Fizyopatoloji

Physiopathology

Mehmet Mustafa YILMAZ[a],
Tayfun UÇAR[a]

[a]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Kardiyolojisi BD,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Mehmet Mustafa YILMAZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Kardiyolojisi BD,
Ankara, Türkiye
dr.mstf.yilmaz@gmail.com

ÖZET Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) kliniği çocuklarda nispeten hafif olsa da çocuklarda multisistem inflamatuar sendrom (MIS-C) tablosunun ölüme yol açabilecek kadar ağır olduğu bilinmektedir. MIS-C birçok sistemi etkileyen immün disregülasyonla karakterize hiperinflamatuar bir sendromdur. Fizyopatolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir, ancak MIS-C'deki immün düzensizliğin özelliklerinin tanımlamasında yapılan çalışmalar önemli ilerleme kaydetmektedir. Erken tanı alan vakalarda yapılan tedavi protokolleri çok iyi sonuçlar alınmaktadır. Bu nedenle hekimlerin ve diğer sağlık çalışanlarının hastalık konusunda bilgi düzeylerinin ve farkındalığının artırılması gerekmektedir. Hastalığın kardiyovasküler sistem ve diğer multisistem uzun dönem etkileri bilinmediğinden takibi gerekmektedir. Bu derlemede MIS-C'nin fizyopatolojisi hakkında şu anda bilinenlere odaklandık.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; çocuklarda multisistem inflamatuar sendrom (MIS-C); SARS-CoV-2

ABSTRACT Although the coronavirus disease (COVID-19) clinic is relatively mild in children, multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) is known to be severe enough to cause death. MIS-C is a hyperinflammatory syndrome characterized by immune dysregulation affecting many systems. The pathophysiology is not yet clear, but studies are making significant progress in describing the features of immune dysregulation in MIS-C. Treatment protocols made in cases with early diagnosis yield very good results. For this reason, it is necessary to increase the level of knowledge and awareness of physicians and other health workers about the disease. Since the cardiovascular and other multisystem long-term effects of the disease are unknown, follow-up is required. In this review, we focused on what is currently known about the pathophysiology of MIS-C.

Keywords: COVID-19; multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C); SARS-CoV-2

Şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu ilk kez 2019 sonlarında Çin'de tanımlandığından bu yana hızla yayıldı. Neden olduğu hastalığa koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) adı verildi.[1] Hastalık kısa sürede tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden oldu. Yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlandı. RSV veya influenza gibi diğer solunum yolu viral patojenlerinin aksine, bu yeni virüsün çocuklarda genellikle ciddi hastalığa neden olmadığı, çocuklarda erişkinlere kıyasla daha az görüldüğü ve daha hafif seyrettiği görüldü. Çocuklarda yetişkinlere göre hastaneye yatış ve ölüm oranları daha düşük seyretti. Ancak bu durumun çocuklarda genel olarak asemptomatik veya hafif geçirilmesi nedeniyle tanı eksikliğinden kaynaklanabileceği de düşünülüyor.[2,3] Çocuklarda şiddetli pulmoner enfeksiyonların daha az görülmesinin nedeni muhtemelen anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)-2 reseptör (SARS-CoV-2'nin hedefi) gen ekspresyonun daha düşük olmasıdır.[4] Nisan 2020'de ilk olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile muhtemel ilişkili "çocuklarda

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Yılmaz MM, Uçar T. Fizyopatoloji. Okutan V, editör. Çocuklarda Çoklu Sistemik İnflamatuar Sendrom ve Kawasaki Hastalığı: Tanı, Ayırıcı Tanı ve Tedavi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.56-61.

multisistemik inflamatuar sendrom" (MIS-C) olarak adlandırılan yeni bir sendrom tanımlandı.[1] İlk veriler İngiltere ve İtalya'da ortaya çıktı bunu New York ve ABD'nin diğer bölgeleri izledi.[5,6] Akut enfeksiyondan yaklaşık 4-6 hafta sonra ateş, hipotansiyon, miyokardiyal disfonksiyon ve inflamatuar belirteçlerde artış olduğu görüldü. Başlangıçta Avrupa'da pediatrik multisistem inflamatuar sendrom (PIMS) olarak adlandırılan bu hastalık, ABD'de multisistem inflamatuar sendrom (MIS-C) olarak tanımlandı.[7,8] Multisistem inflamatuar sendrom (MIS-C), SARS-CoV-2 'nin neden olduğu bir pediatrik hiperinflamasyon bozukluğudur. Bu yeni bir hastalık antitesi olduğu için patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır.[9] Dünya Sağlık Örgütü ve CDC tarafından yayınlan MIS-C tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir.[7,8]

MIS-C'nin klinik özellikleri Kawasaki Hastalığı (KD), toksik şok sendromu (TSS) ve sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz/makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gibi hastalıklarla benzerdir.[1] MIS-C'in patogenezi net olmamakla birlikte immün sistemin kontrolsüz inflamasyonu sonucunda çoklu organ tutulumuna ait bulgularla seyretmekte ve hatta ölüme neden olmaktadır. Bu nedenle MIS-C'li hastaların tanı ve tedavilerinin hızlıca yönetilmesi gerekmektedir.

MIS-C'nin kesin epidemiyolojisinin belirlenmesi, spesifik bir vaka tanımının olmaması nedeniyle güçtür.[10]

MIS-C'NİN FİZYOPATOLOJİSİ

MIS-C inflamasyonla ilişkilidir ve antiinflamatuar tedavilere yanıt verir; bu nedenle immün aracılı olduğu varsayılır. MIS-C'deki immün düzensizliğin özelliklerinin tanımlamanmasında önemli ilerleme kaydedilmiştir. Sendrom fark edildikten sonra küresel araştırmalarda plazma sitokinlerini, doğal ve kazanılmış bağışıklık hücrelerindeki değişiklikleri, SARS-CoV-2 antikorlarını ve self antijenlere karşı oluşturulmuş antikorları değerlendirmek için çalışmalar yapılmıştır. Çalışmaların pandemi koşullarında

TABLO 1: COVID-19 ile ilişkili multisistem sistemik inflamatuar sendrom tanı kriterleri.

Parametre	Dünya Sağlık Örgütü[7]	CDC-Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Amerika Birleşik Devletleri)[8]Dünya Sağlık Örgütü[8]
Terminoloji	Pediatrik multisistem inflamatuar bozukluk	Çocuklarda multisistem inflamatuar sendrom (MIS-C)
Yaş	0-19 yıl	0-21 yıl
Klinik vaka tanımı	Ateş ve aşağıdakilerden 2'si: 1. Döküntü veya iki taraflı pürülan olmayan konjonktivit veya mukokutanöz belirtiler (ağız, eller veya ayaklar) 2. Hipotansiyon veya şok 3. Miyokardiyal disfonksiyon, perikardit, valvülit veya koroner anormalliklerin özellikleri (ekokardiyografi bulguları veya yükselmiş Troponin/NT-pro-BNP dahil) 4. Koagülopati kanıtı (PT, PTT, yükselmiş D-dimerler) 5. Akut gastrointestinal problemler (ishal, kusma veya karın ağrısı)	En az 24 saat ateş ≥38,0°C ve 1. Hastaneye yatış gerektiren ciddi hastalık 2. Etkilenen 2 veya daha fazla organ sistemi (örneğin, kalp, böbrek, solunum, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik ve nörolojik)
İnflamasyonun laboratuvar kriterleri	Yüksek ESH, CRP veya prokalsitonin	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir: yüksek CRP, ESR, fibrinojen, prokalsitonin, d -dimer, ferritin, LDH veya IL-6, nötrofili, lenfopeni ve düşük albümin
SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kanıtı	COVID-19 enfeksiyonu kanıtı (RT-PCR, antijen testi veya seroloji pozitif) veya COVID-19 hastalarıyla olası temas	RT-PCR, seroloji veya antijen testi ile mevcut veya yakın tarihli SARS-CoV-2 enfeksiyonu için pozitif; veya semptomların başlamasından önceki 4 hafta içinde COVID-19 maruziyeti

Dünya Sağlık Örgütü ve Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından açıklanan MIS-C tanı kriterleri özetlenmiştir.
COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, LDH: Laktat dehidrogenaz, IL-6: İnterlökin 6, SARS-CoV-2: Ciddi akut solunum yetmezliği sendromu koronavirüs 2, RT-PCR: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu, EKO: Ekokardiyografi, NT-proBNP: N-terminal-pro-B-tipi natriüretik peptid.

TABLO 2: Çocuklarda multisistemik inflamatuar sendromda immün bulgular.

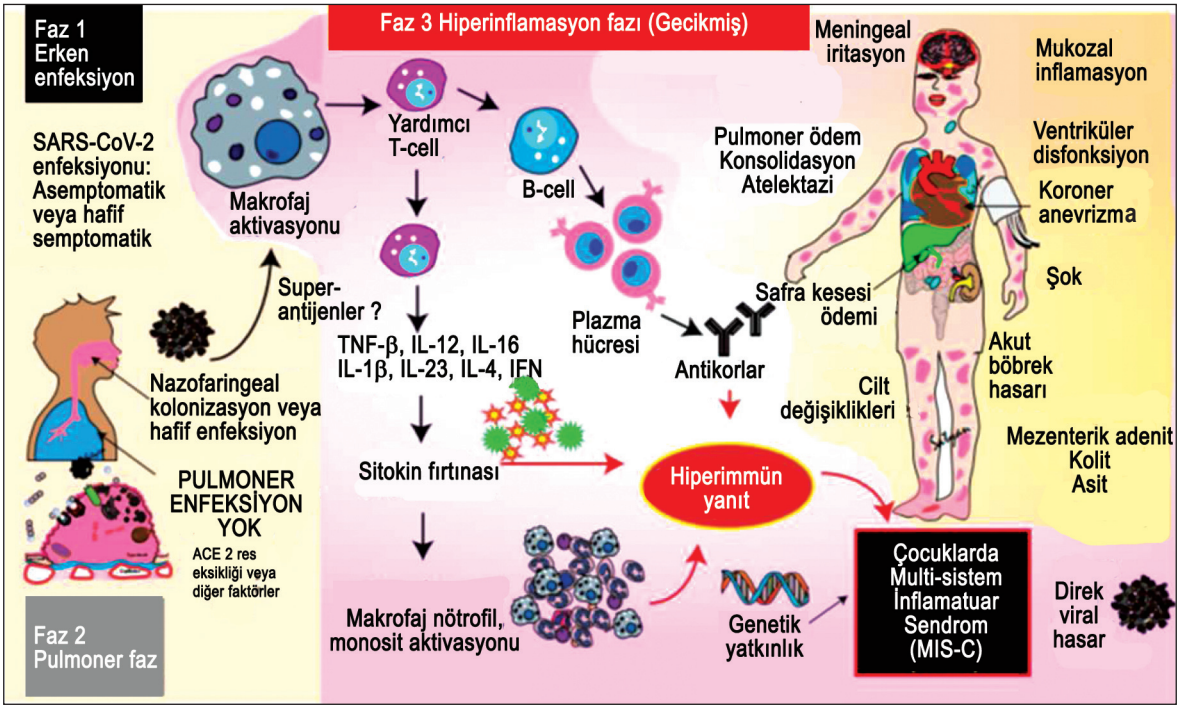
İmmün Sistem Komponenti	Bulgular
Sitokinler	IFNγ, IL-10, TNFa gibi sitokinlerde artış
Proteom	PLA2G2A artışı
Monositler	Azalmış HLA-DR
Dentritik hücreler	Azalmış plazmasitoid dendritik hücreler
B hücreleri	Plazmoblast artışı
SARS-CoV-2 antikorları	Normal titre ve nötralizasyon
Otoantikorlar	Tespit edildi ancak spesifik değil
T hücreleri	Sayı azalması, aktivasyon artışı

yapılması nedeniyle kısıtlamaları olsa da birçok veri elde edilmiştir (Tablo 2).[10]

MIS-C patogenezi Şekil 1'de özetlenmiştir. SARS-CoV-2 ile erken enfeksiyon (faz I), çocuklarda muhtemelen asemptomatik veya hafif semptomatik olabilir. Pulmoner faz (faz II) yetişkinlerde şiddetlidir, ancak birçok çocukta hafiftir veya yoktur. Erken enfeksiyon makrofaj aktivasyonunu ve ardından T-helper hücrelerin uyarılmasını tetikliyor gibi görünmektedir. Bu da sitokin salınımına, makrofajların, nötrofillerin ve monositlerin uyarılmasına ve hiperimmün yanıta yol açan antikorların üretimiyle birlikte B-hücresi ve plazma hücre aktivasyonuna yol açar (faz III). Bu immun disregulasyonu, etkilenen çocuklarda inflamatuar sendromla ilişkilidir. SARS-CoV-2 ile doğrudan enfeksiyonun MIS-C'de rol oynama olasılığı daha düşüktür.[1]

PLAZMA SİTOKİN VE PROTEİNLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Multisistem inflamasyonla uyumlu olarak IL-6, IL-8, IFNy, IL-17, TNF-α ve IL-10 gibi plazma proteinlerinde



ŞEKİL 1: Çocuklarda multisistemik inflamatuar sendromun patogenezi.[1]

ACE2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörleri; TNF-β: Tümör nekroz faktörü β; IL: İnterlökinler.

artış saptandı ve interferon artış yolaklarında değişiklikler tanımlandı. IFNγ, IL-10 ve TNF-α gibi bazı sitokin düzeylerinde MIS-C'de belirgin artış olması immünopatogenezin göstergelerinden biri olarak kabul edildi.[11]

Fosfolipaz A2(PLA2G2A) düzeyi MIS-C hastalarında sağlıklı kontrol grupları ve akut COVID-19 hastalarıyla kıyaslandığında en çok artan plazma proteiniydi. FosfolipazA2 artışı trombositopeniyle koreleydi ve MIS-C'de artan doku mikroanjiyopatisinin belirteci oldu. Bu nedenle PLA2G2A'nın yükselmesi MIS-C'deki tutarlı araştırma bulgularından biridir. Plazma proteinlerinin değerlendirilmesi hastalık patogenezini anlamanın yanı sıra teşhiste kullanılması açısından da önemlidir.[12]

DOĞAL BAĞIŞIKLIK HÜCRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

MIS-C'li çocuklarda, monosit ve dendritik hücre alt gruplarında, özellikle plazmasitoid dendritik hücrelerde azalma görülen başka bir bulgudur. Kalan hücrelerde class-II molekülü HLA-DR ve CD86 ekspresyonu azalmıştır. Monositler ve dendritik hücrelerdeki değişiklikler MIS-C'ye özel değildir. Plazmasitoid dentritik hücre azalması yetişkin ve pediatrik COVID-19'da ortaktır ve monositlerde azalmış HLA-DR ekspresyonu, kritik hastalıkta iyi tanımlanmıştır. Sepsiste monositlerde HLA-DR ekspresyonunun azalması monositlerin antijen sunma kapasitesini azaltır ve kötü prognozla ilişkilidir.[13]

MIS-C'DE ANTİKORLAR VE B HÜCRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

MIS-C tanısı alan hastaların çoğunda SARS-CoV-2 IgG pozitiftir. Bu antikorlar yeterli miktardadır ve virüsü nötralize edebilir. MIS-C'li hastalarda akut COVID-19'lu çocuklara göre spike spesifik antikor IgG1:IgG3 oranı daha yüksektir ve antikor bağımlı hücresel fagositoz daha iyi gelişmiştir.[14]

MIS-C'de B hücresi yanıtında şiddetli viral enfeksiyon veya canlı viral aşılardan sonra görülene benzer şekilde dolaşımdaki plazmoblastlarda artış olduğu saptanmıştır. MIS-C tablosu gelişmeden önce çocuklardan alınan örnekler olmadığı için, bu plazmoblast yanıtının ilk enfeksiyondan itibaren devam edip etmediği veya klinik hastalık sırasında yeni geliştirilmiş bir bağışıklık tepkisi olup olmadığı bilinmemekte.[10] Sitokin profili şiddetli COVID-19'a kıyasla IL-10 ve TNF-α düzeylerinin MIS-C'de daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu, MIS-C gelişiminin COVID-19 enfeksiyonu sonrası immünolojik bir süreç olabileceğini göstermektedir.[15]

MIS-C'de otoantikorlar için hedef antijenler mukozal ve kardiyak dokularda, endotel hücrelerinde ve sitokin moleküllerinde eksprese edilir. Fcy reseptörlerini eksprese eden nötrofiller ve monositler otoantikorlarla birleşerek ve immün komplekslerin oluşumuyla sonuçlanarak muhtemelen hastalık patogenezinden sorumludur.[9]

T HÜCRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

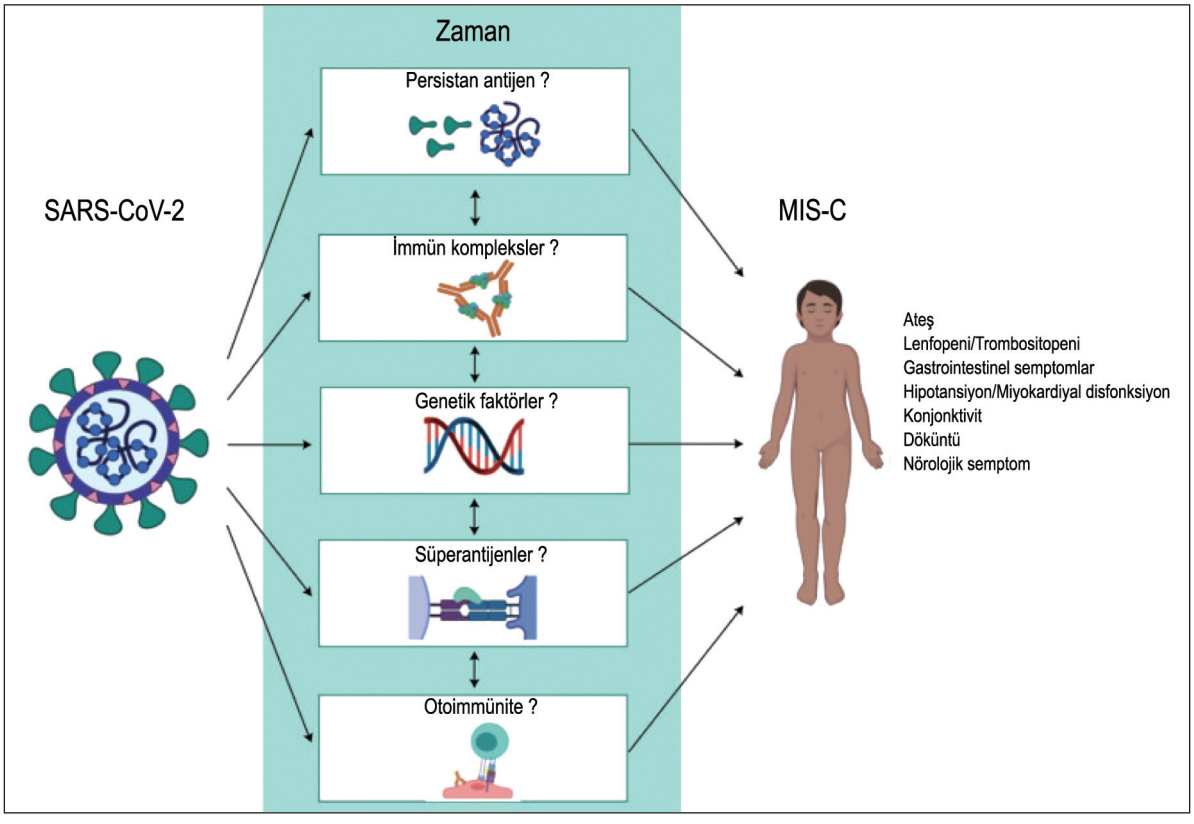
Birçok çalışmada MIS-C'li hastalarda azalmış lenfosit sayısı vurgulanmıştır. Özellikle hem CD4+hem de CD8+T hücrelerinde kayıplarla T hücre lenfopenisi saptandı. Kalan T hücrelerinde özellikle CD8+T hücrelerinde HLA-DR ve CD38 ekspresyon artışı ile belirgin aktivasyon gösterildi. Periferik mononükleer kan hücrelerinin immün profili derinleştirildiğinde; en diferansiye aktive alt hücrelerin fraktalkin eksprese eden, endotel ile etkileşimi sağlayan fraktalkin reseptörü CX3CR1'i eksprese eden CD8+T hücreleri olduğu gösterilmiştir. Bu aktive edilmiş CX3CR1+ CD8+T hücreleri; D-dimer artışı, trombositopeni ve vazoaktif desteğe ihtiyaç duyma ile korele bulunmuştur.[16] MIS-C tablosunda dolaşımdaki T-hücre sayısı azalır aktivasyonu artar.[17]

Özetleyecek olursak MIS-C sitokin artışı ile kendini gösterir, FosfolipazA2 artışı, monositlerin dentritik hücrelerin ve T hücrelerinin sayısında azalma, T hücre aktivasyonunda artış ve plazmoblast sayısında artışı görülür.[10]

İMMÜNOPATOGENEZ

Hastanın yaşı, viral varyant veya diğer faktörlere göre hücresel tropizmdeki farklılıklar, önemli araştırma konuları olmaya devam etmektedir. Diğer olasılıklar; kalıcı antijen ile oluşturulan immün komplekslerden kaynaklanan immün aktivasyona yol açan yapılar ve süperantijenler, geçici otoimmün yanıt ve virüsün temizlenmesi sırasında meydana gelen immün disregülasyonlardır.[10]

MIS-C'nin immünopatogenezi için olasılıklar geniştir (Şekil 2). Birden fazla çalışmada tanımlanan en çarpıcı ve tutarlı özellik Vβ21.3+T hücrelerinin artışı olmuştur. Bu artış, streptokoksik toksik şok sendromu (STSS) gibi süperantijenik süreçlerdekine benzerdir.[17] Böyle bir sendromun neden çocuklarda görüldüğü belirsizliğini korumaktadır.



ŞEKİL 2: MIS-C'nin potansiyel immünopatogenezi.[10]

KAYNAKLAR

1. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. Children (Basel). 2020;7(7):69.
2. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children-United States, February 12–April 2, 2020. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2020;69: 422-6.
3. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. N. Engl. J. Med. 2020.
4. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. JAMA. 2020
5. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N,Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020.
6. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. Lancet 2020.
7. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 (2020) Scientific brief: World Health Organisation. https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-andadolescents-with-covid-19. Accessed 15 May 2020.
8. CDC Health Alert Network. Mulitsystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available online: https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp (accessed on 23 May 2020).
9. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. Rheumatol Int. 2021;41(1):19-32.
10. Vella LA, Rowley AH. Current Insights Into the Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Curr Pediatr Rep. 2021;9(4):83-92.
11. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Cell. 2020;183(4):982-995.e14.
12. Diorio C, Shraim R, Vella LA, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, et al. Proteomic profiling of MIS-C patients indicates heterogeneity relating to interferon gamma dysregulation and vascular endothelial dysfunction. Nat Commun. 2021;12(1):7222.

13. Pérez-Gómez A, Vitallé J, Gasca-Capote C, et al. Dendritic cell deficiencies persist seven months after SARS-CoV-2 infection. Cell Mol Immunol. 2021.

14. Pierce CA, Preston-Hurlburt P, Dai Y, Aschner CB, Cheshenko N, Galen B, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. Sci Transl Med. 2020;12(564):eabd5487.

15. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. J Clin Invest. 2020;130(11):5967-75.

16. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, Kuri-Cervantes L, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. Sci Immunol. 2021; 6(57):eabf7570.

17. Moreews M, Le Gouge K, Khaldi-Plassart S, Pescarmona R, Mathieu AL, Malcus C, et al. Polyclonal expansion of TCR Vbeta 21.3+ CD4+ and CD8+T cells is a hallmark of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Sci Immunol. 2021;6(59):eabh1516.