



© Tümay Çakır,
© Canan Gürsoy,
© Nuray Topçuoğlu

Yoğun Bakımda COVID-19 Seyrinde Makrofaj Aktivasyon Sendromu Gelişen Olgusu: Olgusu Sunumu

Macrophage Activation Syndrome in COVID-19 Intensive Care: A Case Report

Geliş Tarihi/Received : 07.07.2020
Kabul Tarihi/Accepted : 05.08.2020

©Telif Hakkı 2020 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayımlanmıştır.

Tümay Çakır
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Muğla,
Türkiye

Canan Gürsoy
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Muğla,
Türkiye

Nuray Topçuoğlu
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Muğla,
Türkiye

Tümay Çakır (✉),
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Muğla,
Türkiye

E-posta : tumay156@hotmail.com

Tel. : +90 505 386 56 83

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-1571-1791

ÖZ Makrofaj aktivasyonu sendromu, immün sistemin aşırı şekilde aktivasyonuna sekonder organ ve dokularda oluşan yıkım nedeniyle hayatı tehdit eden bir durumdur. Koronavirüs enfeksiyonu sırasında gelişen sitokin fırtınasında da hemofagositik sendroma benzer aynı zamanda farklı laboratuvar ve klinik bulgular görülür. Bu nedenle hastalığın tanı ve ayırıcı tanısının enflamasyon belirteçlerinin ardışık ölçümleri ile desteklenmesi ve acilen tedaviye başlanması gerekmektedir. Kırk dört yaşında olan olguya, koronavirüs enfeksiyonu sırasında gelişen hemofagositik sendrom nedeniyle tocilizumab tedavisi uygulandı. Hasta, yapılan takiplerinde tamamen düzelmesi üzerine tekrar pandemi servisine alınıp, sonrasında sekelsiz bir şekilde taburcu edildi.

Anahtar Kelimeler: Makrofaj aktivasyon sendromu, enflamasyon belirteçleri, tocilizumab

ABSTRACT Macrophage activation syndrome is a life-threatening condition resulting from the destruction of organs and tissues secondary to excessive activation of the immune system. The cytokine storm that develops during a corona virus infection has some overlapping laboratory and clinical findings to the hemophagocytic syndrome. It is crucial to support the diagnosis and differential diagnosis of this disease with successive measurements of the inflammation markers so as to initiate the treatment process immediately. We have reported here the case of a 44-year-old patient who was treated with tocilizumab for hemophagocytic syndrome that developed during his corona virus infection. The patient was successfully treated and monitored as per the pandemic requirement and then discharged. He showed no sequela and has completely recovered.

Keywords: Macrophage activation syndrome, inflammation markers, tocilizumab

Giriş

Makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) veya diğer genel adıyla hemofagositik lenfositosis (HLH), immün sistemin aşırı şekilde aktivasyonuna sekonder organ ve dokularda oluşan yıkım nedeniyle hayatı tehdit eden bir durumdur. HLH, ailesel veya sporadik olarak ortaya çıkabilir, bağışıklık dengesini bozan çeşitli olaylar tarafından tetiklenebilir. Enfeksiyonlar hem genetik yatkınlığı olanlarda hem de sporadik olgularda yaygın bir tetikleyicidir. HLH hastalarının çoğunda,

makrofajların aşırı aktivasyonu ile birlikte naturel killer (NK) hücrelerinin ve sitotoksik T-lenfositlerin (STL) fonksiyonları bozulmuştur (1,2). HLH hastalarında makrofajların, NK hücrelerinin ve STL'lerin sürekli aktivasyonu, aşırı sitokin üretimine yol açarak multiorgan yetmezliğine ve mortalitede artışa neden olur (3). HLH tanısında kullanılan laboratuvar ve klinik bulgular arasında ateş %95, splenomegali %89, bisitopeni %92, hipertrigliseridemi veya hipofibrinojemi %90, hemofagositoz %82, ferritin >500 mcg/L %94,

düşük NK aktivitesi %71, soluble CD25 artışı %97 olarak bulunmuştur (4). Koronavirüs enfeksiyonu sırasında gelişen sitokin fırtınasında da hemofagositik sendroma benzer aynı zamanda farklı laboratuvar ve klinik bulgular görülür. Bu zorluklara rağmen tablonun aciliyeti açısından hiç zaman kaybetmeden fark edilip tedavisi gerekir.

Olgu Sunumu

Dış merkezdeki sağlık kuruluşuna halsizlik nedeniyle başvuran 44 yaşındaki erkek hasta şüphe üzerine yapılan polimeraz zincir reaksiyon testinde pozitiflik olması üzerine pandemi servisine yatırılıp, favipirapir, hidroksiklorokin, azitromisin tedavisi başlandı. Hastanın yatışının 8. gününde C-reaktif protein (CRP) artışı nedeniyle mevcut antibiyoterapisi değiştirilmiş, 9. gününde yapılan tetkiklerde genel viral paneli (insan bağışıklık yetmezliği virüsü, hepatit B çekirdek antikor, hepatit C virüsü) negatif, platelet: 462.000/mm³, hemoglobin: 11,1 g/dL, lenfosit: 1,730/mm³, procalcitonin: 0,221 ng/mL, trigliserit: 435 mg/dL, CRP: 281 mg/dL, immünoglobulin A: 1,84 idi. Klinikte kötüleşme, oksijen ihtiyacında artış, akciğer grafisinde önceki grafilere göre progresyon olması (Resim 1), interlökin-6'nın (İL-6) 115,3 pg/mL olması, ferritinin 596 ng/mL'den 873 ng/mL'ye ve D-dimerin 1,033 ng/mL'den 2,142 ng/mL'ye çıkması üzerine, hasta hemofagositik sendrom olarak değerlendirilip, tocilizumab 400 mg yapıldıktan sonra yoğun bakım ünitemize (YBÜ) alındı. Hastaya YBÜ'deki ilk gününde Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonu için hazırlanmış iki ünite aferez immün taze donmuş plazma verildi. Hastaya günde iki kez 3 saatlik prone pozisyonu verilip, aralıklı non-invaziv mekanik ventilatör desteği sunuldu. Hastanın YBÜ'de yatışının ikinci gününde yapılan tetkiklerde periferik yayması normal sınırlarda, prokalsitonin 0,282, CRP: 253 mg/dL, fibrinojen 818 mg/dL, İL-6'nın 115'ten 505 pg/mL'ye, D-dimer'in 2,142'den 3,176 ng/mL'ye ferritininde 873 ng/mL'den 920 ng/mL'ye progresse olması üzerine hastaya ikinci doz 400 mg tocilizumab yapıldı. Hastanın yatışının üçüncü gününde İL-6: 397 pg/mL, D-dimer: 4,266 ng/mL, CRP: 95 mg/L, fibrinojen: 477 mg/dL, ferritin: 1,139 ng/mL olarak ölçüldü. Hastanın yatışının dördüncü gününde D-dimer: 6,601 ng/mL, CRP: 34 mg/dL, fibrinojen: 451 mg/dL bulundu. Hasta yatışın 6. gününde, yapılan kan gazı takipleri ile çekilen PA AC grafisinde düzelme ve enflamasyon belirteçlerinde gerileme olması üzerine servise çıkarıldı. Hastanın taburculuk sonrasında da çekilen PA AC grafisinde herhangi bir ize rastlanmadı (Resim 2).

Tartışma

Bildirilen olgu serileri ve gözlemlerde, COVID-19 seyrinde görülen MAS tablosunun kalıtsal HLH ya da romatizmal hastalıklarda görülen MAS tablolarına benzerlik gösterse de, hastalığın seyrine bağlı olarak birçok klasik HLH bulguların gelişmeyebileceği bildirilmektedir.

HLH hastalarının %50 ila %90'ında karaciğer enzimi seviyelerinin normalin üç katından daha fazla olabileceği, özellikle LDH'nin de %85 oranında arttığı gösterilmiştir (5). Hastaların %80'inden fazlasında bilirubin seviyeleri 3 ila 25 mg/dL arasında görülür. Ayrıca; gama-glutamil transferaz seviyelerinde, lenfositler ve makrofajlar tarafından safra yolu infiltrasyonu nedeniyle yükselebilir (6). Karaciğer fonksiyon bozukluğu ile yaygın damar içi pıhtılaşmaya bağlı olarak koagülasyon anormallikleri sıklıkla görülür (7). HLH



Resim 1. Yatışı esnasında çekilen Pa akciğer filmi



Resim 2. Hastanın 1 ay sonraki kontrol Pa akciğer filmi

hastalarının üçte birinde nörolojik anormallikler gözlenmiştir. Bu anormallikler oldukça değişken olup, nöbetler, zihinsel durum değişiklikleri ile ataksiyi içerebilir (8). Kardiyak tutulum nedeniyle vazopressör ihtiyacı doğuran hipotansiyon gelişebilir. Eğer deri tutulumu olursa yaygın döküntüler, eritrodermi, ödem, peteşiler ve purpura karşımıza çıkabilir. Hastamızda splenomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde artış, koagülasyon parametrelerinde uzama, nörolojik bir bulgu ve deri tutulumu gözlemlenemedi. Tanı kriterlerinden biri olan hipofibrinojeneminin aksine D-dimer ile birlikte yükselen fibrinojen seviyeleri vardı.

D-dimer normalde fibrinojen yıkım ürünüdür. D-dimer yüksekliği ile fibrinojen düşüklüğü alışılmış bir tablodur. Hastamızda fibrinojen seviyelerinin yüksek seyretmesini, fibrinojenin akut faz reaktanı olması nedeniyle hiperenflamasyona ikincil olarak geliştiğini düşündük. COVID-19 seyrinde gelişen MAS için, ardışık ölçümlerle yapılan tetkiklerde CRP, ferritin, D-dimer gibi enflamasyon belirteçlerindeki artış anlamlıdır. MAS'ye bağlı sitokin

fırtınası ile hastalığın prognozunda kötüleşme olabileceğini bilinmektedir. Bu nedenle enflamasyon belirteçlerinde artış olan hastaların MAS açısından tanı ve ayırıcı tanısının dikkatlice yapılıp, vakit kaybetmeden tedaviye başlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik

Hasta Onayı: Sözlü olarak onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: T.Ç., C.G., N.T., Konsept: T.Ç., N.T., Dizayn: T.Ç., C.G., N.T., Veri Toplama veya İşleme: T.Ç., Analiz veya Yorumlama: T.Ç., Literatür Arama: T.Ç., Yazan: T.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Pachlopnik Schmid J, Côte M, Ménager MM, Burgess A, Nehme N, Ménasché G, et al. Inherited defects in lymphocyte cytotoxic activity. *Immunol Rev* 2010;235:10-23.
2. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957-9.
3. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(Suppl 1):S82-9.
4. Bergsten E, Horne A, Aricó M, Astigarraga I, Maarten Egeler R, Filipovich AH, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood* 2017;130:2728-38.
5. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003;36:306-12.
6. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041-52.
7. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1686-91.
8. Jovanovic A, Kuzmanovic M, Kravljanc R, Micic D, Jovic M, Gazikalovic S, et al. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience. *Pediatr Neurol* 2014;50:233-7.