

UMA ANÁLISE CLÍNICA E IMUNOLÓGICA DE COVID-19 EM PACIENTES COM ERROS INATOS DA IMUNIDADE: REVISÃO DA LITERATURA

Palavras-Chave: ERROS INATOS DA IMUNIDADE; COVID-19; IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

Autoras:

LÍLIAN COSTA MACEDO DE MAGALHÃES, FCM – UNICAMP

Prof^ª. Dr^ª. MARIA MARLUCE DOS SANTOS VILELA (orientadora), FCM – UNICAMP

INTRODUÇÃO:

No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia da COVID-19, doença causada pela infecção do vírus SARS-CoV-2. Desde então, a compreensão acerca das bases da doença, bem como o planejamento de contenção da sua disseminação, tornou-se uma das maiores preocupações globais enfrentadas nos últimos tempos.

Os Erros Inatos da Imunidade (EII), anteriormente reconhecidas como Imunodeficiências Primárias (IP), são causadas por mais de 500 variantes genéticas que resultam em perda ou ganho de função de proteínas levando à desregulação da resposta imune. Os pacientes com EII possuem o histórico de infecções de repetição, infecções mais graves e infecções por patógenos oportunistas, bem como a presença de autoimunidade, alergias, malignidades e doenças auto-inflamatórias. Deficiência Primária de Anticorpos (PAD) e Imunodeficiências Combinadas são as mais frequentes.

SARS-CoV-2 nos pacientes com EII pode contribuir para melhorar o entendimento da heterogeneidade da apresentação clínica e de resistência à infecção. A oportunidade de avaliar quadros clínicos da COVID-19 nos pacientes com EII contribui para uma melhor compreensão da imunopatogenia e prognóstico da infecção por SARS-CoV-2.

METODOLOGIA:

O projeto abrange uma revisão da literatura, cujos resultados estão descritos qualitativamente. No primeiro momento, selecionamos portais e bases de dados como PUBMED, Scopus, Web of Science, EMBASE e Cochrane Library e localizamos os descritores, utilizando o DECS, MESH e EMTRE. Como critério de inclusão utilizamos os artigos publicados a partir de 2020 e adotamos os seguintes critérios de exclusão:

- Publicações em formatos de revisão sistemática;
- Publicações que não realizam distinção entre imunodeficiências primária e secundária.

Por fim, selecionamos as publicações com o auxílio da ferramenta virtual Rayyan. No primeiro momento, analisamos o título e resumo dos artigos e posteriormente, a íntegra dos conteúdos de cada publicação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A partir da busca nas bases de dados, incluímos 136 publicações que avaliavam a evolução do COVID-19 em pacientes com EII, sendo 65 relatos de casos, 22 séries de casos e 49 estudos de coorte. Ademais, 46 publicações foram coletadas do SCOPUS, 35 do PUBMED e 55 do EMBASE.

Múltiplos fatores parecem estar associados à menor gravidade do COVID-19 em crianças (Liu & Hill, 2020), como: maior número de linfócitos B e T regulatórios, menor quantidade de pneumócitos do tipo II, menor expressão de ACE2, maior ventilação alveolar e ausência da regulação positiva do TMRSS2 por hormônios. Logo, o primeiro desafio na avaliação do COVID-19 em pacientes pediátricos com erros inatos da imunidade é compreender a influência da idade como fator protetor nas crianças e nos pacientes idosos como fator de risco para COVID-19.

Alguns autores aventaram a hipótese de que as imunodeficiências humorais, agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) causada por variante no gene BTK e Imunodeficiência Comum Variável (ICV) por si só, não se constituem como fator de risco para a gravidade da COVID-19 (Ana Laura López, 2021). Entretanto, é preciso ter cautela ao analisar pacientes com EII com outras patologias associadas, evitando-se a justificativa de que a desregulação imunológica é a única causa possível para a gravidade do COVID-19. Como exemplo, em um estudo polonês, todos os pacientes que foram a óbito possuíam, pelo menos, duas comorbidades (Kołtan S, 2023). É importante destacar que a sinalização de BTK pode estar relacionada com mau prognóstico no COVID-19, uma vez que a ativação de BTK leva ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1B e IL-6 (Speletas et al., 2022). Reforçando este fato estão os relatos de que pacientes com variantes no gene BTK se recuperaram da COVID-19 sem complicações, e ainda que, o uso de imunobiológicos inibidores da BTK (depletors de linfócitos B) é eficaz para o tratamento de pacientes com doença pulmonar linfocítica intersticial granulomatosa.

A diferença da gravidade do COVID-19 em pacientes com ausência de linfócitos T e pacientes com linfócitos T disfuncionais pode evidenciar o papel dessas células no desenvolvimento da tempestade de citocinas, de forma que, uma resposta inflamatória exacerbada pode estar ligada à desregulação desses linfócitos (Fallatah, 2021; Milito et al., 2021). Outrossim, a tendência à gravidade em pacientes com erros inatos relacionadas à via de ativação do IFN1 sugere o papel de respostas disfuncionais ou deficientes de IFN1 para uma resposta inflamatória exacerbada.

Existem várias hipóteses para tentar explicar a importância da reposição de imunoglobulinas como fatores preditivos de bom prognóstico do COVID-19 em pacientes com PAD. Acredita-se que esta abordagem terapêutica tenha capacidade imunomodulatória, de modo que pode suprimir as reações inflamatórias reduzindo a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias. A reposição de imunoglobulinas pode auxiliar também no combate a infecções bacterianas que podem surgir como complicações do COVID-19 e do seu tratamento (Ana Laura López, 2021); (Jyotsna Mullur, 2021).

Em diversos estudos, foi evidenciado uma melhora clínica pós administração de plasma convalescente, o que pode sugerir que os anticorpos tenham papel fundamental na neutralização viral. Contudo, já foi demonstrado em um estudo randomizado que não houve diferença significativa de mortalidade em pacientes imunocompetentes com pneumonia por COVID após administração de plasma. Surge a hipótese que esta terapêutica possa ter maior eficiência em pacientes com defeitos humorais (Iaboni et al., n.d.).

As coinfeções também se destacam no contexto de COVID-19 em pacientes imunocomprometidos. Nos pacientes com EII observam-se risco aumentado de infecção, tanto pela

desregulação imunológica, como pela patologia da doença. Outrossim, é preciso tomar cuidado com as abordagens terapêuticas que envolvem imunomodulação, uma vez que podem resultar em reativação de outras infecções por CNV e EBV. Além disso, a interação entre a linfopenia na infecção por SARS-CoV-2 e as desregulações pré-existentes do sistema imune favorecem às infecções secundárias nesses pacientes, podendo a taxa de mortalidade estar associada à susceptibilidade a infecções hospitalares (Castano-Jaramillo et al., 2021; Hera Z. Mahmood, 2022; V. Szafron & M. Pereira, 2020).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), formulou o termo “Pós-COVID-19” em setembro de 2020, para diferenciar a fase de doença aguda dos efeitos a longo prazo da infecção. A fisiopatologia que envolve o COVID-19 prolongado ainda não está completamente elucidada. Diversos mecanismos já foram sugeridos: seqüela de danos teciduais; presença de inflamação crônica; persistência de produção de autoanticorpos ou outras desregulações imunológicas; presença de vírus ou ainda estruturas virais antigênicas residuais (Clarke et al., 2022).

Soriano definiu Pós-COVID-19 como uma condição clínica posterior à infecção pelo SARS-CoV-2, que abrange tanto sintomas sistêmicos como disfunções dos sistemas respiratório, neurológico, digestório e cardiovascular. As manifestações mais comuns são: fadiga, dispnéia e disfunção cognitiva. Os sintomas podem ter início depois de uma recuperação inicial da doença ou podem persistir desde a fase aguda da infecção, com duração de pelo menos dois meses e não podem ser atribuídos a outras etiologias. Contudo, não foi esclarecido pelo autor se, para diagnosticar Pós-COVID-19, é necessário descartar possibilidade de fase aguda da infecção a partir de resultado negativo em exame complementar, seja molecular ou sorológico (Soriano et al., 2022).

Por outro lado, Liu relatou um caso de um paciente de cinquenta anos que manteve RT-PCR positivo para COVID-19 por sessenta e três dias, mesmo sem quadro clínico da doença. Entretanto, após dezoito dias do início da doença, obteve-se cultura negativa para pesquisa do vírus (Liu et al., 2020). Assim, foi levantada a hipótese de que liberação de fragmentos de RNA viral pode ocorrer mesmo após resolução da doença. Outros casos de persistência de RT-PCR positivo para COVID-19 em pacientes imunocompetentes e sem sintomatologia já foram relatados. Contudo, não foi realizada cultura do vírus durante a investigação, impossibilitando avaliar se, de fato, os pacientes apresentavam carga viral positiva, ou seja, que havia a replicação do vírus e conseqüentemente, doença ativa (Zhang et al., 2020; Fatameh Fotouhi et. al., 2021; Owusu et al., 2021).

Nos indivíduos com erros inatos de imunidade, foi demonstrado a presença de replicação viral e infecção ativa pelo SARS-CoV-2 (Steiner et al., 2022). Ademais, um paciente com polimorfismo no gene NFkB1, apresentou infecção crônica pelo vírus confirmada com persistência de resultados positivos em RT-PCR e sequenciamento de genoma por mais de três meses (Sabino et al., 2022). Outrossim, a persistência da carga viral do SARS-CoV-2 em pacientes com Síndrome de DiGeorge pode evidenciar papel dos linfócitos T no clearance viral.

Assim, é possível perceber que existem muitas nuances dentro do espectro de condições clínicas relacionadas ao SARS-CoV-2. O termo pós-COVID-19 termina sendo utilizado referindo-se a diversas situações clínicas: sintomatologia apresentada após resolução de infecção pelo vírus; persistência de liberação de fragmentos de RNA viral sem infecção ativa; infecção crônica assintomática; e infecção crônica sintomática. Portanto, é necessário determinar uma terminologia mais adequada para definir as possíveis condições clínicas e, assim, melhor compreender as diferentes evoluções do COVID-19. Outrossim, nota-se que o Pós-COVID-19 ainda é um quadro pouco elucidado, mesmo em pacientes imunocompetentes. Dentro desse contexto, é imprescindível avaliar clínica e laboratorialmente a COVID-19 prolongada em pacientes com erros inatos da imunidade, uma vez que a desregulação do sistema

imune intrínseca a esses pacientes pode diversificar ainda mais as possibilidades da evolução da doença.

CONCLUSÕES:

O presente estudo mostra que:

- Não há consenso na literatura em relação à gravidade do COVID-19 em pacientes com erros inatos da imunidade.
- As comorbidades dos pacientes com imunodeficiências podem influenciar na avaliação do COVID-19 nesses pacientes.
- Pacientes com EII podem apresentar risco aumentado para coinfeções tanto pela desregulação imunológica como pela própria infecção pelo SARS-CoV-2.
- O plasma convalescente pode ter maior eficiência em pacientes com defeitos humorais.
- A reposição de imunoglobulina parece estar associada com melhor prognóstico da infecção viral nos pacientes com EII, seja por capacidade imunomoduladora, seja pelo auxílio ao combate de coinfeções.
- O termo pós-COVID-19 é utilizado para diversas situações clínicas. É necessário, portanto, determinar uma terminologia mais adequada para definir as possíveis evoluções após fase aguda de COVID-19.

BIBLIOGRAFIA

1. Ana Laura López. (2021). COVID-19 in adults with antibody deficiencies. *Medicina (B Aires)*, 81.
2. Castano-Jaramillo, L. M., Yamazaki-Nakashimada, M. A., O’Farrill-Romanillos, P. M., Muzquiz Zermeño, D., Scheffler Mendoza, S. C., Venegas Montoya, E., García Campos, J. A., Sánchez-Sánchez, L. M., Gámez González, L. B., Ramírez López, J. M., Bustamante Ogando, J. C., Vásquez-Echeverri, E., Medina Torres, E. A., Lopez-Herrera, G., Blancas Galicia, L., Berrón Ruiz, L., Staines-Boone, A. T., Espinosa-Padilla, S. E., Segura Mendez, N. H., & Lugo Reyes, S. O. (2021). COVID-19 in the Context of Inborn Errors of Immunity: a Case Series of 31 Patients from Mexico. *Journal of Clinical Immunology*, 41(7), 1463–1478. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01077-5>
3. Clarke, S. A., Abbara, A., & Dhillon, W. S. (2022). Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. *Endocrinology*, 163(1). <https://doi.org/10.1210/endocr/bqab203>
4. Fallatah, E. (2021). DiGeorge Syndrome and COVID-19 in Two Pediatric Patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147,2.
5. Fatemeh Fotouhi et al. Prolonged viral shedding and antibody persistence in patients with COVID-19. *Microbes and Infection*, v. 23, n. 4-5, p. 104810–104810, 1 maio 2021.
6. Hera Z. Mahmood. (2022). Varying Illness Severity in Patients with MyD88 Deficiency Infected with Coronavirus SARS-CoV-2. *Pediatrics*, 147, 453–454.
7. Iaboni, A., Wong, N., & Betschel, S. D. (n.d.). A Patient with X-Linked Agammaglobulinemia and COVID-19 Infection Treated with Remdesivir and Convalescent Plasma. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-00983-y/Published>
8. Jyotsna Mullur. (2021). A fatal case of coronavirus disease 2019 in a patient with common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 126, 90–92.
9. Kołtan S. (2023). COVID-19 in unvaccinated patients with inborn errors of immunity-polish experience. *Front Immunol.*, 13.
10. Liu, B. M., & Hill, H. R. (2020). Role of Host Immune and Inflammatory Responses in COVID-19 Cases with Underlying Primary Immunodeficiency: A Review. In *Journal of Interferon and Cytokine Research (Vol. 40, Issue 12, pp. 549–554)*. Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/jir.2020.0210>
11. Liu, W.-D. et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *Journal of Infection*, abr. 2020.

12. Milito, C., Lougaris, V., Giardino, G., Punziano, A., Vultaggio, A., Carrabba, M., Cinetto, F., Scarpa, R., Delle Piane, R. M., Baselli, L., Ricci, S., Rivalta, B., Conti, F., Marasco, C., Marzollo, A., Firinu, D., Pulvirenti, F., Lagnese, G., Vivarelli, E., ... Quinti, I. (2021). Clinical outcome, incidence, and SARS-CoV-2 infection-fatality rates in Italian patients with inborn errors of immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(7), 2904-2906.e2
13. Owusu, D. et al. Persistent SARS-CoV-2 RNA Shedding Without Evidence of Infectiousness: A Cohort Study of Individuals With COVID-19. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 224, n. 8, p. 1362–1371, 15 out. 2021.
14. Quinti, I., Mezzaroma, I., & Milito, C. (2021). Clinical management of patients with primary immunodeficiencies during the COVID-19 pandemic. In *Expert Review of Clinical Immunology* (Vol. 17, Issue 2, pp. 163–168). Taylor and Francis Ltd.
15. Sabino, J. S. et al. Clearance of Persistent SARS-CoV-2 RNA Detection in a NFκB-Deficient Patient in Association with the Ingestion of Human Breast Milk: A Case Report. *Viruses*, v. 14, n. 5, p. 1042–1042, 13 maio 2022.
16. Soriano, J. B., Murthy, S., Marshall, J. C., Relan, P., & Diaz, J. V. (2022). A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 22, Issue 4, pp. e102–e107). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)
17. Speletas, M., Raftopoulou, S., Farmaki, E., Gatselis, N., Germanidis, G., Mouchtouri, V., Hatzianastasiou, S., Georgiadou, S., Tsinti, G., Tsachouridou, O., Tseroni, M., Metallidis, S., Dalekos, G., Eibel, H., & Hadjichristodoulou, C. (2022). B Cells and COVID-19: Lessons From Patients With Agammaglobulinemia and the Study of Functional B-Cell Polymorphisms. In *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* (Vol. 32, Issue 1, pp. 53–55).
18. Steiner, S. et al. SARS-CoV-2 T Cell Response in Severe and Fatal COVID-19 in Primary Antibody Deficiency Patients Without Specific Humoral Immunity. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 10 mar. 2022.
19. V. Szafron, & M. Pereira. (2020). A BALANCING ACT: TREATMENT OF COVID-19 AND CYTOMEGALOVIRUS IN A PATIENT WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 125.
20. Zhang, W. et al. Prolonged Viral RNA Shedding Duration in COVID-19. *American Journal of Therapeutics*, p. 1, maio 2020.