

Inmunodeficiencia y autoinmunidad en pacientes con la infección por COVID-19. Dos caras de una misma moneda

Immunodeficiency and autoimmunity patients with COVID-10 infection.

Two faces of the same coin

Jenny V Garmendia^{1a}, Alexis García^{2b}, Claudia Valentina De Sanctis^{3a*}, Marián Hajduch^{4a},
Juan Bautista De Sanctis^{5a*}

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19), una entidad médica compleja y heterogénea, es producida por el SARS-CoV-2 (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2). SARS-CoV-2 es un virus de ARN similar a los virus SARS-CoV y MERS-CoV. La COVID-19 es una enfermedad predominantemente respiratoria, pero puede involucrar a múltiples sistemas. Aunque puede ser asintomática o producir pocos síntomas en la mayoría de los pacientes infectados, un 20 % de los afectados cursa con enfermedad grave o incluso fatal con insuficiencia respiratoria y fallo de múltiples órganos. La eliminación del SARS-CoV-2 requiere una respuesta inmunitaria innata y adaptativa efectiva, destacando la importancia de los interferones, los receptores

semejantes a Toll, el complemento sérico, la respuesta de los linfocitos T y la formación de anticuerpos neutralizantes contra el virus. En una proporción importante de pacientes con COVID-19 severa se ha descrito la presencia de inmunodeficiencias primarias (especialmente en la vía de los interferones y señalización de los linfocitos T). También se han reportado autoanticuerpos contra diversas proteínas inmunomoduladoras (citocinas, anti-interferones, quimiocinas, complemento y proteínas de superficie celular), anticuerpos antinucleares y antifosfolípidos, así como la aparición de enfermedades autoinmunes en la fase de convalecencia. Por otra parte, la inmunodeficiencia y la autoinmunidad son responsables del escape viral y de la COVID-19 prolongada.

Palabras clave: SARS-CoV-2, autoinmunidad, inmunodeficiencia primaria, autoanticuerpos, inmunodeficiencia adquirida.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.16>

ORCID: 0000-0002-4977-1899¹

ORCID: 0000-0002-2354-0160²

ORCID: 0000-0003-7864-7379³

ORCID: 0000-0002-4834-908X⁴

ORCID: 0000-0002-5480-4608⁵

¹Instituto de Medicina Molecular y Traslacional. Facultad de Medicina y Odontología. Instituto Checo de Tecnología Avanzada e Investigación (Catrin). Universidad de Palacky. Olomouc. República Checa.

Recibido: 5 de septiembre 2022

Aceptado: 26 de septiembre 2022

²Instituto de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.

³Pasante del Instituto de Medicina Molecular y Traslacional. Afiliación actual post grado en neurociencias, King's College, Londres.

Autor de correspondencia: Dr. Juan Bautista De Sanctis. Instituto de Medicina Molecular y Traslacional. Facultad de Medicina y Odontología. Instituto Checo de Tecnología Avanzada e Investigación (Catrin). Universidad de Palacky. Olomouc. República Checa. Correo electrónico juanbautista.desanctis@upol.cz

SUMMARY

Coronavirus disease 19 (COVID-19), is a complex and heterogeneous medical entity. It is caused by SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). SARS-CoV-2 is an RNA virus similar to the SARS-CoV-1 and MERS-CoV viruses. COVID-19 disease is predominantly respiratory, but it can involve multiple systems. Although it may be asymptomatic or produce few symptoms in most infected patients, 20 % of those affected have severe or fatal disease with respiratory or/and multiple organ failure. The elimination of SARS-CoV-2 requires innate and adaptive immune responses, highlighting the importance of interferons, Toll-like receptors, serum complement, the response of T lymphocytes, and the formation of neutralizing antibodies against the virus. In a significant proportion of patients with severe COVID-19, the presence of primary immunodeficiencies (especially in the interferon pathway and T-lymphocyte signaling) has been described. Autoantibodies against various immunomodulatory proteins (cytokines, especially anti-interferons, chemokines, complement, and cell surface proteins), and antinuclear and antiphospholipid antibodies have also been reported. Autoimmune diseases can appear in the convalescent phase. Immunodeficiency and autoimmunity are responsible for viral escape and prolonged COVID.

Keywords: SARS-CoV-2, autoimmunity, primary immunodeficiency, autoantibodies, secondary immunodeficiency.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19), una entidad médica compleja y heterogénea, es producida por el SARS-CoV-2 (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2). Este coronavirus β (virus de ARN, no segmentado, de sentido positivo y con envoltura) guarda una homología con los virus de SARS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo) y el MERS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio del oriente medio). Aunque, la mayoría (80 %) de las infecciones son asintomáticas o leves, puede producir, en un 20 % de los pacientes, una enfermedad severa e incluso fatal e independientemente de la severidad de los síntomas podría generar una forma prolongada de enfermedad (COVID-19 prolongado) (1-5).

El modo de transmisión del SARS-CoV-2 es semejante al de la influenza pandémica y SARS-CoV-2, con R_0 (tasa de transmisión del virus) de 3-5, aunque su variante más reciente, la variante Omicrón, muestra una tasa de infección y reinfección nunca vista hasta ahora, es más infecciosa que las previas (alfa, beta, gamma y delta), con una R_0 que se supone que llega a 10 (5-12).

La COVID-19 es una enfermedad que se caracteriza, fundamentalmente, por síntomas respiratorios agudos (rinorrea, tos, obstrucción nasal, dificultad respiratoria y distrés respiratorio del adulto), pero puede comprometer a casi todos los sistemas, especialmente gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos), cardiovascular (miocarditis, pericarditis, infarto miocárdico, trombosis venosas y arteriales) y neurológico (cefalea, alteraciones del olfato y del gusto). Sus manifestaciones en varios órganos son variadas y se confunden con otras patologías (fiebre, mialgias, dolor de garganta, erupciones cutáneas múltiples, artralgias y artritis, serositis, alteraciones oculares y cerebrales, disfunciones endocrinas, daño renal, susceptibilidad a otras infecciones, etc.) (13,14). Esta enfermedad, también, se asocia a inflamación vascular y daño endotelial que se asocian a insuficiencia respiratoria y a fallo de múltiples órganos (15). La COVID-19 es especialmente severa en los pacientes de mayor edad, fundamentalmente por la presencia de comorbilidades (obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad coronaria, cáncer y nefropatías), además, en inmunosuprimidos y embarazadas (16,17).

El SARS-CoV-2 es un virus pleomórfico que posee cuatro proteínas estructurales: la proteína de la espiga (S de "spike", una proteína altamente glucosilada que media la unión a la enzima convertidora de angiotensina 2 para la fusión con las membranas del epitelio respiratorio, fundamentalmente las células epiteliales tipo II y células Club en menor tenor), la proteína de envoltura (E, proteína transmembrana que promueve el ensamblaje y la liberación del virus), la proteína de membrana (M, dímero que mantiene la forma del virión y que inhibe en forma potente a los interferones I y III) y la proteína de la nucleocápside (N, unida al ARN y que antagoniza

los efectos de los interferones) (18-22). El virus también posee proteínas no estructurales (NSP1, NSP2, NSP12, NSP13, NSP14, ORF3, ORF6), que son capaces de inhibir la vía de los interferones y así evadir la respuesta inmunitaria del hospedero (23,24). Además, el SARS-CoV-2 posee micro ARN (miARN) que son compartidos con el hospedero (8066, 5197, 3611, 3934-3p, 1307-3p, 3691-3p, 1468-5p) y algunos de sus miARN le permiten evadir la respuesta inmunitaria del hospedero (25-27).

En esta revisión nos enfocaremos en la respuesta inmunitaria en COVID-19 y la relación de esta infección con autoinmunidad e inmunodeficiencias primarias y secundarias.

Respuesta inmunitaria y COVID-19

La eliminación del SARS-CoV-2 requiere de una respuesta inmunitaria innata mediada por los receptores semejantes a Toll (TLRs) y otros receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), la producción de interferones, la activación de las vías del complemento y una respuesta adaptativa dada por la acción efectiva de linfocitos T contra las proteínas expresadas en el SARS-CoV-2 y la producción de anticuerpos neutralizantes por parte de los linfocitos B dirigidos al virus (28-30). Las células profesionales presentadoras de antígeno, fagocitan o endocitan los antígenos virales semejante a lo observado en la infección por SARS-CoV-2 (31). La inducción de la producción de interferones (IFNs) incrementa la actividad antiviral de los linfocitos T, pero esta respuesta puede estar suprimida en los pacientes con COVID-19 severo (32,33). El SARS-CoV-2, como otros virus de ARN, inducen la producción de IFNs I y III a través de la activación de diferentes receptores de reconocimiento (gen inducible por ácido retinoico citosólico I –“cytosolic retinoid acid-inducible gene I”-, proteína asociada a la diferenciación del melanoma 5 –“melanoma differentiation-associated protein 5”- y el receptor semejante a Toll 3 endosómico –TLR3). A su vez, los IFNs I y III, a través de sus receptores específicos, activan múltiples genes con propiedades antivirales. Así, los distintos interferones permiten la eliminación del virus, inducen la reparación de los tejidos y

estimulan la respuesta inmunitaria adaptativa o secundaria (34-36). Por otra parte, el IFN tipo I puede promover la exacerbación de la inflamación en los casos severos de COVID-19 (37). Cabe destacar que en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 se ha observado reducción o ausencia de actividad de IFN I en sangre y epitelio nasal por déficit de los mismos o por alteración de las vías de señalización (38,39).

Por otra parte, los linfocitos T activados migran a los tejidos para eliminar las células infectadas, pero también pueden contribuir en la inmunopatogenia de la infección al producir citocinas en forma exagerada (“tormenta de citocinas”) fundamentalmente, interleucina (IL) 1 β , factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-6, IL-8, IL-18 y quimiocinas. Estas citocinas proinflamatorias incrementan la permeabilidad capilar y la adhesión celular e inducen el reclutamiento de células inflamatorias, especialmente monocitos y neutrófilos. Además, en las formas severas de la COVID-19 se observa el incremento de IL-5, IL-13, IgE y eosinófilos. También los neutrófilos reclutados fagocitan los virus y los detritus celulares, pero pueden resultar dañinos a los tejidos que están a su alrededor al liberar radicales libres de oxígeno, de nitrógeno y metaloproteinasas. Los glóbulos blancos y las células endoteliales dañadas liberan otros mediadores inflamatorios (ácido araquidónico, prostaglandinas y leucotrienos) (5,30,40-42). Por todo lo anterior, es útil la administración temprana de dexametasona en pacientes con la COVID-19 y el riesgo de desarrollo de formas severas de enfermedad (43,44).

A pesar de que los individuos infectados presentan una respuesta potente contra las proteínas de la espiga, membrana y nucleocápside del virus SARS-CoV-2, esta respuesta no está asociada con la recuperación de pacientes críticamente enfermos, sobrevida y eliminación del virus. De hecho, la activación de los linfocitos T de memoria podrían causar hiperreactividad y contribuir a la inmunopatogénesis de esta infección viral como lo describieron Thieme y col. (45).

Es conocido que el mecanismo de entrada del virus es a través de la proteína S uniéndose al receptor de ACE2 (30). Sin embargo, se ha descrito la infección de linfocitos T

independientemente los receptores de ACE2 (46) lo cual podría explicar la linfopenia observada en los pacientes que sufren la COVID-19. Las células endoteliales senescentes también pueden ser infectadas por el virus (47). Además, la disfunción endotelial producto de la infección viral puede ser responsable de los eventos vasculares, sobre todo en pacientes con comorbilidades (47).

López-Muñoz y col. (48), han demostrado que la proteína N del virus está presente en la membrana de linfocitos unida por heparán sulfato o heparina. La presencia de la proteína N en la superficie celular modula la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. La proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2 es capaz de inducir inflamación directa a través de su interacción con Smad3 (49). Esta interacción promueve la acumulación de cloro en el epitelio respiratorio y la activación de vías de señalización proinflamatorias (49). En un estudio multicéntrico se demostró la presencia de proteína N circulante en pacientes con SARS-CoV-2 y se presume que sea responsable de la estimulación continua del proceso inflamatorio de los pacientes con la infección, sobre todo los que tienen comorbilidades (50).

Se han descrito interacciones de la proteína de la envoltura del virus con el dominio PDZ de las proteínas sintenina-1 y PALS1, proteínas de la membrana celular que inducen la activación de los receptores de daño o alerta celular y en consecuencia del inflammasoma (51-52). La activación del inflammasoma conlleva a la transcripción exacerbada de citocinas inflamatorias y a la tormenta del mismo nombre.

De las 16 proteínas no estructurales (NSP) en el genoma del SARS-CoV-2, la proteína NSP1 se une a la región 40S del ribosoma bloqueando la transcripción de proteínas del hospedero (53). El bloqueo de NSP1 afecta la transcripción de IFNs y con ello favorece el escape viral. La proteína NSP2 se une a la familia de proteínas prohibitina involucrada en el metabolismo mitocondrial afectando la activación de la respuesta inmunitaria (53). La NSP3 es una cisteína proteasa encargada de formar las NSP1 a 3 a partir de la proteína viral pp1a. NSP3 afecta además la señalización de IFN y la activación del factor de transcripción NFkB del hospedero. La proteína NSP6 por su parte inhibe la respuesta

mitocondrial de IFN a nivel mitocondrial afectando la activación del linfocito T. De las proteínas NSP4, NSP5 y de la NSP7 a la NSP16 no se tiene información relevante en el contexto de la respuesta inmunitaria (53).

Se ha descrito que las proteínas del marco de lectura abierto (ORF) ORF3a, ORF7a, ORF8, y ORF9b afectan los procesos de interacción virus hospedero. Del resto de las proteínas ORF se desconoce el efecto directo sobre la respuesta antiviral (53). ORF3a afecta los procesos de apoptosis y autofagia celular conllevando a un proceso de inactividad celular. Por el contrario, ORF7a activa NFkB y la transcripción de citocinas proinflamatorias, pero bloquea STAT2 involucrado en la señalización de la vía de los IFNs (53). ORF8 bloquea la expresión antigénica afectando el proceso de presentación en las células presentadoras de antígeno y ORF9 bloquea el efecto antiviral inducido por la mitocondria vía proteínas de choque térmico (HSP) (53).

Las proteínas virales juegan un papel importante en la respuesta inmunitaria contra el virus. La presencia de altas concentraciones de virus o de alta replicación conlleva a la liberación de proteínas virales que entorpecen la respuesta inmunitaria. Un desequilibrio en los procesos de eliminación conllevaría a la posible formación de tormenta de citocinas por ausencia de una respuesta antiviral eficiente.

Se ha descrito la formación de anticuerpos contra todas las estructuras proteicas del virus, siendo especialmente importante la presencia de los anticuerpos neutralizantes, que se unen a los sitios específicos de la proteína S que son los responsables de la fusión del virus con las membranas de las células del epitelio respiratorio a través de la enzima convertidora de la angiotensina 2, la cual funciona como receptor para el virus. En algunos pacientes, la respuesta de anticuerpos no es protectora y por el contrario podría generar una respuesta deletérea (incremento de enfermedad por anticuerpos o enfermedad mediada por anticuerpos) (54,55)

La evasión de la respuesta inmunitaria innata durante la primera fase de la infección (fase nasal) determina la multiplicación exponencial del virus, responsable de la neumonía viral y la sepsis viral. La fase de recuperación también se vería afectada por la evasión de la respuesta

inmune innata. La respuesta inmunitaria adaptativa exagerada con la producción de citocinas descontrolada, especialmente IL-6, la disfunción de las cascadas de complemento y coagulación y la desregulación de las células NK determinan la progresión y severidad de la enfermedad (30, 56-58). Algunas variantes del SARS-CoV-2 muestran un incremento en la resistencia a interferón lo cual promueve la evasión de la respuesta inmunitaria innata (59).

Autoinmunidad y COVID-19

Los pacientes con COVID-19 pueden producir un amplio espectro de autoanticuerpos como consecuencia del mimetismo molecular, especialmente con las secuencias de la proteína de la espiga (proteína S) del virus. Se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos contra varias proteínas inmunomoduladoras como citocinas, quimiocinas, componentes del complemento y varias proteínas de la superficie celular (Cuadro 1). Esta auto reactividad podría mediar eventos trombóticos o neurológicos, así como alterar las respuestas inmunológicas y el control virológico al inhibir la señalización de los inmunoreceptores

y alterar la composición de las células inmunológicas periféricas (61-63). Otras formas en las que el SARS-CoV-2 induce autoinmunidad son la ruptura de la inmunotolerancia, la presencia de células citotóxicas espectadoras durante el proceso de eliminación del virus y en la secreción inadecuadamente elevada de ciertas citocinas (TNF α , IFN β , IL-6, IL-1 β ; IL-17 e IL-18) (63).

Wang y col. (62) describieron, en 194 individuos infectados con SARS-CoV-2, un incremento marcado en los autoanticuerpos contra diversas proteínas inmunomoduladoras (citocinas, quimiocinas, componentes del complemento y proteínas de superficie celular) en comparación con individuos no infectados. Además, establecieron que esos autoanticuerpos afectaban la función inmunitaria y el control virológico, a través de la inhibición de la señalización de los inmunoreceptores y de la alteración de la composición de las células inmunitarias de sangre periférica. La presencia de estos autoanticuerpos se correlacionó con la severidad de la enfermedad. Por otra parte, demostraron que esos autoanticuerpos incrementaban la severidad de la enfermedad en un modelo de ratón con infección por SARS-CoV-2 (62).

Cuadro 1
Autoanticuerpos descritos en la COVID-19

Anticuerpos de amplio espectro	Anticuerpos específicos
<ul style="list-style-type: none"> • ANA • Anti fosfolípidos (anti β2 glicoproteína1, anti cardiolipina, antifosfatidilserina/protrombina) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti citocinas IFN α, IFN ω, IFNγ, IL-6, IL-10 • Anti-quimiocinas • Anti Proteínas del Complemento • Anti ACTH • Anti Tiroglobulina • Anti decarboxilasa del ácido glutámico

Leyenda del cuadro. Se representan los autoanticuerpos clínicamente más prevalentes en la infección por SARS-CoV-2. Los autoanticuerpos previenen una respuesta inmunitaria eficiente y son responsables de la afectación de órganos.

En una serie pequeña de pacientes con fallo respiratorio asociado a COVID-19 (edad media 60,9 años (66,6-55,3) vs 55,7 años (62-48,7) pacientes vs controles ambos en terapia intensiva), se encontraron anticuerpos -19 antinucleares en ambos controles y pacientes. El patrón

citoplasmático de pacientes con COVID-19 fue más prevalente (64 %) así como de anticuerpos contra citocinas, GM-CSF, IFN γ , IL-Ra, IL6, IL10, IL12p40, IL-17A, IL17F, IL22, (50 % vs 25 %) y la presencia de ambos se relacionó a peores puntuaciones de severidad clínica (64). Es

necesario aclarar que 64 % de los pacientes con infección severa tenían autoanticuerpos (50 % de altos títulos) contra anti-citocinas desde el ingreso hospitalario en comparación con 40 % (25 % con altos títulos) del grupo control (64).

En la serie de Pascolini y col. (65), de 33 pacientes, 45 % fue positivo al menos para un autoanticuerpo, 33 % tuvo anticuerpos antinucleares positivos, fundamentalmente patrón nucleolar o moteado; 24 % con anticardiolipinas positivas y 8 % con anti- β_2 -glicoproteína I. Ningún paciente mostró anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (“ANCA”) positivos. En esta serie, aquellos pacientes con autoanticuerpos, también, tuvieron peor pronóstico (65). Zuo y col. (66) reportaron que en 172 pacientes hospitalizados con COVID-19, el 52 % presentaba anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipinas, anti- β_2 -glicoproteína I, anti-fosfatidilserina/protrombina). Estos anticuerpos podrían contribuir al estado protrombótico de estos pacientes. Además, los altos títulos de los mismos se asociaron a hiperactividad de los neutrófilos, incluyendo liberación de NETs (trampas extracelulares de los neutrófilos), incremento de plaquetas, mayor severidad de enfermedad respiratoria y menores tasas de filtración glomerular (66). Tanto en la COVID-19, como luego de la aplicación de vacunas (producidas con la proteína de la espiga) se ha observado la presencia de anticuerpos antiplaquetarios, trombocitopenia autoinmune y estado procoagulante (67,68).

Seeble y col. (69) reportaron que en pacientes con COVID-19 prolongado (secuelas post agudas de COVID-19) luego de un año, la presencia de anticuerpos antinucleares positivos (títulos \geq 1/160) en un 43,6 %; siendo más frecuentes en mujeres. En estos individuos, los altos títulos de auto anticuerpos se correlacionaron con los síntomas neurocognitivos (69). Aparte de la fatiga, las mialgias y la dificultad respiratoria durante el ejercicio de mediana intensidad, los síntomas neurocognitivos son frecuentes en pacientes con COVID-19 prolongado (69).

Los pacientes con formas severas de COVID-19 muestran concentraciones bajas de IFNs I asociados a la presencia de anticuerpos anti-IFN I. Hasta el 10 % de los pacientes críticamente enfermos de COVID-19 muestran

este tipo de autoanticuerpos. El déficit de IFN tipo I se acompaña de mayor diseminación del virus y a la consecuente inflamación pulmonar y sistémica que se ve en estos enfermos (70-78). El grupo de Bastard y col. (70-72) demostró que los autoanticuerpos anti-interferones eran más frecuentes en hombres (94 %) y en pacientes de mayor edad y que estos autoanticuerpos estaban presentes antes de la infección por SARS-CoV-2 (72-77). Igualmente, en niños con síndrome poliglandular autoinmune, existe la presencia de anticuerpos anti IFN tipo I, lo que podría explicar el alto riesgo de neumonía por COVID-19 que tiene estos niños (72). Por otra parte, el SARS-CoV-2 incrementa transitoriamente los anticuerpos anti-interferón preexistentes (79). Es importante señalar que en el trabajo de Trahtemberg y col. (64), observaron anticuerpos contra citocinas GM-CSF, IFN γ , IL-1 α , IL-6, IL-10, IL-12p40, IL-17A, IL-17F, pero no la IL-22 (64).

Las complicaciones neurológicas de la COVID-19 también se han asociado a la presencia de anticuerpos cruzados contra las neuronas (80). Franke y col. (81) demostraron la presencia de autoanticuerpos en pacientes críticos de COVID-19 que presentaban una variedad de síntomas neurológicos de etiología inexplicable. Destaca la elevada frecuencia de autoanticuerpos antineuronales y antigliales en el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes, así como, la limitación a patrones de inmunofluorescencia específicos (81).

Una de las características de severidad de la COVID-19 es el incremento de glucosa en sangre periférica (82). La mayoría de los pacientes que se recuperan logran normalizar los niveles de glucosa; sin embargo, en un grupo de pacientes, se ha descrito aparición de diabetes mellitus tipo I con anticuerpos anti-decarboxilasa del ácido glutámico (“anti-GAD65”) (83). Se desconoce si los valores de autoanticuerpos se mantienen con el tiempo o si la severidad del cuadro clínico empeora.

La diabetes insípida post-COVID-19 se cree que es producto de un daño mediado inmunológicamente (neuro-hipofisitis), aunque también podría deberse a encefalopatía hipoxémica en los pacientes con insuficiencia respiratoria severa (84,85).

Por la gran homología que existe entre la hormona adenocorticotropa (ACTH) y algunas secuencias de aminoácidos del SARS-CoV-2 y del SARS-CoV, se piensa que puede producirse la formación de anticuerpos cruzados que sean responsables de la inactivación o destrucción de la ACTH endógena. Los autoanticuerpos pueden ser responsables del consecuente hipocorticismo central que se ve en ciertos pacientes con la infección por estos virus y que resulta en la evasión de la respuesta al estrés mediada por cortisol (86-90).

En post-COVID-19 también se ha reportado tiroiditis autoinmune, probablemente asociada a mimetismo molecular, activación policlonal de linfocitos T por epítomos antigénicos relacionados al virus y por incremento en la presentación de antígenos en las células tiroideas por aumento de la expresión de molécula de antígeno leucocitario humano (HLA) (87,91-93).

Otras enfermedades autoinmunes que se han descrito posterior a la infección por SARS-CoV-2 son la púrpura trombocitopénica idiopática (94), el lupus eritematoso sistémico (94) y las enfermedades neurológicas autoinmunes como esclerosis múltiple (96,97), neuromielitis óptica (98) Guillain-Barré (99) y miastenia gravis (100).

La coinfección SARS-CoV-2 con otra infección oportunista incrementa la posibilidad de autoinmunidad (101). El mimetismo antigénico de proteínas o lípidos de agentes patógenos es responsable de la presencia de autoanticuerpos y, en consecuencia, de inmunodeficiencia favoreciendo escape del agente patógeno (102). Woodruff y col. (103), reportaron los mecanismos que conllevan a los linfocitos B vírgenes a la producción de autoanticuerpos en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2. Los dinteles de autoanticuerpos disminuyen con el tiempo en la mayoría de los pacientes; sin embargo, en otros se mantienen o incrementan. Hacen falta más estudios para establecer el riesgo de autoinmunidad en individuos posterior a la infección viral.

Inmunodeficiencia y COVID-19

Las inmunodeficiencias, especialmente de linfocitos T y de la vía de los interferones

constituyen un factor de riesgo para formas severas de COVID-19. Además, las inmunodeficiencias primarias (especialmente los que tienen defectos inmunitarios combinados) y secundarias (incluyendo en estas últimas a los pacientes con infección por VIH y drogas inmunosupresoras) eliminan más lentamente al virus y presentan COVID-19 crónico (104,105). Por el contrario, los niños con inmunodeficiencias primarias de anticuerpos o defectos de la fagocitosis, muestran formas leves o asintomáticas de COVID-19 (106,107).

La inmunodeficiencia común variable, la inmunodeficiencia primaria más frecuente en adultos y niños, caracterizada por infecciones severas y en menor grado por autoinmunidad y secuelas inflamatorias, está vinculada a defectos genéticos múltiples y se asocia a formas severas de COVID-19, especialmente en aquellos pacientes con mayor compromiso de linfocitos T. Por el contrario, aquellos pacientes que cursan sólo con deficiencia de anticuerpos desarrollan formas más leves de COVID-19 debido a la ausencia de enfermedad incrementada por anticuerpos (57,58,108).

Los pacientes con agammaglobulinemia asociada a el cromosoma X (Agammaglobulinemia de Bruton) sin comorbilidades cursan con formas leves de COVID-19, probablemente, al igual que en la inmunodeficiencia común variable, la ausencia de anticuerpos no permite que se establezca una enfermedad mediada por anticuerpos (109). La deposición anormal de complejos inmunes se observa en algunos pacientes con infección activa o post-COVID-19 (2,3).

Las deficiencias de linfocitos T, especialmente de linfocitos T CD4+, debida a la infección por el VIH, drogas inmunosupresoras o quimioterapia para el cáncer, se asocian a formas más severas de COVID-19 y a una mayor proporción de ingreso a unidades de cuidados intensivos (110).

De igual manera, los pacientes que reciben drogas antineoplásicas, como anti-CD20, anti-CD19 y CAR T-cell (receptor de antígenos quimérico de células T modificado) y que muestran una profunda deficiencia de linfocitos B, hipogammaglobulinemia y alteraciones de linfocitos T, tienen más riesgo de desarrollar COVID-19 severo, debido a una replicación

viral no controlada y eliminación del virus más lenta (111). La inmunodeficiencia secundaria producto del uso de dichas drogas facilita la infección, la replicabilidad viral y la cronicidad de la infección.

Los pacientes con defectos genéticos en la inducción o amplificación de los interferones I cursan con concentraciones bajas o ausentes de IFNs y formas severas de COVID-19 (76-78). Mutaciones en los genes involucrados en la señalización de IFN I se han observado entre 1 % a 5 % de la población joven, aparentemente sana, pero que desarrollan COVID-19 severo (112). Mutaciones en las proteínas de señalización IRF3, IRF7, IRF9, IFNAR2 se han descrito en relación con la ausencia de señal de IFNs tipo I-III facilitando el escape viral (113).

En aproximadamente el 3 % de los adultos con formas críticas de neumonía por la COVID-19 se han encontrado defectos innatos autosómicos de TLR3 (dependiente o independiente de la inmunidad por IFN I), incluyendo formas autosómicas recesivas de *IFNAR1* e *IRF7* en adultos previamente sanos (112). También se han identificado deficiencias recesivas ligadas al gen TLR7, ubicado en el cromosoma X, en el 1 % de los varones con neumonías severas por este virus. Igualmente, los individuos con ataxia telangiectásica pueden desarrollar formas severas. Otras formas de deficiencia innata de la inmunidad mediadas por IFN I, como deficiencias de STAT2 o TYK2, pueden cursar con formas severas de enfermedad, tanto en niños como en adultos (76-78,114,115).

En un estudio reciente, en pacientes con inmunodeficiencia realizado por Milata y col. (116), observaron un incremento de 2,3 veces en la tasa de hospitalización, así como un incremento en la mortalidad (2,4 % vs 1,7 % de la población general). La severidad de la infección por SARS-CoV-2 estuvo asociada a comorbilidades como linfopenia e hipogammaglobulinemia y no a otros factores como edad o índice de masa corporal (116). Los individuos con angioedema hereditario no desarrollaron las formas severas de la enfermedad, a pesar del metabolismo alterado de la bradiquinina (116). El tratamiento con anticuerpos monoclonales contra la proteína S así como el plasma de pacientes convalecientes produjo cambios significativos en la respuesta

antiviral de estos pacientes. Aquellos pacientes bajo tratamiento pudieron hacer la seroconversión para eliminar el virus (116).

En relación con las vacunas contra el virus SARS-CoV-2, las respuestas dependerán del tipo de inmunodeficiencia. En las inmunodeficiencias de anticuerpos pareciera ser similar la eficacia de las vacunas de ARN a las de vectores y muy probablemente semejante a toxoide tetánico y *Haemophilus influenzae* tipo B (57,58,117).

Inmunodeficiencia inducida por autoinmunidad y COVID-19

Los anticuerpos contra citocinas se asocian a inmunodeficiencia, especialmente en el caso de autoanticuerpos contra interferones (α , γ , ω), IL-6 e IL-17 (A, F) (118). Los anticuerpos anti-interferón γ bloquean las respuestas celulares, la expresión de HLA-DR, la secreción TNF α e IL-12 y la expresión de los genes de respuesta al interferón γ . Los anticuerpos anticitocinas podrían estar presentes antes del proceso infeccioso o desarrollarse durante el mismo por un mecanismo de mimetismo molecular. Lo cierto es, que los anticuerpos anticitocinas (en particular anti-IFN- α) incrementan con la edad en individuos no expuestos a la infección (119).

En los pacientes críticamente enfermos con la COVID-19 se encuentran anticuerpos anti-interferón α y ω en el 13 % y ese porcentaje aumenta a 21 % en los mayores de 80 años afectados por esta enfermedad. De hecho, hasta el 18 % de los pacientes que fallecen por COVID-19 tienen estos autoanticuerpos anti-interferón. (71). En aquellos pacientes con formas severas de COVID-19, a pesar de haber sido vacunados, se observó que un 24 % de ellos tenían autoanticuerpos anti-interferón tipo I (α y ω) (73).

En pacientes críticamente enfermos con la COVID-19 se ha descrito una reducción de los elementos de respuesta a interferón tipo I y aumento del receptor inhibitorio LAIR-1 (receptor semejante a inmunoglobulina asociado a leucocitos) en células mononucleares de sangre periférica independientemente de la presencia (19 %) o no de autoanticuerpos anti-interferón. Lo anterior soporta el papel de la inhibición de los interferones en la patogénesis en la COVID-19 (75,120).

CONCLUSIONES

En las formas severas de COVID-19 es mandatorio descartar inmunodeficiencias primarias y secundarias, fundamentalmente las inmunodeficiencias asociadas a autoanticuerpos contra moléculas inmunoregulatorias y en especial contra interferón I (α y ω). Hay que tener presente que en la fase de convalecencia y en pacientes con la COVID-19 prolongados pueden aparecer enfermedades autoinmunes que en su mayoría involucran al sistema nervioso. En la Figura 1 se destaca la interacción entre el proceso infeccioso, autoinmunidad e inmunodeficiencia donde pueden observarse solapamientos en algunas características clínicas.

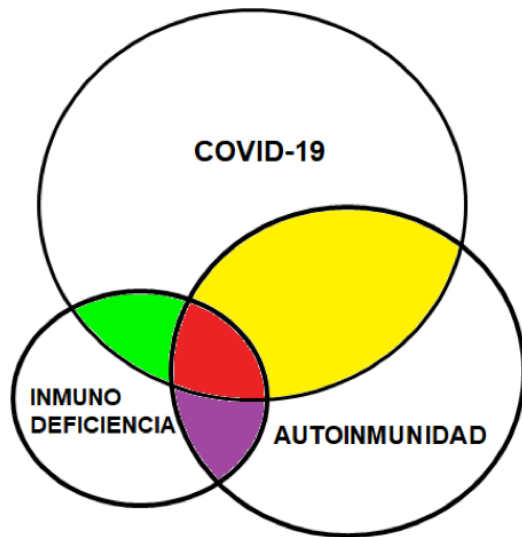


Figura 1. La figura representa la relación entre autoinmunidad, inmunodeficiencia y la COVID-19. La autoinmunidad, a diferencia de la inmunodeficiencia por mutaciones genéticas, es más frecuente en la COVID-19. El segmento amarillo corresponde con la presencia de anticuerpos contra proteínas importantes dentro de la respuesta inmune contra COVID-19. El área roja representa la relación de auto anticuerpos causando inmunodeficiencias (anticuerpos contra citocinas, por ejemplo). El área verde corresponde a las mutaciones genéticas relacionadas con la ausencia de respuesta adecuada contra el virus. El segmento morado representa la relación entre autoinmunidad e inmunodeficiencia independiente de la COVID-19.

El análisis detallado tanto genético como autoinmune benefician al paciente dado que orientan al médico a tomar las decisiones clínicas para prevenir la morbilidad y mortalidad en caso de cualquier proceso infeccioso. Es importante analizar, sobre todo en personas de edad avanzada, las comorbilidades asociadas y el tratamiento farmacológico de uso continuo para las diversas afecciones. Hay reportes contradictorios sobre el efecto protector o no de medicamentos como metformina o esteroides orales en pacientes con diversas patologías (121-124).

Todavía hay que investigar más cómo tratar a los pacientes con la COVID-19 severos asociados a inmunodeficiencias y autoinmunidad, y contar con herramientas que permitan diagnosticar precozmente la presencia de inmunodeficiencia en los pacientes críticamente enfermos.

Conflicto de interés Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Los autores son financiados por los siguientes proyectos. El estudio es financiado por 1) el Proyecto multicéntrico del Ministerio de Innovación de República Checa número FW03010472 titulado Estudio de la eficacia de vacunas experimentales frente a SARS-CoV-2 en modelos animales (JBDS), 2) por el Programa de Fondos Estructurales y Operativos de Inversión Investigación de la Comunidad Europea titulada: Enfoque molecular, celular y clínico del envejecimiento saludable, subvención ENOCH; Número de registro: CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868 (JBDS), 3) Programa EXCELES, Proyecto No. LX22NPO5103 del Instituto Nacional de Bacteriología y Virología de la República Checa (JVG, JBDS), 4) Proyecto Financiado por el FONACIT actas números 20, 21 y 23 de 2020, otorgado al Instituto de Inmunología de la Universidad Central de Venezuela (AG).

REFERENCIAS

1. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health*. 2020;29(8):383.

2. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23.
3. Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:20587384211048026.
4. Nalbadian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine.* 2021:601-615.
5. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and treatment of COVID-19: A review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(5):601-621.
6. Araf Y, Akter F, Tang YD, Fatemi R, Parvez SA, Zhen C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: genomic, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol.* 2022;94(5):1825-1832.
7. Kared H, Wolf AS, Alirezaylavasani A, Ravussin A, Solum G, Tran TT, et al. Immune responses in Omicron SARS-CoV-2 breakthrough infection in vaccinated adults. *Nat Commun.* 2022;13(1):4165.
8. Bansal K, Kumar S. Mutational cascade of SARS-CoV-2 leading to evolution and emergence of omicron variant. *Virus Res.* 2022;315:198765.
9. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: From origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021;29(1):20-36.
10. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(4):2000058.
11. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567.
12. Nikolaidis M, Papakyriakou A, Chlichlia K, Markoulatos P, Oliver SG, Amoutzias GD. Comparative Analysis of SARS-CoV-2 Variants of Concern, Including Omicron, Highlights Their Common and Distinctive Amino Acid Substitution Patterns, especially at the Spike ORF. *Viruses.* 2022;14(4):707.
13. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-1741.
14. Lisco G, De Tullio A, Stragapede A, Solimando AG, Albanese F, Capobianco M, et al. COVID-19 and the Endocrine System: A Comprehensive Review on the Theme. *J Clin Med.* 2021;10(13):2920.
15. Smadja DM, Mentzer SJ, Fontenay M, Laffan MA, Ackermann M, Helms J, et al. COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: Insight for mechanistic and clinical aspects. *Angiogenesis.* 2021;24(4):755-788.
16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-1062.
17. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):177-186.
18. Nieto-Torres JL, De Diego ML, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog.* 2014;10(4):e1004077.
19. Cui L, Wang H, Ji Y, Yang J, Xu S, Huang X, et al. The nucleocapsid protein of coronaviruses acts as viral suppressor of RNA silencing in mammalian cells. *J Virol.* 2015;89(17):9029-9043.
20. Kim D, Lee LY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. Architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell.* 2020;14(181):914-921.e10.
21. Lei X, Dong X, Ma R, Xiao X, Tian Z, Wang C, et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat Commun.* 2020;11(1):3810.
22. Zheng Y, Zhuang MW, Han L, Zhang J, Nan ML, Zhan P, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) membrane (M) protein inhibits type I and III interferon production by targeting RIG-I/MDA-5 signaling. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):299.
23. Lei X, Dong X, Ma R, Wang W, Xiao X, Tian Z, et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat Commun.* 2020;11(1):3810.
24. Konno Y, Kimura I, Uriu K, Fukushi M, Irie T, Koyanagi Y, Sauter D, Gifford RJ, USFQ-COVID-19 Consortium, Nakagawa S, Sato K. SARS-CoV-2 ORF3b Is a Potent Interferon Antagonist Whose Activity Is Increased by a Naturally Occurring Elongation Variant. *Cell Rep.* 2020;32(12):108185.
25. De Sanctis JB, García A, Garmendia J, Moreno D, Hajduch M, Radzioch D. Importance of miRNA in SARS-CoV2 infection. *Gac Méd Car.* 2020;128(Suppl 1):S17-S22.
26. Roustai Geraylow K, Hemmati R, Kadkhoda S, Ghafouri-Fard S. miRNA expression in COVID-19. *Gene Rep.* 2022;28:101641.
27. Zhu Y, Zhang Z, Song J, Qian W, Gu X, Yang C, et al. SARS-CoV-2-Encoded MiRNAs inhibit host Type I Interferon pathway and mediate allelic differential

- expression of susceptible gene. *Front Immunol.* 2021;12:767726.
28. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsson E, Arnthorsson AO, et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1724-1734.
 29. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell.* 2020;183(1):158-168.e14.
 30. De Sanctis JB, García AH, Moreno D, Hajduch M. Coronavirus infection: An immunologists' perspective. *Scand J Immunol.* 2021;93(6):e13043.
 31. Vijay R, Perlman S. Middle East respiratory syndrome and severe respiratory syndrome. *Curr Opin Virol.* 2016;16:70-76.
 32. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyenholz DK, Perlman S. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocytes-macrophages response cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe.* 2016;19:181-193.
 33. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Möller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020;181:1036-1045.
 34. Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. *Immunity.* 2019;50(4):907-923.
 35. Gao D, Ciancanelli MJ, Zhang P, Harschnitz O, Bondet V, Hasek M, et al. TLR3 controls constitutive IFN- β antiviral immunity in human fibroblasts and cortical neurons. *J Clin Invest.* 2021;131(1):e134529.
 36. Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell.* 2021;184(7):1671-1692.
 37. Lee JS, Park S, Jeong HW, Ahn JY, Choi SJ, Lee H, et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Sci Immunol.* 2020;5(49):eabd1554.
 38. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Bouscier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718-724.
 39. Ziegler CGK, Miao VN, Owings AH, Navia AW, Tang Y, Bromley JD, et al. Impaired local intrinsic immunity to SARS-CoV-2 infection in severe COVID-19. *Cell.* 2021;184(18):4713-4733.e22.
 40. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, NG LFP. The Trinity of COVID-19 immunity: Immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:363-374.
 41. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature.* 2020;584(7821):463-469.
 42. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059-1063.
 43. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
 44. Smadja DM, Bonnet G, Gendron N, Weizman O, Khider L, Trimaille A, et al. Intermediate- vs. Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients With COVID-19 Admitted in Medical Ward: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:747527.
 45. Thieme CJ, Anft M, Paniskaki K, Stervbo U, Roch T, Babel N. Robust T cell response toward spike, membrane, and nucleocapsid SARS-CoV-2 proteins is not associated with recovery in critical COVID-19 patients. *Cell Reports Med.* 2020;1(100092):1-14.
 46. Shen XR, Geng R, Li Q, Chen Y, Li SF, Wang Q, et al. ACE2-independent infection of T lymphocytes by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):83.
 47. rata R, Ikeda K, Yamazaki E, Ueno D, Katayama A, Shin-Ya M, et al. Senescent endothelial cells are predisposed to SARS-CoV-2 infection and subsequent endothelial dysfunction. *Sci Rep.* 2022;12(1):11855.
 48. López-Muñoz AD, Kosik I, Holly J, Yewdell JW. Cell surface SARS-CoV-2 nucleocapsid protein modulates innate and adaptive immunity. *Sci Adv.* 2022;8(31):eabp9770.
 49. Chen L, Guan W-J, Qiu Z-E, Xu J-B, Bai Xu, Hou X-C, et al. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein triggers hyperinflammation via protein-protein interaction-mediated intracellular Cl⁻ accumulation in respiratory epithelium. *Signal Transduction Targeted Therapy.* 2022; 7:255.
 50. ACTIV-3/TICO Study Group*. The Association of Baseline Plasma SARS-CoV-2 Nucleocapsid Antigen Level and Outcomes in Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2022 Aug 30. doi: 10.7326/M22-0924.
 51. Schoeman D, Fielding BC. Is There a Link Between the Pathogenic Human Coronavirus Envelope Protein and Immunopathology? A Review of the Literature. *Front Microbiol.* 2020;11:2086.
 52. Schoeman D, Cloete R, Fielding BC. The flexible, extended coil of the PDZ-Binding motif of the three

- deadly human coronavirus E proteins plays a role in pathogenicity. *Viruses*. 2022;14(8):1707.
53. Yan W, Zheng Y, Zeng X, He B, Cheng W. Structural biology of SARS-CoV-2: Open the door for novel therapies. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):26.
 54. Zhou Y, Liu Z, Li S, Xu W, Zhang Q, Silva IT, et al. Enhancement versus neutralization by SARS-CoV-2 antibodies from a convalescent donor associate with distinct epitopes on the RBD. *Cell Rep*. 2021;34(5):108699.
 55. Negro F. Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis? *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20249.
 56. Chouaki Benmansour N, Carvelli J, Vivier É. Complement cascade in severe forms of COVID-19: Recent advances in therapy. *Eur J Immunol*. 2021;51(4):1652-1659.
 57. Ameratunga R. Assessing disease severity in common variable immunodeficiency disorders (CVID) and CVID-Like disorders. *Front Immunol*. 2018;9(1):2130.
 58. Ameratunga R, Longhurst H, Steele R, Lehnert K, Leung E, Brooks AES, Woon ST. Common Variable Immunodeficiency Disorders, T-Cell Responses to SARS-CoV-2 Vaccines, and the Risk of Chronic COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:3575-83.
 59. Guo K, Barrett BS, Morrison JH, Mickens KL, Vladar EK, Hasenkrug KJ, Poeschla EM, Santiago ML. Interferon resistance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(32):e2203760119.
 60. Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:20587384211048026.
 61. Schiaffino MT, Di Natale M, García-Martínez E, Navarro J, Muñoz-Blanco JL, Demelo-Rodríguez P, et al. Immunoserologic detection and diagnostic relevance of cross-reactive autoantibodies in coronavirus disease 2019 patients. *J Infect Dis*. 2020;222(9):1439-1443.
 62. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595(7866):283-288.
 63. Mobasheri L, Nasirpour MH, Masoumi E, Azarnaminy AF, Jafari M, Esmaili SA. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine*. 2022;154:155873.
 64. Trahtenberg U, Fritzler MJ. On behalf of the COVID-19 chapter of the “Longitudinal Biomarkers in Lung Injury” study group. COVID-19-associated autoimmunity as a feature of acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2021;47(7):801-804.
 65. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Ciordinik M, Sensoli A, Carletti I, et al. COVID-19 and Immunological Dysregulation: Can Autoantibodies be Useful?. *Clin Transl Sci*. 2021;14(2):502-508.
 66. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, Shi H, et al. *Sci Transl Med*. 2020;12(570):eabd3876.
 67. Pascolini S, Granito A, Muratori L, Lenzi M, Muratori P. Coronavirus disease-associated immune thrombocytopenia: Causation or correlation? *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(3):531-533.
 68. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021;325(24):2448-2456.
 69. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, Müller B, Merle U. Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2022;74(7):1191-1198.
 70. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Manry J, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~ 4 % of uninfected individuals over 70 years old and account for ~ 20 % of COVID-19 deaths. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585.
 71. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585.
 72. Bastard P, Orlova E, Sozaeva L, Lévy R, James A, Schmitt MM, et al. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. *J Exp Med*. 2021;218(7):e20210554.
 73. Bastard P, Vazquez S, Liu J, Laurie MT, Wang CY, Gervais A, et al. Vaccine breakthrough hypoxemic COVID-19 pneumonia in patients with auto-Abs neutralizing type I IFNs. *Sci Immunol*. 2022; eabp8966.
 74. Lopez J, Mommert M, Mouton W, Pizzorno A, Brengel-Pesce K, Mezidi M, et al. Early nasal type I IFN immunity against SARS-CoV-2 is compromised in patients with autoantibodies against type I IFNs. *J Exp Med*. 2021;218(10):e20211211.
 75. Chen LF, Yang CD, Cheng XB. Anti-Interferon Autoantibodies in Adult-Onset Immunodeficiency Syndrome and Severe COVID-19 Infection. *Front Immunol*. 2021;12:788368.
 76. Zhang Q, Bastard P, Bolze A, Jouanguy E, Zhang SY. COVID-19 Human Genetic Effort. En: Cobat A, Notarangelo LD, Su HC, Abel L, Casanova JL editors. *Life-Threatening COVID-19: Defective Interferons Unleash Excessive Inflammation*. Med (N Y). 2020.p.14-20.
 77. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570.

78. Zhang Q, Matuozzo D, Le Pen J, Lee D, Moens L, Asano T, et al. Recessive inborn errors of type I IFN immunity in children with COVID-19 pneumonia. *J Exp Med*. 2022;219(8):e20220131
79. Steels S, Van Elslande J, Leuven COVID-Study Group, De Munter P, Bossuyt X. Transient Increase of Pre-existing Anti-IFN- α 2 Antibodies Induced by SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Immunol*. 2022;42(4):742-745.
80. Kreye J, Reincke SM, Prüss H. Do cross-reactive antibodies cause neuropathology in COVID-19?. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(11):645-646.
81. Franke C, Ferse C, Kreye J, Reincke SM, Sanchez-Sendin E, Rocco A, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun*. 2021;93:415-419.
82. Wang W, Shen M, Tao Y, Fairley CK, Zhong Q, Li Z, et al. Elevated glucose level leads to rapid COVID-19 progression and high fatality. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):64.
83. Marchand L, Pecquet M, Luyton C. Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19. *Acta Diabetol*. 2020;57(10):1265-1266.
84. Sheikh AB, Javed N, Sheikh AAE, Upadhyay S, Shekhar R. Diabetes insipidus and concomitant myocarditis: A late sequelae of COVID-19 infection. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2021;9:2324709621999954.
85. Sheikh AB, Javaid MA, Sheikh AAE, Shekhar R. Central adrenal insufficiency and diabetes insipidus as potential endocrine manifestations of COVID-19 infection: a case report. *Pan Afr Med J*. 2021;38:222.
86. Wheatland R. Molecular mimicry of ACTH in SARS - implications for corticosteroid treatment and prophylaxis. *Med Hypotheses*. 2004;63(5):855-862.
87. Mirza SA, Sheikh AAE, Barbera M, Ijaz Z, Javaid MA, Shekhar R, Pal S, Sheikh AB. COVID-19 and the Endocrine System: A Review of the Current Information and Misinformation. *Infect Dis Rep*. 2022;14(2):184-197.
88. Pérez-Torres D, Díaz-Rodríguez C, Armentia-Medina A. Anti-ACTH antibodies in critically ill COVID-19 patients: A potential immune evasion mechanism of SARS-CoV-2. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022;46(8):472-474.
89. Jensterle M, Herman R, Janež A, Mahmeed WA, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, et al. The Relationship between COVID-19 and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: A Large Spectrum from Glucocorticoid Insufficiency to Excess-The CAPISCO International Expert Panel. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7326.
90. Vakhshoori M, Heidarpoor M, Bondariyan N, Sadeghpour N, Mousavi Z. Adrenal Insufficiency in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Infected Patients without Preexisting Adrenal Diseases: A Systematic Literature Review. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:2271514.
91. Davies TF. Infection and autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):674-6.
92. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: Report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(10):1527-1528.
93. Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J*. 2021;62(5):265.
94. Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, Te Boekhorst PAW, Hofland J, Croles FN, Jansen AJG. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020;190(2):e61-e64.
95. Bonometti R, Sacchi MC, Stobbione P, Lauritano EC, Tamiazzo S, Marchegiani A, et al. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(18):9695-9697.
96. Satheesh NJ, Salloum-Asfar S, Abdulla SA. The Potential role of COVID-19 in the pathogenesis of multiple sclerosis-a preliminary report. *Viruses*. 2021;13(10):2091.
97. Palao M, Fernández-Díaz E, Gracia-Gil J, Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Segura T. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102377.
98. de Ruijter NS, Kramer G, Gons RAR, Hengstman GJD Neuromyelitis optica spectrum disorder after presumed coronavirus (COVID-19) infection: A case report. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102474.
99. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2574-2576.
100. Sriwastava S, Tandon M, Kataria S, Daimee M, Sultan S. New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID-19: A novel case report and literature review. *J Neurol*. 2021;268(8):2690-2696.
101. Root-Bernstein R. COVID-19 coagulopathies: Human blood proteins mimic SARS-CoV-2 virus, vaccine proteins and bacterial co-infections inducing autoimmunity: Combinations of bacteria and SARS-CoV-2 synergize to induce autoantibodies targeting cardiolipin, cardiolipin-binding proteins, platelet factor 4, prothrombin, and coagulation factors. *Bioessays*. 2021;43(12):e2100158.
102. Tappe B, Lauruschatk CD, Strobel L, Pantaleón García J, Kurzai O, Rebhan S, et al. COVID-19 patients share common, corticosteroid-independent features of impaired host immunity to pathogenic molds. *Front Immunol*. 2022;13:954985.

103. Woodruff MC, Ramonell RP, Haddad NS, Anam FA, Rudolph ME, Walker TA, et al. Dysregulated naïve B cells and de novo autoreactivity in severe COVID-19. *Nature*. 2022 Aug 31. doi: 10.1038/s41586-022-05273-0.
104. Tarhini H, Recoing A, Bridier-Nahmias A, Rahi M, Lambert C, Martres P, et al. Long-Term Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectiousness Among Three Immunocompromised Patients: From Prolonged Viral Shedding to SARS-CoV-2 Superinfection. *J Infect Dis*. 2021;223(9):1522-1527.
105. Nakajima Y, Ogai A, Furukawa K, Arai R, Anan R, Nakano Y, et al. Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient. *J Infect Chemother*. 2021;27(2):387-9.
106. Delavari S, Abolhassani H, Abolnezhadian F, Babaha F, Iranparast S, Ahanchian H, et al. Impact of SARS-CoV-2 Pandemic on Patients with Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2021;41(2):345-355.
107. 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.
108. Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1):116-26.
109. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):211-213.
110. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect*. 2020;80(5):e1-e6.
111. Hensley MK, Bain WG, Jacobs J, Nambulli S, Parikh U, Cillo A, et al. Intractable Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Replication in a Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cell Therapy Recipient: A Case Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):e815-e821.
112. van der Made CI, Netea MG, van der Veerdonk FL, Hoischen A. Clinical implications of host genetic variation and susceptibility to severe or critical COVID-19. *Genome Med*. 2022;14(1):96.
113. Elhabyan A, Elyaacoub S, Sanad E, Abukhadra A, Elhabyan A, Dinu V. The role of host genetics in susceptibility to severe viral infections in humans and insights into host genetics of severe COVID-19: A systematic review. *Virus Res*. 2020;289:198163.
114. Asano T, Boisson B, Onodi F, Matuozzo D, Moncada-Velez M, Maglorius Renkilaraj MRL, et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1 % of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci Immunol*. 2021;6(62):eabl4348.
115. Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest*. 2021;131(24):e154886.
116. Milota T, Sobotkova M, Smetanova J, Bloomfield M, Vydakova J, Chovancova Z, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 and Hospital Admission in Patients with Inborn Errors of Immunity - Results From a Multicenter Nationwide Study. *Front Immunol*. 2022;13:835770.
117. Olliaro P, Torreele E, Vaillant M. COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness-the elephant (not) in the room. *Lancet Microbe*. 2021;2(7):e279-e280.
118. Chen ZM, Yang XY, Li ZT, Guan WJ, Qiu Y, Li SQ, et al. Anti-Interferon- γ Autoantibodies Impair T-Lymphocyte Responses in Patients with *Talaromyces marneffe* Infections. *Infect Drug Resist*. 2022;15:3381-3393.
119. Puel A, Bastard P, Bustamante J, Casanova JL. Human autoantibodies underlying infectious diseases. *J Exp Med*. 2022;219(4):e20211387.
120. van der Wijst MGP, Vazquez SE, Hartoularos GC, Bastard P, Grant T, Bueno R, et al. Type I interferon autoantibodies are associated with systemic immune alterations in patients with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2021;13(612):eabh2624.
121. Ventura-López C, Cervantes-Luevano K, Aguirre-Sánchez JS, Flores-Caballero JC, Alvarez-Delgado C, Bernaldez-Sarabia J, et al. Treatment with metformin glycinate reduces SARS-CoV-2 viral load: An in vitro model and randomized, double-blind, Phase IIb clinical trial. *Biomed Pharmacother*. 2022;152:113223.
122. Takayama K, Obata Y, Maruo Y, Yamaguchi H, Kosugi M, Irie Y, et al. Metformin-associated Lactic Acidosis with Hypoglycemia during the COVID-19 Pandemic. *Intern Med*. 2022;61(15):2333-2337.
123. Liu J, Dong J, Yu Y, Yang X, Shu J, Bao H. Corticosteroids showed more efficacy in treating hospitalized patients with COVID-19 than standard care, but the effect is minimal: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:847695.
124. Takeshita Y, Terada J, Hirasawa Y, Kinoshita T, Tajima H, Koshikawa K, et al. Development of a novel score model to predict hyperinflammation in COVID-19 as a forecast of optimal steroid administration timing. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:935255.