytes, and NK cells, was performed according to standard procedures [6]. The absolute number of individual subsets was calculated based on the

proportion of the respective cell subpopulation and absolute lymphocyte count.

### COVID-19 Severity — Definitions [7]

- Asymptomatic — children with no symptoms of COVID-19
- Mild — children with various signs and symptoms that generally do not require hospitalization (e.g., moderate fever, cough, sore throat, malaise, headache, muscle pain, nausea, vomiting, diarrhea, and loss of taste and smell), but who do not have shortness of breath, dyspnea, or abnormal chest imaging
- Moderate — children who show evidence of lower respiratory disease during clinical assessment or imaging with an oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>)  $\geq$  94% on room air at sea level
- Severe — children with SpO<sub>2</sub>  $<$  94% on room air at sea level, tachypnea, or lung infiltrates  $>$  50%

### Statistical Analysis

All data were analyzed using Microsoft Excel and Statistica 13 software. Quantitative data was evaluated using the Mann–Whitney *U* test or Spearman's rank correlation coefficient when the distribution was significantly different from a Gaussian distribution. Normality was determined using the Shapiro–Wilk test. Qualitative data was compared using the chi-square test. The probability value of  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant.

### Ethical Considerations

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the institutional Ethics Committee of the Children's Memorial Health Institute in Warsaw, Poland (No. 41/KBE/2021). Parents and children were informed about the aim and methods of the study. Parents and patients over 12 years of age provided their written consent to participate in the study.

## Results

### Characteristics of the Group

Immunocompromised and immunocompetent children did not differ significantly in terms of age and sex. However, they did differ in terms of COVID-19 severity, which was much more often symptomatic and severe in the immunocompetent cohort. Within the immunodeficient cohort, the most common immunosuppressive factor was tumor undergoing oncological treatment and a less numerous group was

composed of kidney transplant recipients. Detailed data on the characteristics of both cohorts are presented in Table 1.

During the observation period, reinfection with another variant of the virus was confirmed in one immunocompetent (3.7%) and two immunocompromised patients (7.1%). All of them had detectable IgG antibodies against the SARS-CoV-2 S protein at the time. The course of reinfection in the immunocompetent boy was mild, as was the first episode of his COVID-19, but between infections, the patient underwent severe multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) complicated by pulmonary embolism. In turn, two oncological girls were reinfected only with low symptoms (1 day of fever), while in the first COVID-19 they developed moderate pneumonia.

### Seroconversion

Seroconversion rates 2 weeks post-infection were lower among immunocompromised children than in immunocompetent children, but the difference did not reach statistical significance ( $p = 0.17$ ; OR = 2.26; 95% CI = 0.69, 7.39). Moreover, these percentages were comparable at 4 weeks and 3 months post-infection. It should be noted that children with immunodeficiency both at initial and post-infection periods produced significantly lower antibody titers (Table 2).

### Lymphocyte Subsets

In the immunocompetent cohort, lymphocyte counts during COVID-19 remained within normal ranges. As for the analyzed subsets, we only noticed a significant decrease in NK cells during the infection. All other differences did not reach statistical significance. Among immunocompromised children, the number of all subpopulations was reduced due to the treatment of the underlying disease; however, we did not notice any significant differences in the number of individual subsets during infection and 3 months after its diagnosis (Table 3).

We also did not observe any significant correlations between individual lymphocyte subsets or the CD4 + / CD8 + ratios and the seroconversion rate or achieved antibody titers — in the whole study group and the subgroups of children with and without immunodeficiency ( $p > 0.05$ ).

### Course of COVID-19 and Immunological Response

In the entire study population and the immunocompetent cohort, we noticed a positive correlation between CD4 + / CD8 + T cell ratios and the severity of SARS-CoV-2 infection — the higher the ratio, the greater the risk of developing and the greater the severity of COVID-19 pneumonia ( $p < 0.01$ ;  $R = 0.73$ ;  $p < 0.01$ ;  $R = 0.77$ ,

**Table 1** Characteristics of the participants

	ID (+) n=28	ID (-) n=27	p
Age, y, median (range)	6 (3.8–10.3)	3 (0.9–11.5)	
< 1 year old	2 (7.1%)	8 (29.6%)	0.20
1–5 years old	11 (39.3%)	9 (33.3%)	
6–10 years old	8 (25.8%)	2 (7.4%)	
> 10 years old	7 (22.6%)	8 (29.6%)	
Sex			
Female	12 (42.9%)	10 (37.0%)	0.66
Male	16 (57.1%)	17 (63.0%)	
Severity of COVID-19			
Asymptomatic	8 (28.6%)	5 (18.5%)	< 0.01
Mild	16 (57.1%)	6 (22.2%)	
Moderate	2 (7.1%)	10 (37.0%)	
Severe	2 (7.1%)	6 (22.2%)	
Pneumonia	4 (14.3%)	16 (59.3%)	< 0.01
Immunodeficiency			
Oncological treatment	23 (82.1%)	N/A	N/A
RTH	6 (26.1%)		
VCR	3 (13.0%)		
MTH	1 (4.3%)		
VCR, CDDP	1 (4.3%)		
VP, DTIC	1 (4.3%)		
VCR, ADM, IF	1 (4.3%)		
VCR, CDDP, CCNU	1 (4.3%)		
VCR, VP, CBP	1 (4.3%)		
VCR, IF, ACT-D	1 (4.3%)		
VCR, ADM, CTX	1 (4.3%)		
VCR, CTX, prednisone	1 (4.3%)		
VP, CDDP, CB, PAL	1 (4.3%)		
VCR, VP, ADM, IF, PC	1 (4.3%)		
VCR, MTX, VP, CTX, CDDP	2 (8.7%)		
VBL, CDDP, CTX, BLM, ADM, VP	1 (4.3%)		
Kidney transplantation	5 (17.9%)		
Prednisone, tacrolimus, mycophenolate mofetil	5 (100%)		

ACT-D, actinomycin D; ADM, doxorubicin; BLM, bleomycin; CB, chlorambucil; CBP, carboplatin; CCNU, lomastine; CDDP, cisplatin; COVID-19, coronavirus disease 2019; CTX, cyclophosphamide; DTIC, dacarbazine; ID (+), children with secondary immunodeficiency; ID (-), children without secondary immunodeficiency; IF, ifosfamide; PAL, palbociclib; PC, paclitaxel; RTH, radiotherapy; VCR, vincristine; VP, etoposide

**Table 2** Seroconversion and anti-S IgG titer in 2 weeks, 3 weeks, and 3 months post-infection in children with and without immunodeficiency. *p* values were calculated using the Mann-Whitney *U* test for quantitative data (anti-S titer), whereas qualitative data (seroconversion) were compared using the chi-square test

		ID (+) n=28	ID (-) n=27	p
2 weeks post-infection	Seroconversion	17 (60.7%)	21 (77.8%)	0.17
	Anti-S IgG titer — median (range) [AU/mL]	171.5 (27.9–874.7)	967.2 (178.0–3168.4)	0.03
3 weeks post-infection	Seroconversion	27 (96.4%)	26 (96.3%)	0.98
3 months post-infection	Seroconversion	26 (92.9%)	26 (96.3%)	0.57
	Anti-S IgG titer — median (range) [AU/mL]	236.6 (140.5–1109.1)	750.1 (384.9–1956.15)	0.04

ID (+), children with secondary immunodeficiency; ID (-), children without secondary immunodeficiency

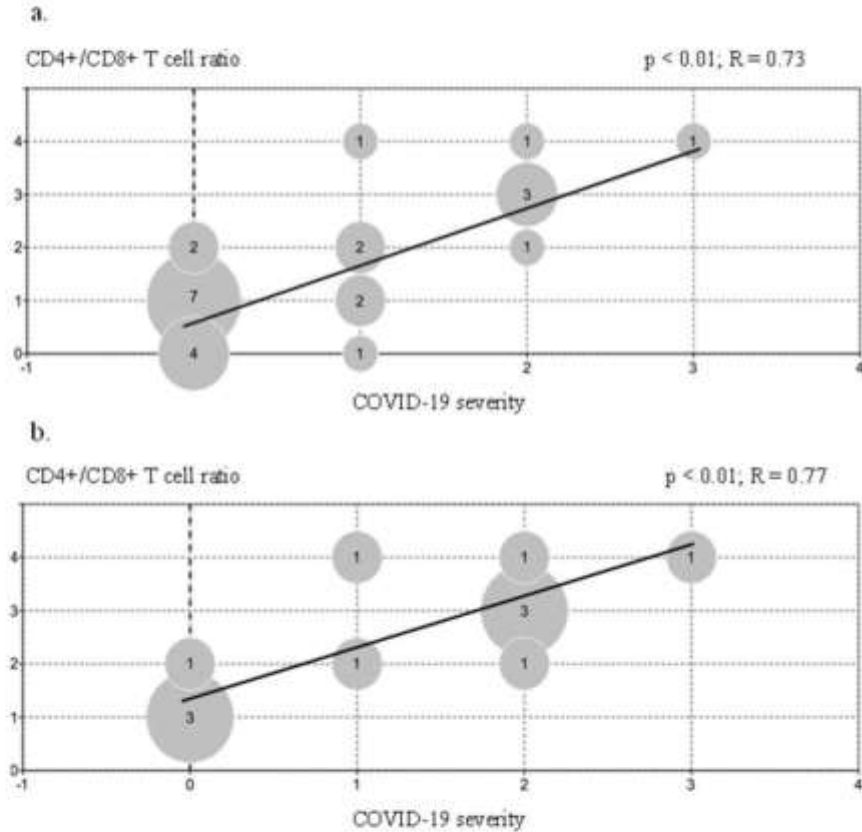
**Table 3** Lymphocyte subsets 2 weeks and 3 months post-infection in children with and without immunodeficiency-absolute values-median (range). *p* values were calculated using the Mann-Whitney *U*

test to compare the number of each lymphocyte subset 2 weeks and 3 months after the confirmation of SARS-CoV-2 infection

Variables	ID (+)		<i>p</i>	ID (-)		<i>p</i>
	2 weeks post-infection	3 months post-infection		2 weeks post-infection	3 months post-infection	
Lymphocytes [n/μL]	833 (338–1580)	590 (422–2076)	0.92	4099 (3110–6042)	3339 (2793–5510)	0.85
T cells [n/μL]	539 (269–1257)	331 (284–1546)	0.70	2749 (1732–4020)	2584 (1940–3582)	0.85
CD4+T cells [n/μL]	265 (94–705)	129 (103–635)	0.08	2416 (1196–3242)	1791 (944–2324)	0.22
CD8+T cells [n/μL]	269 (137–468)	223 (94–532)	0.14	667 (514–1012)	855 (634–1113)	0.48
CD4+/CD8+ ratio	1.2 (0.6–1.4)	0.8 (0.7–1.4)	0.97	3.1 (2.4–3.9)	2.5 (1.4–3.6)	0.35
B cells [n/μL]	35 (25–155)	78 (49–267)	0.37	1192 (1087–1606)	1073 (463–1347)	0.44
NK cells [n/μL]	73 (45–98)	82 (69–235)	0.37	225 (195–276)	360 (294–558)	0.02

ID (+), children with secondary immunodeficiency; ID (-), children without secondary immunodeficiency

**Fig. 1** Spearman's rank correlation between CD4+/CD8+ T cell ratios and COVID-19 severity among **a** the entire study population and **b** the immunocompetent cohort. The numbers in the circles represent the number of patients. The degrees of COVID-19 severity are described in the "Materials and Methods" section, with 0 as an asymptomatic course, 1 — mild, 2 — moderate, and 3 — severe



respectively) (Fig. 1). No other predictors of the severe course of COVID-19 were found in the immunocompetent cohort, and since only mild and asymptomatic courses were observed in this subgroup of immunocompromised

children, these predictors could not be assessed (Table 4). Nevertheless, we did not observe any correlations between the severity of disease and seroconversion rates as well as the titers of produced antibodies ( $p > 0.05$ ).

**Table 4** Lymphocyte subsets 2 weeks post-infection in children with and without immunodeficiency categorized according to the severity of COVID-19-absolute values-median (range). *p* values were calcu-lated using the Mann–Whitney *U* test to compare the number of each lymphocyte subset

Variables	ID (+)		<i>p</i>	ID (-)		<i>p</i>
	Asymptomatic/mild	Moderate/severe		Asymptomatic/mild	Moderate/severe	
Lymphocytes [n/μL]	833 (338–1580)	N/A	N/A	4373 (3130–6493)	4683 (3198–6610)	1.0
T cells [n/μL]	539 (269–1257)			2990 (1988–4488)	3006 (1988–4245)	0.93
CD4+T cells [n/μL]	265 (94–705)			1965 (1217–2939)	2416 (1435–3242)	0.35
CD8+T cells [n/μL]	269 (137–468)			973 (691–1489)	582 (423–960)	0.32
CD4+/CD8+ratio	1.2 (0.6–1.4)			1.9 (1.7–2.1)	3.5 (3.1–4.1)	<0.01
B cells [n/μL]	35 (25–155)			1166 (818–1582)	1200 (1169–1805)	0.79
NK cells [n/μL]	73 (45–98)			254 (200–529)	218 (202–323)	0.79

ID (+), children with secondary immunodeficiency; ID (-), children without secondary immunodeficiency

## Discussion

Although the presence of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 proteins does not fully protect against infection, it significantly reduces its risk. Letizia et al. proved that seropositive convalescent young adults had as much as five times lower risk of reinfection compared to a seronegative comparison group [8]. Hence, although seroconversion is not a guarantee of effective neutralization activity, it does indicate the acquisition of at least partial immunity [9]. Moreover, the early adaptive humoral immune response involving seroconversion has a proven effect on slowing down the replication of the virus during infections and its faster elimination [10]. In addition, slow elimination and persistence of the virus can lead to complications such as mutations in viral proteins and long-COVID symptoms [11]. Immunocompromised children still have low vaccination rates. Additionally, they are exposed to significant clinical implications of SARS-CoV-2 infections, such as delay and modification in the treatment of their underlying disease [3], deterioration of graft function [4], and a tendency for virus persistence predisposing to the development of long-COVID symptoms, as well as reactivation of latent herpesviruses [11]. Therefore, the question of whether this group can develop an effective immune response to reinfections and how long it may persist is incredibly important.

In research studies regarding the presence of antibodies against SARS-CoV-2 among immunocompromised children, the authors have focused on the seroprevalence in specific populations rather than on the seroconversion of children with confirmed SARS-CoV-2 infections. Therefore, we aimed to explore the latter issue. Mayanskiy et al. revealed a seroconversion of 92% in 18 pediatric oncology patients by 3 weeks post-infection and in 100% by 6 weeks post-infection, which is similar to our results. By 18 weeks after the onset of COVID-19, this seropositivity rate declined to 54%. However, the authors did not compare the level of

antibodies with an immunocompetent control group [12]. On the other hand, researchers from Hungary assessed the level of antibodies in 10 children with cancer at an interval of 1 to 4.5 months after the onset of COVID-19. They detected a seroconversion level of only 60% [13].

As for pediatric solid organ transplant (SOT) recipients, Talgam-Horshi et al. revealed a 96% seroconversion rate among 25 patients. However, they did not present the antibody levels or compare them with a control group [14]. Meanwhile, researchers from Saudi Arabia observed eight pediatric kidney transplant (PKT) recipients and showed their ability to maintain detectable levels of antibodies at a median follow-up time of 75 days [15]. We, in turn, observed these patients to have a detectable antibody titer for at least 90 days. None of the above-mentioned authors reported the number of patients reinfected with SARS-CoV-2 during their observation, despite having detectable titers of antibodies against the S protein. In our study, the reinfection rate was 5.5% ( $n=3$ ; one immunocompetent and two immunocompromised patients).

Various researchers have also assessed lymphocyte subsets in immunocompetent children with COVID-19. They proved that children, unlike adults, rarely have lymphopenia in the course of SARS-CoV-2 infections, and if present, its degree correlates with the severity of the disease and usually affects all lymphocyte subsets [16]. Our study did not reveal a tendency for lymphopenia in children, regardless of the severity of COVID-19. However, as for the values of individual lymphocyte subsets, the scientific data is not unequivocal. According to Mahmoudi et al., children with SARS-CoV-2-induced pneumonia have higher CD8+T cell counts and lower CD4+/CD8+T cell ratios [15]. On the one hand, CD8+T cells are responsible for destroying virus-infected cells and thus limiting their replication and spread [17]. On the other hand, they can cause damage to lung tissue if they are not sufficiently regulated [18]. However, researchers from China present differing results,

according to which the more severe the course of COVID-19 and greater lung involvement, the higher the CD4+/CD8+ T cell ratio [19]. This is in line with our results and could at least partially explain the milder course of SARS-CoV-2 infections, usually asymptomatic or mild without lung involvement, in immunocompromised children with significantly lower CD4+/CD8+ ratios. It should be noted, however, that our study population differed from the groups mentioned above, which may substantially impact the differences in obtained results.

One of the most important features we observed in the lymphocyte subsets of immunocompetent children was the reduction of NK cells during COVID-19, which may be due to their participation in the defense against SARS-CoV-2. None of the above-mentioned studies in children has addressed this issue. However, it has been studied in more detail among adults. NK cells are part of innate immunity and play a key role in tackling viral infections. They eliminate virus-infected cells either directly through the degranulation of cytotoxic granules or through the secretion of cytokines and chemokines that modulate the activity of other immune cells [20]. Many researchers have demonstrated a reduced number of NK cells in patients with COVID-19 [21–23]. Krämer et al. proved that the activity of NK cells producing IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  in response to SARS-CoV-2 infection leads to a reduction of viral proteins [21]. Unfortunately, these cells have also been shown to be dysfunctional in severe COVID-19, which reduces their participation in antiviral immunity [21, 24]. To the best of our knowledge, this phenomenon has not been analyzed in children, who are often characterized by different immune mechanisms. Thus, we are the first to report a reduced number of NK cells in the immunocompetent pediatric group during COVID-19, but unfortunately, we did not examine the activity of these cells. Therefore, this issue requires further research.

Our study has some limitations. The first one is a small size of the study group, especially the subgroup in which lymphocyte subsets were assessed. The second one is the disparity between the course of SARS-CoV-2 infection in immunocompetent and immunocompromised children, which can make it difficult to deduct conclusions on the protective effect of a lower CD4/CD8 ratio. However, due to the generally milder course of COVID-19 in the immunocompromised group of children, this limitation is difficult to omit. Another limitation is the lack of evaluation of a specific T-cell response to the infection in both groups of children, which would significantly complement the information about the humoral response. Although the specific T-cell response is the most important element of antiviral immunity, yet impossible to perform in our Institute at the beginning of our study, we decided to base on information about the humoral response, especially since antibody titers have been proven to correlate with the number of specific

T-lymphocytes [25, 26]. However, further studies on a larger group with a similar course of COVID-19, including not only humoral, but also a cellular response to the infection, are necessary to reliably determine the immune response to SARS-CoV-2 infection in children with secondary immunodeficiencies.

## Conclusions

After contracting COVID-19, children with secondary immunodeficiencies seroconvert with the production of anti-S antibodies in an equal percentage to their immunocompetent peers. However, this seroconversion tends to occur later and leads to the production of significantly lower titers of detectable antibodies compared to the control group. Nevertheless, both seroconversion and titers of these antibodies do not depend on the number of total lymphocytes or their subsets.

In the immunocompetent cohort, the number of NK cells decreased during SARS-CoV-2 infections, which can be explained by their recruitment into affected tissues and participation in antiviral immunity. However, no significant differences in lymphocyte subsets during COVID-19 were observed in children with secondary immunodeficiencies.

Based on our study group, there seems to be a correlation between the CD4+/CD8+ T cell ratio and the severity of SARS-CoV-2 infections — the higher the ratio, the greater the risk of developing and severity of COVID-19 pneumonia. Hence, a reduced ratio in immunocompromised children may be a protective factor against a severe course of COVID-19. However, due to the disparate severity of the disease course in both groups, this hypothesis requires confirmation in larger studies.

**Author Contribution** KK conceptualized and designed this study, collected the data, performed the initial analyses, and drafted the initial manuscript. EK collected the data and performed the initial analyses. PB and JK conceptualized this study and reviewed and revised the manuscript. EHP and BP designed this study and reviewed and revised the manuscript. All authors had full access to all the data in this study, and they accept responsibility to submit it for publication.

**Code Availability** Not applicable.

**Data Availability** The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Declarations

**Ethics Approval** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the institutional Ethics Committee of the Children's Memorial Health Institute in Warsaw, Poland (No. 41/KBE/2021).

**Consent to Participate** Informed consent was obtained from the parents of all participants included in the study.

**Consent for Publication** Not applicable.

**Competing Interests** The authors declare no competing interests.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Marlais M, Wlodkowski T, Vivarelli M, et al. The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020;4(7):17–8.
- Hrusak O, Kalina T, Wolf J, et al. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *Eur J Cancer*. 2020;132:11–6.
- Węclawek-Tompol J, Zakrzewska Z, Gryniowicz-Kwiatkowska O, et al. COVID-19 in pediatric cancer patients is associated with treatment interruptions but not with short-term mortality: a Polish national study. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):163.
- Canpolat N, Yildirim ZY, Yildiz N, et al. COVID-19 in pediatric patients undergoing chronic dialysis and kidney transplantation. *Eur J Pediatr*. 2022;181(1):117–23.
- Abbott Laboratories. AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II – Architect – instructions for use. 2021. Available online: <https://www.fda.gov/media/146371/download>. Accessed on 6<sup>th</sup> of July 2022).
- Piatosa B, Wolska-Kuśmiercz B, Siewiera K, Grzduk H, Gałkowska E, Bernatowska E. Distribution of leukocyte and lymphocyte subsets in peripheral blood. Age related normal values for preliminary evaluation of the immune status in Polish children. *Centr Eur J Immunol*. 2010;35:168–75.
- National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines; Updated the 19<sup>th</sup> of October 2021. 2021. Available online: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>. Accessed on 30th of June 2022.
- Letizia AG, Ge Y, Vangeti S, et al. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):712–20.
- Galipeau Y, Greig M, Liu G, Driedger M, Langlois MA. Humoral responses and serological assays in SARS-CoV-2 infections. *Front Immunol*. 2020;11: 610688. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.610688>.
- Chvatal-Medina M, Mendez-Cortina Y, Patiño PJ, Velilla PA, Rugeles MT. Antibody responses in COVID-19: a review. *Front Immunol*. 2021;12: 633184. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.633184>.
- Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front Microbiol*. 2021;12: 698169.
- Mayanskiy N, Luchkina P, Fedorova N, Lebedin Y, Ponomareva N. Seroconversion and dynamics of the anti-SARS-CoV-2 antibody response related to a hospital COVID-19 outbreak among pediatric oncology patients. *Leukemia*. 2021;35(6):1820–2.
- Müller J, Szűcs-Farkas D, Szegedi I, et al. Clinical course of COVID-19 disease in children treated with neoplastic diseases in Hungary. *Pathol Oncol Res*. 2022;28:1610261. <https://doi.org/10.3389/pore.2022.1610261>.
- Talgam-Horshi E, Mozer-Glassberg Y, Waisbourd-Zinman O, et al. Clinical outcomes and antibody response in COVID-19-positive pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(12):514–6.
- Alshami A, Al Attas R, Azzam A, Mohammed A, Al-Quhaidan N. Detection of SARS-CoV-2 antibodies in pediatric kidney transplant patients. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):123.
- Mahmoudi S, Yaghmaei B, Sharifzadeh Ekbatani M, et al. Effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on peripheral blood lymphocytes and their subsets in children: imbalanced CD4+/CD8+ T cell ratio and disease severity. *Front Pediatr*. 2021;9: 643299. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.643299>.
- Rogers MC, Williams JV. Quis Custodiet Ipsos Custodes? Regulation of cell-mediated immune responses following viral lung infections. *Annu Rev Virol*. 2018;5(1):363–83.
- Li H, Chen K, Liu M, Xu H, Xu Q. The profile of peripheral blood lymphocyte subsets and serum cytokines in children with 2019 novel coronavirus pneumonia. *J Infect*. 2020;81(1):115–20.
- Lu W, Yang L, Li X, et al. Early immune responses and prognostic factors in children with COVID-19: a single-center retrospective analysis. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):181.
- Waggoner SN, Reighard SD, Gyurova IE, et al. Roles of natural killer cells in antiviral immunity. *Curr Opin Virol*. 2016;16:15–23.
- Krämer B, Knoll R, Bonaguro L, et al. Early IFN- $\alpha$  signatures and persistent dysfunction are distinguishing features of NK cells in severe COVID-19. *Immunity*. 2021;54(11):2650–69.
- Jiang Y, Wei X, Guan J, et al. COVID-19 pneumonia: CD8+ T and NK cells are decreased in number but compensatory increased in cytotoxic potential. *Clin Immunol*. 2020;218: 108516. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108516>.
- Maucourant C, Filipovic I, Ponzetta A, et al. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. *Sci Immunol*. 2020;5(50):eabd6832. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd6832>.
- Witkowski M, Tizian C, Ferreira-Gomes M, et al. Untimely TGF $\beta$  responses in COVID-19 limit antiviral functions of NK cells. *Nature*. 2021;600(7888):295–301.
- Ni L, Ye F, Cheng ML, et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*. 2020;52(6):971–7.
- Pan Y, Jiang X, Yang L, et al. SARS-CoV-2-specific immune response in COVID-19 convalescent individuals. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):256.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



## PIMS-TS u dzieci z niedoborami odporności – aktualny stan wiedzy

PIMS-TS in children with immunodeficiency – current state of knowledge

Karolina Kuczborska<sup>1</sup>, Piotr Buda<sup>1</sup>, Beata Wolska-Kuśniercz<sup>2</sup>, Janusz Książyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

<sup>2</sup> Klinika Immunologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

### STRESZCZENIE

Dziecięcy wieloukładowy zespół zapalny powiązany z zakażeniem SARS-CoV-2 (ang. *pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2*, PIMS-TS) jest rzadkim powikłaniem przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) u dzieci i młodzieży. Z powodu sugerowanego podobnego przebiegu zakażenia – bez- lub skąpoobjawowego – u dzieci z niedoborami odporności i bez tych niedoborów, nasuwają się pytania, czy rozpowszechnienie i manifestacja PIMS-TS są również podobne w obu grupach i czy zależą od rodzaju defektu. Dotychczas opisano tylko kilka przypadków PIMS-TS u dzieci z niedoborami odporności, zarówno wtórnymi, jak i wrodzonymi, sugerując jego rzadsze rozpowszechnienie niż w populacji ogólnej. Pokazują one, że powikłanie może mieć przebieg 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. W patogenie bierze udział nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna na zakażenie, zarówno komórkowa, jak i humoralna. Dlatego stosowane leczenie immunosupresyjne może łagodzić przebieg PIMS-TS u dzieci z wtórnymi zaburzeniami odporności. Z kolei wpływ zaburzeń wrodzonych zależy od jego rodzaju. Dotychczas wykazano, że defekty ścieżki interferonowej są czynnikiem ryzyka rozwinięcia PIMS-TS.

*Standardy Medyczne/Pediatría* ■ 2022 ■ T. 19 ■ 253-259

**SŁOWA KLUCZOWE:** ■ PIMS-TS ■ NIEDOBORY ODPORNOŚCI ■ SARS-CoV-2

### ABSTRACT

Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) is a rare complication of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. Due to the suggested similar course of infection – asymptomatic or oligosymptomatic – in children with and without immunodeficiency, questions arise whether the prevalence and manifestation of PIMS-TS are also similar in both groups. So far, only a few cases of PIMS-TS have been reported in children with immunodeficiency, both secondary and primary, suggesting that it is less common than in the general population. They show that PIMS-TS can occur both in the Kawasaki disease phenotype and without it, but a wide, non-specific range of symptoms, often imitating an exacerbation of the underlying disease or drug-related complications, may make diagnosis difficult. An abnormal immune response to the infection is involved in the pathogenesis. Therefore, the immunosuppressive therapy may alleviate the course of PIMS-TS in children with secondary immunodeficiency. The impact of primary disorders depends on its type – defects in the interferon pathway are a risk factor for PIMS-TS.

*Standardy Medyczne/Pediatría* ■ 2022 ■ T. 19 ■ 253-259

**KEY WORDS:** ■ PIMS-TS ■ IMMUNODEFICIENCY ■ SARS-CoV-2

### Wstęp

Od 2 lat zakażenie SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) stanowi jeden z najważniejszych problemów medycznych, także w pediatrii. Po zaobserwowaniu stosunkowo łagodnego przebiegu infekcji u dzieci zaczęły się nasuwać pytania, czy stan obniżonej odporności nie będzie prowadzić do cięższego przebiegu choroby. Aktualne doniesienia sugerują jednak, że przebieg zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci z wtórnymi zaburzeniami odporności jest podobny – bez- lub skąpoobjawowy – jak u dzieci z prawidłowym układem im-



### GŁÓWNE TEZY

- Dziecięcy wieloukładowy zespół zapalny powiązany z zakażeniem SARS-CoV-2 (PIMS-TS) jest rzadkim, ale potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem przebiegu COVID-19 u dzieci i młodych dorosłych.
- PIMS-TS może występować także u dzieci z niedoborami odporności, jednak jego rozpowszechnienie w tej grupie jest rzadsze, a rozpoznanie – trudniejsze.
- Stan obniżonej odporności może stanowić czynnik ochronny przed rozwinięciem oraz ciężkim przebiegiem PIMS-TS, jednak związek ten nie został w pełni poznany.





munologicznym. Ponadto w trakcie zakażenia mogą one kontynuować leczenie choroby podstawowej poprzez zastosowanie leków immunosupresyjnych, chemio- czy radioterapii, bez istotnie częstszych powikłań<sup>1-3</sup>.

Z kolei w ciągu ostatniego roku opublikowano pierwsze i dotychczas nieliczne prace dotyczące przebiegu zakażenia u pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami odporności (WZO) oraz pierwsze porównania częstości ciężkich przebiegów i powikłań COVID-19 (ang. *coronavirus disease 2019*). Dotychczas zaobserwowano, że u większości pacjentów z WZO COVID-19 przebiega łagodnie. Niemniej mimo że czynniki ryzyka predysponujące do ciężkiego przebiegu były porównywalne do tych, które występują w populacji ogólnej (wiek oraz choroby współistniejącej<sup>4</sup>, wskaźnik śmiertelności był wyższy w grupie chorych z WZO, co sugeruje, że same WZO zwiększają śmiertelność w COVID-19<sup>5</sup>. Autorzy podkreślają jednak, że potrzebne są dalsze badania mające na celu poznanie immunopatomechanizmów weryfikujących powyższe obserwacje kliniczne.

Rzadkim powikłaniem zakażenia SARS-CoV-2 jest dziecięcy wieloukładowy zespół zapalny powiązany z zakażeniem SARS-CoV-2 (ang. *pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2*, PIMS-TS, PIMS). Jest on wynikiem dysregulacji immunologicznej, występującej u dzieci i młodych dorosłych po ok. 2-6 tygodniach od zakażenia, zwykle bez- lub skąpoobjawowego. Pierwsze przypadki tego ostrego, potencjalnie zagrażającego życiu zespołu zostały opisane przez brytyjskich lekarzy w kwietniu 2020 r.<sup>6</sup>. Od tamtej pory odnotowano liczne przypadki PIMS-TS na całym świecie, szacując, że rozwija się on u 0,1% dzieci zakażonych SARS-CoV-2<sup>7</sup>. Przebieg choroby może być burzliwy, niekiedy wymagający leczenia w oddziale intensywnej terapii. Niemniej szybko ustalone rozpoznanie oraz w porę podjęte skuteczne leczenie dają szansę na pełny powrót do zdrowia i zdecydowanej większości pacjentów.

W świetle powyższych informacji nasuwają się pytania: Czy rozpowszechnienie i manifestacja PIMS-TS są również podobne u pacjentów z niedoborami odporności w porównaniu z populacją ogólną? Czy zależy to od rodzaju defektu (wrodzony vs wtórny niedobór odporności)? A może sam PIMS-TS należy traktować jako niedobór odporności?

### Definicja i kryteria rozpoznania

Dotychczas brak jest ujednoliconych kryteriów rozpoznania PIMS-TS. Różnią się one zależnie od kraju i grupy wydających je ekspertów. Według tej przy Polskim Towarzystwie Pediatrycznym (PTP), do rozpoznania PIMS-TS wymagane są<sup>8</sup>:

- wiek do 18. roku życia;
- gorączka (bez zdefiniowanego czasu trwania);

- podwyższone wykładniki stanu zapalnego (białko C-reaktywne, prokalcytonina, OB, fibrynogen, dehydrogenaza mleczanowa, D-dimery, ferrytyna);
- objawy uszkodzenia co najmniej 2 narządów i układów (spośród układów: pokarmowego, sercowo-naczyniowego, nerwowego, oddechowego; nerek, objawy skórno-śluzówkowe);
- wykluczenie innych możliwych przyczyn;
- powiązanie z COVID-19 (zakażenie przebyte lub aktualne).

W badaniach laboratoryjnych, oprócz znacznie wysokich wykładników ostrej fazy, charakterystyczne są: limfopenia, niedokrwistość, hipalbuminemia, hiponatremia oraz podwyższone wartości wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego: peptydu natriuretycznego typu B (ang. *brain natriuretic peptide*, BNP), N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) oraz troponiny<sup>8,9</sup>.

PIMS-TS charakteryzuje różnorodność objawów klinicznych, możliwość nakładania się fenotypów klinicznych choroby Kawasaki (postać klasyczna, atypowa, zespół wstrząsu związanego z chorobą Kawasaki) oraz innych jednostek chorobowych (układowa postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów), co nasuwa hipotezę, czy nie są to różne fenotypy uogólnionego zespołu reakcji zapalnej (PIMS/SIRS)<sup>10</sup>.

Według metaanalizy dokonanej w odniesieniu do 917 chorych w średnim wieku 9,3 lat<sup>11</sup>, najczęstszym objawem PIMS-TS była gorączka (99,3%), a następnie:

- objawy żołądkowo-jelitowe (87,3%);
- bóle brzucha (70,1%);
- zajęcie układu sercowo-naczyniowego, takie jak:
  - dysfunkcja mięśnia sercowego (55,3%),
  - tętniaki tętnic wieńcowych (21,7%),
  - wstrząs (65,8%);
- łączna częstość występowania objawów ze strony układu oddechowego wyniosła 40,7%;
- łączna częstość występowania objawów neurologicznych wyniosła 36,0%;
- najczęściej zgłaszanymi objawami podobnymi do choroby Kawasaki były:
  - zapalenie spojówek (57,0%),
  - wysypka (59,0%),
  - zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej (42,3%).

Przebieg PIMS-TS bez fenotypu choroby Kawasaki sprawia większe trudności w ustaleniu rozpoznania, dlatego każda obecność gorączki ze znacznie podwyższonymi wykładnikami stanu zapalnego, bez uchwytnej przyczyny i przy nietypowym obrazie klinicznym, powinna wzbudzać dużą czujność diagnostyczną w kierunku PIMS-TS.



### PIMS-TS u dzieci z niedoborami odporności – dotychczasowe doniesienia

W lutym 2021 r. ukazał się pierwszy opis przypadku PIMS-TS u 5-letniego dziecka z ostrą białaczką mielomonocytową, oporną na zastosowane leczenie (3 różne cykle chemioterapii). Dziewczynka w trakcie hospitalizacji w Bombaju (Indie) podczas kolejnego cyklu leczenia zagorączkowała bez uchwytnej przyczyny. W kolejnych dniach dołączyły objawy kliniczne (tachykardia, biegunka, spadki saturacji) oraz laboratoryjne (znacznie podwyższone stężenia prokalcytoniny, białka C-reaktywnego, kinazy kreatynowej, ferrytyny, IL-6 i D-dimerów), które w połączeniu z obecnością przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 umożliwiły rozpoznanie PIMS-TS. Do leczenia włączono pulsę z metyloprednizolonu, uzyskując poprawę stanu klinicznego i obniżenie wykładników stanu zapalnego. Stan ogólny dziecka pozostawał dobry, a przez cały okres choroby w badaniu echokardiograficznym (ECHO) serca nie opisano zmian w obrębie tętnic wieńcowych. Niestety, białaczka okazała się oporna na kolejny schemat chemioterapii, przez co dziewczynka została wypisana do domu z zaleceniami leczenia paliatywnego<sup>12</sup>.

Drugi przypadek, dotyczący 2,5-letniego chłopca z ostrą białaczką szpikową, został opublikowany w grudniu 2021 r. Ósmego dnia chemioterapii indukcyjnej pacjent zagorączkował i zaczął oddawać luźne stolce. Do leczenia włączono szerokospektralną antybiotykoterapię, a z uwagi na pancytopenię we krwi obwodowej przetoczono koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) i płytkowych (KKP). Mimo stosowanego leczenia, eskalacji antybiotykoterapii oraz jałowych posiewów krwi pacjent nieustannie gorączkował, a jego stan ogólny pogarszał się. Na tym etapie zaczęto podejrzewać niezakaźne przyczyny gorączki, szczególnie PIMS-TS. W wykonanych wówczas badaniach laboratoryjnych zaobserwowano znacznie podwyższone wykładniki stanu zapalnego, hypoalbuminemię oraz obecność przeciwciał w klasie IgG przeciwko SARS-CoV-2. Do leczenia włączono dożylnie preparaty immunoglobulin (IVIG) oraz deksametazon, co skutkowało ustąpieniem gorączki. ECHO nie wykazało poszerzenia tętnic wieńcowych, a jedynie niewielką ilość płynu w osierdziu. Pacjent z powodzeniem ukończył 2 cykle chemioterapii indukcyjnej<sup>13</sup>.

Trzeci przypadek, opublikowany w marcu 2021 r. przez badaczy amerykańskich, dotyczył 3-letniej dziewczynki po przeszczepieniu wątroby z powodu marskości narządu na podłożu choroby Carolego, pozostającej na przewlekłym leczeniu immunosupresyjnym. Dziecko zostało przyjęte do szpitala z powodu ostrej niewydolności nerek z hiponatremią. W ciągu kilku godzin do objawów do-

łączyła gorączka, a w 2. dobie – rumieniowa wysypka na tułowiu z łuszczeniem w okolicy kroczka, „truskawkowy język”, obrzęki powiek bez zapalenia spojówek oraz biegunka. Badania laboratoryjne wykazały podwyższone wykładniki stanu zapalnego, leukopenię, trombocytopenię, podwyższony NT-proBNP oraz obecność przeciwciał w klasie IgG przeciwko SARS-CoV-2, jak również dodatni wynik badania metodą RT-PCR. Początkowo obraz tętnic wieńcowych w ECHO serca był prawidłowy, natomiast w 7. dobie wykryto łagodne poszerzenie lewej głównej tętnicy wieńcowej. Do leczenia włączono IVIG, kwas acetylosalicylowy oraz enoksaparynę, osiągając poprawę stanu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych. Przebieg choroby był powikłany przejściowym pogorszeniem czynności graftu oraz pozawątrobową niedrożnością żyły wrotnej, wymagającej rekanalizacji. Po prawie miesiącu hospitalizacji wyniki wszystkich badań laboratoryjnych i obrazowych wróciły do normy<sup>14</sup>.

Meredith i wsp. oraz Dolinger i wsp. opublikowali pierwsze opisy przypadków dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit, pozostającymi na przewlekłej terapii infliksymabem, które również rozwinęły objawy PIMS-TS. Zarówno dziewczynka z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, jak i chłopiec z chorobą Crohna spełnili kryteria rozpoznania PIMS-TS w trakcie przewlekłego podawania przeciwciała monoklonalnego anti-TNF $\alpha$  oraz przy stabilnym obrazie choroby podstawowej. Przebieg PIMS-TS był u nich stosunkowo łagodny, leczeni byli wlewaniami IVIG oraz glikokortykosteroidami systemowymi – z poprawą. Nie przerywano terapii infliksymabem. Z uwagi na fakt, iż podwyższone wartości TNF $\alpha$  obserwowane są zarówno w nieswoistych zapaleniach jelit, jak i w „burzy cytokinowej” wywołanej przez zakażenie SARS-CoV-2, badacze postulują, że utrzymanie przez nich terapia anti-TNF była skuteczna nie tylko w leczeniu choroby podstawowej, lecz także w zatrzymaniu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej związanej z COVID-19. Zdaniem autorów terapia infliksymabem może być przyczyną stosunkowo łagodnego przebiegu PIMS-TS<sup>15,16</sup>.

Mniej optymistyczne dane dotyczące przebiegu PIMS-TS u dzieci z WZO prezentują badacze z Meksyku. Spośród 16 pacjentów pediatrycznych ujętych w badaniu u 7 rozpoznano PIMS-TS (44%), z czego 2 zmarło. Jeden pacjent, 16-letni, chorował na przewlekłą chorobę ziarniniakową, a drugi, 12-letni, na bliżej nieokreśloną chorobę autozapalną<sup>17</sup>. Z kolei Lee i wsp., donosząc o przebiegu PIMS-TS u 2 pacjentów z heterozygotycznymi mutacjami *SOC31* powodującymi utratę funkcji tego genu, wskazują, że są oni bardziej predysponowani do zachorowania na PIMS-TS. Nie wydają się mieć jednak zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby<sup>18</sup>. Również



Goudouris i wsp. opisali przypadek pacjenta z zaburzeniami ścieżki interferonowej, który jako jedyny rozwinął PIMS-TS spośród 121 pacjentów z WZO, co wydaje się potwierdzać predyspozycję w tej grupie<sup>6</sup>. Najnowsze doniesienie z Iranu, dotyczące przebiegu PIMS-TS u 3-letniego dziecka z dziedzicznym autosomalnie recesywnie niedoborem podjednostki receptora interferonu alfa/beta (IFNAR1), sugeruje dodatkowo, że zaburzenia ścieżki interferonowej typu 1 sprzyjają nie tylko rozwojowi, lecz także ciężkiemu przebiegowi PIMS-TS. Opisany przez autorów pacjent, mimo specjalistycznego leczenia na oddziale intensywnej terapii, zmarł z powodu niewydolności serca i niewydolności oddechowej w przebiegu powikłania COVID-19<sup>39</sup>.

### Rozpowszechnienie

Pomimo publikowania coraz nowszych doniesień dotyczących COVID-19 wciąż liczba publikacji poruszających temat PIMS-TS w grupie dzieci z niedoborami odporności jest niewielka. Może to z jednej strony sugerować rzadkie występowanie powikłania w tej grupie, z drugiej zaś – znaczne trudności diagnostyczne, poruszone w dalszej części artykułu.

W publikacji opisującej przebieg zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci we Włoszech 1 pacjent spośród 30 (3,3%) z rozpoznaniem PIMS-TS miał niedobór odporności (zespół Wiskotta i Aldricha)<sup>20</sup>. Z kolei w pracy polskich autorów tylko 1 dziecko spośród 171 (0,58%) było leczone immunosupresyjnie<sup>21</sup>. Niemniej większość prac obserwacyjnych dotyczących przebiegu PIMS-TS nie wspomina o pacjentach z niedoborami odporności, co uniemożliwia ocenę rozpowszechnienia powikłania w tej grupie. Zgodnie z naszą aktualną wiedzą, nie powstała dotychczas także żadna metaanaliza ani praca poglądowa poruszająca ten temat.

### Trudności diagnostyczne

Wszyscy autorzy opisujący przypadki PIMS-TS u dzieci z zaburzeniami odporności podkreślają trudności diagnostyczne choroby w tej populacji. Zakres objawów zespołu jest szeroki i niespecyficzny. Ponadto stan pacjenta i jego dolegliwości zdecydowanie częściej nasuwają podejrzenie innych, częstszych przyczyn. Obecność gorączki z wysokimi parametrami stanu zapalnego, niedokrwistością i limfopenią w pierwszej kolejności sugeruje ciężkie infekcje, na które dzieci z niedoborami immunologicznymi są szczególnie narażone.

Spotykane w PIMS-TS objawy żołądkowo-jelitowe mogą imitować powikłania po chemioterapii w czasie gorączki neutropenicznej. Z kolei podwyższone markery uszkodzenia mięśnia sercowego w przebiegu PIMS-TS, wynikającego z jego dysfunkcji, mogą zostać błędnie uznane za powikłanie po zastosowa-

niu leków kardiotoksycznych w trakcie chemioterapii, co dodatkowo utrudnia rozpoznanie.

Ponadto udowodniono, że w trakcie COVID-19 oraz PIMS-TS obserwowane są podwyższone wartości kalprotektyny w kale i że stanowi ona biomarker zapalenia przewodu pokarmowego w przebiegu ww. chorób<sup>22</sup>. W połączeniu z obecnymi dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego u dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit podwyższone stężenie kalprotektyny sugeruje przede wszystkim zaostrenie choroby podstawowej, a nie PIMS-TS.

Z kolei u dzieci po przeszczepieniach narządów postuluje się ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych graftu w przebiegu PIMS-TS, co skutkuje pogorszeniem czynności przeszczepionego narządu<sup>14</sup>. Takie zjawisko może mieć różne przyczyny, znacznie częstsze niż PIMS-TS, a będzie szczególnie rzadko podejrzewane u dzieci bez dodatniego wywiadu w kierunku COVID-19, choroby bardzo często bezobjawowej i z tego powodu niediagnozowanej w tej grupie pacjentów<sup>1</sup>.

### Obraz kliniczny

Wyżej opisane przypadki pokazują, że u dzieci z niedoborami odporności PIMS-TS może mieć przebieg zarówno o fenotypie choroby Kawasaki, jak i bez niego. Dotychczasowe doniesienia sugerują jednak, że przebieg PIMS-TS w grupie dzieci z wtórnymi zaburzeniami odporności jest łagodniejszy, stwarza mniejsze ryzyko hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, a dzięki temu może nieść mniejsze ryzyko zgonu. Jeśli zaś chodzi o WZO, to opublikowane dane sugerują większą predyspozycję do rozwinięcia PIMS-TS oraz jego cięższego przebiegu w konkretnych deficytach immunologicznych, szczególnie w zaburzeniach ścieżki interferonowej. Dostępnych jest jednak zbyt mało danych, aby móc wnioskować o jego przebiegu w tej grupie.

### Podłoże immunologiczne

Jak wytłumaczyć rzadkie występowanie oraz sugerowany łagodny przebieg PIMS-TS u dzieci z zaburzeniami odporności? Zgodnie z aktualnymi doniesieniami, objawy tej choroby wynikają z nieprawidłowej odpowiedzi układu odpornościowego na zakażenie SARS-CoV-2, obejmującej zarówno komórkową, jak i humoralną odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciwko własnym antygenom.

### Cytokiny prozapalne

W przebiegu PIMS-TS wykazano zwiększone uwalnianie cytokin prozapalnych (w szczególności: IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IL-17A) oraz chemokin (CCL19, CXCL10, CDCP1), które regulują rekrutację i modulację komórek NK oraz limfocytów T. Zwiększa się także uwalnianie CCL3, CCL4 i CDCP1, które z ko-



lei pośredniczą w chemotaksji monocytów i neutrofilii<sup>23-25</sup>. W niektórych pracach zwraca się również uwagę na podwyższone wartości TNF $\alpha$ <sup>24</sup>. Aktualnie IL-6 stosuje się jako marker stanu zapalnego w diagnostyce oraz ocenie aktywności choroby. Z kolei przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko IL-1, IL-6 oraz TNF $\alpha$  stanowią terapię trzeciego rzutu PIMS-TS (odpowiednio: anakinra, tocilizumab i infliksymab).

#### Odpowiedź komórkowa czy humoralna?

Wykazano, że w przebiegu PIMS-TS dochodzi do zmniejszenia odsetka limfocytów TCD4+, TCD8+ oraz komórek NK we krwi obwodowej wskutek ich masywnej obwodowej ekspansji, podczas gdy limfocyty B są obecne w normalnej liczbie i rozkładzie<sup>23,26</sup>. Ponadto zauważono aktywację i chemotaksję neutrofilii oraz nieklasycznych monocytów<sup>23</sup>. Wynikałoby z tego, że w patogenezie choroby główną rolę odgrywa odpowiedź komórkowa, a udział limfocytów B jest mniej istotny. Niemniej amerykańscy badacze wykryli blisko 300 autoprzeciwciał u pacjentów z PIMS-TS, które mogą być potencjalnie istotne w patogenezie choroby. Są to zarówno przeciwciała typowe dla chorób autoimmunologicznych (np. anty-La), jak i te skierowane przeciwko antygenom obecnym na narządach, które są najczęściej objęte procesem zapalnym w przebiegu PIMS-TS (serce, przewód pokarmowy)<sup>25</sup>. Postuluje się, że zakażenie SARS-CoV-2 wywołuje wtórną, autoreaktywną odpowiedź humoralną, uszkadzającą narządy. Skuteczność terapii IVIG u sporej grupy pacjentów zwiększa prawdopodobieństwo tej hipotezy<sup>7,23</sup>.

#### Czynniki genetyczne

Nie ustalono dotychczas, czy podłoże genetyczne może predysponować do rozwinięcia PIMS-TS po zakażeniu SARS-CoV-2. Niektórzy badacze sugerują większą podatność na to powikłanie u osób pochodzenia afrykańskiego i latynoamerykańskiego<sup>23</sup>. Wydaje się jednak, że stosunkowo częste rozpoznanie PIMS-TS wśród dzieci z tych 2 grup etnicznych wynika raczej z większej zapadalności na COVID-19, co z kolei jest następstwem gorszego statusu socjoekonomicznego i większej gęstości zaludnienia<sup>27</sup>. Z drugiej strony, w większości krajów wysoko rozwiniętych odsetek dzieci z PIMS-TS wymagających leczenia na oddziale intensywnej terapii osiąga 40-60%, podczas gdy w Polsce jest to niecałe 8%, co może wskazywać na genetycznie uwarunkowany łagodniejszy przebieg choroby w naszej populacji<sup>28</sup>. Są to jednak jedynie hipotezy, nieznające potwierdzenia w badaniach naukowych. Autorzy planują porównanie genotypu pacjentów z PIMS-TS oraz chorobą Kawasaki przed pandemią COVID-19<sup>29</sup>.

#### Wpływ wtórnych zaburzeń odporności

Skoro patogeneza PIMS-TS w głównej mierze opiera się na nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na zakażenie SARS-CoV-2, a nie na patogenym wpływie samego wirusa, wydaje się, że immunosupresja może odgrywać rolę pewnego rodzaju profilaktyki przed tym powikłaniem. Jak zaznaczono powyżej, mimo udziału odporności humoralnej w patogenezie PIMS-TS sugeruje się, że cała kaskada zapoczątkowana jest raczej przez odpowiedź komórkową, przede wszystkim limfocyty T, a to właśnie one są hamowane przez zdecydowaną większość leków immunosupresyjnych. Glikokortykosteroidy ograniczają proliferację i uwalnianie cytokin zarówno przez limfocyty T CD4+, jak i CD8+, indukują przeciwzapalny fenotyp u monocytów oraz hamują transkrypcję genów kodujących interleukiny prozapalne<sup>30</sup>. Inhibitory kalcyneuryny działają immunosupresyjnie głównie poprzez obniżenie aktywacji limfocytów T i zmniejszenie uwalniania prozapalnych cytokin<sup>31</sup>. Z kolei inhibitory szlaku mTOR hamują nie tylko proliferację limfocytów T, lecz także różnicowanie limfocytów B w komórki plazmatyczne, co osłabia wytwarzanie przeciwciał, również istotnych w patogenezie PIMS-TS<sup>31</sup>. Przeciwciała monoklonalne, przede wszystkim te skierowane przeciwko IL-1, IL-6 oraz TNF $\alpha$ , ograniczają reakcję zapalną, łagodząc przebieg choroby, co chroni pacjentów leczonych tymi lekami przed rozwojem ciężkiego przebiegu PIMS-TS<sup>9</sup>. Chemioterapia natomiast, poprzez działanie mielotoksyczne, wpływa na wszystkie elementy odporności, które biorą udział w patogenezie tego powikłania.

#### Wpływ wrodzonych zaburzeń odporności

Niestety, kwestia wpływu WZO na przebieg PIMS-TS nie wydaje się już tak oczywista. Liczni badacze podkreślają, że przebieg zarówno COVID-19, jak i PIMS-TS w tej grupie zależy od typu niedoboru odporności<sup>17,32</sup>. Dotychczasowe doniesienia sugerują, że defekty ścieżki interferonowej, poprzez stymulację burzy cytokinowej, stanowią czynnik ryzyka rozwinięcia PIMS-TS i jego cięższego przebiegu. Z kolei niedobory, które prowadzą do zwiększonego ryzyka chorób autoimmunizacyjnych, jak opisana powyżej przewlekła choroba ziarniniakowa, mogą przyczynić się do ciężkiego przebiegu PIMS-TS, z ryzykiem zgonu włącznie<sup>5,17,19</sup>. Być może podobnie sytuacja wygląda w ciężkim złożonym niedoborze odporności (ang. *severe combined immunodeficiency*, SCID), w którym dochodzi do zaburzeń czynności limfocytów T, B i/lub NK, w tym także limfocytów T regulatorowych, odpowiedzialnych za tłumienie procesów autoimmunizacyjnych. Są to jednak tylko spekulacje. Nie znaleźliśmy natomiast żadnych doniesień dotyczących



przebiegu PIMS-TS w chorobach z wybiórczą dysfunkcją limfocytów B, takich jak hipogammaglobulinemia. Być może zespół zapalny rozwija się u tych pacjentów równie rzadko, albo wcale, jak ciężki przebieg samego zakażenia SARS-CoV-2, postulowany przez niektórych badaczy<sup>33,34</sup>, co tłumaczone byłoby faktem, iż limfocyty B nie odgrywają kluczowej roli w obronie przed wirusem ani wywołaną przez niego nadmierną odpowiedzią zapalną. Hipotezy te wymagają jednak potwierdzenia w dalszych badaniach.

**lek. Karolina Kuczborska**

■ Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”  
04-730 Warszawa, al. Dzieci Polskich 20

k.kuczborska@pczd.pl

#### Autorstwo manuskryptu:

**Karolina Kuczborska** – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu,

**Piotr Buda** – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, napisanie artykułu,

**Beata Wolska-Kuśnierz** – merytoryczna recenzja artykułu,

**Janusz Książek** – merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu.

#### PIŚMIENNICTWO

- Nicastro E, Verdoni L, Bettini LR i wsp. COVID-19 in Immunosuppressed Children. *Front Pediatr* 2021;9:629240.
- Millen GC, Arnold R, Cazier JB i wsp. Severity of COVID-19 in children with cancer: Report from the United Kingdom Paediatric Coronavirus Cancer Monitoring Project. *Br J Cancer* 2021;124:754-759.
- Nicastro E, Di Giorgio A, Zambelli M i wsp. Impact of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak on Pediatric Liver Transplant Recipients in Lombardy, Northern Italy. *Liver Transpl* 2020;26:1359-1362.
- Meys L, Bucciol G, Quinti I i wsp. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:520-531.
- Goudouris ES, Pinto-Mariz F, Mendonça LO i wsp. Outcome of SARS-CoV-2 Infection in 121 Patients with Inborn Errors of Immunity: A Cross-Sectional Study. *J Clin Immunol* 2021;41:1479-1489.
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C i wsp. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607-1608.
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J i wsp. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children – United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1074-1080.
- Okarska-Napierala M, Ludwikowska K, Książek J i wsp. Approach to a child with paediatric inflammatory multisystem syndrome with COVID-19. *Przegląd Pediatryczny* 2020;49:1-9.
- Harwood R, Allin B, Jones CE i wsp. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5:133-141.

#### DO ZAPAMIĘTANIA

- Dziecięcy wieloukładowy zespół zapalny powiązany z zakażeniem SARS-CoV-2 (PIMS-TS) może występować u dzieci z niedoborami odporności, zarówno pierwotnymi, jak i wtórnymi, jednak wydaje się, że rozpowszechnienie tego powikłania jest rzadsze niż w ogólnej populacji pediatrycznej.
- Z uwagi na szeroki i niespecyficzny zakres objawów, często imitujący zaostrzenie choroby podstawowej czy powikłania po zastosowanym leczeniu, rozpoznanie PIMS-TS wśród pacjentów z niedoborami odporności może być trudne. Stąd każda obecność gorączki ze znacznie podwyższonymi wskaźnikami stanu zapalnego i przy nietypowym obrazie klinicznym powinna wzbudzać dużą czujność diagnostyczną w kierunku PIMS-TS.
- W patogeniezie PIMS-TS bierze udział nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna na zakażenie SARS-CoV-2, zarówno komórkowa, jak i humoralna, a stosowane leczenie immunosupresyjne może zarówno zapobiegać rozwojowi tego powikłania, jak i łagodzić jego przebieg.
- Przebieg PIMS-TS w grupie dzieci z wtórnymi zaburzeniami odporności może być łagodniejszy, stwarzając mniejsze ryzyko hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, a dzięki temu nieść mniejsze ryzyko zgonu. Hipoteza ta wymaga jednak potwierdzenia w szerszych badaniach.
- Spośród wrodzonych zaburzeń odporności zaburzenia ścieżki interferonowej wydają się być czynnikiem ryzyka rozwinięcia PIMS-TS. Jednak przebieg samego powikłania w tej grupie nie został dotychczas w pełni poznany. Zagadnienie to wymaga szerszej analizy na podstawie większej liczby opisanych przypadków.

<sup>18</sup> Flood J, Shingleton J, Bennett E i wsp. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020. *Lancet Reg Health Eur* 2021;3:100075.

<sup>19</sup> Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H i wsp. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2021;56:837-848.

<sup>20</sup> Pandrowala A, Panchal H, Mudaliar S i wsp. SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in an immunocompromised child with leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68:e28995.

<sup>21</sup> Reddy NA, Tom A, Lashkari HR. Acute myeloid leukemia complicated by post COVID-19 multi-system inflammatory syndrome-children. *Pediatr Hematol Oncol J* 2021; DOI:10.1016/j.phoj.2021.12.004.

<sup>22</sup> Petters LM, Vogel TB, Munoz FM i wsp. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 in a solid organ transplant recipient. *Am J Transplant* 2021;21:2596-2599.

<sup>23</sup> Meredith J, Khedim CA, Henderson P i wsp. Paediatric Inflammatory Multi-system Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in a Patient Receiving Infliximab Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2021;15:687-691.

<sup>24</sup> Dollinger MT, Person H, Smith R i wsp. Pediatric Crohn Disease and Multi-system Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and COVID-19 Treated With Infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71:153-155.



- <sup>17</sup> Castano-Jaramillo LM, Yamazaki-Nakashimada MA, OFarill-Romanillos PM | wsp. COVID-19 in the Context of Inborn Errors of Immunity: a Case Series of 31 Patients from Mexico. *J Clin Immunol* 2021;41:1463-1478.
- <sup>18</sup> Lee PY, Platt CD, Weeks S | wsp. Immune dysregulation and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in individuals with haploinsufficiency of SOCS1. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:1194-1200.
- <sup>19</sup> Abolhassani H, Landegren N, Bastard P | wsp. Inherited IFNAR1 Deficiency in a Child with Both Critical COVID-19 Pneumonia and Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Clin Immunol* 2022; DOI:10.1007/s10875-022-01215-7.
- <sup>20</sup> Garazzino S, Lo Vecchio A, Pierantoni L | wsp. Epidemiology, Clinical Features and Prognostic Factors of Pediatric SARS-CoV-2 Infection: Results From an Italian Multicenter Study. *Front Pediatr* 2021;9:649358.
- <sup>21</sup> Ludwikowska KM, Okarska-Napierala M, Dudek N | wsp. Distinct characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children in Poland. *Sci Rep* 2021;11:23562.
- <sup>22</sup> Effenberger M, Grabherr F, Mayr L | wsp. Faecal calprotectin Indicates Intestinal Inflammation in COVID-19. *Gut* 2020;69:1543-1544.
- <sup>23</sup> Gruber CN, Patel RS, Trachtman R | wsp. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell* 2020;183:982-995.
- <sup>24</sup> Diorio C, Henrickson SE, Vella LA | wsp. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest* 2020;130:5967-5975.
- <sup>25</sup> Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E | wsp. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *J Med Virol* 2021;93:424-433.
- <sup>26</sup> Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA | wsp. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020;130:5942-5950.
- <sup>27</sup> Vahidy FS, Nicolas JC, Meeks JR | wsp. Racial and ethnic disparities in SARS-CoV-2 pandemic: analysis of a COVID-19 observational registry for a diverse US metropolitan population. *BMJ Open* 2020;10:e039849.
- <sup>28</sup> Ludwikowska KM, Okarska-Napierala M, Dudek N | wsp. Multisystem inflammatory syndrome in European White children – study of 274 cases. *medRxiv* 2021;21254584.
- <sup>29</sup> Buda B, Chyb M, Smorzewska-Kijjan A | wsp. Association Between rs12037447, rs146732504, rs151078858, rs55723436, and rs6094136 Polymorphisms and Kawasaki Disease in the Population of Polish Children. *Front Pediatr* 2021;9:624798.
- <sup>30</sup> Alangari AA. Genomic and non-genomic actions of glucocorticoids in asthma. *Ann Thorac Med* 2010;5:133-139.
- <sup>31</sup> Oliveira VD, Zankl H, Rath T. Mutagenic and cytotoxic effects of immunosuppressive drugs on human lymphocyte cultures. *Exp Clin Transplant* 2004;2:273-279.
- <sup>32</sup> Marcus N, Fritznsky S, Haglin D | wsp. Minor Clinical Impact of COVID-19 Pandemic on Patients With Primary Immunodeficiency in Israel. *Front Immunol* 2021;11:614086.
- <sup>33</sup> Babaha F, Rezaei N. Primary Immunodeficiency Diseases in COVID-19 Pandemic: A Predisposing or Protective Factor? *Am J Med Sci* 2020;360:740-741.
- <sup>34</sup> Quinti L, Lougaris V, Milto C | wsp. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:211-213.

## Different Course of SARS-CoV-2 Infection in Two Adolescents With Other Immunosuppressive Factors

Karolina Kuczborska<sup>1</sup>, Piotr Buda<sup>1</sup>, Janusz B. Książczyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Pediatrics, Nutrition and Metabolic Disorders, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, POL

Corresponding author: Karolina Kuczborska, kmorska@wp.pl

Review began 03/09/2022

Review ended 02/21/2022

Published 02/28/2022

© Copyright 2022

Kuczborska et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0., which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

### Abstract

Even after two years of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic, despite known risk factors, we are still unable to predict the severity of the infection in specific patients. Due to the contradictory data, the protective role of immunosuppression in preventing the severe course of the infection remains uncertain. Therefore, we want to discuss the influence of several immunosuppressive factors on the COVID-19 pattern in children, based on two case reports regarding 17-year-old boys with other immunosuppressive factors and a completely different course of the disease. The first patient suffered from AIDS, syphilis and primary central nervous system B-cell lymphoma, treated with radiotherapy. He experienced a light path of the infection, presenting only periodically appearing cough with no X-ray inflammatory changes. Nevertheless, due to the risk of severe COVID-19 and transient hypoxia, remdesivir was administered. He remained in a generally good condition and his follow-up did not reveal any noticeable complications. The second patient was characterised by Down syndrome, obesity, polyarteritis nodosa and chronic immunosuppressive therapy. He developed massive pneumonia, required treatment in the intensive care unit with the use of mechanical ventilation, remdesivir and anakinra. Despite the initial improvement of his general condition, including the degree of lung involvement and respiratory function, he developed an intracerebral haemorrhage, leading to brain herniation and ultimately death. In conclusion, HIV infection, oncological and immunosuppressive treatment do not seem to predispose to the severe course of COVID-19, whereas Down syndrome and obesity do.

**Categories:** Pediatrics, Allergy/Immunology, Infectious Disease

**Keywords:** immunodeficiency, sars-cov-2, hiv, down syndrome, covid-19

### Introduction

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, has been the most crucial health problem around the world for the last two years. Our knowledge about the infection, its spread, susceptibility, severity and treatment has changed a lot over this time. Compared to the first wave of the pandemic, we currently have vaccines that protect us against the severe course of the infection, as well as the first-line drugs effective in COVID-19 pneumonia. Nevertheless, despite the known risk factors, scientists and physicians are still unable to predict the severity of the infection in specific patients, who are often amazed by the seriousness or lightness of their course of the disease.

The vast majority of publications prove that immunocompromised patients, especially children, are characterised by a mild course of SARS-CoV-2 infection and therefore rarely require hospitalisation [1,2]. However, some researchers deny this statement and present a severe course of COVID-19 in this group without indicating any additional risk factors [3]. With this contradictory data, the protective role of immunosuppressants in avoiding the infection's severe course and its complications remains uncertain. Staying with this controversy, we would like to present two case reports of 17-year-old boys not vaccinated against COVID-19, with other immunosuppressive factors and with a completely different course of the disease.

### Case Presentation

#### First case

A 17-year-old boy, previously diagnosed with AIDS with CD4 count 396/mL, primary central nervous system (CNS) B-cell lymphoma, secondary syphilis and suspected CNS syphilis, was admitted to our department during quarantine for radiotherapy. The patient was diagnosed with B-cell lymphoma and AIDS seven months before admission. During this period, the patient underwent chemotherapy, and the patient experienced bleeding in the CNS complicated by cardiac arrest and Rickham reservoir implantation. Three weeks before admission, he began radiotherapy with good tolerance. On the day of admission, a nasopharyngeal swab was collected from the patient and his mother to perform the reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test for SARS-CoV-2. The test was positive for the mother and negative

#### How to cite this article

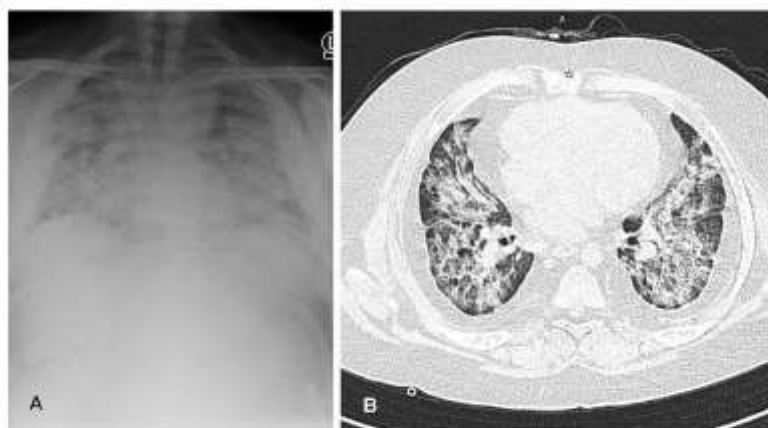
Kuczborska K, Buda P, Książczyk J B (February 28, 2022) Different Course of SARS-CoV-2 Infection in Two Adolescents With Other Immunosuppressive Factors, *Cureus* 14(2): e22710. DOI 10.7759/cureus.22710

for the child. They were transferred to the COVID department, where the treatment was continued. During this stay, two sessions of radiation therapy to the CNS were performed without complications.

A day after oncological treatment, due to periodically appearing cough, a nasopharyngeal swab was collected from the patient to perform the RT-PCR test for SARS-CoV-2, which turned out to be positive. His chest X-ray revealed no inflammatory changes, and he had no dyspnoea or fever. Yet, due to the risk of severe COVID-19 and transient hypoxia, remdesivir was administered, and the treatment was continued for seven days. The patient remained in a good condition, coughed periodically and his blood oxygen saturation remained normal. Due to leukopenia, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was administered twice. After the end of the treatment, he was discharged home in a good condition, and his follow-up did not reveal any noticeable complications.

### Second case

A 17-year-old boy with Down syndrome, obesity, childhood-onset polyarteritis nodosa (PAN), on chronic immunosuppressive therapy (methotrexate and methylprednisolone), after the correction of atrioventricular canal (AVC), was admitted to our department due to fever and decline in blood oxygen saturation. He was hospitalised in our department four weeks earlier due to massive pneumonia. COVID-19 was ruled out. The present admission was preceded by fever, cough and dyspnoea for three days. On admission, he presented with tachypnoea and respiratory effort and therefore required oxygen therapy at a flow of 7 L/min, at which the blood oxygen saturation level remained at 86–88%. His chest X-ray revealed massive bilateral inflammatory changes (Figure 1A), whereas computed tomography scan revealed multifocal ground-glass opacity and decreased lung volume, indicating COVID-19 (Figure 1B). He had significantly elevated inflammatory markers (C-reactive protein 14.4 mg/dL; procalcitonin 0.15 ng/mL; ferritin 5695.35 ng/mL), and his nasopharyngeal swab for SARS-CoV-2 was positive. Neither he nor his parents were vaccinated against COVID-19, despite being advised to do so.



**FIGURE 1: Radiological findings on chest X-ray and CT scan of the second patient**

(A) Chest X-ray, PA view: massive bilateral inflammatory changes. (B) Chest CT, transverse plane: lungs with reduced volume, extensive bilateral parenchymal and interstitial densities, multifocal ground-glass opacity. Changes are more intense in the right lung, involving approximately 60% of the lung parenchyma.

CT: computerized tomography; PA: posteroanterior.

He received meropenem, dexamethasone, remdesivir and low-molecular-weight heparin. Due to the symptoms of macrophage activation syndrome (MAS), hyperferritinaemia, leukopenia and the underlying chronic inflammatory disease (PAN), anakinra was administered. Because of the lack of improvement in the patient's general condition and respiratory parameters on high-flow nasal oxygen therapy, he was transferred to the ICU. There he required mechanical ventilation, sedation, flaccidity, anti-inflammatory (glucocorticosteroids and anakinra in reduced doses) and antihypertensive medications, as well as insulin infusion due to hyperglycaemia. The treatment administered in the paediatric ward was continued, including remdesivir, for seven days. Initially, the patient's general condition improved, including the degree of lung involvement and respiratory function. He was weaned from mechanical ventilation after one month. However, after this, the boy developed an intracerebral haemorrhage, leading to brain herniation and death.



## Discussion

From the beginning of the COVID-19 pandemic, a mild course of the disease was noticeable in children. The younger the child, the lower the risk of severe course, complications and hospitalisation. However, there was a concern for children with chronic illnesses, especially those receiving immunosuppressive drugs or undergoing chemotherapy. Further observations showed that these children are predominantly as mildly affected by COVID-19 as their healthy peers. As an excessive, tissue-damaging immune response causes a severe COVID-19 pattern, it is currently assumed that the state of reduced immunity in children is usually a protective factor. Nevertheless, it is still unclear whether this protective role differs in children with primary and secondary immunodeficiency and specific diagnoses or treatments.

In our case, the first patient had two immunosuppressive factors: AIDS and lymphoma accompanied by radio- and chemotherapy. The research results regarding the course of COVID-19 in children infected with HIV are scarce. Therefore, we need to focus on reports on adult patients. Several scientists have tried to answer the question of whether HIV status portends poor COVID-19 outcomes. Lesko and Bergtson claimed that people living with HIV (PLWH) are as vulnerable to SARS-CoV-2 infection as the standard population [4]. Simultaneously, Durstenfeld et al., in the study involving 220 PLWH from American hospitals, proved that HIV does not worsen the COVID-19 course, including mortality and adverse cardiac events [3]. However, Kanwugu and Adadi emphasised that the vast majority of described patients are on antiretroviral therapy (ART) and their viral replications are well controlled [6]. Therefore, these findings may not be similar among patients with high viremia, low CD4 cell count or other comorbidities. Our patient was not receiving ART before contracting COVID-19. Moreover, he had CNS B-cell lymphoma, drug nephropathy, cachexia and radiotherapy. Nevertheless, all these comorbidities did not alter his mild COVID-19 pattern. As for the beneficial effects of remdesivir in this group, there are limited data on its use in PLWH. However, taking into account the balance of risks and benefits, we decided on the drug administration. Nevertheless, its effectiveness cannot be confirmed based on a single case report.

The effect of the patient's lymphoma and the treatment against it on the course of SARS-CoV-2 infection seems to be better understood and less ambiguous than that of AIDS. Many studies on oncological paediatric patients confirmed that tumours do not impair benign COVID-19 patterns in this group. Moreover, radio- and chemotherapy can be continued during this period as they are well tolerated. Millen et al. from the United Kingdom and Ferrari et al. from Lombardia did not feel the need for any significant delays in oncological treatment if coexisting acute states did not require it [2,7]. Based on these reports, we also continued routinely both chemo- and radiotherapy in our centre, without observing increased complications regarding the oncological treatment as well as the course of acute infection.

Also, the impact of Down syndrome (DS) on the course of COVID-19 seems to be well understood, and reports about it are consistent. Several scientists have proved that children with DS are at higher risk of SARS-CoV-2 infection-related poor outcomes. They have a higher prevalence of respiratory syndromes, more often require hospitalisation and mechanical ventilation, are more vulnerable to complications and the course of their disease is associated with greater mortality [8,9]. There are several explanations for this phenomenon. First, immune dysregulation and specific anatomical airway features increase vulnerability to viral, respiratory infections [10]. Second, they are often characterised by comorbidities with a proven negative impact on the COVID-19 course, such as obesity, heart defects or hypothyroidism [8]. Finally, the increased number of 21st chromosomes entails substantial consequences. It contains the locus of the transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) gene, which is necessary for the viral entry into cells via an angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor [8,11]. Moreover, four interferon (IFN) receptors are located on the 21st chromosome (IFNAR1, IFNAR2, IFNGR2 and IL10RB), and their overexpression leads to hypersensitivity of the IFN pathway in the pulmonary tissue and consequently increases the cytokine storm syndrome responsible for the pathogenesis of the severe COVID-19 pattern [12]. Summarising the impact of molecular factors, children with DS are more vulnerable to viral penetration and lung tissue inflammation caused by it. Due to all the above reasons, great emphasis is put on the validity of vaccinating children with DS against COVID-19.

Our second patient was also characterised by more than one immunodeficiency factor. He suffered from PAN treated with immunosuppressants. Unfortunately, only limited data are available about the course of COVID-19 in paediatric rheumatology patients. Present reports claimed that these patients do not have a propensity to a more frequent or severe SARS-CoV-2 infection [13,14]. Moreover, researchers emphasise that anti-rheumatic medication should be continued during this period since uncontrolled underlying disease and its high activity are crucial predictors of infection in these children [13,15]. Interestingly, some anti-rheumatic drugs and monoclonal antibodies are beneficial in the fight against COVID-19. The most promising therapies are anti-IL-1 and anti-IL-6 medicaments (anakinra and tocilizumab, respectively), which reduce the need for mechanical ventilation and decrease mortality in severe COVID-19 [16,17]. However, there are no clear-cut guidelines about using the abovementioned drugs under such conditions. Initially, our patient continued his basic immunosuppression scheme but after the deterioration of his general condition and development of MAS, a decision was made to administer him with anakinra, with which our hospital has more experience than with tocilizumab. Unfortunately, although it reduced the severity of inflammation, it did not prevent further complications, leading to death.

Apart from DS, obesity appeared to be the major contributor to the severity of COVID-19 in our second patient. Obesity is one of the best-proven risk factors for deteriorating the course of the disease and significantly increasing the risk of hospitalisation in the ICU in adults and children [18]. There are various causes and mechanisms of this phenomenon. First, obese patients are characterised by chronic subclinical inflammation, which is probably induced by adipokines produced in adipose tissue [19]. As severe COVID-19 is caused by the cytokine storm syndrome resulting in tissue damage, especially in the respiratory area, this pro-inflammatory state is an important trigger for pneumonia [18,19]. Second, it is proved that respiratory physiology is impaired in obese children [18]. Their haemostasis is defective due to the adiponectin that damages pulmonary vascular endothelium [20]. This state, combined with the restriction of chest mobility caused by the pressure exerted by abdominal obesity, is deteriorating proportionally to the area of inflammation of the lung tissue. This reduces the blood oxygen saturation level and worsens the patient's general condition [19]. Finally, cardiovascular changes also play an important role. Obesity in any age group is often associated with higher blood pressure that may cause endothelial dysfunction, one of the major factors underlying the pathophysiology of COVID-19 [18].

## Conclusions

Although the majority of immunocompromised children are spared from the consequences of COVID-19, few individuals develop a more severe pattern of this disease. Unfortunately, it is still a matter of debate as to which diagnoses or treatments worsen the prognosis, and patients continue to surprise with a much heavier or lighter course of the disease than expected.

The impact of HIV infection is still controversial. In the case of remaining on antiretroviral therapy, with well-controlled viral replication and lack of comorbidities, HIV is not associated with adverse outcomes of COVID-19. Otherwise, the effects of the infection may be less favourable. However, this hypothesis is based on scarce data and requires further research, especially among children. With his mild COVID-19 course, the patient described by us is certainly a phenomenon and may not be an excellent example of a previously unknown population. On the other hand, it can be concluded that oncological and immunosuppressive treatment does not predispose to the severe course of COVID-19, whereas DS and obesity do. Therefore, patients with DS, especially those obese and with comorbidities, and their relatives should be strongly encouraged to get vaccinated. Moreover, the use of remdesivir among immunocompromised children may have a beneficial effect both on the treatment and prevention of the severe course of COVID-19 pneumonia. However, the latter conclusion requires confirmation in further studies.

## Additional Information

### Disclosures

**Human subjects:** Consent was obtained or waived by all participants in this study. **Conflicts of interest:** In compliance with the ICMJE uniform disclosure form, all authors declare the following: **Payment/services info:** All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work. **Financial relationships:** All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work. **Other relationships:** All authors have declared that there are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

## References

- Nicastro E, Verdoni L, Bettini LR, et al.: COVID-19 in immunosuppressed children. *Front Pediatr*. 2021, 9:629240. [10.3389/fped.2021.629240](https://doi.org/10.3389/fped.2021.629240)
- Millen GC, Arnold R, Casier JB, et al.: Severity of COVID-19 in children with cancer: report from the United Kingdom Paediatric Coronavirus Cancer Monitoring Project. *Br J Cancer*. 2021, 124:754-9. [10.1038/s41416-020-01191-0](https://doi.org/10.1038/s41416-020-01191-0)
- Madhusoodhan PP, Piero J, Musante J, et al.: Characterization of COVID-19 disease in pediatric oncology patients: the New York-New Jersey regional experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2021, 68:e28843. [10.1002/pbc.28843](https://doi.org/10.1002/pbc.28843)
- Lesko CR, Bengtson AM: HIV and COVID-19: intersecting epidemics with many unknowns. *Am J Epidemiol*. 2021, 190:10-16. [10.1093/aje/kwaa158](https://doi.org/10.1093/aje/kwaa158)
- Darstenfeld MS, Sun K, Ma Y, et al.: Impact of HIV infection on COVID-19 outcomes among hospitalized adults in the U.S. [PREPRINT]. *medRxiv*. 2021, [10.1101/2021.04.03.21254938](https://doi.org/10.1101/2021.04.03.21254938)
- Kanwuga ON, Adadi P: HIV/SARS-CoV-2 coinfection: a global perspective. *J Med Virol*. 2021, 93:726-32. [10.1002/jmv.26321](https://doi.org/10.1002/jmv.26321)
- Ferrari A, Zecca M, Rizzari C, et al.: Children with cancer in the time of COVID-19: an 8-week report from the six pediatric onco-hematology centers in Lombardia, Italy. *Pediatr Blood Cancer*. 2020, 67:e28410. [10.1002/pbc.39410](https://doi.org/10.1002/pbc.39410)
- Emes D, Hills A, Baumer N, et al.: COVID-19 in children with Down syndrome: data from the Trisomy 21 Research Society Survey. *J Clin Med*. 2021, 10:5125. [10.3390/jcm10215125](https://doi.org/10.3390/jcm10215125)
- Vazquez-Hernández PE, Cárdenas-Conejo A, Catalán-Ruiz MA, et al.: Multiple organ failure associated with SARS-CoV-2 infection in a child with Down syndrome: is Trisomy 21 associated with an unfavourable clinical course?. *Case Rep Pediatr*. 2021, 2021:5895242. [10.1155/2021/5895242](https://doi.org/10.1155/2021/5895242)
- Pandit C, Fitzgerald DN: Respiratory problems in children with Down syndrome. *J Paediatr Child Health*.

- 2013, 48:E147-52. [10.1111/j.1440-1754.2011.02077.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2011.02077.x)
11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al.: SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020, 181:271-280.e8. [10.1016/j.cell.2020.03.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.052)
  12. Espinosa JM: Down syndrome and COVID-19: a perfect storm?. *Cell Rep Med*. 2020, 1:100019. [10.1016/j.xcrp.2020.100019](https://doi.org/10.1016/j.xcrp.2020.100019)
  13. Haşlak F, Yıldız M, Adrović A, Barut K, Kasapçopur Ö: Childhood rheumatic diseases and COVID-19 pandemic: an intriguing linkage and a new horizon. *Balkan Med J*. 2020, 37:184-8. [10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.4.43](https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.4.43)
  14. Koker O, Demirkan FG, Kayaalp G, et al.: Does immunosuppressive treatment entail an additional risk for children with rheumatic diseases? A survey-based study in the era of COVID-19. *Rheumatol Int*. 2020, 40:1613-23. [10.1007/s00296-020-04663-9](https://doi.org/10.1007/s00296-020-04663-9)
  15. Batu ED, Özen S: Implications of COVID-19 in pediatric rheumatology. *Rheumatol Int*. 2020, 40:1193-213. [10.1007/s00296-020-04612-6](https://doi.org/10.1007/s00296-020-04612-6)
  16. Peng J, Fu M, Mei H, et al.: Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021, e2295. [10.1002/rmv.2295](https://doi.org/10.1002/rmv.2295)
  17. Kyriazopoulou E, Haet T, Cavalli G, et al.: Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol*. 2021, 5:e690-7. [10.1016/S2665-9913\(21\)00216-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00216-2)
  18. Nogueira-de-Almeida CA, Del Ciampo LA, Ferraz IS, Del Ciampo IR, Contini AA, Ued FD: COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. *J Pediatr (Rio J)*. 2020, 96:546-58. [10.1016/j.ped.2020.07.001](https://doi.org/10.1016/j.ped.2020.07.001)
  19. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJ: Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation*. 2020, 142:4-6. [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047699](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047699)
  20. Shah D, Romero F, Duong M, et al.: Obesity-induced adipokine imbalance impairs mouse pulmonary vascular endothelial function and primes the lung for injury. *Sci Rep*. 2015, 5:11562. [10.1038/srep11562](https://doi.org/10.1038/srep11562)

## **Spis tabel i rycin**

### **Kuczborska K, Książyk J. Prevalence and Course of SARS-CoV-2 Infection among Immunocompromised Children Hospitalised in the Tertiary Referral Hospital in Poland.**

J Clin Med. 2021;10(19):4556.

Strona 30: Figure 1. The COVID-19 status in children who remained in the COVID-19 Subunit.

Strona 31: Table 1. Reasons for hospital admission.

Strona 32: Table 2. Final diagnosis in children who had isolated fever.

Table 3. Final diagnosis in children who had respiratory symptoms.

Strona 33: Table 4. Final diagnosis in children who had gastrointestinal symptoms.

Table 5. Symptoms on admission and the course of COVID-19 in children with and without immunodeficiency.

Strona 34: Table 6. Comparison of the laboratory test results in children with and without immunodeficiency.

### **Kuczborska K, Buda P, Książyk J. Long-COVID in immunocompromised children. Eur J**

Pediatr. 2022;181(9):3501-3509.

Strona 42: Table 1. Characteristics of the study group.

Strona 43: Table 2. The range of symptoms of SARS-CoV-2 infection in the group of children with and without immunodeficiency.

Strona 44: Figure 1. Prevalence of particular symptoms of long-COVID in a group of children with and without immunodeficiency, with a division into the periods of time up to (A) and over 12 weeks (B) from the diagnosis of the infection. The p-value is displayed above the graph's bars.

Strona 45: Table 3. Influence of age on the development of long-COVID symptoms in the whole study group and within the individual cohorts of immunocompromised and immunocompetent children.

Table 4. Influence of the severity of COVID-19 on the development of long-COVID symptoms in the whole study group and within the individual cohorts of immunocompromised and immunocompetent children.

Figure 2. Odds ratios and associated 95% confidence intervals for the impact of allergic diseases on the development of long-COVID symptoms in the immunocompetent cohort, both up to 12 weeks and beyond 12-week post-infection.

**Kuczborska K, Krzemińska E, Buda P, Heropolitańska-Pliszka E, Piątosza B, Książyk J. Immune Response to SARS-CoV-2 Infections in Children with Secondary Immunodeficiencies.** *J Clin Immunol.* 2022;1–8. doi: 10.1007/s10875-022-01365-8.

Strona 50: Table 1. Characteristics of the participants.

Table 2. Seroconversion and anti-S IgG titer in 2 weeks, 3 weeks, and 3 months post-infection in children with and without immunodeficiency. p values were calculated using the Mann–Whitney U test for quantitative data (anti-S titer), whereas qualitative data (seroconversion) were compared using the chi-square test.

Strona 51: Table 3. Lymphocyte subsets 2 weeks and 3 months post-infection in children with and without immunodeficiency-absolute values - median (range). p values were calculated using the Mann–Whitney U test to compare the number of each lymphocyte subset 2 weeks and 3 months after the confirmation of SARS-CoV-2 infection.

Figure 1. Spearman’s rank correlation between CD4+/CD8+T cell ratios and COVID-19 severity among **a** the entire study population and **b** the immunocompetent cohort. The numbers in the circles represent the number of patients. The degrees of COVID-19 severity are described in the “Materials and Methods” section, with 0 as an asymptomatic course, 1 — mild, 2 — moderate, and 3 — severe.

Strona 52: Table 4. Lymphocyte subsets 2 weeks post-infection in children with and without immunodeficiency categorized according to the severity of COVID-19-absolute values-median (range). p values were calculated using the Mann–Whitney U test to compare the number of each lymphocyte subset.

**Kuczborska K, Buda P, Książyk JB. Different Course of SARS-CoV-2 Infection in Two Adolescents With Other Immunosuppressive Factors.** *Cureus.* 2022;14(2):e22710.

Strona 64: Figure 1. Radiological findings on chest X-ray and CT scan of the second patient (A) Chest X-ray, PA view: massive bilateral inflammatory changes. (B) Chest CT, transverse plane: lungs with reduced volume, extensive bilateral parenchymal and interstitial densities, multifocal ground-glass opacity. Changes are more intense in the right lung, involving approximately 60% of the lung parenchyma.

## Załączniki

### Ankieta wykorzystana do przeprowadzenia badania: „Long-COVID in immunocompromised children”

#### Zespół pocovidowy u dzieci

Poniższa ankieta dotyczy występowania objawów zespołu pocovidowego (tzn. long-COVID) u Państwa dziecka. Celem zebrania poniższych danych jest oszacowanie częstości występowania tego zespołu u dzieci, jego najczęstszych objawów i czynników ryzyka. Ankieta jest całkowicie anonimowa, a jej wypełnienie zajmie Państwu tylko kilka minut.

Dziękujemy Państwu za pomoc i za poświęcony czas.

Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

#### Ogólny stan zdrowia Państwa dziecka

1. Proszę podać aktualny wiek Państwa dziecka: \_\_\_\_\_
2. Jakiej płci jest Państwa dziecko:
  - Dziewczynka
  - Chłopiec
3. Czy Państwa dziecko choruje na choroby alergiczne?
  - Tak – astmę oskrzelową
  - Tak – atopowe zapalenie skóry
  - Tak – alergiczny nieżyt nosa
  - Nie
  - Nie wiem
4. Czy Państwa dziecko choruje na inne choroby przewlekłe? Jeśli tak, to jakie?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### Przebieg COVID-19 u Państwa dziecka

5. Kiedy Państwa dziecko było hospitalizowane w naszej Klinice z rozpoznaniem COVID-19 (może być orientacyjnie)? \_\_\_\_\_

6. Jakie objawy infekcji COVID-19 występowały u Państwa dziecka (można zaznaczyć kilka odpowiedzi)?

Gorączka

Kaszel

Katar

Duszność

Biegunka

Wymioty

Osłabienie

Bóle mięśni

Bóle głowy

Wysypka

Bóle w klatce piersiowej

Brak objawów

Inne: \_\_\_\_\_

7. Jaki był w Państwa opinii przebieg infekcji u dziecka? (proszę wybrać tylko jedną odpowiedź)

Bezobjawowy

Łagodny

Umiarkowany

Ciężki

Nie umiem określić

## Zespół pocovidowy

8. Czy w czasie trwającym DO 12 tygodni (~ 3 miesiące) po przechorowaniu COVID-19 obserwowali Państwo u swojego dziecka któreś z poniższych objawów (których nie można wytłumaczyć inną przyczyną)? Proszę zaznaczyć wszystkie, które występowały lub zaznaczyć „nie zauważyłam/-łem żadnych objawów” lub „nie wiem”:

- Kaszel
- Przewlekły katar
- Trudności z nabraniem powietrza
- Bóle w klatce piersiowej
- Ogólne osłabienie
- Szybsze męczenie się w trakcie wysiłku
- Trudności w koncentracji
- Zaburzenia pamięci
- Rozdrażnienie
- Bóle głowy
- Zawroty głowy
- Bóle brzucha
- Objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka, wymioty, nudności)
- Kołatania serca
- Utrata masy ciała
- Nawracające stany gorączkowe
- Bóle mięśni i/lub stawów
- Wysypki
- Bezsenność
- Nadmierna senność
- Zaburzenia smaku
- Zaburzenia węchu
- Utrata apetytu
- Częstsze niż zwykle infekcje
- Nie zauważyłam/-łem żadnych objawów
- Nie wiem
- Inne: \_\_\_\_\_



9. Czy w czasie trwającym DŁUŻEJ NIŻ 12 tygodni (~ 3 miesiące) po przechorowaniu COVID-19 obserwowali Państwo u swojego dziecka któreś z poniższych objawów (których nie można wytłumaczyć inną przyczyną)? Proszę zaznaczyć wszystkie, które występowały lub zaznaczyć „nie zauważyłam/-łem żadnych objawów” lub „nie wiem”:

- Kaszel
- Przewlekły katar
- Trudności z nabraniem powietrza
- Bóle w klatce piersiowej
- Ogólne osłabienie
- Szybsze męczenie się w trakcie wysiłku
- Trudności w koncentracji
- Zaburzenia pamięci
- Rozdrażnienie
- Bóle głowy
- Zawroty głowy
- Bóle brzucha
- Objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka, wymioty, nudności)
- Kołatania serca
- Utrata masy ciała
- Nawracające stany gorączkowe
- Bóle mięśni i/lub stawów
- Wysypki
- Bezsenność
- Nadmierna senność
- Zaburzenia smaku
- Zaburzenia węchu
- Utrata apetytu
- Częstsze niż zwykle infekcje
- Nie zauważyłam/-łem żadnych objawów
- Nie wiem
- Inne: \_\_\_\_\_

10. Jak w Państwa ocenie wyżej wymienione objawy ograniczały codzienną aktywność dziecka? (proszę wybrać tylko jedną odpowiedź)

- Nie ograniczały
- Ograniczały w niewielkim stopniu
- Ograniczały w umiarkowanym stopniu
- Ograniczały w znacznym stopniu
- Uniemożliwiały codzienne funkcjonowanie
- Nie dotyczy – brak objawów

11. Czy obecność powyższych objawów u Państwa dziecka skutkowała jednym z poniższych? (można zaznaczyć więcej niż jedną odpowiedź)

- Ograniczanie zajęć szkolnych
- Ograniczanie zajęć dodatkowych
- Opuszczanie zajęć sportowych
- Czasowa rezygnacja z uprawiania sportu
- Pogłębienie diagnostyki w trybie pozaszpitalnym
- Hospitalizację
- Modyfikację leczenia przewlekłego
- Włączenie nowego leczenia
- Nie skutkowało żadnym z wyżej wymienionych
- Nie dotyczy – brak objawów
- Inne: \_\_\_\_\_

12. Czy rozpoznano u Państwa dziecka PIMS (wieloukładowy zespół zapalny powiązany z zakażeniem SARS-CoV-2)?

- Tak
- Nie
- Nie wiem

### **Szczepienie przeciwko COVID-19**

13. [Dotyczy dzieci w wieku 5 lat i starszych] Czy zaszczepili Państwo swoje dziecko przeciwko COVID-19?

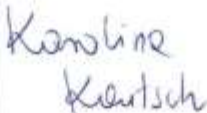
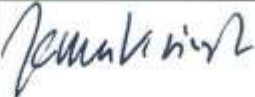
- Tak
- Nie
- Nie, ale zamierzam to zrobić
- Nie dotyczy

## Oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład w powstanie pracy

### Publikacja 1.

Kuczborska K, Książek J. Prevalence and Course of SARS-CoV-2 Infection among Immunocompromised Children Hospitalised in the Tertiary Referral Hospital in Poland. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(19):4556. <https://doi.org/10.3390/jcm10194556>

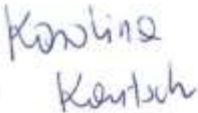


Impact Factor = 4.242; MNiSW = 140 pkt

Autor	Wkład merytoryczny	Podpis
Karolina Kautsch (Kuczborska)	<i>pomysłodawca badania, opracowanie koncepcji i założeń pracy badawczej oraz jej metodologii, rekrutacja pacjentów, gromadzenie danych klinicznych i wyników badań dodatkowych, wykonanie analizy wyników, przegląd piśmiennictwa, opracowanie manuskryptu, odpowiedzi na sugestie recenzentów, korespondencja z wydawnictwem</i>	
Janusz Książek	<i>współpomysłodawca badania, merytoryczna recenzja artykułu, odpowiedzi na sugestie recenzentów</i>	

**Publikacja 2.**

Kuczborska K, Buda P, Książyk J. Long-COVID in immunocompromised children. Eur J Pediatr. 2022;181(9):3501-3509. doi: 10.1007/s00431-022-04561-1.

Impact Factor = 3.860; MNiSW = 70 pkt

<b>Autor</b>	<b>Wkład merytoryczny</b>	<b>Podpis</b>
Karolina Kautsch (Kuczborska)	<i>opracowanie koncepcji i założeń pracy oraz jej metodologii, rekrutacja pacjentów, gromadzenie danych klinicznych i biochemicznych, wykonanie analizy wyników, przegląd piśmiennictwa, opracowanie manuskryptu, odpowiedzi na sugestie recenzentów, korespondencja z wydawnictwem</i>	
Piotr Buda	<i>opracowanie koncepcji i założeń pracy badawczej, merytoryczna recenzja artykułu</i>	
Janusz Książyk	<i>pomysłodawca badania, merytoryczna recenzja artykułu</i>	

### **Publikacja 3.**

Kuczborska K, Krzemińska E, Buda P, Heropolitańska-Pliszka E, Piątosa B, Książyk J. Immune Response to SARS-CoV-2 Infections in Children with Secondary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2022; 1-8. doi: 10.1007/s10875-022-01365-8.

Impact Factor = 8.542; MNiSW = 100 pkt

<b>Autor</b>	<b>Wkład merytoryczny</b>	<b>Podpis</b>
Karolina Kautsch (Kuczborska)	<i>pomysłodawca badania, opracowanie koncepcji i założeń pracy badawczej oraz jej metodologii, rekrutacja pacjentów, gromadzenie danych klinicznych i biochemicznych, wykonanie analizy wyników, przegląd piśmiennictwa, opracowanie manuskryptu, odpowiedzi na sugestie recenzentów, korespondencja z wydawnictwem</i>	
Ewelina Krzemińska	<i>gromadzenie danych klinicznych i biochemicznych, wykonanie analizy wyników</i>	
Piotr Buda	<i>opracowanie koncepcji i założeń pracy badawczej, merytoryczna recenzja artykułu</i>	
Edyta Heropolitańska-Pliszka	<i>opracowanie metodologii pracy badawczej, merytoryczna recenzja artykułu</i>	
Barbara Piątosa	<i>merytoryczna recenzja artykułu, korekta manuskryptu</i>	
Janusz Książyk	<i>opracowanie koncepcji i założeń pracy badawczej, merytoryczna recenzja artykułu</i>	

#### Publikacja 4.

Kuczborska K, Buda P, Wolska-Kuśnierz B, Książyk J. PIMS-TS u dzieci z zaburzeniami odporności – aktualny stan wiedzy. *Standardy Medyczne* 2022; 19: 253-259.

Impact Factor = 0; MNiSW = 5 pkt

Autor	Wkład merytoryczny	Podpis
Karolina Kautsch (Kuczborska)	<i>pomysłodawca badania, opracowanie koncepcji i założeń pracy badawczej, przegląd piśmiennictwa, opracowanie manuskryptu, odpowiedzi na sugestie recenzentów, korespondencja z wydawnictwem</i>	
Piotr Buda	<i>opracowanie koncepcji i założeń pracy badawczej, opracowanie manuskryptu</i>	
Beata Wolska-Kuśnierz	<i>merytoryczna recenzja artykułu, korekta manuskryptu</i>	
Janusz Książyk	<i>merytoryczna recenzja artykułu</i>	

**Publikacja 5.**

Kuczborska K, Buda P, Książyk JB. Different Course of SARS-CoV-2 Infection in Two Adolescents With Other Immunosuppressive Factors. *Cureus*. 2022;14(2):e22710. doi: 10.7759/cureus.22710.

Impact Factor = 0; MNiSW = 20 pkt

Autor	Wkład merytoryczny	Podpis
Karolina Kautsch (Kuczborska)	<i>opracowanie koncepcji i założeń pracy badawczej, gromadzenie danych klinicznych i wyników badań dodatkowych, wykonanie analizy wyników, przegląd piśmiennictwa, opracowanie manuskryptu, odpowiedzi na sugestie recenzentów, korespondencja z wydawnictwem</i>	
Piotr Buda	<i>pomysłodawca pracy, merytoryczna recenzja artykułu</i>	
Janusz Książyk	<i>merytoryczna recenzja artykułu</i>	

## Zgoda Komisji Bioetycznej

**KOMISJA BIOETYCZNA**  
przy Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”  
Al. Dzieci Polskich 20  
04-730 Warszawa-Międzylesie  
T. (22) 815-16-03

**UCHWAŁA nr 41/KBE/2021**  
**OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ**  
przy INSTYTUCIE „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA”

Komisja Bioetyczna przy Instytucie Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” na posiedzeniu w dniu **22.09.2021** rozpatrzyła badanie pt: **Przebieg infekcji SARS-CoV-2 u dzieci z niedoborami odporności**

Gł. Badacz: lek med. Karolina Kuczborska

Badanie zgłoszone jako doktorat

W badaniu uczestniczyć będzie ok 140 pacjentów (dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat lat) ze stwierdzonym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2, hospitalizowanych na Pododdziale COVID Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych IP-CZD od 1.11.2020 roku.

Planowany czas trwania badania – 12 miesięcy lub dłużej, w zależności od wyników badania  
Celem pracy jest 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), występowania i rozpowszechniania powikłań, w tym zespołu pocovidowego (ang. Long COVID) oraz ocena różnic w odpowiedzi immunologicznej na zakażenie.

Kryteria włączenia do badania:

Wiek: od 1 doby życia (wiek poporodowy) do 18 roku życia

Stwierdzone zakażenie wirusem SARS-CoV-2 przed lub w trakcie hospitalizacji w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych

Schemat badania:

Pierwszy etap badania - badanie retrospektywne, prowadzone na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych w okresie 1.11.2020 do 30.04.2021, co odpowiada okresom drugiej i trzeciej fali pandemii COVID-19.

Na tę część badania nie przygotowano odrębnej zgody. Wszyscy rodzice i pacjenci w wieku powyżej 16 lat w chwili przyjęcia do szpitala podpisują dokument Upoważnienia, w którym (na drugiej stronie) znajduje się punkt pod tytułem „zgoda na wykorzystanie danych medycznych do celów naukowych”, co dotyczy „danych które zostały zgromadzone w dokumentacji medycznej w przeszłości oraz zostaną zebrane w przyszłości, na potrzeby badań naukowych prowadzonych przez pracowników naukowych IPCZD zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem. Uznano to za wystarczające na potrzeby retrospektywnej oceny danych. Główny badacz został zobowiązany do sprawdzenia tego punktu (co było przedmiotem dyskusji przed głosowaniem Komisji), z czego się wywiązał.

Podział na podgrupy

Grupa badana zostanie podzielona na podgrupy dzieci z i bez niedoborów odporności. Do czynników niedoborów odporności zaliczane będą:

- Nowotwory (wskutek stosowanej chemioterapii)
- Stan po przeszczepieniu wątroby lub nerki (wskutek stosowanego leczenia immunosupresyjnego)
- Choroby demielinizacyjne (w trakcie leczenia)
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (w trakcie leczenia)
- Schyłkowa niewydolność nerek
- Asplenia



- Pierwotne niedobory odporności

Analizowane dane

- Kliniczne: wiek, płeć, przyczyna przyjęcia, status COVID u pacjenta i opiekuna, ostateczna diagnoza, manifestacja choroby, leczenie, obecność powikłań, chorób współistniejących oraz niedoborów odporności
- Temperatura ciała, saturacja krwi, częstość oddechów, częstość rytmu serca oraz ciśnienie tętnicze krwi przy przyjęciu do szpitala
- Wyniki badań laboratoryjnych przy przyjęciu: liczba białych krwinek (WBC), stosunek neutrofilii do limfocytów (NLR), białko C-reaktywne (CRP), prokalcytonina (PCT), szybkość sedimentacji erytrocytów (OB), poziom hemoglobiny (Hgb), liczba płytek krwi (PLT), ferrytyna, D-dimery, fibrynogen, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), transaminazy (ALT i AST), poziomy kreatyniny i mocznika, albumin, kinazy kreatynowej (CK) i N-końcowego prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP);
- RTG klatki piersiowej

Drugi etap badania – badanie ankietowe

Grupę badaną będą stanowić, jak w pierwszym etapie, dzieci ze stwierdzonym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2, hospitalizowane na Pododdziale COVID Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych IP-CZD w okresie od 1.11.2020 do 30.04.2021.

Kryteria włączenia

- Wiek: od 1 doby życia do 18 roku życia
- Hospitalizacja w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych IP-CZD w okresie od 1.11.2020 do 30.04.2021
- Stwierdzone zakażenie wirusem SARS-CoV-2 przed lub w trakcie hospitalizacji
- Pisemna świadoma zgoda odpowiedniego przedstawiciela prawnego

Podział na podgrupy

Grupa badana zostanie podzielona na podgrupy dzieci z i bez niedoborów odporności, jak w etapie pierwszym.

Interwencja

Samodzielnie skonstruowana, anonimowa ankieta dotycząca objawów zespołu pocovidowego (ang. Long COVID) i jego czynników ryzyka.

Etap trzeci – badanie prospektywne

Grupę będą stanowić dzieci z rozpoznaniem zakażenia SARS-CoV-2, hospitalizowane w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych IP-CZD od 10.2021 r.

Kryteria włączenia

- Wiek: od 1 doby życia do 18 roku życia
- Hospitalizacja w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych IP-CZD w okresie od 10.2021
- Stwierdzone zakażenie wirusem SARS-CoV-2 przed lub w trakcie hospitalizacji
- Pisemna świadoma zgoda odpowiedniego przedstawiciela prawnego

Kryteria wyłączenia

- Zaszczepienie przeciwko wirusowi SARS-CoV-2
- Uprzednio stwierdzone zachorowanie na COVID-19

Interwencja

- Wszystkie dzieci włączone do badania będą miały wykonane:

Oznaczenie przeciwciał przeciwko wirusowi SARS-CoV-2 w klasie IgG w odstępie 2 tygodni od stwierdzenia zakażenia oraz ponownie w odstępie 3 miesięcy. Badanie serologiczne zostanie wykonane po pobraniu 2-5 ml krwi żyłnej (na każde z dwóch pobrań).

Potencjalne ryzyko i skutki uboczne związane z procedurami badawczymi:

Na potrzeby badania nie będą wykonywane żadne inwazyjne procedury.

Etap pierwszy to analiza danych z dokumentacji medycznej

Etap drugi to badanie ankietowe.

Etap trzeci – dwukrotne pobranie krwi w objętości 2,5-5 ml, w odstępie około 3 miesięcy, przy okazji rutynowych pobrań krwi.

W związku z tym z przeprowadzeniem badania nie wiąże się żadne dodatkowe ryzyko.

Do zespołu badaczy należą:

Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk (pediatria, gastroenterologia dziecięca)

Dr n. med. Piotr Buda (pediatria, reumatologia)

Lek. Ewelina Krzemińska

Przedłożone dokumenty:

1. Wniosek o wydanie opinii o projekcie
2. Streszczenie protokołu badania
3. Formularz świadomej zgody na badanie naukowe – do podpisania przez rodziców i pacjenta w wieku powyżej 12 lat
4. Informacja pisemna dla uczestnika badania – etap II
5. Informacja pisemna dla uczestnika badania – etap III
6. Informacja pisemna dla uczestnika badania i rodziców/przedstawicieli ustawowych dziecka– etap II
7. Informacja pisemna dla uczestnika badania i rodziców/przedstawicieli ustawowych dziecka– etap III
8. Ankieta pt. Zespół pocovidowy u dzieci
9. Opinia Eksperta

Na podstawie przedłożonej dokumentacji, dodatkowych wyjaśnień przedstawionych przez lek med. Karolinę Kuczborską oraz dyskusji i wyniku tajnego głosowania Komisja Bioetyczna przy IPCZD wyraziła zgodę na przeprowadzenie badania. Skład i działanie Komisji zgodne z GCP oraz wymogami lokalnymi. Tekst uchwały został sporządzony w 2 jednobrzmiących egz. po jednym dla wnioskodawcy i Komisji Bioetycznej. Lista członków Komisji biorących udział w posiedzeniu stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.

**PRZEWODNICZĄCY KOMISJI BIOETYCZNEJ**  
przy Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”  
**Prof. nadzw dr hab. n. med. Sylwester Prokurat**

**KOMISJA BIOETYCZNA**

Przy Instytucie „Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka”  
Al. Dzieci Polskich 20  
04-730 Warszawa- Międzylesie  
e-mail : komisja.bioetyczna@ipczd.pl  
Tel:(22)815-16-03

posiedzenie w dniu 22.09.2021**LISTA OBECNOŚCI**

Lp.	Imię, nazwisko, zawód /specjalność, funkcja	podpis
1.	<b>Prof. dr hab. n hum Paweł Łuków</b> Etyk	TAL
2.	<b>Mgr praw. Marcjanna Dębska</b> Adwokat	TAL
3.	<b>Ks. Paweł Śmierchalski</b> Teolog, Duszpasterstwo Służby Zdrowia	TAL
4.	<b>Mgr Piel Ewa Szklela</b> Pielęgniarka	TAL
5.	<b>Dr n med.farm Anna Cieślik</b>	—
6.	<b>Dr n med. Ludmiła Bacewicz</b> Lekarz chirurg- IPCZD	—
7.	<b>Prof. Dr hab. n med. Katarzyna Kotulska- Jóźwiak</b> Lekarz (neurolog, neurolog dziecięcy)- IPCZD	TAL
8.	<b>Lek med. Jacek Rubik</b> IPCZD	TAL
9.	<b>Dr n med. Małgorzata Łyszkowska</b> Lekarz ( pediatra, transplantolog Kliniczny) - IPCZD	TAL
10.	<b>Prof. nadzw dr hab. n med. Wiesława Grajkowska</b> IPCZD	TAL
11.	<b>Dr hab. n med. Sylwester Prokurat, prof. nadzw</b> Lekarz ( pediatra, nefrolog, transplantolog Kliniczny)- IPCZD	TAL

Przewodnicząca obecność NN OKB na posiedzeniu  
24.09.2021 w dniu 22.09.2021.



**KOMISJA BIOETYCZNA**  
przy Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”  
Al. Dzieci Polskich 20  
04-730 Warszawa-Międzylesie  
T. (22) 815-16-03

Warszawa 04.04.2022

**Lek med Karolina Kuczborska**  
Klinika Pediatrii , Żywienia I Chorób Metabolicznych

**Dotyczy: uzupełnienie do projektu 41/KBE/2021**

Szanowna Pani,

Główny badacz dn. 21.02.2022 r zwrócił się prośbą o wyrażenie zgody na uzupełnienie protokołu badania o wykonanie dodatkowo badania subpopulacji limfocytów (panel podstawowy) u badanych dzieci w odstępie 2 tygodni oraz 3 miesięcy od stwierdzenia zakażenia wraz z oznaczaniem do tej pory mianem przeciwciał w klasie IgG p/ko SARS-CoV-2.

Badanie to będzie wymagało pobrania dodatkowo 1 ml krwi żyłnej i nie będzie miało wpływu na bezpieczeństwo pacjentów.

Komisja Bioetyczna w dniu 30.03.2022 pozytywnie zaopiniowała załączone dokumenty.

Przewodniczący Komisji Bioetycznej  
przy Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”



dr hab. n. med. prof. CMKP  
Sylwester Prokurat

## **Piśmiennictwo (alfabetycznie)**

1. Abbott Laboratories. AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II – Architect – Instructions for use. 2021. Available online: <https://www.fda.gov/media/146371/download> (accessed on 6<sup>th</sup> of July 2022).
2. Abolhassani H, Landegren N, Bastard P i wsp. Inherited IFNAR1 Deficiency in a Child with Both Critical COVID-19 Pneumonia and Multisystem Inflammatory Syndrome *J Clin Immunol*. 2022; 42(3):471-483.
3. Acharya D, Liu G, Gack MU. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(7):397-398.
4. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis*. 2020; 100:327-332.
5. Alangari AA. Genomic and non-genomic actions of glucocorticoids in asthma. *Ann Thorac Med* 2010; 5(3): 133–139.
6. Alshami A, Al Attas R, Azzam A i wsp. Detection of SARS-CoV-2 antibodies in pediatric kidney transplant patients. *BMC Nephrol*. 2021; 22(1):123.
7. Babaha F, Rezaei N. Primary Immunodeficiency Diseases in COVID-19 Pandemic: A Predisposing or Protective Factor? *Am J Med Sci*. 2020; 360(6): 740-741
8. Balduzzi A, Brivio E, Rovelli A i wsp. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and hemato-oncology center embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. *Estote parati. Bone Marrow Transplant*. 2020; 55(10):1900-1905.
9. Batu ED, Özen S. Implications of COVID-19 in pediatric rheumatology. *Rheumatol Int*. 2020, 40:1193-1213.
10. Bell ML, Catalfamo CJ, Farland LV i wsp. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT. *PLoS One*. 2021; 16(8):e0254347.
11. Belli LS, Fondevila C, Cortesi PA i wsp. Protective Role of Tacrolimus, Deleterious Role of Age and Comorbidities in Liver Transplant Recipients With Covid-19: Results From the ELITA/ELTR Multi-center European Study. *Gastroenterology* 2021;160(4): 1151-1163.

12. Buda P, Chyb M, Smorzewska-Kiljan A i wsp. Association Between rs12037447, rs146732504, rs151078858, rs55723436, and rs6094136 Polymorphisms and Kawasaki Disease in the Population of Polish Children. *Front Pediatr* 2021; 9: 624798.
13. Buonsenso D, Di Giuda D, Sigfrid L i wsp. Evidence of lung perfusion defects and ongoing inflammation in an adolescent with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(9):677-680.
14. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C i wsp. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr*. 2021;110(7):2208-2211.
15. Canpolat N, Yildirim ZY, Yıldız N i wsp. COVID-19 in pediatric patients undergoing chronic dialysis and kidney transplantation. *Eur J Pediatr*. 2022;181(1):117-123.
16. Cao Q, Chen YC, Chen CL i wsp. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020; 119(3):670-673.
17. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605.
18. Castano-Jaramillo LM, Yamazaki-Nakashimada MA, O'Farrill-Romanillos PM i wsp. COVID-19 in the Context of Inborn Errors of Immunity: a Case Series of 31 Patients from Mexico. *J Clin Immunol*. 2021;10:1–16.
19. Chen T, Song J, Liu H i wsp. Positive Epstein-Barr virus detection in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):10902.
20. Choi B, Choudhary MC, Regan J i wsp.. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2291-2293.
21. Chvatal-Medina M, Mendez-Cortina Y, Patiño PJ i wsp. Antibody Responses in COVID-19: A Review. *Front Immunol*. 2021; 12: 633184.
22. Clark SA, Clark LE, Pan J i wsp. SARS-CoV-2 evolution in an immunocompromised host reveals shared neutralisation escape mechanisms. *Cell*. 2021;184(10):2605-2617.
23. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA i wsp. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020; 130(11): 5967-5975.
24. Dolinger MT, Person H, Smith R i wsp. Pediatric Crohn Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and COVID-19 Treated With Infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 71(2): 153-155.

25. Dorfman L, Nassar R, Binjamin Ohana D i wsp. Pediatric inflammatory bowel disease and the effect of COVID-19 pandemic on treatment adherence and patients' behavior. *Pediatr Res.* 2021;90(3):637-641.
26. Drago F, Ciccarese G, Rebora A i wsp. Human herpesvirus-6, -7, and Epstein-Barr virus reactivation in pityriasis rosea during COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(4):1850-1851.
27. Durstenfeld MS, Sun K, Ma Y i wsp. Impact of HIV Infection on COVID-19 Outcomes Among Hospitalised Adults in the U.S. [PREPRINT] medRxiv. 2021, 2021.04.05.21254938.
28. Effenberger M, Grabherr F, Mayr L i wsp. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut.* 2020; 69(8): 1543-1544.
29. Emes D, Hüls A, Baumer N i wsp. COVID-19 in Children with Down Syndrome: Data from the Trisomy 21 Research Society Survey. *J Clin Med.* 2021, 10:5125.
30. Espinosa JM. Down Syndrome and COVID-19: A Perfect Storm?. *Cell Rep Med.* 2020, 1:100019.
31. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID situation update worldwide, as of week 23, updated the 17th of June 2021. 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>. Assessed September 20, 2021.
32. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment: outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China; First cases imported in the EU/EEA; second update. 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-0>. Assessed June 20, 2021.
33. Ferrari A, Zecca M, Rizzari C i wsp. Children with cancer in the time of COVID-19: An 8-week report from the six pediatric onco-hematology centers in Lombardia, Italy. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(8):e28410.
34. Flood J, Shingleton J, Bennett E i wsp. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020. *Lancet Reg Health Eur* 2021; 3: 100075.
35. Galipeau Y, Greig M, Liu G i wsp. Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections. *Front Immunol.* 2020; 11: 610688.

36. Garazzino S, Lo Vecchio A, Pierantoni L i wsp. Epidemiology, Clinical Features and Prognostic Factors of Pediatric SARS-CoV-2 Infection: Results From an Italian Multicenter Study. *Front Pediatr.* 2021; 9:649358.
37. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J i wsp.: COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children – United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1074-1080.
38. Goudouris ES, Pinto-Mariz F, Mendonça LO i wsp. Outcome of SARS-CoV-2 Infection in 121 Patients with Inborn Errors of Immunity: A Cross-Sectional Study. *J Clin Immunol.* 2021;41 (7): 1479-1489.
39. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R i wsp. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell.* 2020;183(4):982-995.
40. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B i wsp. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(7):409-424.
41. Harwood R, Allin B, Jones CE i wsp. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5 (2): 133-141.
42. Haşlak F, Yıldız M, Adrovic A i wsp. Childhood Rheumatic Diseases and COVID-19 Pandemic: An Intriguing Linkage and a New Horizon. *Balkan Med J.* 2020, 37:184-188.
43. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S i wsp. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.
44. Hrusak O, Kalina T, Wolf J i wsp. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *Eur J Cancer.* 2020; 132: 11–16.
45. Jiang Y, Wei X, Guan J i wsp. COVID-19 pneumonia: CD8+ T and NK cells are decreased in number but compensatory increased in cytotoxic potential. *Clin Immunol.* 2020; 218:108516.
46. Kanwugu ON, Adadi P. HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective. *J Med Virol.* 2021, 93:726-732.



47. Karnik M, Beeraka NM, Uthaiiah CA i wsp. Review on SARS-CoV-2-Induced Neuroinflammation, Neurodevelopmental Complications, and Recent Updates on the Vaccine Development. *Mol Neurobiol.* 2021;58(9):4535-4563.
48. Koker O, Demirkan FG, Kayaalp G i wsp. Does immunosuppressive treatment entail an additional risk for children with rheumatic diseases? A survey-based study in the era of COVID-19. *Rheumatol Int.* 2020, 40:1613-1623.
49. Krämer B, Knoll R, Bonaguro L i wsp. Early IFN- $\alpha$  signatures and persistent dysfunction are distinguishing features of NK cells in severe COVID-19. *Immunity.* 2021; 54(11):2650-2669.
50. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G i wsp. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol.* 2021;3:690-697.
51. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA i wsp. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2020;130(11):5942-5950.
52. Lee PY, Platt CD, Weeks S i wsp. Immune dysregulation and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in individuals with haploinsufficiency of SOCS1. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(5): 1194-1200.
53. Lesko CR, Bengtson AM. HIV and COVID-19: Intersecting Epidemics With Many Unknowns. *Am J Epidemiol.* 2021;190: 10-16.
54. Letizia AG, Ge Y, Vangeti S i wsp. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7): 712-720.
55. Li H, Chen K, Liu M i wsp. The profile of peripheral blood lymphocyte subsets and serum cytokines in children with 2019 novel coronavirus pneumonia. *J Infect.* 2020; 81(1):115-120.
56. Lledó GM, Sellares J, Brotons C i wsp. Post-acute COVID-19 syndrome: a new tsunami requiring a universal case definition. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(3):315-318.
57. Loske J, Röhmel J, Lukassen S i wsp. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol.* 2022;40(3):319-324.
58. Lu W, Yang L, Li X i wsp. Early immune responses and prognostic factors in children with COVID-19: a single-center retrospective analysis. *BMC Pediatr* 2021; 21(1):181.

59. Ludvigsson JF, Axelrad J, Halfvarson J i wsp. Inflammatory bowel disease and risk of severe COVID-19: A nationwide population-based cohort study in Sweden. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(2):177-192.
60. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr.* 2021; 110(3):914-921.
61. Ludvigsson JF. Reporting suspicions of long COVID in children is justified during this global emergency. *Acta Paediatr* 2021;110(4):1373.
62. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-1095.
63. Ludwikowska KM, Okarska-Napierała M, Dudek N i wsp. Distinct characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children in Poland. *Sci Rep* 2021;11(1):23562.
64. Ludwikowska KM, Okarska-Napierała M, Dudek N i wsp. Multisystem inflammatory syndrome in European White children – study of 274 cases. *medRxiv* 2021; 21254584.
65. Madhusoodhan PP, Pierro J, Musante J i wsp. Characterisation of COVID-19 disease in pediatric oncology patients: The New York-New Jersey regional experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(3):e28843.
66. Mahmoudi S, Yaghmaei B, Sharifzadeh Ekbatani M i wsp. Effects of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Peripheral Blood Lymphocytes and Their Subsets in Children: Imbalanced CD4+/CD8+ T Cell Ratio and Disease Severity. *Front Pediatr.* 2021; 9:643299.
67. Marcus N, Frizinsky S, Hagin D i wsp. Minor Clinical Impact of COVID-19 Pandemic on Patients With Primary Immunodeficiency in Israel. *Front Immunol.* 2021; 11:614086.
68. Marlais M, Wlodkowski T, Vivarelli M i wsp. The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020; 4(7): 17–18.
69. Maucourant C, Filipovic I, Ponzetta A i wsp. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. *Sci Immunol.* 2020; 5(50):eabd6832.
70. Mayanskiy N, Luchkina P, Fedorova N i wsp. Seroconversion and dynamics of the anti-SARS-CoV-2 antibody response related to a hospital COVID-19 outbreak among pediatric oncology patients. *Leukemia.* 2021; 35(6): 1820-1822.
71. Meredith J, Khedim CA, Henderson P i wsp. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 [PIMS-TS] in a Patient

- Receiving Infliximab Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021; 15(4): 687-691.
72. Meyts I, Buccioli G, Quinti I i wsp. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147(2): 520-531.
73. Millen GC, Arnold R, Cazier JB i wsp. Severity of COVID-19 in children with cancer: Report from the United Kingdom Paediatric Coronavirus Cancer Monitoring Project. *Br J Cancer*. 2021; 124, 754–759.
74. Minotti C, Tirelli F, Barbieri E i wsp. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. *J Infect*. 2020;81(1):e61-e66.
75. Molteni E, Sudre CH, Canas LS i wsp. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2 [published correction appears in *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 31 August]. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(10):708-718.
76. Müller J, Szűcs-Farkas D, Szegedi I i wsp. Clinical Course of COVID-19 Disease in Children Treated With Neoplastic Diseases in Hungary. *Pathol Oncol Res*. 2022;28: 1610261.
77. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines; Updated the 19<sup>th</sup> of October 2021. 2021. Available online: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>. (accessed on 30<sup>th</sup> of June 2022).
78. Ni L, Ye F, Cheng ML i wsp. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*. 2020;52(6):971-977.
79. Nicastro E, Di Giorgio A, Zambelli M i wsp. Impact of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak on Pediatric Liver Transplant Recipients in Lombardy, Northern Italy. *Liver Transpl*. 2020; 26: 1359–1362.
80. Nicastro E, Verdoni L, Bettini LR i wsp. COVID-19 in Immunosuppressed Children. *Front Pediatr*. 2021;9:629240.
81. NICE 2021. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE Guideline 188. NICE, 2021. Available at: [www.nice.org.uk/ng188](http://www.nice.org.uk/ng188).
82. Niehues T. The febrile child: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(45):764-73.

83. Nogueira-de-Almeida CA, Del Ciampo LA, Ferraz IS i wsp. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. *J Pediatr (Rio J)*. 2020, 96:546-558.
84. Okarska-Napierała M, Ludwikowska K, Książyk J i wsp. Approach to a child with paediatric inflammatory multisystem syndrome with COVID-19. *Przegląd pediatriczny* 2020; 49: 1-9.
85. Oliveira VD, Zankl H, Rath T. Mutagenic and cytotoxic effects of immunosuppressive drugs on human lymphocyte cultures. *Exp Clin Transplant*. 2004; 2(2): 273-279.
86. Onofrio L, Caraglia M, Facchini G i wsp. Toll-like receptors and COVID-19: a two-faced story with an exciting ending. *Future Sci OA*. 2020;6(8):FSO605.
87. Pan Y, Jiang X, Yang L i wsp. SARS-CoV-2-specific immune response in COVID-19 convalescent individuals. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1): 256
88. Pandit C, Fitzgerald DA. Respiratory problems in children with Down syndrome. *J Paediatr Child Health*. 2012, 48:147-52.
89. Pandrowala A, Panchal H, Mudaliar S i wsp. SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in an immunocompromised child with leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(7): e28995.
90. Peng J, Fu M, Mei H i wsp. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021:e2295.
91. Petters LM, Vogel TP, Munoz FM i wsp. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 in a solid organ transplant recipient. *Am J Transplant*. 2021; 21(7): 2596-2599.
92. Piatosa B, Wolska-Kuśnierz B, Siewiera K i wsp. Distribution of leukocyte and lymphocyte subsets in peripheral blood. Age related normal values for preliminary evaluation of the immune status in Polish children. *Centr Eur J Immunol*. 2010;35:168–75.
93. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol*. 2021;12:698169.
94. Quinti I, Lougaris V, Milito C i wsp. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):211-213.
95. Rai DK, Sharma P, Kumar R. Post covid 19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? *Indian J Tuberc*. 2021;68(3):330-333.

96. Reddy NA, Tom A, Lashkari HP. Acute myeloid leukemia complicated by post COVID-19 multi-system inflammatory syndrome-children. *Pediatric Hematology Oncology Journal*. 2022;7(2):49–51.
97. Reinsch S, Stallmach A, Grunert PC. The COVID-19 Pandemic: Fears and Overprotection in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease and Their Families. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2021;24(1):65-74.
98. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E i wsp. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *J Med Virol*. 2021; 93(1): 424-433.
99. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C i wsp. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395(10237): 1607-1608.
100. Rogers MC, Williams JV. Quis Custodiet Ipsos Custodes? Regulation of Cell-Mediated Immune Responses Following Viral Lung Infections. *Annu Rev Virol*. 2018; 5(1):363-383.
101. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front Pediatr*. 2021;8:607647.
102. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 2020, 142:4-6.
103. Shah D, Romero F, Duong M i wsp. Obesity-induced adipokine imbalance impairs mouse pulmonary vascular endothelial function and primes the lung for injury. *Sci Rep*. 2015, 5:11362-11375.
104. Spielberger BD, Goerne T, Geweniger A i wsp. Intra-Household and Close-Contact SARS-CoV-2 Transmission Among Children - a Systematic Review. *Front Pediatr*. 2021;9:613292.
105. Sun J, Xiao J, Sun R i wsp. Prolonged Persistence of SARS-CoV-2 RNA in Body Fluids. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1834-1838.
106. Talgam-Horshi E, Mozer-Glassberg Y, Waisbourd-Zinman O i wsp. Clinical Outcomes and Antibody Response in COVID-19-Positive Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(12):514-516.
107. Theoharides TC. Could SARS-CoV-2 Spike Protein Be Responsible for Long-COVID Syndrome?. *Mol Neurobiol*. 2022;59(3):1850-1861.
108. Tirupathi R, Muradova V, Shekhar R i wsp. COVID-19 disparity among racial and ethnic minorities in the US: A cross sectional analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;38:101904.

109. Townsend L, Dyer AH, Jones K i wsp. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One* 15(11):e0240784.
110. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):74-98.
111. Vahidy FS, Nicolas JC, Meeks JR i wsp. Racial and ethnic disparities in SARS-CoV-2 pandemic: analysis of a COVID-19 observational registry for a diverse US metropolitan population. *BMJ Open.* 2020; 10(8): e039849.
112. Vazquez-Hernández PI, Cárdenas-Conejo A, Catalán-Ruiz MA i wsp. Multiple Organ Failure Associated with SARS-CoV-2 Infection in a Child with Down Syndrome: Is Trisomy 21 Associated with an Unfavourable Clinical Course?. *Case Rep Pediatr.* 2021, 2021:5893242.
113. Vibholm LK, Nielsen SSF, Pahus MH i wsp. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine.* 2021;64:103230.
114. Waggoner SN, Reighard SD, Gyurova IE i wsp. Roles of natural killer cells in antiviral immunity. *Curr Opin Virol.* 2016; 16:15-23.
115. Węclawek-Tompol J, Zakrzewska Z, Gryniewicz-Kwiatkowska O i wsp. COVID-19 in pediatric cancer patients is associated with treatment interruptions but not with short-term mortality: a Polish national study. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):163.
116. Welcome MO, Mastorakis NE. Neuropathophysiology of coronavirus disease 2019: neuroinflammation and blood brain barrier disruption are critical pathophysiological processes that contribute to the clinical symptoms of SARS-CoV-2 infection. *Inflammopharmacology.* 2021;29(4):939-963.
117. Witkowski M, Tizian C, Ferreira-Gomes M i wsp. Untimely TGF $\beta$  responses in COVID-19 limit antiviral functions of NK cells. *Nature.* 2021; 600(7888):295-301.
118. World Health Organisation. Multisystem Inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Accessed June 20, 2021.
119. Worrall G. Acute cough in children. *Can Fam Physician.* 2011;57(3):315-318.
120. Xu R, Zhou Y, Cai L i wsp. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *Br J Dermatol.* 2020;183(6):1145-1147.

121. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H i wsp. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(5):837-848.
122. Zhang L, Zhou L, Bao L i wsp. SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):337.
123. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(12): e482-e487.