

نقش COVID-19 در تریگرینگ سندروم‌های طوفان سیتوکینی و HLH

اكتسابی چیست؟ و ارتباط آن با میزان مورتالیتی این بیماران چگونه است؟

COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression

www.lancet.com Published online March, 13 2020.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

اكتسابی می‌تواند در جریان عفونت‌های ویروسی و ۳/۷ تا ۴/۳ درصد بیماران با سپسیس مشاهده گردد. علائم اصلی HLH اکتسابی یا ثانویه شامل تب مداوم، سیتوپنی‌ها و هیپرفریتینمی می‌باشد؛ درگیری ریوی شامل ARDS در حدوداً ۵۰ درصد بیماران گزارش شده است. یک افزایش پروفایل سیتوکین‌ها شبیه HLH ثانویه در ارتباط با میزان شدت بیماری COVID-19 وجود دارد که مشخص می‌شود با افزایش اینترلوکین‌های ۲، ۷، GCSF، گاما اینترفرون القا کننده پروتئین ۱۰، TNF-alpha، MIP1-alpha، MCP1. عوامل و پارامترهای پیش بینی کننده مرگ و میر یا مورتالیتی از مجموع یک مطالعه گذشته نگر جدید و بررسی‌های به عمل آمده از ۱۵۰ بیمار تأیید شده COVID-19 در چندین مرکز ووهان چین نتایج زیر را نشان داده‌اند. ۱- فریتین افزایش یافته نشان می‌دهد که درصد مورتالیتی می‌تواند ناشی از وضعیت شدید التهابی [Hyperinflammation] متعاقب عفونت ویروسی باشد (میانگین ۱۲۹۷/۶ نانو گرم بر میلی لیتر در فوت شدگان در مقابل میانگین ۶۱۶ نانو گرم بر میلی لیتر در بهبود یافتگان با $P < 0.001$) ۲- به مانند پاندمی‌های قبلی [SARS و MERS] کورتیکواستروئیدها به طور روتین در این بیماران نیز پیشنهاد نمی‌شوند چون ممکن است آسیب ریوی COVID-19 را تشدید کنند. به طور کلی اما در کیس‌های مبتلا به سندروم‌های "Hyper inflammatory" درمان ایمنوساپرسیو به احتمال زیاد می‌تواند مفید واقع گردد. به طوری که آنالیز

تا ۱۲ مارس ۲۰۲۰ بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ [COVID-2019] در ۱۲۵۰۴۸ نفر سراسر دنیا تأیید شده است. درصد مورتالیتی در این بیماران ۳/۷ درصد گزارش شده که در مقابل مورتالیتی یک درصد آنفلوآنزا قرار دارد. هم اینک جهان با یک وضعیت اورژانس روبرو می‌باشد که شدیداً نیاز به درمان مؤثر دارد. در حال حاضر تمرکز بیشتر بر درمان‌های جدید می‌باشد شامل آنتی ویرال‌ها و واکسن‌ها. شواهد به دست آمده تا کنون مطرح می‌کند که ساب گروپی از بیماران با "severe COVID-19" ممکن است مبتلا به سندروم طوفان سیتوکینی شده باشند. بنابراین ما در این بیماران به تشخیص و درمان فوری اختلال التهاب فوق شدید [Hyperinflammation] با درمان‌های رایج و شناخته شده توصیه می‌کنیم؛ با هدف کاهش سریع درصد مورتالیتی رو به افزایش COVID-19. در حال حاضر درمان COVID-19 یک درمان ساپورتیو بوده و نارسایی تنفسی ناشی از ARDS از علل منتهی به مرگ می‌باشد.

بیماری نادر لنفوهیستئوسایتوز هموفاگوسیتیک

Lymphohistiocytosis=HLH

[Hemophagocytic] یک اختلال فونکسیونل سیستم ایمنی اطفال است که به دو شکل اولیه یا فامیلیال و ثانویه یا اکتسابی تقسیم می‌گردد. اختلال HLH تحت گروه سندروم‌های التهاب فوق شدید است که با یک هیپرسیتوکینمی کشنده و برق آسا [fulminant] همراه با اختلال چند ارگانی [multi-organ failure] ویرال شناخته می‌گردد. در افراد بزرگسال HLH

مجدد اطلاعات از یک فاز سه کارآزمایی کنترل شده راندومیز؛ مهار اینترلوکین یک در سپسیس [anakinra]، درصد بالایی از بهبودی را بدون عوارض جانبی نشان داد. در یک کارآزمایی کنترل شده راندومیز دیگر در چند مرکز کاربرد داروی مهارکننده رسپتور IL-6 [tocilizumab] که برای سندروم‌های آزادکننده سیتوکین‌ها مجوز گرفته است؛ برای تجویز در پنومونی COVID-19 در چین مورد تأیید قرار گرفته است. مهار آنزیم جانوس کیناز [JAK] هم روی فیوژن کرونا ویروس در سلول‌ها و هم بر واکنش‌های التهابی COVID-19 می‌تواند مؤثر و مفید باشد. به طور کلی توصیه می‌شود همه بیماران مبتلا به فرم شدید COVID-19 بهتر است از نظر اختلالات و سندروم‌های “Hyper inflammatory” اسکرین گردند با استفاده از تست‌های آزمایشگاهی (فریتین، کاهش کانت پلاکتی و یا ESR و تعیین امتیاز HScore (جدول پیوست) برای تعیین سواب گروپی از بیماران که ممکن است ایمنوساپرسیون در کاهش مورتالیتی آن‌ها مؤثر باشد. گزینه‌های درمانی کلاً شامل استروئیدتراپی، تجویز IVIG، بلوکه‌کننده‌های سیتوکین‌های انتخابی و مهارکننده‌های آنزیم JAK هستند.

	Number of points
Temperature	
<38.4°C	0
38.4-39.4°C	33
>39.4°C	49
Organomegaly	
None	0
Hepatomegaly or splenomegaly	23
Hepatomegaly and splenomegaly	38
Number of cytopenias*	
One lineage	0
Two lineages	24
Three lineages	34
Triglycerides (mmol/L)	
<1.5 mmol/L	0
1.5-4.0 mmol/L	44
>4.0 mmol/L	64
Fibrinogen (g/L)	
>2.5 g/L	0
≤2.5 g/L	30
Ferritin ng/ml	
<2000 ng/ml	0
2000-6000 ng/ml	35
>6000 ng/ml	50
Serum aspartate aminotransferase	
<30 IU/L	0
≥30 IU/L	19
Haemophagocytosis on bone marrow aspirate	
No	0
Yes	35
Known immunosuppression†	
No	0
Yes	18

The HScore¹¹ generates a probability for the presence of secondary HLH. HScores greater than 169 are 93% sensitive and 86% specific for HLH. Note that bone marrow haemophagocytosis is not mandatory for a diagnosis of HLH. HScores can be calculated using an online HScore calculator.¹¹ HLH-haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Defined as either haemoglobin concentration of 9.2 g/dL or less (≤5.71 mmol/L), a white blood cell count of 5000 white blood cells per mm³ or less, or platelet count of 110 000 platelets per mm³ or less, or all of these criteria combined. †IIV positive or receiving long-term immunosuppressive therapy (ie, glucocorticoids, cyclosporine, azathioprine).

Table: HScore for secondary HLH, by clinical parameter