

Karol Poplicha^{1*}, Tomasz Ufniański^{1*}, Jarosław Ucieklak¹, Edyta Podsiadły²,
Monika Jerzykowska³, Małgorzata Mizerska-Wasiak⁴

Otrzymano: 05.04.2024
Zaakceptowano: 13.05.2024
Opublikowano: 27.09.2024

Wpływ pandemii COVID-19 na częstość występowania i przebieg kliniczny zapalenia naczyń związanego z IgA u pacjentów pediatrycznych

The impact of the COVID-19 pandemic on the incidence and clinical course of IgA vasculitis in paediatric patients

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Nefrologii i Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

² Zakład Mikrobiologii Stomatologicznej, Laboratorium Mikrobiologii UCML, UCK WUM, Warszawa, Polska

³ Laboratorium Dziecięcego Szpitala Klinicznego im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

⁴ Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

* Równy wkład w przygotowanie artykułu.

Adres do korespondencji: Karol Poplicha, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Nefrologii i Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 63 A, 02-091 Warszawa, e-mail: karol41299@gmail.com

doi <https://doi.org/10.15557/PiMR.2024.0027>

ORCID iDs

1. Karol Poplicha <https://orcid.org/0009-0005-3835-9777>

2. Tomasz Ufniański <https://orcid.org/0009-0008-6555-3403>

3. Jarosław Ucieklak <https://orcid.org/0009-0002-2702-4953>

4. Edyta Podsiadły <https://orcid.org/0000-0002-1897-6568>

5. Małgorzata Mizerska-Wasiak <https://orcid.org/0000-0003-0063-8699>

Streszczenie

Wprowadzenie i cel: Zapalenie naczyń związane z IgA jest chorobą autoimmunologiczną wynikającą z gromadzenia się kompleksów immunologicznych w małych naczyniach krwionośnych, powodującą objawy skórne, stawowe, brzuszne i nerkowe. Celem badania była ocena wpływu pandemii COVID-19 na częstość występowania i przebieg kliniczny tego zapalenia u pacjentów pediatrycznych. **Materiał i metody:** Retrospektywna analiza dokumentacji medycznej pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z IgA jednego uniwersyteckiego szpitala pediatrycznego w ciągu dwóch lat przed ogłoszeniem epidemii COVID-19 w Polsce, co miało miejsce 20 marca 2020 roku (117 pacjentów), i dwóch następnych lat (57 pacjentów). Porównano wyniki badań laboratoryjnych, czas trwania hospitalizacji, poprzedzające infekcje, stan zakażenia, obraz kliniczny, historię alergii i szczepień przeciwko COVID-19 oraz odsetek pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z IgA wśród wszystkich przyjętych do szpitala. **Wyniki:** Analiza 174 przypadków wykazała, że średni wiek pacjenta podczas pandemii ($5,51 \pm 3,10$ roku) był istotnie niższy niż przed pandemią ($6,98 \pm 3,67$ roku; $p < 0,05$). Przed pandemią odsetek hospitalizowanych pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z IgA był wyższy w porównaniu z czasem pandemii (1,14% vs 0,47%; $p < 0,05$). Pacjenci z alergiami pokarmowymi stanowili większy odsetek podczas pandemii niż przed nią (20,8% vs 8,8%; $p < 0,05$). Różnice między długością hospitalizacji, zajęciem nerek i obecnością objawów brzusznych nie były istotne statystycznie (odpowiednio $p = 0,194$, $p = 0,381$, $p = 0,968$). U trzech pacjentów podczas przyjęcia do szpitala wynik testu na COVID-19 był dodatni. **Wnioski:** Pandemia COVID-19 spowodowała spadek liczby hospitalizacji z powodu zapalenia naczyń związanego z IgA, nie wpłynęła jednak na przebieg kliniczny choroby ani na częstość zajęcia nerek w jej przebiegu. W kontekście ponownego wzrostu zakażeń SARS-CoV-2 istotne jest ich uwzględnienie jako potencjalnego czynnika wpływającego na zapalenie naczyń związane z IgA. Wobec ciągłego ewoluującego obrazu COVID-19 dla lepszego poznania zapalenia naczyń związanego z IgA oraz opracowania skutecznych strategii postępowania w jego leczeniu konieczne są dalsze badania z udziałem większej grupy pacjentów.

Słowa kluczowe: COVID-19, SARS-CoV-2, pediatria, zapalenie naczyń związane z IgA

Abstract

Introduction and objective: Immunoglobulin A vasculitis is an autoimmune disorder resulting from immune complex accumulation in small blood vessels, causing skin, joint, abdominal, and kidney manifestations. This study evaluated the impact of the COVID-19 pandemic on the incidence and clinical course of immunoglobulin A vasculitis in paediatric patients. **Materials and methods:** A retrospective analysis of medical records from a single university paediatric hospital was performed to compare 117 patients presenting with immunoglobulin A vasculitis before and 57 after the COVID-19 epidemic announcement in Poland on 20 March 2020. Laboratory results, hospitalisation duration, preceding infections, clinical

presentation, history of allergies and COVID-19 vaccinations, and the proportion of immunoglobulin A vasculitis patients among all admissions were analysed. **Results:** The study of 174 patients showed that their average age during the pandemic (5.51 ± 3.10) was significantly lower than pre-pandemically (6.98 ± 3.67) ($p < 0.05$). Before the pandemic, more hospitalised patients had immunoglobulin A vasculitis (1.14%) compared to during the pandemic (0.47%) ($p < 0.05$). Food allergies were also more common during the pandemic (20.8%) than before (8.8%) ($p < 0.05$). No significant differences were found in hospitalisation duration, and the incidence of immunoglobulin A vasculitis nephritis and abdominal symptoms ($p = 0.194$, $p = 0.381$, $p = 0.968$, respectively). Three patients had COVID-19 infection at admission. **Conclusions:** The pandemic led to fewer immunoglobulin A vasculitis hospitalisations but did not alter the clinical course of the disease or the incidence of immunoglobulin A vasculitis nephritis. In the context of the resurgence of COVID-19 infections, it is important to consider them as potential factors affecting immunoglobulin A vasculitis. Ongoing research is essential to understand these dynamics and guide effective clinical management of immunoglobulin A vasculitis amidst the evolving COVID-19 setting.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, paediatrics, IgA vasculitis

WSTĘP

Zapalenie naczyń związane z IgA (*IgA vasculitis*, IgAV), wcześniej znane jako plamica Henocha-Schönleina (*Henoch-Schönlein purpura*, HSP), jest rodzajem autoimmunologicznego zapalenia małych naczyń krwionośnych. Charakteryzuje się odkładaniem złogów immunologicznych IgA1 między innymi w ścianach naczyń krwionośnych zajętych procesem chorobowym⁽¹⁾. Pomimo przeprowadzenia szeroko zakrojonych badań mających na celu odkrycie przyczyn tej choroby jej dokładna etiologia pozostaje nieznana⁽²⁾. IgAV jest najczęstszą formą zapalenia naczyń u dzieci⁽³⁾ oraz częściej dotyka dzieci niż



Ryc. 1. Objawy skórne w przebiegu IgAV

dorosłych⁽⁴⁾. Choroba może wpływać na skórę (ryc. 1), przewód pokarmowy, stawy i nerki⁽⁵⁾.

Długoterminowe rokowanie zależy od tego, czy doszło do zajęcia nerek. Zapalenie naczyń związane z IgA z zajęciem nerek (*IgA vasculitis nephritis*, IgAVN) może objawiać się mikro- lub makroskopowym krwimoczem, białkomoczem, zespołem nefrytycznym lub nerczycowym, a nawet może prowadzić do ostrej niewydolności nerek. Głównym wskaźnikiem zajęcia nerek jest obecność mikro- lub makroskopowego krwimoczu, któremu często, nawet w dwóch trzecich przypadków, towarzyszy białkomocz. Nasilenie objawów na początku IgAV bezpośrednio koreluje z ciężkością rokowania. U 30–50% pacjentów, u których w przebiegu IgAV występują zmiany nerkowe, rozwija się przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, ale tylko u 1–7% ostatecznie dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek. Kluczowe determinanty złego rokowania obejmują zmniejszony wskaźnik filtracji kłębuszkowej, współwystępowanie zespołu nefrytycznego lub nerczycowego, obecność półksiężyców w biopsji nerki oraz rozpoznanie zaawansowanych zmian w biopsji nerki (stopień ISKDC III–VI)⁽⁶⁾. HSP może być wywołany przez infekcje bakteryjne i wirusowe (np. parwowirusem B19, *Bartonella henselae*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus parainfluenzae*, wirusem Coxsackie, adenowirusem, wirusami zapalenia wątroby typu A i B, mykoplazmą, wirusem Epsteina–Barr, ospą wietrzną, kamylobakteriozą i gronkowcem złocistym opornym na metycylinę)⁽⁷⁾. W ostatnich kilku latach świat stanął w obliczu pandemii COVID-19, która rozpoczęła się w Wuhan w Chinach w listopadzie 2019 roku i szybko osiągnęła globalny zasięg. W Polsce stan epidemii ogłoszono 20 marca 2020 roku, zaledwie 16 dni po pierwszym zgłoszonym na terenie kraju przypadku. COVID-19 jest wywołany przez SARS-CoV-2 i zwykle powoduje łagodne objawy, takie jak gorączka, kaszel i zmęczenie. U pacjentów z grup ryzyka, do których należą osoby starsze i otyłe, przebieg choroby częściej jest jednak cięższy i może prowadzić do zapalenia płuc, ostrej niewydolności oddechowej, wstrząsu septycznego, a nawet zgonu⁽⁸⁾. Pod względem objawów klinicznych, odpowiedzi immunologicznej i mechanizmów patogeneznych COVID-19 wykazuje podobieństwa do chorób

autoimmunologicznych⁽⁹⁾. Odnotowano przypadki osób, u których po wcześniejszym zakażeniu SARS-CoV-2 rozwinęły się zaburzenia autoimmunologiczne, w tym zespół Guillaina–Barrégo lub toczeń rumieniowaty układowy⁽⁹⁾. W innych badaniach przedstawiono kohortę pacjentów, u których po podaniu szczepionek przeciwko COVID-19 rozwinęły się autoimmunologiczne choroby reumatyczne⁽¹⁰⁾. Pozostaje niejasne, czy zakażenie SARS-CoV-2 wyzwało produkcję przeciwciał IgA lub tworzenie patogennych IgA, czy odpowiedź immunologiczna na zakażenie lub szczepionkę ujawnia istniejące wcześniej złogi⁽¹¹⁾.

Pandemia COVID-19, w trakcie której stosowano lockdowny i środki dystansowania społecznego, znacząco zmieniła funkcjonowanie społeczeństw i systemów opieki zdrowotnej, także w Polsce.

Zmiany związane z pandemią, wraz z reorientacją usług opieki zdrowotnej w celu nadania priorytetu leczeniu i zapobieganiu COVID-19, oferują unikatowy kontekst do zbadania występowania i przebiegu pediatrycznych chorób autoimmunologicznych w tym wyjątkowym okresie.

Celem pracy było kompleksowe zbadanie wpływu pandemii COVID-19 na częstość występowania i przebieg kliniczny IgAV wśród pacjentów pediatrycznych.

MATERIAŁ I METODY

Dokonano retrospektywnego przeglądu dokumentacji medycznej pacjentów zgłaszających się z IgAV do Dziecięcego Szpitala Klinicznego (DSK) Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie od marca 2018 do marca 2022 roku [dwa lata przed pandemią i w ciągu pierwszych dwóch lat pandemii (od ogłoszenia epidemii COVID-19 w Polsce 20.03.2020 r.)]. 174 pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od daty rozpoznania (od 20 marca 2018 do 19 marca 2020 roku i od 20 marca 2020 do 20 marca 2022 roku). Grupa pacjentów zdiagnozowanych przed pandemią (grupa przedpandemiczna) liczyła 117 dzieci. Druga grupa: pacjenci zdiagnozowani po ogłoszeniu stanu epidemii w Polsce (grupa w trakcie pandemii) liczyła 57 dzieci. Kryteria włączenia obejmowały: 1) wiek <18 lat; 2) potwierdzone rozpoznanie IgAV w podanych okresach.

Na podstawie dokumentacji medycznej porównano następujące parametry kliniczne: wiek zachorowania, objawy skórne, objawy brzuszne, objawy stawowe, objawy nerwowe, alergie pokarmowe, alergie wziewne, alergie skórne. Porównano także częstość występowania IgAVN. Liczbę pacjentów w grupach przedpandemicznej i w trakcie pandemii porównano również z całkowitą liczbą pacjentów przyjętych do szpitala w analogicznych okresach.

Ponadto porównano następujące wyniki laboratoryjne pacjentów w obu grupach: obecność erytrocytów i stężenie białka w moczu, kreatynina, mocznik, IgA, IgG, IgM, dopełniacz C3 i C4, białe krwinki, hemoglobina, liczbę płytek krwi w surowicy i szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR). Stężenie kreatyniny oznaczano metodą enzymatyczną za pomocą analizatora

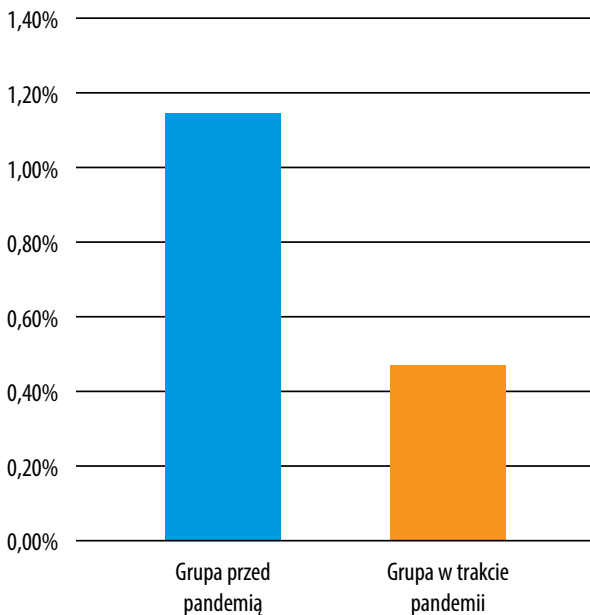
Cobas (Roche, Szwajcaria). Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej obliczano metodą Schwartza. Stężenie mocznika mierzono kinetycznie, wykorzystując ureazę i dehydrogenazę glutaminianową, również za pomocą systemu Cobas. W przypadku immunoglobulin stosowano metodę immunonefelometryczną. Dotyczyło to IgA, IgG i IgM, które mierzono za pomocą urządzenia BN II (Siemens, Niemcy). Składniki dopełniacza C3 i C4 były również oznaczane metodą immunonefelometryczną za pomocą urządzenia BN II. Białe krwinki zliczano za pomocą fluorescencyjnej cytometrii przepływowej z wykorzystaniem lasera półprzewodnikowego, przy użyciu analizatora Sysmex XN-1500 (Sysmex, Japonia). Stężenie hemoglobiny mierzono przy użyciu metody SLS HGB, która obejmuje pomiar absorbancji za pomocą laurylosiarczanu sodu, również przy użyciu analizatora Sysmex XN-1500. Liczbę płytek krwi określano za pomocą metody impedancyjnej z ogniskowaniem hydrodynamicznym bądź metod optycznych lub fluorescencyjnych, wszystkie przeprowadzono za pomocą urządzenia Sysmex XN-1500. Do oceny krwimoczu zastosowano dwie metody. Jakościowa ocena krwi w moczu odbywała się poprzez odczyt pasków za pomocą fotometrii reflektancyjnej przy wykorzystaniu systemu Atellica 1500 (Siemens, Niemcy) z modułem CliniteK NOVUS. Do oceny ilościowej, która obejmowała zliczanie liczby komórek na mikrolitr, zastosowano zautomatyzowaną metodę mikroskopii. Metoda ta wykorzystuje automatyczną klasyfikację uformowanych elementów w moczu, która opiera się na analizie obrazów z 15 ocenianych pól. Badanie wykonywano za pomocą systemu Atellica 1500 (Siemens, Niemcy) z modułem Atellica UAS 800. Analizę białek moczu wykonano zarówno jakościowo, jak i ilościowo. Analiza jakościowa polegała na odczycie pasków za pomocą fotometrii odbiciowej, przeprowadzanej przy użyciu systemu Atellica 1500 (Siemens, Niemcy) i modułu CliniteK NOVUS. Do analizy ilościowej wykorzystano metodę turbidymetryczną z analizatorem Cobas (Roche, Szwajcaria).

Aby sprawdzić status zakażenia SARS-CoV-2, z jamy nosowo-gardłowej pobierano próbki wymazów za pomocą wymazówek flokowanych. Pobrany materiał umieszczano w pożywce do transportu wirusów (Biocomma, Chiny). Natychmiast po pobraniu wymazy umieszczano w temperaturze 2–8°C i transportowano do laboratorium w ciągu 2 godzin. RNA wyodrębniano za pomocą automatycznego systemu ekstrakcji kwasów nukleinowych Nuclisens EasyMag (bioMérieux, Francja). Analizę RT-PCR SARS-CoV-2 przeprowadzono przy użyciu zestawu Liferiver Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real Time Multiplex RT-PCR Kit (Shanghai ZJ Bio-Tech C, Chiny) zgodnie z protokołem producenta. Termocyklng przeprowadzono w CFX96™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA). Test wykrywa trzy geny docelowe: SARS-CoV-2 gen *E*, gen *N*, *ORF1ab*. Granica wykrywalności wynosi 1000 kopii/ml. Za wynik dodatni uznawano wykrycie co najmniej dwóch swoistych genów; wykrycie jednego uznawano za niejednoznaczne. Kontrolę wewnętrzną zastosowano na etapie izolacji i amplifikacji.

	Średnia		Wyniki testu t-Studenta	
	Przed pandemią	W trakcie pandemii	t	p
Wiek [lata]	6,98 ± 3,67	5,51 ± 3,10	2,59	0,01
Długość hospitalizacji [dni]	6,58 ± 6,16	8,05 ± 8,40	-1,3	0,194
Masa ciała [kg]	26,36 ± 15,06	22,95 ± 13,02	1,22	0,226
Wzrost [cm]	125,10 ± 25,4	114,0 ± 19,1	2,27	0,026
WBC [10 ³ /μl]	10,75 ± 4,13	10,24 ± 3,41	0,79	0,431
HGB [g/dl]	12,42 ± 1,1	12,32 ± 1,17	0,58	0,564
PLT [10 ³ /μl]	375,39 ± 124,3	362,1 ± 102,5	0,69	0,492
Limfocyty [%]	35,11 ± 10,69	35,63 ± 12,90	-0,28	0,783
Neutrofile [%]	52,95 ± 12,77	53,48 ± 13,82	-0,24	0,807
Mocznik [mg/dl]	26,98 ± 7,61	29,19 ± 8,55	-1,53	0,128
Kreatynina [mg/dl]	0,42 ± 0,17	0,36 ± 0,17	1,82	0,07
GFR [ml/min/1,73 m ²]	125,48 ± 31,33	140,01 ± 38,27	-2,01	0,047
IgA [mg/dl]	204,63 ± 109,61	173,06 ± 83,15	1,59	0,114
IgG [mg/dl]	1124,34 ± 333,97	945,52 ± 249,47	2,63	0,01
IgM [mg/dl]	120,18 ± 61,5	108,3 ± 45,9	0,99	0,325
C3 [mg/dl]	116,57 ± 23,6	105,0 ± 28,4	2,18	0,031
C4 [mg/dl]	24,01 ± 6,8	128,3 ± 588,0	-1,5	0,136
			Wyniki testu Manna-Whitneya	
			U	p
Stężenie białka w moczu [mg/dl]	36,71 ± 136,50	24,50 ± 90,85	3154,0	0,901

C3 – składowa dopełniacza 3; **C4** – składowa dopełniacza 4; **GFR** – glomerular filtration rate, wskaźnik filtracji kłębuszkowej; **HGB** – hemoglobina; **IgA** – immunoglobulina A; **IgG** – immunoglobulina G; **IgM** – immunoglobulina M; **PLT** – platelets, płytki krwi; **WBC** – white blood cells, białe krwinki – leukocyty.

Tab. 1. Analiza porównawcza parametrów klinicznych i biologicznych między grupą przedpandemiczną (2 lata przed ogłoszeniem stanu epidemii COVID-19 w Polsce) a grupą w trakcie pandemii (2 lata po ogłoszeniu stanu epidemii COVID-19) z wykorzystaniem testów t-Studenta i Manna-Whitneya



Ryc. 2. Porównanie częstości hospitalizacji związanych z IgAV w stosunku do ogólnej liczby hospitalizacji przed i w trakcie pandemii ($p < 0,05$)

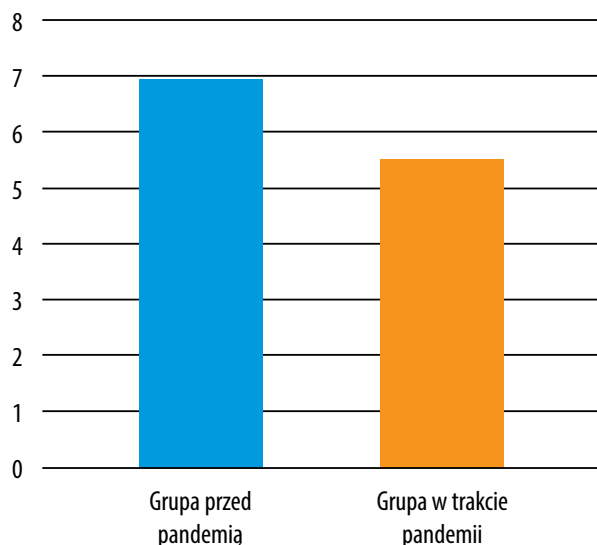
Wszystkie porównania oceniono jako statystycznie istotne lub nieistotne przy użyciu testów chi-kwadrat, Manna-Whitneya lub t-Studenta. Uznano, że wartość $p < 0,05$ świadczy o statystycznie istotnym wyniku.

WYNIKI

W okresie od 20 marca 2018 do 20 marca 2022 roku do szpitala przyjęto 174 pacjentów, u których rozpoznano IgAV. Spośród nich 117 zostało przyjętych do 20 marca 2020 roku, a 57 – po tym dniu. Średnie wieku, czasu hospitalizacji, masy ciała i wzrostu oraz wyniki badań laboratoryjnych pacjentów z obu grup przedstawiono w tab. 1. Podkreślone wartości były istotne statystycznie ($p < 0,05$). Czas hospitalizacji pacjentów z IgAV był nieznacznie dłuższy podczas pandemii ($8,05 \pm 8,40$ dnia) w porównaniu z grupą przed pandemią ($6,58 \pm 6,16$ dnia), choć różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej ($p = 0,194$). Liczba pacjentów z IgAV przyjętych do szpitala przed pandemią w porównaniu z wszystkimi przyjęciami (117 z 10 228) była istotnie wyższa niż podczas pandemii (57 z 12 035) ($p < 0,05$) (ryc. 2).

Średni wiek zachorowania był istotnie niższy ($p = 0,01$) podczas pandemii ($5,51 \pm 3,10$ roku) niż przed nią ($6,98 \pm 3,67$ roku) (ryc. 3).

W analizowanych grupach pacjentów stwierdzono, że częstość występowania IgAVN była wyższa podczas pandemii (15,8%) w porównaniu z okresem przed pandemią (11,1%). Obserwowana różnica nie osiągnęła jednak istotności statystycznej ($p = 0,381$), co sugeruje brak istotnych różnic w częstości występowania IgAVN między badanymi okresami.



Ryc. 3. Porównanie średniego wieku w grupach pacjentów: przed pandemią (6,98 ± 3,67 roku) i w trakcie pandemii (5,51 ± 3,10 roku) ($p < 0,05$)

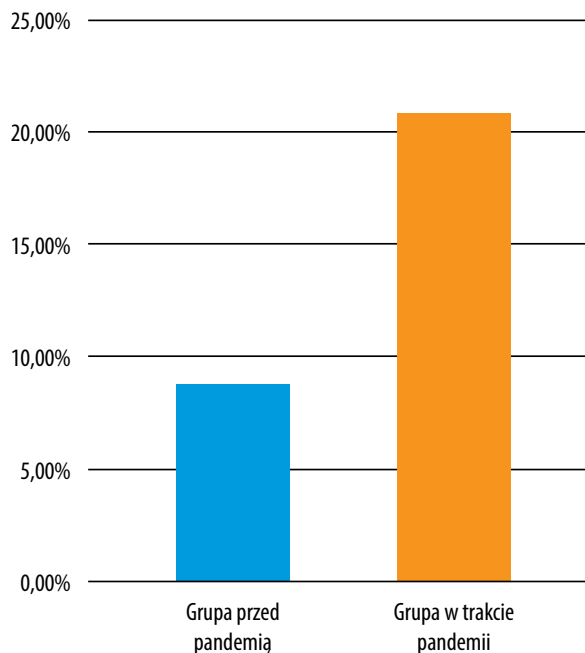
Przeprowadzono test niezależności chi-kwadrat w celu zbadania związku między występowaniem krwinkomoczu u pacjentów a trwaniem pandemii. Związek między tymi zmiennymi był nieistotny statystycznie, $\chi^2(1, n = 170) = 0,037, p = 0,85$.

Analiza danych wykazała brak statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania objawów brzusznych związanych z IgAV między porównywanymi grupami przed pandemią i w jej trakcie. Częstość tych objawów utrzymała się na zbliżonym poziomie, odpowiednio 41% przed pandemią i 41,8% w jej trakcie. Częstość występowania alergii pokarmowej u pacjentów z IgAV była istotnie wyższa ($p = 0,03$) w grupie pandemicznej (20,8%) w porównaniu z grupą przed pandemią (8,8%) (ryc. 4).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w innych badanych czynnikach, w tym w wynikach badań laboratoryjnych pacjentów [z wyjątkiem różnicy w stężeniach IgG (1124,34 ± 334,0 mg/dl przed pandemią, 945,52 ± 249,47 mg/dl w trakcie pandemii, $p = 0,01$)]. Tylko trzech spośród 57 pacjentów przyjętych do szpitala podczas pandemii miało dodatni wynik testu na zakażenie SARS-CoV-2. Żaden z pacjentów z grupy w trakcie pandemii nie otrzymał szczepionki przeciwko COVID-19.

OMÓWIENIE

W niniejszym badaniu zaobserwowano znaczny spadek liczby hospitalizacji z powodu IgAV podczas pandemii COVID-19. Wdrożenie lockdownów, w połączeniu z powszechnym przyjęciem obowiązkowego noszenia maseczek ochronnych w miejscach publicznych, mogło przyczynić się do zmniejszenia liczby przypadków IgAV wywołanych przez inne czynniki infekcyjne⁽¹²⁾. Wyniki niniejszej pracy są spójne z wynikami dwóch innych badań, które wskazują



Ryc. 4. Porównanie częstości występowania alergii pokarmowej w grupie pacjentów przed pandemią (8,8%) i w grupie pacjentów w trakcie pandemii (20,8%) ($p < 0,05$)

na zmniejszenie częstości występowania IgAV w populacji pediatrycznej podczas pandemii COVID-19^(13,14). Trzeba zauważyć, że chociaż niniejsze badanie zostało przeprowadzone w wysokospecjalistycznej klinice uniwersyteckiej, która sprawuje opiekę nad dużą grupą pacjentów z IgAV i IgAVN, to jednak są to nadal wyłącznie doświadczenia jednego ośrodka. W celu walidacji i wzmocnienia wiarygodności uzyskanych wyników potrzebne są dalsze badania obejmujące reprezentatywną kohortę krajową, takie jak badanie przeprowadzone we Francji przez Kayę Akcę i wsp.⁽¹³⁾. Ogólny spadek liczby hospitalizacji z powodu IgAV i niższy średni wiek pacjentów podczas pandemii mogą być związane z obawą rodziców przed potencjalną ekspozycją dziecka na SARS-CoV-2 w placówkach opieki zdrowotnej. Pandemia spowodowała, że głównie rodzice pacjentów młodszych i z cięższymi objawami IgAV poszukiwali opieki szpitalnej. Z kolei opiekunowie dzieci starszych i z łagodniejszymi objawami mogli decydować się na opiekę domową lub uzyskanie porady poprzez konsultacje telemedyczne. Niezbędne są dalsze badania i kompleksowa analiza uzyskanych wyników, aby zweryfikować i lepiej zrozumieć wpływ takich zachowań na obraz kliniczny i leczenie IgAV. Niższy średni wiek pacjentów podczas pandemii można również przypisać temu, że rodzice młodszych dzieci, którzy silnie się o nie troszczą i częściej szukają szybkiej diagnozy, leczenia i uspokojenia, byli bardziej skłonni wyrazić zgodę na hospitalizację z powodu obaw o ich zdrowie, pomimo ryzyka związanego z zagrożeniem epidemiologicznym⁽¹⁵⁾. Brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania IgAVN i długości hospitalizacji, a także brak znaczących różnic w parametrach klinicznych (z wyjątkiem różnicy

w mianach IgG, która jest związana ze średnią wieku pacjentów w obu grupach⁽¹⁶⁾) i biologicznych między obiema grupami wskazuje, że pandemia COVID-19 nie miała istotnego wpływu na przebieg kliniczny choroby w badanej populacji pacjentów. Biorąc pod uwagę, że w związku z zagrożeniem epidemiologicznym można by się spodziewać przyjmowania do szpitala głównie przypadków IgAV o gorszym rokowaniu (zajęcie nerek jest jednym z najistotniejszych negatywnych czynników rokowniczych⁽⁷⁾), taki wynik badania może budzić pewne zaskoczenie. W celu pełniejszego zrozumienia czynników determinujących ryzyko ciężkiego przebiegu IgAV (w tym m.in. z zajęciem nerek) w kontekście pandemii potrzeba dalszych badań.

Trudno wyjaśnić, dlaczego pacjentów z alergiami pokarmowymi było więcej podczas pandemii niż przed nią. Wzrost występowania alergii pokarmowych u dzieci podczas pandemii COVID-19 może wynikać ze zmienionej diety, z zarówno zwiększonej, jak i zmniejszonej ekspozycji na różne alergeny lub podwyższonej świadomości zdrowotnej prowadzącej do większej liczby rozpoznań.

Możliwość oceny korelacji między zakażeniem COVID-19 a obecnością i nasileniem IgAV jest ograniczona, ponieważ tylko u trzech pacjentów podczas pandemii wynik testu na obecność SARS-CoV-2 był dodatni. Nie można jednak wykluczyć, że zakażonych było więcej pacjentów, ponieważ dzieci bardzo często są bezobjawowymi nosicielami wirusa⁽¹⁷⁾. Obraz infekcji u dzieci jest inny niż u dorosłych, ponieważ niektóre dzieci mogą wykazywać objawy COVID-19 i wytwarzać przeciwciała skierowane przeciwko SARS-CoV-2, pomimo konsekwentnie ujemnego wyniku standardowego testu reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (*reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR)⁽¹⁸⁾. W badaniu Neeland i wsp. zaobserwowano, że troje dzieci należących do tej samej rodziny wytworzyło przeciwciała przeciwko SARS-CoV-2. Dwoje z tych dzieci wykazywało łagodne objawy związane z COVID-19. Pomimo przeprowadzenia 11 kolejnych testów RT-PCR w ciągu 28 dni, w czasie których znajdowali się w pobliżu rodziców, którzy uzyskali dodatni wynik testu na obecność wirusa, żadne z dzieci nie uzyskało dodatniego wyniku w testach RT-PCR⁽¹⁹⁾. Choć podczas hospitalizacji tylko u trojga dzieci wynik testu na obecność COVID był dodatni, nie można wykluczyć możliwości wcześniejszego niewykrytego zakażenia COVID-19, które mogłoby przyczynić się do rozwoju IgAV.

Różne opisy przypadków w literaturze medycznej sugerują, że zakażenie SARS-CoV-2 działało jako czynnik wyzwalający IgAV^(20–23), podobnie jak w przypadku innych infekcji. Z drugiej strony w przeglądzie systematycznym z 2021 roku opartym na 13 przypadkach IgAV i IgAVN związanych z zakażeniem COVID-19 stwierdzono, że brakuje wiedzy

pozwalającej na jednoznaczne wyjaśnienie patogenety tego związku. Sam związek między tymi dwiema patologiami jest jednak uznawany⁽²⁴⁾. Podkreśla to wieloaspektowy charakter etiologii IgAV i uzasadnia dalsze badanie potencjalnych powiązań między infekcjami wirusowymi, w tym SARS-CoV-2, a rozwojem lub zaostrzeniem IgAV.

Czynnikiem wyzwalającym IgAV może być również szczepienie przeciwko COVID-19. Badanie 330 przypadków (w tym 84 dzieci) wykazało, że szczepionki przeciwko COVID-19 są związane z łagodnym, ale znaczącym nadmiarem zgłoszeń IgAV, chociaż nie większym niż obserwowany w przypadku innych szczepionek⁽²⁵⁾.

W Polsce pierwsze szczepienia dzieci przeciwko COVID-19 rozpoczęły się 7 czerwca 2021 roku. Żaden z pacjentów w naszym badaniu nie został zaszczepiony przeciwko COVID-19, dlatego konieczne są dalsze badania, aby zrozumieć wpływ szczepień przeciwko COVID-19 na IgAV u dzieci.

WNIOSKI

Pandemia COVID-19 wpłynęła na spadek liczby hospitalizacji z powodu IgAV, ale nie miała wpływu na przebieg kliniczny choroby ani na częstość występowania nefropatii w jej przebiegu.

W kontekście ponownego wzrostu zakażeń COVID-19 (szczególnie w okresie jesienno-zimowym) istotne jest uwzględnienie COVID-19 jako jednego z potencjalnych czynników mających wpływ na IgAV.

Dalsze badania z udziałem większej grupy pacjentów będą miały zasadnicze znaczenie dla lepszego zrozumienia tej zależności oraz opracowania skutecznych strategii postępowania z IgAV w kontekście ciągle ewoluującego obrazu pandemii.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Źródło finansowania

1WI/1/M/MG/N/21.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania: KP, TU, JU, MMW. Gromadzenie i/lub zestawianie danych: KP, TU, JU, EP, MJ. Analiza i interpretacja danych: KP, TU, MMW. Napisanie artykułu: KP, TU, JU, EP. Krytyczne zrecenzowanie artykułu: KP, TU, MMW. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: KP, TU, JU, MMW.

Piśmiennictwo

1. Song Y, Huang X, Yu G et al.: Pathogenesis of IgA vasculitis: an up-to-date review. *Front Immunol* 2021; 12: 771619.
2. Xu L, Li Y, Wu X: IgA vasculitis update: epidemiology, pathogenesis, and biomarkers. *Front Immunol* 2022; 13: 921864.
3. Heineke MH, Ballering AV, Jamin A et al.: New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmun Rev* 2017; 16: 1246–1253.
4. Pillebout E, Sunderkötter C: IgA vasculitis. *Semin Immunopathol* 2021; 43: 729–738.
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al.: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11.
6. Mizerska-Wasiak M, Turczyn A, Cichoń-Kawa K et al.: IgA vasculitis nephritis clinical course and kidney biopsy – national study in children. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021; 19: 150.
7. Delbet JD, Parmentier C, Herbez Rea C et al.: Management of IgA vasculitis with nephritis. *Paediatr Drugs* 2021; 23: 425–435.
8. de Leeuw AJM, Oude Luttikhuis MAM, Wellen AC et al.: Obesity and its impact on COVID-19. *J Mol Med (Berl)* 2021; 99: 899–915.
9. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q: COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2021; 33: 155–162.
10. Safary A, Esalatmanesh K, Eftekharsadat AT et al.: Autoimmune inflammatory rheumatic diseases post-COVID-19 vaccination. *Int Immunopharmacol* 2022; 110: 109061.
11. Ma Y, Xu G: New-onset IgA nephropathy following COVID-19 vaccination. *QJM* 2023; 116: 26–39.
12. Tran TQ, Mostafa EM, Tawfik GM et al.: Efficacy of face masks against respiratory infectious diseases: a systematic review and network analysis of randomized-controlled trials. *J Breath Res* 2021; 15.
13. Kaya Akca U, Atalay E, Cuceoglu MK et al.: Impact of the COVID-19 pandemic on the frequency of the pediatric rheumatic diseases. *Rheumatol Int* 2022; 42: 51–57.
14. Maisons V, Ramdani Y, Hankard A et al.: New insights into epidemiological data and impact of the COVID-19 pandemic on IgA vasculitis in children and adults: a French nationwide cohort. *Rheumatol Int* 202; 43: 1791–1798.
15. Costet Wong A, Claudet I, Sorum P et al.: Why do parents bring their children to the emergency department? A systematic inventory of motives. *Int J Family Med* 2015; 2015: 978412.
16. Giessen M, Rossouw E, Veen T et al.: Quantification of IgG subclasses in sera of normal adults and healthy children between 4 and 12 years of age. *Clin Exp Immunol* 1975; 21: 501–509.
17. Nikolopoulou GB, Maltezou HC: COVID-19 in children: where do we stand? *Arch Med Res* 2022; 53: 1–8.
18. Nogrady B: How kids' immune systems can evade COVID. *Nature* 2020; 588: 382.
19. Neeland MR, Bannister S, Clifford V et al.: Innate cell profiles during the acute and convalescent phase of SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Commun* 2021; 12: 1084.
20. AlGhoozi DA, AlKhayyat HM: A child with Henoch-Schonlein purpura secondary to a COVID-19 infection. *BMJ Case Rep* 2021; 14: e239910.
21. Jacobi M, Lancrei HM, Brosh-Nissimov T et al.: Purpurona: a novel report of COVID-19-related Henoch-Schonlein purpura in a child. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40: e93–e94.
22. Machura E, Krakowczyk H, Bąk-Drabik K et al.: SARS-CoV-2 infection as a possible trigger for IgA-associated vasculitis: a case report. *Children (Basel)* 2023; 10: 344.
23. Hoskins B, Keeven N, Dang M et al.: A child with COVID-19 and immunoglobulin A vasculitis. *Pediatr Ann* 2021; 50: e44–e48.
24. Farooq H, Aemaz Ur Rehman M, Asmar A et al.: The pathogenesis of COVID-19-induced IgA nephropathy and IgA vasculitis: a systematic review. *J Taibah Univ Med Sci* 2022; 17: 1–13.
25. Ramdani Y, Largeau B, Jonville-Bera AP et al.: COVID-19 vaccination as a trigger of IgA vasculitis: a global pharmacovigilance study. *J Rheumatol* 2023; 50: 564–567.