



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 2 / 2022 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Мултисистемен инфламаторен синдром след КОВИД-19 в детска възраст и генетична предразположеност

Маргарита Ганева

*Клиника по Детска ревматология,
СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, София
Медицински университет – София*

Резюме

Мултисистемният инфламаторен синдром при деца (MIS-C) се наблюдава 3-6 седмици след КОВИД-19. Клиничната симптоматика на MIS-C включва фебрилитет, обрив, конюнктивит, гастроинтестинална или друга органна симптоматика, включително сърдечна дисфункция. Честотата на MIS-C е 2 / 100 000 деца със SARS-CoV-2.

Интерес представлява въпросът защо MIS-C не се наблюдава при всички деца след КОВИД-19. До този момент няколко кандидат гена, свързани с развитието на MIS-C, са предложени като предразполагащи. Малкият брой предложени гени е свързан вероятно и с относително малкия размер на кохортите деца с MIS-C. Все още не са налични голям брой проучвания, свързани с генетичната предразположеност при това състояние. В настоящия обзор се разглеждат публикуваните до момента.

Ключови думи: мултисистемен инфламаторен синдром, детска възраст, генетични фактори

Multisystem inflammatory syndrome after COVID-19 in childhood and genetic predisposition

Margarita Ganeva

*Clinic of Pediatric Rheumatology,
Pediatric Hospital “Prof. Ivan Mitev”, Sofia
Medical University of Sofia*

Abstract

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) occurs 3-6 weeks after COVID-19. Clinical symptoms of MIS-C include fever, rash, conjunctivitis, gastrointestinal or other organ symptoms, including cardiac dysfunction. The incidence of MIS-C is 2 / 100 000 children with SARS-CoV-2.

It is crucial to know why MIS-C is not observed in all children after COVID-19. To date, several candidate genes associated with the development of MIS-C have been proposed as predisposing factors. The small number of proposed genes is probably also related to the relatively small size of the cohorts of children with MIS-C. A large number of studies related to genetic predisposition to this condition are not yet available. This review describes the studies that have been published up to date.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome, childhood, genetic factors

Кореспонденция:

Д-р Маргарита Ганева, гм
e-mail: mganeva@medfac.mu-sofia.bg

Correspondence:

Dr. Margarita Ganeva, PhD
e-mail: mganeva@medfac.mu-sofia.bg

Въведение

Новият коронавирус, идентифициран в края на 2019 г., бързо достигна пандемични размери. Световната здравна организация (СЗО) назовава заболяването, причинено от него, КОВИД-19 [1]. Вирусът, причинител на КОВИД-19, се нарича SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

В детска възраст КОВИД-19 протича обикновено леко. Независимо от това, в редки случаи децата могат да бъдат сериозно засегнати. През месец април 2020 г. бяха публикувани първите съобщения от Великобритания и Италия, свързани със състояние, подобно на васкулита на Кавасаки или токсичния шок синдром [2-3]. Малко по-късно бяха дадени и наименования и дефиниции на това състояние. На 1 май 2020 г. Кралският колеж във Великобритания го нарича педиатричен инфламаторен мултисистемен синдром, временно асоцииран със SARS-CoV-2 (PIMS – Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome), а СЗО и Центърът за превенция и контрол на заболяванията го наричат мултисистемен инфламаторен синдром при деца (MIS-C – Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) [4-6].

Обсъждане

Мултисистемният инфламаторен синдром е клиничната изява на постинфекциозен, хиперинфламаторен синдром, който се развива 3-6 седмици след експозиция на SARS-CoV-2. Клиничната симптоматика на MIS-C включва фебрилитет, обрив, конюнктивит, гастроинтестинална или друга органична симптоматика, включително сърдечна дисфункция. Това е едно сравнително рядко усложнение на КОВИД-19 в детска възраст и се наблюдава в по-малко от 1% от децата с потвърдена SARS-CoV-2 инфекция. В публикация на колектив от САЩ, честотата на лабораторно потвърдена SARS-CoV-2 инфекция сред лица < 21 години е 322 / 100 000, а честотата на MIS-C е 2 / 100 000 [7].

Различни причини се разглеждат като възможни за развитие на хиперинфламаторния отговор – процес, медиран чрез суперантиген [8], активация на специфичен вид Т-лимфоцити [9] и / или наличие на по-висок титър антители [10].

Едно проучване, което разглежда SARS-CoV-2 вирусните последователности сред 11 деца с MIS-C, не установява различия в сравнение с вирусните последователности сред деца с остър КОВИД-19 [11]. Тези резултати подсказват, че е малко вероятно фактори, свързани с вируса, да обяснят защо някои деца развиват MIS-C, а други не развиват. По-вероятно фактори, свързани с конкретния индивид, са отговорни за развитието на абнормен възпалителен отговор сред пациентите с MIS-C.

Интерес представлява въпросът защо MIS-C не се

наблюдава при всички деца след КОВИД-19. До този момент няколко кандидати гена, свързани с развитието на MIS-C, са предложени като предразполагащи. Малкият брой предложени гени е свързан вероятно и с относително малкия размер на кохортите деца с MIS-C.

През август 2020 г. екип от Бостън, Масачузетс описва хетерозиготна loss-of-function мутация в гена *SOCS1* (suppressor of cytokine signaling 1, супресор на цитокиновия сигнал 1), който е негативен регулатор на тип I и тип II интерфероновия сигнален път [12]. Мутацията (NM 003745.1: c.24delA; p.Ala9Profs*76) в посочения ген *SOCS1* е установена при 17-годишно момче с клиника на MIS-C – фебрилитет, гастроинтестинална симптоматика и повишени маркери на възпаление. Протеинът *SOCS1* е негативен регулатор на цитокините. Той се свързва с най-висок афинитет към янус киназите JAK1 и JAK2 (Janus kinase) и по този начин се блокира фосфорилирането на сигналните трансдуктори и активатори на транскрипция (signal transducer and activator of transcription STAT) STAT1 и STAT2 [13]. Тези активатори на транскрипцията са ключови медиатори на тип I и тип III интерфероновия сигнален път и са важни компоненти в клетъчния противовирусен отговор и специфичния имунитет.

Друго проучване, в което участва същия колектив, описал мутацията в *SOCS1*, е публикувано през септември 2020 г. в *Journal Allergy Clinical Immunology*. В него са представени резултатите от пълно екзомно секвениране на 18 деца с мултисистемен инфламаторен синдром [14]. Средната възраст на пациентите е 8 години, а 89% от тях са без придружаващи заболявания. Сред 44% от децата се установява затлъстяване. При 17% (3/18) от децата са установени промени в три гени – *XIAP* (кодиращ X-свързан инхибитор на апоптоза), *CYBB* (кодиращ цитохром b-245, beta субединица) и вече докладваната мутация в *SOCS1* [13]. X-свързаният инхибитор на апоптоза (*XIAP*) е негативен регулатор на имунната система и регулира NLRP3 инфламазома – ключов компонент на неспецифичния имунитет, който медира активацията на каспаза-1 и секрецията на проинфламаторни цитокини IL-1 β /IL-18 в отговор на инфекция или клетъчна увреда. Пациентите с хемизиготни loss-of-function варианти в *XIAP* са рискови за развитие на провокирана от вируси хемофагоцитна лимфохистиоцитоза и синдром на цитокиновата буря [15]. Това е резултат от липсващата медирана от *XIAP* негативна регулация на NLRP3 инфламазома [16]. *CYBB* генът кодира субединица от NADPH (никотинамид аденин динуклеотид фосфат оксидаза), която участва във фагоцитния оксидативен взрив. Загубата на оксидативната функция на NADPH оксидазата нарушава генерирането на реактивни оксидантни частици, инхибиращи тип I интерфероновия отговор, а това от своя страна води до свръхактивация на проинфламаторни макрофаги.

Патогенетичните механизми на възникване на MIS-C и критичен КОВИД-19 може да бъдат взаимно свързани, но може да бъдат и противоположни – от една страна хиперинфламаторно състояние, резултат от свръхстимулация на тип I и тип II интерферони, от друга страна нарушен имунен отговор и повишен вирусен товар резултат от ниски нива на тип I и тип II интерферони. Публикация, описваща случай на 3-годишно дете с тежка КОВИД-19 пневмония и MIS-C и установен рецесивен IFNAR1 (Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit 1) дефицит, добавя още един поглед върху патогенетичния механизъм на MIS-C [17]. Авторите обръщат внимание, че вродено или придобито нарушение в регулацията на тип I интерферон може да допринесе за развитието на MIS-C.

Скорошна публикация описва мутации в гени, свързани с хемофагоцитната лимфохистиоцитоза, сред 25.4% от изследваните 39 деца с MIS-C [18]. Установени са хетерозиготни missense мутации или в гени, свързани с първичната хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (*LYST*, *STXBP2*, *PRF1*, *UNC13D*, *AP3B1*), или гени, асоцииращи се с хемофагоцитната лимфохистиоцитоза.

Едно проспективно, мултицентрично проучване, проведено в Обединените арабски емирства и Йордания за периода септември 2020 – август 2021 г., обхваща 70 деца – 45 с MIS-C и 25 деца с доказана SARS-CoV-2 инфекция без подлежащи заболявания [19]. Цялостно екзомно секвениране е извършено при всички. Сред 19 пациента са установени редки хетерозиготни варианти в гени, свързани с имунитета – *TLR3*, *TLR6*, *IL22RA2*, *IFNB1* и *IFNA6* (42.2%; 95% CI: 29.0%-56.7%). Сред седем от децата са наблюдавани няколко варианта. Наблюдавано е наличие на повече генетични варианти сред пациентите в сравнение с контролите (29 срещу 3, $P < 0.001$).

Заклучение

Независимо от увеличаващия се брой проучвания, разглеждащи преградолагащи генетични фактори за развитие на MIS-C, те все още не са напълно ясни. Описаните в настоящия обзор проучвания показват възможна дисрегулация на имунния отговор като характеристика на MIS-C. Мултисистемният инфламаторен синдром след КОВИД-19 не се асоциира с наличие на подлежащи заболявания – сърдечносъдови, аутоимунни и/или имунни или хематологични заболявания. Установяването на генетични варианти сред децата с MIS-C ще помогне за откриването на тези от тях, които са рискови за развитието на това усложнение след КОВИД-19, би се осигурило по-добро разбиране на патофизиологията на заболяването.

Библиография

1. World Health Organization. Director General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
2. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607-1608.
3. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1771-1778.
4. Health Policy Team. Royal College of Paediatrics and Child Health; London, UK: [(accessed on 29 July 2020)]. Guidance—Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with COVID-19. Available online: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) CDC; Atlanta, GA, USA: [(accessed on 29 July 2020)]. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Available online: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>
6. World Health Organization (WHO) WHO; Geneva, Switzerland: May 15, 2020. [(accessed on 29 July 2020)]. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents Temporally Related to COVID-19. Available online: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
7. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):347-358.
8. Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a novel disease that mimics toxic shock syndrome—the superantigen hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147(1):57–9.
9. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Sci Immunol* 2021;6(57). eabf7570.47.
10. Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, et al. Quantitative SARS-CoV-2 serology in children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). *Pediatrics* 2020; 146(6).
11. Pang J, Boshier FAT, Alders N, et al. SARS-CoV-2 Polymorphisms and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2020 Dec;146(6):e2020019844.
12. Lee PY, Platt CD, Weeks S, et al. Immune dysregulation and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in individuals with haploinsufficiency of SOCS1. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Nov;146(5):1194-1200.e1.
13. Liao NPD, Lakyushin A, Lucet IS, et al. The molecular basis of JAK/STAT inhibition by SOCS1. *Nat Commun*. 2018 Apr 19;9(1):1558.
14. Chou J, Platt CD, Habiballah S, et al. Taking on COVID-19 Together Study Investigators. Mechanisms underlying genetic susceptibility to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Sep;148(3):732-738.e1.
15. Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2010;116:1079-82.
16. Yabal M, Muller N, Adler H, et al. XIAP Restricts TNF- and RIP3-dependent cell death and inflammasome activation. *Cell Rep* 2014;7:1796-808.
17. Abolhassani H, Landegren N, Bastard P, et al. Inherited IFNAR1 Deficiency in a child with both critical COVID-19 Pneumonia and Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Clin Immunol*. 2022;42:471–83.

18. Vagrecha A, Zhang M, Acharya S, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Gene Variants in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Biology (Basel)*. 2022 Mar 9;11(3):417.
19. Abuhammour W, Yavuz L, Jain R, et al. Genetic and Clinical Characteristics of Patients in the Middle East With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Netw Open*. 2022 May 2;5(5):e2214985.