



COVID-19 ve Hemofagositik Lenfohistiyositoz

COVID-19 and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Ömer Devecioğlu¹

¹Bahçelievler Memorial Hastanesi, KİT Ünitesi, İstanbul, Türkiye

ORCID: Ö.D. 0000-0001-6378-0516

Sorumlu yazar/Corresponding author:
Ömer Devecioğlu, Bahçelievler Memorial Hastanesi, KİT Ünitesi, İstanbul, Türkiye
E-posta: odeveci215@gmail.com

Başvuru/Submitted: 30.04.2020
Kabul/Accepted: 02.05.2020

Atf/Citation: Devecioğlu O. COVID-19 and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S49-S52.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0006>

ÖZ

Ocak 2020 başından beri önce Çin'in Hubei Eyaleti Wuhan Kentinde ortaya çıkan ve COVID-19 diye adlandırılan hastalık, nedeni, bulaşma şekli ve tedavi seçenekleri ile dünya kamuoyunu yoğun bir şekilde meşgul etmektedir. Yüzde 20 oranında ciddi seyreden hastalıkta, mortalite %2-3 civarındadır. Ancak bu hastalık son döneminde yoğun bakım şartları gerektiren ağır formu nedeniyle yoğun araştırma konusudur.

COVID-19 enfeksiyonun seyri sırasında aşırı enflamatuvar yanıtı bağlı sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu/sekonder Hemofagositik Lenfohistiyotöz (MAS/sHLH) bulguları gelişebilir. Bu makalede COVID-19 hastalığının HLH ile olan ilişkisi derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, HLH, Sitokin fırtınası

ABSTRACT

COVID-19 disease, which has been seen first, in City Wuhan of Hubei Province of China, with its etiology, contamination route and treatment options continues to being the main topic of the World. Because of its severe form, necessitating intensive care facilities, COVID-19 disease is the main subject of different investigations. During the course of COVID-19 infection, symptoms of macrophage activation syndrome/secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (MAS/sHLH) may develop, characterized by cytokine storm due to excessive inflammatory response. In this article the relation of COVID-19 disease with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis is discussed.

Keywords: COVID-19, HLH, Cytokine storm



GİRİŞ

İlk olarak 31 Aralık 2019'da, Zu ve ark. Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde meydana gelen belli oranda pnömoni, Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), hatta ölümle sonuçlanabilen viral bir hastalık bildirdiler(1). Hemen akabinde bu virüsün, Corona virüs ailesinden olduğu ve hem virüsün hem de sebep olduğu hastalığın daha önceki yıllarda görülen Ciddi Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome; SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East respiratory syndrome; MERS) salgınlarıyla benzerlik gösterdiğini yayınladılar(1). Bunu takiben Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu hastalığı Coronavirus hastalığı – 2019 (COVID-19) diye isimlendirdi. Virüsün adı da 'International Committee on Taxonomy of Viruses' tarafından SARS-CoV-2 olarak belirlendi. Bu virüsün ana konağının yarasalar olduğu ve insana ara konak olan pangolinden geçmiş olabileceği iddia edildi (2-4).

Enfeksiyonlara bağlı gelişen sepsislerin seyrinde bazı hastalarda aşırı enflamatuvar yanıtla ilgili sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) ya da başka bir ifade ile edinsel (sekonder) hemofagositik lenfositosis (sHLH) bulguları gelişebilir. COVID-19 enfeksiyonunun seyri sırasında da sepsis ve ARDS bulguları olsun ya da olmasın MAS tablosunun gelişebildiği gözlenmiştir ve bu hastaların anti-sitokin tedavilerden yararlanabileceği bildirilmiştir(5).

Klinik ve Araştırmalar

Nisan 2020 sonu itibarıyla dünyadaki toplam olgu sayısı 3 milyonu, vefat eden hasta sayısı da 200.000'i geçmiştir. İşin ilginç yönü virüsü daha sonra almalarına rağmen en çok olgu ve vefat Amerika Birleşik Devletlerinde olup, onu İtalya, İspanya, Fransa ve İngiltere gibi gelişmiş ve ekonomisi iyi olan ülkeler takip etmektedir. Almanya'da sayı yüksek ama vefat sayısı orta, Japonya ve G.Kore'de ise her iki sayı düşük seyretmektedir(5).

Bulaşma hava yolu ve temasla olmaktadır. Virüs, idrar ve gaitada gösterilmiş olmasına rağmen fekal-oral bulaşma henüz tartışmalıdır. Virus ırk, cins, yaş ve ülke farkı olmadan herkesi etkiler, ancak yaşlılarda, sigara içenlerde, hipertansiyon hastalarında ve

kronik hastalığı olanlarda daha ağır seyretmektedir(4,5).

Kuluçka süresi 2-14 gün arasındadır. Klinik tablo üç evreye ayrılır(6):

Evre I: Asemptomatik dönem (ilk 1-2 gün). İn-hale edilen virüs nazal kavite epitel hücrelerine bağlanır ve çoğalmaya başlar. Bağlanma ACE 2 (angiotensin converting enzyme 2) reseptörleriyle olur. Bu dönemde yayılma fazla değildir. Ancak bulaşıcı oldukları, test yapmadan bilinmediği için belki de en tehlikeli grubu bu hastalar oluşturmaktadırlar. Bu dönemde nazal sürüntüde PCR yöntemiyle virüsün gösterilmesi en uygun tanı yöntemidir.

Evre II. Üst hava yolları dönemi: Sonraki birkaç gün içinde virüs aşağıya doğru ilerler. Hastada ateş, yorgunluk ve inatçı öksürük başlar. Laboratuvar testlerinde lökositoz, nötrofili, lenfopeni, CRP yüksekliği dikkati çeker. Bu dönemde CXCL 10 iyi bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Bu belirteç zamanla COVID-19 hastalarının değerlendirilmeleri için önemli bir yere sahip olacaktır. COVID-19 olgularının %80'i evre I ve II'dedir. Bu olguların evde takip edilmesi önerilir(5).

Evre III. Akciğer tutulumu dönemi: Olguların %20 si bu dönemi yaşar. Virüs artık alveollere inmiştir ve tip II pnömositlere zarar vermektedir. Virüsün ACE 2 reseptörüne bağlanarak yaptığı invazyon sonucunda, alveol hasarı, fibrinden zengin hiyalen membran ve az sayıda mültinükleer hücrelerden oluşan bir ortam meydana gelir. Hastada öksürükle dışarı atılan yoğun müküs sekresyonu vardır. Hızlı viral çoğalma ve virüs hasarı, virüs bağlandığı için ACE 2 down regülasyonu, antikor bağımlı artış (antibody dependent enhancement) sonucunda yaygın infiltrasyon ve sitokin fırtınası gelişir.

Sitokin fırtınasının nasıl tetiklendiği hala ciddi tartışma konusudur. Bu olay primer HLH da gayet güzel aydınlatılmıştır. Genetik mutasyonlarından dolayı (HLH 2-5, RAB 27, XIAP, LYST, vs) öldürme gücü azalan veya çok düşen NK ve CD 8 T hücreleri aktive olurlar ve sitokin fırtınasına neden olurlar. Aktive olan makrofajlar hücreleri fagosite eder ve sitopeniler başlar. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) HLH'nın görüldüğü romatolojik hastalıklar,

infeksiyonlar, maligniteler ve bazı metabolik hastalıklar gibi durumlarda da benzer mekanizma söz konusu olmakla beraber hipersitokineminin biraz genetik yatkınlık (bazı olgularda heterozigot perforin mutasyonları gösterildi) biraz da olayın çok ağır seyretmesi (immünsupresif kullanımı, ağır viral yük, kanserli dokular gibi) sonucunda olduğu düşünülmektedir. COVID-19 hastalarında ise durum biraz daha farklıdır. Hastalarda baştan yüksek seyreden lökosit sayıları nedeniyle oluşan NET'ler (neutrophil extracellular traps) virüs artıklarını koza gibi örmekte fakat bunların giderek artması (artmış viral yük) T hücrelerin hiperaktivasyonuna neden olmaktadır(7). Sekonder HLH'ya göre, bir diğer farklı olay da hastalığın akciğer merkezli olması ve orada görülen organomegaliye burada rastlanmamasıdır. İntravasküler koagülopati vardır ama MAS/sHLH'da olduğu gibi dissemine (DİK) değil, akciğere lokalize şeklindedir (Pulmoner İntravasküler Koagülopati, PİK). Bu lokalize koagülopati sonucunda alveollerde fibrin oluşur ve artan endojen fibrinolitik aktivite ile fibrin parçalanır. Netice olarak D-dimerler ortaya çıkar. Bu nedenle erken laboratuvar testleri arasında D-dimer mutlaka bulunmalı ve bunların varlığında pulmoner mikrosirkülasyonda mikrotrombozların başladığı kabul edilmelidir. Bu tabloya giderek ARDS eklenir. Corona-19 pnömönisi ile ARDS'yi patolojik olarak birbirlerinden ayırt etmek son derece güçtür. Bazan her ikisi de belli oranlarda bulunabilir. Aktive olan makrofajların yaptığı hemofagositoz bulgusunu belli oranlarda primer HLH ile MAS/sHLH da göstermek mümkündür. COVID-19 pnömönisinin öncülleri olan SARS ve MERS salgınlarındaki otopsi-lerde hemofagositoza rastlanmış olmakla beraber , COVID-19 pnömönisinde henüz böyle bir bulguya rastlanmamıştır (8,9).

Hipersitokinemi esnasında artmış olduğu bildirilen sitokinler içerisinde en önemli olanı IL-6'dır. Bu interlökin zararlı olabildiği gibi, akciğer tamirinde de rol aldığı için, anti_IL-6'nın (Tocilizumab) ne zaman verileceği son derece önemlidir. Erken kullanımının Antikora bağımlı artış (Antibody dependent enhancement: ADE) nedeniyle zararlı olabileceği yönünde kaygılar vardır. Bir diğer açıklanması gere-

ken konu da, MAS/sHLH da etkili olan yüksek doz steroid uygulaması neden hala COVID-19 tedavisinde yer alamamaktadır? Bu yönde, Çin de bir çalışma başlatılmıştır. Son yapılan çalışmalar COVID-19 pnömönisinde viral yükün önemi üzerinde durmaktadır. Bu nedenle etkin bir antiviralin bulunması ve bunun erkenden tedavi planında yer alması çok önemlidir. Patogeneizde, akciğer mikrokapillerinde mikrotromboz varlığı akla erken antikoagülan tedavi etkili olabilir mi sorusunu getirmekle beraber bunun zamanlaması iyi yapılmalı ve etkin bir protokol geliştirilmelidir. Yine bu patolojinin pulmoner veno-okluzif hastalığa benzemesi, kök hücre nakil hastalarında olduğu gibi, defibrotide seçeneğini gündeme getirmektedir (10-12).

SONUÇ

COVID-19 pnömönisi %15 oranında ciddi,%5 oranında ağır seyretmektedir. MAS ile ilişkisine gelince ne primer ne de sekonder HLH gibidir. ACE 2 reseptörleri ve virüsün bunlara olan afinitesi nedeniyle, olay ağırlıklı olarak akciğerde cereyan etmektedir. Burada olay ilerleyince ARDS gelişmekte ve yoğun bakım gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Özetle COVID-19 pnömönisi akciğer merkezli ,lokalize bir makrofaj sendromudur. Bu nedenle hastalığa COVID-19 a bağlı MAS a benzer pnömöni tanımı ,giderek kabul görmektedir (11).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- Ö.D.; Veri Toplama- Ö.D.; Veri Analizi/Yorumlama- Ö.D.; Yazı Taslağı- Ö.D.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Ö.D.; Son Onay ve Sorumluluk- Ö.D.; Malzeme ve Teknik Destek- Ö.D.; Süpervizyon- Ö.D.

Author Contributions: Conception/Design of Study- Ö.D.; Data Acquisition- Ö.D.; Data Analysis/ Interpretation- Ö.D.; Drafting Manuscript- Ö.D.; Critical Revision of Manuscript- Ö.D.; Final Approval and Accountability- Ö.D.; Technical or Material Support- Ö.D.; Supervision- Ö.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J ;et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China,2019.N Eng J Med 2020;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- World Health Organization Press Conference. The World Health Organization (WHO) Has Officially Named the Disease Caused by the Coronavirus as COVID-19. Available online: <https://www.who.int/emergencies/Novel-coronavirus-2019>(accessed on 11 February 2020).
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RC, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. bioRxiv February 11, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
- Jin Y, Yung H, Ji W, Wu W, Chen S, Zang W. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. Viruses. 2020 Mar 27;12(4). pii: E372. doi: 10.3390/v12040372..
- T.C Sağlık Bakanlığı ,Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü ,COVID-19 (SARS – CoV2) Enfeksiyon Rehberi, 25 Mart 2020.
- Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biologic perspective. Eur Respir J 2020 Apr 9 : 2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020 [Epub ahead of print]
- Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM; et al. Targeting potential drivers of COVID-19:Neutrophil extracellular traps J.Exp.Med 2020;217(6). pii: e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652.
- Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 2020;135(16):1332-43.
- Mehta P, Mc Auley DF, Brown M, Sanchez E, Tottersall RS, Manson JJ., et al.COVID-19:consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395(100229):1033-4.
- Apak Belen FB, Sarialioğlu F. The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? Medical Hypotheses 2020 Sep;142: 109743. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109743
- Mc Gonagle D,Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. Autoimmun Rev. 2020 Apr 3: 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537. [Epub ahead of print]
- Richardson P, Aggarwal S, Topaloglu O, F.Villa K, Corbacioglu S. Systematic review of defibrotide studies in the treatment of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS) . Bone Marrow Transplant. 2019;54(12):1951-62. doi: 10.1038/s41409-019-0474-8.