



Leukocytoclastic vasculitis after Covid-19 pneumonia

Covid-19 pnömonisi sonrası lökositoklastik vaskülit

Gizem Uçar 

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Corresponding address: Dr. Gizem Uçar, gizem.cabbaroglu@hotmail.com **J**

How to cite: Uçar G. Covid-19 pnömonisi sonrası lökositoklastik vaskülit: Covid-19 ve lökositoklastik vaskülit. J Surg Arts 2023;16(1):21-24.

Geliş: 25.10.2022

Kabul: 25.11.2022

ABSTRACT

The SARS-Cov-2 virus from the betacoronavirus family, which emerged in the Wuhan region of China in December 2019, spread to the world in a short time, causing the Covid-19 pandemic. In addition to serious respiratory symptoms, Covid-19 progresses with different symptoms in many systems. Covid-19-related dermatological manifestations are being reported with increasing frequency, either in the early phase of the disease or in late-onset.

This case report, it is aimed to share our experience in our 68-year-old male patient who had late-onset vasculitic eruptions during the recovery process and was later accepted as excites, while he was being followed up in the intensive care unit due to severe Covid-19 pneumonia-ARDS.

Keywords: Covid 19; leukocytoclastic vasculitis; pneumonia.

ÖZET

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan bölgesinde ortaya çıkan betakoronavirüs ailesinden SARS-Cov-2 virüsü, kısa sürede dünyaya yayılarak Covid-19 pandemisine yol açmıştır. Covid-19, ciddi respiratuvar semptomlarının yanında birçok sistemde değişik belirtilerle seyretmektedir. Covid-19 ilişkili dermatolojik belirtiler, hastalığın erken evresinde veya geç başlangıçlı olarak giderek artan sıklıkta rapor edilmektedir.

Bu olgu sunumunda ağır Covid -19 pnömonisi-ARDS nedeniyle yoğun bakım izlemi yapılırken iyileşme sürecinde geç başlangıçlı vaskülitik döküntüleri olan ve sonrasında excitus kabul edilen 68 yaş erkek hastamızdaki deneyimimizin paylaşılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Covid 19; lökositoklastik vaskülit; pnömoni.

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan bölgesinde ortaya çıkan betakoronavirüs ailesinden SARS-Cov-2 virüsü, kısa sürede dünyaya yayılarak Covid-19 pandemisine yol açmıştır. Covid-19, ciddi respiratuvar semptomlarının yanında birçok sistemde değişik belirtilerle seyretmektedir (1). Kardiyak, gastrointestinal, renal, oküler, nörolojik ve hepatik belirtiler bunlardan en sık olanlardır (2).

Covid-19 ilişkili dermatolojik belirtiler, hastalığın erken evresinde veya geç başlangıçlı olarak giderek artan sıklıkta rapor edilmektedir (3). Bunlar arasında ürtikeryal döküntü, eritematöz / makulopapüler döküntü, papuloveziküler ekzantem, akral kızarıklık paterni, livedo retikularis ve vaskülitik patern yer almaktadır (4).

Bu olgu sunumunda ağır Covid -19 pnömonisi-ARDS nedeniyle yoğun bakım izlemi yapılırken; iyileşme sürecinde geç başlangıçlı vaskülitik döküntüleri olan ve sonrasında excitus kabul edilen

68 yaşındaki erkek hastamızdaki deneyimimizin paylaşılması amaçlanmıştır.

OLGU

68 yaşında, kronik hipertansiyon ve sol hemipleji tanımlı hasta erkek hasta, 17.12.20 tarihinde yüksek ateş, öksürük, balgam çıkarma şikayetleri ile hastanemiz göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuştur. Çekilen bilgisayarlı toraks tomografisi Covid-19 pnömonisi ile uyumlu gelen ve nazofarenks sürüntü örneğinde SARS-Cov-2 PCR sonucu pozitif olan hastaya servis izlemi önerilerek yatırılıp Spontan solunumda 10 lt/dk oksijen desteği altında metilprednisolon (80 mg/gün), favipiravir, hidroklorokin ve moksifloksasin tedavisi alan hastanın izleminde takipneik olması (SS:40/dk) ve SPO₂:80 ölçülmesi üzerine yoğun bakımımıza devir alındı. Öyküsünde bir ay önce rektum malignitesi nedeniyle geçirilmiş cerrahi öyküsü mevcuttu. Aldactone 100 mg tb, amlodipin 5 mg tb, metoprolol 50 mg tb, essitalopram 10 mg tb kullanmakta idi.

İlk geliş muayenesinde; bilinç açık, koopere, oryante, E4M6V5, pupiller normoizokorik, ışık refleksi bilateral (+,+) idi. Kalp ritmik, taşikardik, KAH:103/dk. TA:103/52 mmHg idi. Solunum sıkıntısı mevcuttu ve takipneikti (SS:32/dk). Solunum sesleri bilateral kabalaşmıştı. Acil kan gazlarında (AKG) pH:7.43, pCO₂:33 mmHg, pO₂:42 mmHg ölçüldü. Laboratuvar değerleri; WBC:10.86 bin/μL, lenfosit:0.92 bin/μL, albumin:2.7 gr/dL, CRP:55.31 mg/L, D-DİMER:4640 ng/ml, prokalsitonin:0.31 ng/ml olarak ölçüldü. HBsAg, Anti HCV ve Anti HIV negatifti.

Yatışının 3. gününde spontan solunumda maske ile 10 lt/dk oksijen desteği altında ölçülen AKG'de pH:7.43, pCO₂:36 mmHg, pO₂:47 mmHg ve SPO₂:83 olarak ölçüldü. Hastaya prone pozisyonu verildi. 6 saatte bir 2 saat prone pozisyonu uygulandı.

Yoğun bakım yatışının 4. gününde AKG'de pH:7.48, pCO₂:32 mmHg, pO₂:45 mmHg, SS:35 ve sPO₂:77 mmHg olması üzerine entübe edilerek SIMV modda mekanik ventilatöre bağlandı (Tidal volüm:500 frekans:10/dk, PEEP:8, FiO₂:60%). Linezolid + piperasilin + tazobaktam tedaviye eklendi. Yoğun bakım izlemi boyunca tigesiklin + levofloksasin + flukonazol + kolistin + meropenem + teikoplanin + amiksin içeren antibiyoterapi değişik kombinasyonlarla uygulandı. Yatışının 14. gününde genel durumu iyi olan hastadan trakeal aspirat şeklinde alınan örnekte Covid-19 PCR negatif geldi, yatışının 15. gününde ekstübe edildi.

Yatışının 18. gününde; tüm vücudunda yerçekimine paralel dağılım yoğunluğu gösteren sırtta tamamen birleşmiş olan, kolların fleksör yüzeyinde arada normal deri alanları bırakan peteşial ve purpurik lezyonların varlığı nedeniyle dermatoloji konsültasyonu istendi. Ptt:91.000 idi. Post-Covid vaskülitik

hastalığa bağlı yaygın purpurik döküntü olarak değerlendirildi ve punch biyopsi alındı. Tedavisine Metilprednisolon 60 mg/gün IV olarak eklendi. Biyopsi sonucu lökositoklastik vaskülit olarak raporlandı.

Eşzamanlı olarak bakılan c3-c4 düzeyleri normal sınırlardaydı. ANA, c ANCA ve p ANCA negatifti. Giderek derinleşen anemi ve trombositopeni nedeniyle hematoloji konsültasyonu istendi. Mevcut laboratuvar bulguları ile Coombs negatif mikro-anjiyopatik hemolitik anemi düşünüldü. Genel durumu giderek kötüleşen hasta yatışının 35. gününde SS:38/dk SpO₂:%76 olması üzerine entübe edilerek SIMV modda mekanik ventilatöre bağlandı. Dopamin ve noradrenalin infüzyonu başlandı; yatışının 45. günü exitus kabul edildi.

DISCUSSION

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan bölgesinde ortaya çıkan betakoronavirüs ailesinden SARS-Cov-2 virüsü, kısa sürede dünyaya yayılarak Covid-19 pandemisine yol açmıştır. Covid-19'un sıkça görülen belirtileri arasında ateş, kuru öksürük, baş ağrısı, yorgunluk ve miyalji yer almaktadır. Hastaların yarısından fazlasında, semptomların başlangıcından ortalama 5 gün sonra dispne şikayeti gelişmektedir. Yine hastaların büyük çoğunluğunda, bilateral pnömoni ve ciddi mortalite ile ilişkili ARDS gelişmektedir. Prognoz; yaş, komorbiditeler ve immün sistemin durumuyla yakından ilişkilidir.

Covid-19, ciddi respiratuvar semptomlarının yanında birçok sistemde değişik belirtilerle seyretmektedir (1). Kardiyak, gastrointestinal, renal, oküler, nörolojik ve hepatik belirtiler bunlardan en sık olanlardır (2).

SARS-Cov-2 virüsü; hücre zarındaki ACE-2 reseptörüne tutunarak hücre içine girer. ACE-2 reseptörü vücutta akciğerler, barsaklar, damar endoteli, kardiyovasküler ve santral sistemi gibi yerlerde bulunmaktadır. Yeni çalışmalar bu reseptörün aynı zamanda deride de yer aldığını ve Covid-19'un dermatolojik belirtilerinden sorumlu olduğunu belirtmektedir (3).

Covid-19 ilişkili dermatolojik belirtiler, hastalığın erken evresinde veya geç başlangıçlı olarak giderek artan sıklıkta rapor edilmektedir (4). Bunlar arasında ürtikeryal döküntü, eritematöz / makulopapüler döküntü, papuloveziküler ekzantem, akral kızarıklık paterni, livedo retikularis ve vaskülitik patern yer almaktadır (5). Lökositoklastik vaskülit; postkapiller venüllerde immün-kompleks agregatları, polimorfonükleer hücreler, fibrinoid nekroz ve lökositoklastisizle karakterize bir küçük damar vaskülitidir. Lökositoklastik vaskülitin tipik prezentasyonu özellikle alt ekstremitelerde ortaya çıkan ağrılı, kaşıntılı palpabl purpura şeklindedir. Eşzamanlı olarak gastrointestinal sistem, böbrekler ve eklemlerle ilgili şiddetli artralji, artrit, miyalji, karın ağrısı, ateş, diyare, melena ve hematokezya gibi çeşitli şikayetlere yol açabilir (6). Hastamızın yoğun bakım izlemi

esnasında döküntüler ortaya çıktıktan kısa bir süre sonra melena, karın ağrısı ve şiddetli diyare atakları olmuştur,

Lökositoklastik vaskülit; HIV, hepatit B, hepatit C, varisella, parvovirüs B19, CMV gibi viral enfeksiyonlar, betalaktam antibiyotikler, NSAI, diüretikler gibi ilaçlar, lupus, romatoid artrit, Schözgren sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı gibi otoimmün hastalıklardan sonra ortaya çıkabilen bir küçük damar vaskülitidir (7). Hastamızın yatışında yapılan viral hepatit paneli negatifti. Öyküsünde herhangi bir otoimmün hastalık yoktu. Bağ dokusu hastalığını düşündürecek fotosensitivite, oral ülser, ağız kuruluğu, kuru göz şikayetleri ve artrit öyküsü bulunmuyordu. Otoimmün paneli negatifti. "Anca-" ilişkili vaskülit düşündürülecek c-anca ve p-anca düzeyleri normaldi. Yatışının 4. gününden itibaren 10 gün süreyle piperisilin + tazobaktam (Betalaktam grubu antibiyotik) kullanılmış olup ilaç etkisi ekarte edilememiştir.

Ortaya atılan teoriler; SARS-Cov-2 virüsünün endotelial aktivasyonu artırdığını, ARDS'yi kolaylaştıracak mikro-okluzif hastalığa yatkınlık oluşturduğunu iddia etmektedirler (8,9). Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda vaskülitin temelde 2 mekanizma ile ortaya çıktığı düşünülmektedir; a-virüsün damar endoteline invazyonu ve hasarlanması, b-immün komplekslerin oluşturduğu reaksiyon (10). Bizim hastamızda yaklaşık 1 mg/kg/gün dozunda IV metilprednisolona cevapsız purpurik lezyonlar, normal c3-c4 kompleman düzeyleri, inflamatuvar ve immün komplekslerin oluşturduğu bir süreçten çok, endotelial virüs invazyonu olduğunu düşündürmektedir.

Hastalığın ortaya çıkışı ile lökositoklastik vaskülit arasındaki latent periyod 7-10 günden iki haftaya kadar sürebilir. Bu geç başlangıçtan, SARS-CoV 2 antijenlerine karşı oluşan antikorların oluşturduğu, damar endotelini hedef alan antijen-antikor komplekslerinin sorumlu olduğu ve bu sürenin, antijen-antikor komplekslerini oluşturmak için yeterli miktarda antikor üretimini karşıladığı düşünülmektedir. Camporodon ve ark. hastane başvurusundan yaklaşık 1 ay önce Sars-CoV 2 enfeksiyonu geçiren 29 yaşındaki erkek hastanın karın ve alt ekstremitelerindeki purpurik lezyonlardan biyopsi yapmışlar ve lökositoklastik vaskülitte uyumlu olarak bulmuşlardır. Yine aynı lezyonlardan alınan örneğin, SARS-CoV 2 PCR sonucu pozitif olarak bulunmuştur (11). Bizim hastamızda da PCR negatifliği ve ekstübasyondan yaklaşık 4 gün sonra geç başlangıçlı döküntüler saptanmıştır.

Mayor-Ibarguren ve ark. hipertansiyon, geçici iskemik atak, kronik renal yetmezlik ve atrial fibrilasyon tanı 83 yaş hastanın geliş muayenesinde alt ekstremitelerde palpabl purpuralar saptamışlardır. Lezyonlardan alınan biyopsi lökositoklastik vaskülitte uyumlu olarak bulunmuş. Hasta öyküsünde yaklaşık bir ay önce 7 gün süreyle boğaz ağrısı olduğunu ifade etmiştir. Nazofarengeal sürüntüden çalışılan Covid-19 PCR negatif, serolojik olarak bakılan IgM

ve IgG Sars-CoV 2 antikorları ise pozitif bulunmuştur (12).

Yapılan birçok çalışmada; Covid-19'a eşlik eden dermatolojik lezyonlardan lökositoklastik vaskülitin daha yaşlı hasta grubunda ortaya çıktığı ve mortalite ile daha yüksek oranda ilişkili olduğu belirtilmektedir (13,14). Ayrıca ağır seyreden hastalarda Covid-19'un sitokin fırtınası da denen bir abartılı immün yanıtı yol açtığı bilinmektedir (15,16). Bu immün yanıtta salgılanan tümör nekroz faktör (TNF)-alfa, IL-1, IL-6, IL-18, IFN-gama ve IL-10 düzeylerinin hastalığın ciddiyetiyle korele olduğu düşünülmektedir (16). Türkiye'den Kutlu ve ark. yaptığı bir çalışmada da Covid yoğun bakımlarda kaybedilen hastalar, Covid dışı yoğun bakımlarda kaybedilen hastalarla dermatolojik hastalıklar yönünden karşılaştırılmıştır. Her 2 hasta grubunda egzama ve ürtiker sıklığı açısından herhangi bir fark bulunmazken, Covid-19 nedeniyle kaybedilen bazı hastalarda lökositoklastik vaskülitte rastlanmış. Lökositoklastik vaskülit ağır Covid-19 enfeksiyonu için bir gösterge olabileceği bildirilmiştir (17). Ayrıca; lökositoklastik vaskülitli hastaların dolaşımında ağır Covid-19 enfeksiyonunda da artış gösteren IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF gibi mediatörlerin çoğaldığı gösterilmiştir (18,19).

Günümüzde lezyonlardan alınan birçok örnek Sars-CoV 2 PCR için laboratuvara gönderilmiş ve bu lezyonlarda virüsün varlığı saptanabilmiştir. Biz de hastamızın purpurik lezyonlarından punch biyopsi yaptık fakat Sars-CoV 2 PCR için örnek almadık dolayısıyla lezyonda virüsün varlığını net olarak gösteremedik. Bu durumda, lökositoklastik vaskülitin ilaç veya başka herhangi bir neden kaynaklı mı yoksa hastamızda ağır seyreden Covid-19 enfeksiyonuna mı bağlı olduğu konusunda net bir veri oluşmadı.

Lökositoklastik vaskülitteki deri lezyonlarının, solunum sistemi tutulumunun bir sonucu mu yoksa derinin enfektif ajan tarafından primer istilası sonucu mu oluştuğu konusunda fikir birliği oluşmamıştır. Lezyonlarda virüsün varlığını gösteremedikçe, SARS-CoV-2 dışındaki virüslerin varlığı, otoimmün hastalıklar, kullanılan ilaçların etkileri her zaman ekarte edilmelidir.

Sonuç

Lökositoklastik vaskülitte doku biyopsilerinden elde edilen örneklerin PCR pozitifliği durumunda, bu pozitifliğin antijen-antikor komplekslerini oluşturan ölü virüs partiküllerine mi yoksa damar endotelini invaze eden canlı virüse mi ait olduğu konusunda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu hastalığı geçirmiş ve iyileşme aşamasında olan kişilerdeki lezyonlarda PCR pozitifliğini daha net açıklayabilir, lökositoklastik vaskülitte ağır Covid-19 enfeksiyonu arasındaki bağlantıyı kuvvetlendirebilir.

Covid-19'un vasküler patolojisi ele alındığında bu hastalıklardan ölenlerin postmortem biyopsilerinde arteriol, kapiller ve venüllerin hepsini içeren mikrovasküler ve makrovasküler tromboz oluştuğu görülmüştür. Diğer viral enfeksiyonlara benzer şekilde endotel inflamasyonu, endotel hücre apoptoza ve disfonksiyonunun geliştiği görülmektedir.

Biz de hastamızın ekstübasyonundan ve PCR negatifliğinden sonra; geç dönemde ortaya çıkan lezyonlarda virüsün varlığını net olarak göstermemize rağmen, diğer nedenleri ekarte ederek bunları Covid-19 enfeksiyonu ile ilişkilendirdik. Özellikle piperasilin + tazobaktam tedavisinin bitişinden birkaç gün sonra döküntülerin ortaya çıkışı ilaç etkisi ihtimalini daha da azaltırken; lezyonlar ortaya çıktıktan sonra hastada derin anemi, trombositopeni ve ishal ataklarının olması ve giderek kötüleşerek kaybedilmesi SARS-Cov-2 ilişkisini daha da kuvvetli kılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Irajı F, Galehdari H, Siadat AH, Bokaei Jazi S. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis secondary to COVID-19 infection: A case report. *Clin Case Rep.* 2020;9(2):830-834.
2. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):819-824.
3. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):45.
4. Skroza N, Bernardini N, Balduzzi V, Mambrin A, Marchesiello A, Michelini S, et al. A late-onset widespread skin rash in a previous COVID-19-infected patient: viral or multidrug effect? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):e438-e439.
5. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano AV. Skin Manifestations associated with COVID-19: current knowledge and future perspectives. *Dermatology.* 2021;237(1):1-12.
6. Aounallah A, Arouss A, Ghariani N, Saidi W, Sriha B, Denguezli M, et al. Vascularites cutanées leucocytoclastiques: à propos de 85 cas [Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: about 85 cases]. *Pan Afr Med J.* 2017;26:138.
7. Kumar G, Pillai S, Norwick P, Bukulmez H. Leucocytoclastic vasculitis secondary to COVID-19 infection in a young child. *BMJ Case Rep.* 2021;14(4):e242192.
8. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020;190:62.
9. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020;22(2):95-97.
10. Almashat SA. Vasculitis in COVID-19: A Literature Review. *J Vasculitis.* 2020;6:1.
11. Camprodon Gómez M, González-Cruz C, Ferrer B, Barberá MJ. Leucocytoclastic vasculitis in a patient with COVID-19 with positive SARS-CoV-2 PCR in skin biopsy. *BMJ Case Rep.* 2020;13(10):e238039.
12. Mayor-Ibarguren A, Feito-Rodriguez M, Quintana Castanedo L, Ruiz-Bravo E, Montero Vega D, Herranz-Pinto P. Cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):e541-e542.
13. Negrini S, Guadagno A, Greco M, Parodi A, Burlando M. An unusual case of bullous haemorrhagic vasculitis in a COVID-19 patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):e675-e676.
14. Del Giudice P, Boudoumi D, Le Guen B, Reverte M, Gutnecht J, Lacour JP, et al. Catastrophic acute bilateral lower limbs necrosis associated with COVID-19 as a likely consequence of both vasculitis and coagulopathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):e679-e680.
15. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547.
16. Wacharapluesadee S, Kaewpom T, Ampoot W, Ghai S, Khamhang W, Worachotsueptrakun K, et al. Evaluating the efficiency of specimen pooling for PCR-based detection of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(10):2193-2199.
17. Kutlu Ö, Ögüt ND, Erbağcı E, Metin A. Dermatologic comorbidities of the patients with severe COVID-19: A case-control study. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14731.
18. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature. *Int J Low Extrem Wounds.* 2018;17(4):218-226.
19. Nalbant S, Koc B, Top C, Kucukardali Y, Baykal Y, Danaci M, et al. Hypersensitivity vasculitis and cytokines. *Rheumatol Int.* 2002;22(6):244-8.