

<https://doi.org/10.18233/APM43No6pp358-3652300>

COVID-19 y errores innatos de la inmunidad, enfermedades autoinmunes e inmunosupresión

COVID-19 in the context of inborn errors of immunity, autoimmune diseases, and immune suppression

Saúl Oswaldo Lugo-Reyes, Edgar Alejandro Medina-Torres, Sara Elva Espinosa-Padilla

Resumen

La pandemia de COVID-19 llegó a cinco olas en tres años con más de 6.5 millones de muertes en todo el mundo. Conocer la susceptibilidad diferencial al nuevo betacoronavirus ha permitido comprender mejor la fisiopatología y sus complicaciones inflamatorias, así como diseccionar la respuesta inmunitaria. En este proceso, destaca el papel de linfocitos T CD8+ y NK, así como sensores virales, interferones tipo 1, inflamación exagerada a cargo de NLRP3 y tormenta de citocinas IL-6 e IL-18. La secuenciación de todo el exoma ha permitido identificar varios genes con variantes germinales patogénicas en pacientes con COVID-19 grave; dichos genes explicarían alrededor del 5% de los casos graves. Además, hasta el 20% de adultos hospitalizados albergan autoanticuerpos contra interferones. Estos hallazgos traducen nuevas etiologías genéticas y los autoanticuerpos explican el peor pronóstico en ancianos, asociado al fenómeno *inflammaging*. En general, a los pacientes con inmunodeficiencias que adquirieron la COVID-19 no les fue peor, con una supervivencia global mayor al 80% y un predominio de cuadros leves. La excepción fueron pacientes con inmunodeficiencia combinada grave o con síndrome poliglandular autoinmune 1, estos últimos porque desarrollan autoanticuerpos contra interferón. En pacientes con enfermedades autoinmunes o trastornos autoinflamatorios tampoco se ha reportado mayor gravedad. Sin embargo, aquéllos que reciben inmunosupresores suelen tener un cuadro prolongado. Los pacientes con ganancia de función de NLRP3 y STAT1 pueden ser especialmente susceptibles a complicaciones inflamatorias sistémicas. En esta revisión documental resumimos la experiencia global en la atención de pacientes con alteraciones inmunitarias que se infectaron por SARS-CoV-2.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, Errores innatos de la inmunidad, Inmunodeficiencias primarias, autoinmunidad, hiperinflamación, tormenta de citocinas, susceptibilidad diferencial, genética, infección por SARS-CoV-2.

Abstract

The COVID-19 pandemic reached five waves in three years, with over 6.5 million deaths across the globe. Knowing the differential susceptibility to the novel betacoronavirus has allowed us to better understand the pathophysiology and inflammatory complications and dissect the response against the virus. As in other viral infections, CD8+ T lymphocytes and NK cells stand out as key players, together with viral sensors, type 1 interferons, an exaggerated inflammatory response by NLRP3, and a storm that includes cytokines IL-6 and IL-8. Whole-exome sequencing has identified several genes with pathogenic germline variants in patients with severe COVID-19; said genes would account for around 5% of all severe cases. In addition, up to 20% of hospitalized adults harbor autoantibodies against type-I and III interferons. These findings translate into novel genetic etiologies, whereas autoantibodies explain the worse prognosis of the elderly, linked to the inflammaging phenomenon. In general, patients with known primary immune deficiencies who acquired COVID-19 fared well, with global survival rates over 80% and a predominance of mild courses. The exceptions were patients with severe-combined immune deficiency, and with the autoimmune polyglandular

Laboratorio de Inmunodeficiencias.
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 04 de junio de 2021

Aceptado: 02 de noviembre de 2022

Correspondencia

Saúl Oswaldo Lugo Reyes
dr.lugo.reyes@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Lugo-Reyes SO, Medina-Torres EA, Espinosa-Padilla SE. COVID-19 y errores innatos de la inmunidad, enfermedades autoinmunes e inmunosupresión. Acta Pediatr Méx 2022; 43 (6): 358-65.

syndrome 1, the latter because they develop autoantibodies against interferon. Neither have there been reports of greater severity in patients with autoimmune or autoinflammatory disorders. However, those receiving immunosuppressant treatments usually have a more protracted course. Patients with NLRP3 or STAT1 gain of function might be especially susceptible to systemic inflammatory complications. In this review, we summarize the global experience in the caretaking of patients with immune alterations who were infected by SARS-CoV-2.

KEYWORDS: COVID-19, Inborn errors of immunity, autoimmunity, hyper-inflammation, cytokine storm, differential susceptibility, genetic, SARS-CoV-2 infection.

INTRODUCCIÓN

Durante la actual pandemia de COVID-19 más de 650 millones de humanos han sido infectados, con más de 6.5 millones de muertes registradas alrededor del planeta (coronavirus. jhu.edu/map.html).¹ La tasa de letalidad se ha estimado entre 0.5 y 10% (probablemente más cercano a 2.4%), mientras que el exceso de mortalidad anual se ha medido en cientos de miles en aquellos países con estadísticas disponibles. Hasta un 88% de los casos presenta anosmia o ageusia en algún momento, lo que se explica por invasión del bulbo olfatorio por el betacoronavirus respiratorio causante, SARS-CoV-2. Se estima que 80% de pacientes infectados tienen una evolución asintomática o leve; más de un tercio de los pacientes desarrolla síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo encefalopatía aguda con delirio, agitación y confusión; mientras que entre un 30 y 67% de los pacientes que sobreviven tendrán secuelas y complicaciones no infecciosas, incluyendo fatiga, disnea, y “niebla cerebral”.

Una pregunta temprana entre inmunólogos era: ¿cuál sería el riesgo para sus pacientes con errores innatos de la inmunidad (IEI), autoinmunidad e inmunosupresión primaria o secundaria? ¿De qué depende el pronóstico, favorable a fatal, de los pacientes con infección por SARS-CoV-2?

Conocer los casos disponibles con alteraciones inmunitarias conocidas podría ayudar a entender mejor los mecanismos inmunitarios del huésped contra el virus, incluyendo la respuesta inmunitaria descontrolada y los métodos de evasión inmune que tienen cada variante del virus contra el anfitrión, que puede llevar a complicaciones sistémicas fatales.

Existen más de 480 errores innatos de la inmunidad (conocidos también como inmunodeficiencias primarias), que afectan distintos componentes del sistema inmunitario y resultan en susceptibilidad incrementada a infecciones, inflamación, autoinmunidad, atopia y cáncer.² En su conjunto, las respuestas y evolución de cada tipo de pacientes pueden ayudarnos a entender mejor los componentes esenciales de la respuesta inmunitaria frente al nuevo coronavirus.

Como siempre sucede con el estudio de las enfermedades raras, las respuestas que encontremos en estos pacientes -los miembros más vulnerables- tienen relevancia para entender mejor nuestras amenazas, así como para prevenir y curar al resto de la población.³

Entre los reportes de pacientes con diferentes defectos genéticos, va surgiendo un diagrama de la respuesta al virus. Se va completando un

rompecabezas de interacciones. Con su capacidad de sobrellevar o no la infección, podemos ir disecando los componentes de la inmunidad frente al SARS-CoV-2.

FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Actualmente se conoce que posterior al contagio con virus SARS-CoV2 interviene tanto la respuesta inmune innata (receptores tipo *toll*, interferones, inflamasomas, células asesinas naturales) como la respuesta inmune adaptativa (células B, CD4+Th1, CD8+), la primera inmediata y como primer mecanismo de contención del virus y la segunda, más tardía, pero más energética para la eliminación de éste. Una falla en la respuesta inmune innata y, por lo tanto, en la contención del virus, permite un descontrol de la respuesta inmune adaptativa. En pacientes con COVID-19 se han encontrado disminuidos los conteos de linfocitos (T y B) y células *Natural Killer* (NK), más acentuado en pacientes graves.⁴ La neutrofilia también se asocia con mal pronóstico.⁵

Sabemos que estas respuestas inflamatorias descontroladas se deben a una producción excesiva de citocinas proinflamatorias a nivel pulmonar o sistémico; destacadamente IL-6, y una mayor actividad del inflammasoma de NLRP3 que produce IL-1 β e IL-18, con neumonía e infiltración pulmonar por monocitos y neutrófilos.⁶ Esta tormenta de citocinas se observa en un porcentaje reducido de pacientes y entre la población general se asocia principalmente con obesidad, envejecimiento y sexo masculino.

Los murciélagos son capaces de albergar el mismo betacoronavirus sin activar el inflammasoma NLRP3 y, por tanto, sin producir piroptosis, con lo cual no desarrollan enfermedad. La mayoría de las complicaciones en humanos, de hecho, se pueden atribuir a una respuesta inflamatoria excesiva, más que a una infección abrumadora por virulencia o número de copias virales.

Los factores de riesgo principales para mortalidad elevada son: enfermedades cardiovasculares o respiratorias crónicas, hipertensión arterial, cáncer, diabetes mellitus y obesidad.⁷⁻⁹ Además, se ha reportado infección prolongada y mortalidad incrementada entre pacientes trasplantados, quienes reciben tratamiento inmunosupresor crónico.¹⁰

ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD Y AUTOANTICUERPOS COMO CAUSA DE COVID-19 GRAVE

A principios de la pandemia, con una respuesta clínica tan variada por SARS-CoV-2 desde pacientes asintomáticos y otros con cuadros clínicos fatales, un grupo internacional de inmunólogos investigadores de los errores innatos de la inmunidad (IEI) y susceptibilidad a virus (COVID Human Genetic Effort, www.covidhge.com), se dieron a la tarea de buscar variantes genéticas monogénicas responsables de COVID-19 grave.

El primer IEI que se acompañó de COVID-19 grave se reportó en julio 2020, en 4 pacientes masculinos de dos familias no relacionadas, quienes presentaron variantes en el gen que codifica *toll-like receptor 7* (TLR-7).¹¹ Posteriormente, algunas inmunodeficiencias muy puntuales, que afectan a sensores virales de la inmunidad innata y la vía del interferón, fueron descritas por el grupo del consorcio genético humano-Covid-19 (COVID Human Genetic Effort). En este reporte se evidencia la importancia de la respuesta temprana de interferón tipo I y tipo III para frenar la replicación viral de SARS-CoV-2, e impedir una respuesta inflamatoria potente responsable de la tormenta de citocinas. Las variantes genéticas de este reporte abarcan 8 genes: *TLR3*, *UNC93B1*, *TICAM1*, *TBK1*, *IRF3*, *IRF7*, *IFNAR1* e *IFNAR2*.¹² Cuadro 1

En otro artículo, el mismo grupo reportó el desarrollo de autoanticuerpos contra IFN tipo

Cuadro 1. Variantes en genes que afectan a sensores virales de la inmunidad innata y la vía del interferón tipo 1

Gen	Herencia	Genotipo	Género	Edad (años)	País-residencia
<i>TLR3</i>	AD	p.Ser339fs/WT	M	40	España
<i>TLR3</i>	AD	p.Pro554Ser/WT	M	68	Italia
<i>TLR3</i>	AD	p.Trp769*/WT	M	77	Italia
<i>TLR3</i>	AD	p.Met870Val/WT	M	56	Colombia/España
<i>UNC93B1</i>	AD	p.Glu96*/WT	M	48	Venezuela/España
<i>TICAM1</i>	AD	p.Thr41le/WT	M	49	Italia
<i>TICAM1</i>	AD	p.Ser60Cys/WT	F	61	Vietnam/Francia
<i>TICAM1</i>	AD	p.Gln392Lys/WT	F	71	Italia
<i>TBK1</i>	AD	p.Phe24Ser/WT	F	46	Venezuela/España
<i>TBK1</i>	AD	p.Arg308*/WT	M	17	Turquía
<i>IRF3</i>	AD	p.Glu49del/WT	F	23	Bolivia/España
<i>IRF3</i>	AD	p.Asn146Lys/WT	F	60	Italia
<i>IRF7</i>	AR	p.Pro364fs/p.Pro364Fs	F	49	Italia/Bélgica
<i>IRF7</i>	AR	p.Met371Val/p.Asp117Asn	M	50	Turquía
<i>IRF7</i>	AD	p.Arg7fs/WT	M	60	Italia
<i>IRF7</i>	AD	p.Gln185*/WT	M	44	Francia
<i>IRF7</i>	AD	p.Pro246fs/WT	M	41	España
<i>IRF7</i>	AD	p.Arg369Gln/WT	M	69	Italia
<i>IRF7</i>	AD	p.Phe95Ser/WT	M	37	Turquía
<i>IFNAR1</i>	AR	p.Trp73Cys/Trp73Cys	M	38	Turquía
<i>IFNAR1</i>	AR	p.Ser422Arg/Ser422Arg	M	26	Pakistán/Arabia Saudita
<i>IFNAR2</i>	AD	p.Pro335del/WT	F	23	China/Italia
<i>IFNAR2</i>	AD	p.Glu140fs/WT	F	54	Bélgica

1 como causa directa de neumonía grave por SARS-CoV-2 que amenaza la vida (que amerita hospitalización, ventilación asistida y cuidados intensivos). Se demostró que estos autoanticuerpos eran bloqueadores de INF- γ , con un franco predominio del sexo masculino (95%). Hasta 20% de los pacientes con COVID-19 grave tienen en suero autoanticuerpos contra interferones tipo 1.¹³

Estos autoanticuerpos aumentan con la edad, sobre todo en varones, como parte del fenómeno conocido como *inflammaging*, alcanzando una prevalencia considerable en mayores de 60 años (4% a los 70 años, 7% a los 85 años). Las

variantes patogénicas en TLR7 se han encontrado en 1-2% de varones menores de 60 años con COVID-19 grave. En total, entre variantes monogénicas y autoanticuerpos, podemos explicar un 20-30% de todos los casos graves de COVID-19.

El plasma convaleciente que se utiliza como tratamiento quizá debería examinarse en busca de autoanticuerpos que podrían limitar su utilidad. Asimismo, existe mimetismo molecular entre la proteína S (Spike) de SARS-CoV-2 y proteínas humanas, como sugiere el desarrollo de varios autoanticuerpos en pacientes con COVID-19 grave. Sin embargo, la vacunación masiva a partir de 2021, con más de 12 mil

millones de dosis aplicadas en todo el mundo, no se ha acompañado del desarrollo de dichos autoanticuerpos.

COVID-19 en pacientes conocidos con inmunodeficiencias primarias

La incidencia acumulada de COVID-19 en pacientes con una historia de enfermedades sistémicas autoinmunes o inmunodeficiencias primarias (IDP), no ha sido más elevada que en la población general.¹⁰ Hasta principios de 2021, alrededor de 300 pacientes con errores innatos de la inmunidad (IEI) se habían reportado en todo el mundo,¹⁴ para mediados de año, ya eran al menos 650.¹⁵ La mayoría de los reportes provienen de Reino Unido, Irán, Estados Unidos e Israel. La tasa de supervivencia global de estos pacientes es elevada, cercana al 85%.

En Israel, 20 pacientes con IDP (edades entre 4 meses y 60 años) contrajeron el SARS-CoV-2 en los primeros 7 meses de la pandemia.¹⁶ Siete de ellos cursaron completamente asintomáticos y ninguno de los 20 requirió hospitalización.

Una hipótesis sugería que la ausencia de células B, como se observa en algunas deficiencias humorales, puede ser un factor protector contra el desarrollo de COVID-19 grave.¹⁷ La incapacidad de algunos pacientes con inmunodeficiencia para montar respuestas inflamatorias excesivas, es otra de las hipótesis para explicar su buen pronóstico.¹⁸

En ese sentido, el tratamiento inmunosupresor que reciben algunos pacientes con autoinmunidad y otras complicaciones no infecciosas podría evitar las respuestas inmunitarias inapropiadas que conducen a neumonía intersticial, distrés respiratorio agudo, "tormenta" de citocinas, MIS-C/PIMS, y falla multiorgánica. Eso sugieren los reportes de mejoría y mayor sobrevida en pacientes manejados con dexametasona, hidroxiquina, y tocilizumab; anti-inflamatorios inmunosupresores todos ellos.

La mayoría de los pacientes reportados con IDP + COVID-19 tenían CVID y otras deficiencias de anticuerpos (Agammaglobulinemia ligada al X, XLA, y autosómica recesiva ARA, deficiencia de anticuerpos específicos, SAD, Deficiencia selectiva de IgA, de TRNT1, síndrome Hiper-IgM), bajo tratamiento con gammaglobulina parenteral. Algunos de estos pacientes con deficiencia de células B han sido manejados con plasma convaleciente, con buenos resultados.

Otros diagnósticos disponibles abarcan deficiencias de la fagocitosis (Enfermedad granulomatosa crónica, susceptibilidad mendeliana a micobacterias, Neutropenia congénita grave, haploinsuficiencia de GATA2, deficiencia de G6PD); Combinadas (Inmunodeficiencia combinada grave SCID por variantes en *IL2RG*, *RAG2*, *CD40LG*, *CARMIL2*, *RELB*, *LRBA*, *CTLA4*, *DCLRE1C*, síndrome de Omenn); Sindrómicas (deficiencia de ARPC1B, Síndrome Wiskott-Aldrich WAS, displasia inmuno-ósea de Schimke, anomalía de DiGeorge por *Del22q11* o *TBX1*); de la Inmunidad Innata o intrínseca (fibrosis quística, los recién identificados defectos en TLR7, TLR3, IRF3, IRF7, IRF9); Trastornos de Desregulación (APECED, ALPS, IPEX, FHL por deficiencia de STX11) y Fenocopias (Síndrome de Good, autoanticuerpos contra IFN α). Casi todos ellos con un desenlace favorable.

Sin embargo, al menos cuatro pacientes pediátricos con IEI que hicieron MIS-C/PIMS en el contexto de COVID-19 han sido reportados; dos de ellos sucumbieron.¹⁹ Ha merecido mención especial la deficiencia autosómica recesiva del factor de transcripción AIRE, conocida como APECED (*autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dysplasia*) o APS-1, en que los pacientes desarrollan un síndrome de poliautoinmunidad, incluyendo autoanticuerpos contra IL-17 e IFN tipo I. De 21 pacientes estudiados, todos tenían autoanticuerpos neutralizantes pre-existentes contra IFN- β , α y/u $-\omega$. 86% de esos pacientes requirieron hospitalización por

neumonía COVID-19 grave, 50% recibió ventilación mecánica, y 18% murió.²⁰

En contraste, los pacientes con interferonopatías (COPA, SAVI, IFIH1, ADAR, etc.), quienes producen un exceso de interferones tipo I, parecen ser inmunes al nuevo coronavirus. Es interesante que no ha habido reportes de pacientes con inflamomasopatías (*exempli gratia*, con ganancia de función de NLRP3) y COVID-19 grave. Los autores, sin embargo, sabemos de dos casos pediátricos (en México y la India) de ganancia de función de STAT1 e infección fatal por SARS-CoV-2 (manuscrito en preparación).

Lo único claro hasta ahora es que no podemos derivar explicaciones o reglas sencillas a partir de los casos disponibles.²¹ Seguramente inciden varios factores poco conocidos. Con eso y todo, conocer que la sobrevida es mayor al 80% incluso en estos pacientes, y que una gran parte de ellos cursan con enfermedad leve, debe ser tranquilizador para familiares, clínicos y pacientes.

Sin duda, los niños y adultos enfermizos se beneficiaron de la sana distancia social impuesta globalmente, mientras que los pacientes más vulnerables probablemente han recibido un trato preferencial, con medidas de protección más estrictas y tratamientos más agresivos, lo que también contribuye a un mejor pronóstico global.

COVID-19 en pacientes con trastornos autoinflamatorios

Puesto que sabemos que la respuesta descontrolada del inflamoma, con una producción exagerada de citocinas proinflamatorias, se asocia con un pobre desenlace, es lógico pensar que aquellos pacientes pediátricos con ganancia de función de NLRP3 y otras inflamomasopatías constituyen un grupo de riesgo para desarrollar MIS-C/PIMS. Una estrategia propuesta en COVID-19 grave, de hecho, es regular a la baja NLRP3 y bloquear IL-1 β .²²

Sabemos de al menos 8 pacientes con diagnóstico de autoinflamación infectados por SARS-CoV-2, la mayoría de ellos con recuperación completa.²³ Sin embargo, un paciente pediátrico en Monterrey falleció con PIMS de evolución catastrófica, a pesar de haber estado recibiendo anakinra.²⁴ Sería interesante interrogar antecedentes de fiebre periódica, úlceras aftosas y artralgias en jóvenes admitidos por COVID-19, ya que el subdiagnóstico es casi total en esta parte del mundo; y en pacientes conocidos con inflamomasopatías recomendar medidas extremas de protección.

COVID-19 en pacientes con autoinmunidad

Para empujar el uso de hidroxiquina, Donald Trump dijo que a los pacientes con lupus no les daba coronavirus.²⁵ Un concepto erróneo, por decir lo menos. Los pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes, tienen el mismo riesgo de adquirir la infección por SARS-CoV-2 y desarrollar COVID-19, y por este rumor durante los primeros meses de la pandemia, dicho grupo de pacientes se quedó sin su tratamiento regular con hidroxiquina.²⁶

Aunque se temía que la autoinmunidad favoreciera mayores complicaciones inflamatorias asociadas a COVID-19, éstas no se han observado, y la enfermedad autoinmune subyacente no parece ser un factor de riesgo.¹⁰ Tampoco se ha observado una mayor frecuencia de infección en pacientes con LES. Sin embargo, el tratamiento crónico inmunosupresor, la actividad descontrolada de la enfermedad, y la depleción de células B por rituximab, podrían afectar adversamente la evolución de la infección. En la Toscana, de 458 pacientes en seguimiento por enfermedades sistémicas autoinmunes, bajo tratamiento con varios inmunosupresores, 13 habían tenido síntomas sugestivos de COVID-19 cuando los entrevistaron por teléfono.¹⁰

En otro estudio,²⁷ la tasa de hospitalización en pacientes con enfermedades reumáticas y COVID-19 fue de 44%, similar a la población general, pero estos pacientes requirieron estancia en UTI y ventilación mecánica más frecuentemente. El uso de inmunosupresores o fármacos modificadores de enfermedad podría provocar una evolución más prolongada.

Autoanticuerpos en COVID-19 grave

Se detectaron autoanticuerpos antinucleares (ANAs) en 33.3 a 50% de pacientes con COVID-19 grave o crítica.²⁸ La positividad para anticuerpos antifosfolípidos (aPL) se encontró entre 24 y 57% en varias series de casos. Sin alcanzar significancia estadística debido al tamaño limitado de las muestras, la presencia de autoanticuerpos parece estar asociada con una mayor gravedad y peor pronóstico. Los anticuerpos aPL parecen asociarse con la coagulopatía por COVID-19.²⁹

CONCLUSIÓN

Hasta el momento, los factores de riesgo que predisponen a la enfermedad grave y la mortalidad después de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con IEI ya conocidos han sido similares a los de la población general. Continuamos en la investigación de nuevos IEI que desarrollan COVID-19 grave y que explican la importancia de mecanismos de inmunidad innata o adquirida para eliminar SARS-CoV-2.

Entre una quinta ola de contagios y la aparición de nuevas variantes virales más contagiosas, la pandemia no parecía tener fin, pero es innegable que hemos avanzado en entender al nuevo coronavirus y proteger a nuestros pacientes pediátricos más vulnerables.

REFERENCIAS

1. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed February 10, 2021.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24-64. doi:10.1007/s10875-019-00737-x
3. Berman JJ. *Rare Diseases and Orphan Drugs*. First Edit. San Diego, CA, USA: Elsevier; 2014.
4. Gupta S, Su H, Narsai T, Agrawal S. SARS-CoV-2-Associated T-Cell Responses in the Presence of Humoral Immunodeficiency. *Exp Immunol Artic Int Arch Allergy Immunol*. 2021. doi:10.1159/000514193
5. Wang J, Li Q, Yin Y, Zhang Y, Cao Y, Lin X, et al. Excessive Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:2063. doi:10.3389/fimmu.2020.02063
6. Ding T, Zhang J, Wang T, Cui P, Chen Z, Jiang J, et al. Potential Influence of Menstrual Status and Sex Hormones on Female Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Multicenter Study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 371: 6527. doi:10.1093/cid/ciaa1022
7. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020;28(7):1195-1199. doi:10.1002/oby.22831
8. Peron JPS, Nakaya H. Susceptibility of the Elderly to SARS-CoV-2 Infection: ACE-2 Overexpression, Shedding, and Antibody-dependent Enhancement (ADE). *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e1912. doi:10.6061/clinics/2020/e1912
9. Kimura H, Francisco D, Conway M, Martinez FD, Vercelli D, Polverino F, et al. Type 2 Inflammation Modulates ACE2 and TMPRSS2 in Airway Epithelial Cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):80-88.e8. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.004
10. Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, Silvestri E, Di Scala G, Urban ML, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102575. doi:10.1016/j.autrev.2020.102575
11. Van Der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants among Young Men with Severe COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(7):663-673. doi:10.1001/jama.2020.13719
12. 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). doi:10.1126/science.abd4570
13. 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 and account for ~ 20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol*. 2021;6(62). doi:10.1126/SCIIMMUNOL.ABL4340
14. Yoni Maisel (@Primary_Immune) / Twitter. https://twitter.com/Primary_Immune. Accessed July 7, 2022.

15. Bucciol G, Tangye SG, Meyts I. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: lessons learned. *Curr Opin Pediatr.* 2021;33(6):648. doi:10.1097/MOP.0000000000001062
16. Marcus N, Frizinsky S, Hagin D, Ovadia A, Hanna S, Farkash M, et al. Minor Clinical Impact of COVID-19 Pandemic on Patients With Primary Immunodeficiency in Israel. *Front Immunol.* 2021;11:3505. doi:10.3389/fimmu.2020.614086
17. 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.e4. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.013
18. Castano-Jaramillo LM, Yamazaki-Nakashimada MA, Scheffler Mendoza SC, Bustamante-Ogando JC, Espinosa-Padilla SE, Lugo Reyes SO. A male infant with COVID-19 in the context of ARPC1B deficiency. *Eigenmann P, ed. Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):199-201. doi:10.1111/pai.13322
19. Pereira MFB, Litvinov N, Farhat SCL, Eisencraft AP, Gibelli MABC, Carvalho WB, et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with covid-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clinics.* 2020;75:1-7. doi:10.6061/clinics/2020/e2209
20. Bastard P, Orlova E, Sozaeva L, Levy 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):29. doi:10.1084/JEM.20210554/212019
21. London J, Boutboul D, Lacombe K, Pirenne F, Heym B, Zeller V, et al. Severe COVID-19 in Patients with B Cell A lymphocytosis and Response to Convalescent Plasma Therapy. *J Clin Immunol.* 2020;41(2):356-361. doi:10.1007/s10875-020-00904-5
22. Pontali E, Volpi S, Signori A, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D, et al. Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses IV Anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Allergy Clin Immunol* 2021 Apr; 147(4): 1217-1225. doi:10.1016/j.jaci.2021.01.024
23. Meyts I, Bucciol G, Quinti I, Neven B, Fischer A, Seoane E, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;147(2):520-531. doi:10.1016/j.jaci.2020.09.010
24. Castano-Jaramillo LM, Yamazaki-Nakashimada MA, O'Farrill-Romanillos PM, Muzquiz Zermeño D, Scheffler Mendoza SC, Venegas Montoya E, et al. COVID-19 in the Context of Inborn Errors of Immunity: a Case Series of 31 Patients from Mexico. *J Clin Immunol.* 2021;41(7):1463-1478. doi:10.1007/s10875-021-01077-5
25. Trump Makes Claim About Lupus and Coronavirus—But 'Maybe It's False.' <https://www.forbes.com/sites/carlieporterfield/2020/04/04/trump-makes-claim-about-lupus-and-coronavirus-but-maybe-its-false/?sh=68e3d3da72d7>. Accessed February 10, 2021.
26. Trump-touted hydroxychloroquine in short supply for lupus patients. <https://medicalxpress.com/news/2020-06-trump-touted-hydroxychloroquine-short-lupus-patients.html>. Accessed February 10, 2021.
27. Freites Nuñez DD, Leon L, Mucientes A, Rodriguez-Rodriguez L, Font Urgelles J, Madrid García A, et al. Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1393-1399. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217984
28. Lerma LA, Chaudhary A, Bryan A, Morishima C, Wener MH, Fink SL. Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Transl Autoimmun.* 2020;3:100073. doi:10.1016/j.jtauto.2020.100073
29. El Hasbani G, Taher AT, Jawad A, Uthman I. COVID-19, Antiphospholipid Antibodies, and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Possible Association? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2020;13. doi:10.1177/1179544120978667