

3. BÖLÜM

COVID-19 SONRASI OTOİMMÜN VE İNFLAMATUVAR HASTALIKLAR

Alper TOGAY¹

Ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), 2019 yılında ortaya çıkan ve önemli bir pandemiye neden olan koronavirüs hastalığı 2019'un (COVID-19) etiyolojik ajanıdır.

Hastalık sırasında kalp ve akciğerlerdeki tromboembolik lezyonlar, kanamalar, kas güçsüzlüğü, hiperbilirubinemi ve lenfosit düşüklüğünün, COVID-19'un epitelyal bariyerleri, endotel hücrelerini, pıhtılaşmayı, fibrinolizi ve bağışıklık sistemini etkilediğini düşündürür. Yapılan çalışmalar, COVID-19 sonrasında otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklara yol açabileceğini göstermektedir. Özellikle moleküler benzerlik yoluyla, bulaşıcı hastalıklar uzun zamandır otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıkların tetikleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Otoimmün hastalıkların başlamasında birçok patojenik virüs suçlanmıştır. Bu virüsler, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjogren sendromu, primer biliyer kolanjit, multipl skleroz, üveit, Henoch Schonlein Purpurası, sistemik juvenil idiyopatik artrit, sistemik skleroz, Hashimoto tiroiditi ve otoimmün hepatit gibi kronik inflamatuvar veya otoimmün hastalıkların başlamasında rol oynamıştır.

Bir dizi enfeksiyöz ajan, çoğunlukla 5 yaşından küçük çocuklarda ortaya çıkan, patogenezi tam açıklanamamış akut bir vaskülit olan Kawasaki hastalığının gelişimi için ana tetikleyici olarak dahil edilmiştir. SARS-CoV-2 de bu pandemi ile birlikte listeye eklenmiştir.

Genel olarak, yetişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklar COVID-19'dan daha az etkilenir ve hafif klinik semptomlar görülür. Ancak, 2020 Nisan ayı ile birlikte COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülen inkomplet Kawa-

¹ Uzm. Dr. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, alpertogay@gmail.com

agülopatiye, anti-fosfolipid antikorlarının rol alabileceği endişelerini artırmaktadır. Anti-kardiyolipin, anti- β 2-Glikoprotein ve lupus antikoagülanı gibi bazı otoantikörlerin COVID-19'lu birçok hastada meydana gelen tromboembolik komplikasyonlarla ilişkilendirilebilir. Bu bulgular, enfeksiyonun bazı klinik özelliklerinin sistemik otoimmün hastalıklarda gözlenenleri taklit edebileceğini düşündürmektedir ve araştırmacıları bu hastalardaki serum otoantikörleri ile klinik ilişkilerini araştırmaya yöneltmiştir.

SONUÇ

SARS-CoV-2 ile otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıkların ortaya çıkışı arasında nedensel bir bağlantı henüz kesin olarak kurulmamıştır. Bu hipotezi doğrulamak için, in siliko yaklaşımlar ve deneysel modellerde doğrulama kullanılarak, SARS-CoV-2'nin çeşitli antijenleri ve öz antijenler arasındaki benzerliğin analizi düşünülmelidir. Antifosfolipid antikorlarının akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında tromboembolizme dahil olup olmadığını ve iyileşme sonrasında iyileşme dönemindeki hastalarda devam edip etmediklerini belirlemek için uzun vadeli takip çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca otoimmün hastalık başlangıcı ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu arasındaki olası etkileşimi açıkça tanımlamak için daha fazla klinik araştırma yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. P. Zhou, X.L. Yang, X.G. Wang, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020; 579:270–273.
2. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*, 2020;191:9–14.
3. Cohen A, Shoenfeld Y. The viral autoimmunity relationship. *Viral Immunology*, 1995; 8:1-9.
4. Barzilai O, Ram M, Shoenfeld Y. Viral infection can induce the production of autoantibodies. *Current Opinion in Rheumatol*, 2007; 19:636-643.
5. Watah A, Amital H, Shoenfeld Y. The environment in autoimmune diseases. *Harefuah*, 2015;154:308-311.
6. Pablobic M, Kats A, Carvall M, et al. Clinical and Molecular Evidence for Association of SLE with parvovirus B19. *Lupus*, 2010;19:783-92.
7. Sakkas Li, Bogdanos DP. Infections as a cause of autoimmune rheumatic diseases. *Auto Immun Highlights*, 2016;7:13.
8. Shoenfeld Y, Selmi C, Zimlichman E, et al. The autoimmunologist: geoepidemiology, a new center of gravity, and prime time for autoimmunity. *J Autoimmun*, 2008;31:425-30.
9. Selmi C, Leung PS, Sherr DH et al. Mechanisms of environmental influence on human autoimmunity: a National Institute of Environmental Health Sciences expert panel workshop. *J Autoimmun*, 2012;39:272-84.
10. Floreani A, Leung PSC, Gershwin ME. Environmental basis of autoimmunity. *Cinic Rev Allerg Immunol*, 2016;50:287-300.
11. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, 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;395:1771-1778.

12. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*, 2020;395:1607–1608.
13. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. *medRxiv*; 2020. Doi: 10.1101/2020.05.10.20097394.
14. Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*, 2020;142:429-436.
15. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Health Alert Network. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *CDC* <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> (2020).
16. Galeotti C, Kaveri SV, Cimaz R, et al. Predisposing factors, pathogenesis and therapeutic intervention of Kawasaki disease. *Drug Discov. Today*, 2016; 21:1850–1857.
17. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*; 2020; 102597.
18. Gunther C, Aschoff R, Beissert S. Cutaneous autoimmune diseases during COVID 19 pandemic. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2020;34:e667-e670.
19. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*, 1974;54:271-76.
20. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*, 1996;94:1379–1385.
21. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*, 2009;123:e783–e789.
22. Wang W, Gong F, Zhu W, et al. Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought? *Semin Arthritis Rheum*, 2015;44:405–410.
23. Rowley AH. Is Kawasaki disease an infectious disorder? *Int J Rheum Dis*, 2018;21:20–25.
24. Zulfikar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, et al. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020;382:e43.
25. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.*, 2020;382:2574-2576.
26. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br. J. Haematol.*, 2020. Doi: 10.1111/bjh.16794.
27. Tsao HS, Chason HM, Fearon DM. Immunethrombocytopenia (ITP) in a SARS-CoV-2 positive pediatric patient. *Pediatrics*, 2020;146:e20201419. Doi: 10.1542/peds.2020-1419
28. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, et al. Guillain-Barré Syndrome—a classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination. *Clin Rev Allerg Immunol*, 2012; 42: 121-30.
29. Shoenfeld Y, George J, Peter JB. Guillain-Barreas an autoimmune disease. *Int Arch Allergy&Immunol*, 1996;109:318-326.
30. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *NEJM*, 2020. Doi: 10.1056/NEJMc2009191.
31. Seaghat Z, Karimi N. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neuroscience* 2020. Doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062
32. A. Vojdani, D. Kharratian. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin. Immunol.*, 2020;217:108480.
33. Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci.*, 2020. Doi: 10.1111/cts.12953.
34. Caso F, Costa L, Ruscitti P, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun. Rev.*, 2020;19:102524.
35. Gagiannis D, Steinestel J, Hackenbroch C, et al. COVID-19-induced acute respiratory failure: an exacerbation of organ-specific autoimmunity? *medRxiv*, 2020. Doi: 10.1101/2020.04.27.20077180.

36. Zhou Y, Han T, Chen J, et al. Clinical and autoimmune Characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clinical and translational science*, 2020. Doi: 10.1111/cts.12805. In press.
37. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*, 2020; 396:320-332.
38. Gagiannis D, Steinestel J, Hackenbroch C, et al. COVID-19-induced acute respiratory failure: an exacerbation of organ-specific autoimmunity? *medRxiv*, 2020. Doi: 10.1101/2020.04.27.20077180.
39. Zhou Y, Han T, Chen J, et al. Clinical and autoimmune Characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clinical and translational science*, 2020. Doi: 10.1111/cts.12805. In press.
40. Merrill JT, Erkan D, Winakur J, et al. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2020;16:581-589.
41. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.*, 2020;130:2620-2629.
42. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis.*, 2020;79:1661-1663.
43. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with covid-19, *N. Engl. J. Med.*, 2020;382:e38.