Özgün Araştırma / *Original Investigation*

DOI: 10.5578/ced.20229623 • *J Pediatr Inf 2022;16(4):262-267*

Çocuklarda COVID-19 ile İlişkili Multisistem Enflamatuvar Sendromunda Tanı Esnasında ve Tedavi Sonrasında Lenfosit Alt Gruplarının Değerlendirildiği Vaka Serisi

Case Series Evaluating Lymphocyte Subgroups at Diagnosis and After Treatment in Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 in Children

Şefika İlknur Kökçü Karadağ[1] (İD), Emine Hafize Erdeniz[2] (İD), Esra Özkan[3] (İD), Alişan Yıldıran[1] (İD)

[1] *Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye*
[2] *Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Samsun, Türkiye*
[3] *Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Çocuk Acil Tıp Bilim Dalı, Samsun, Türkiye*

Makale atıfı: Kökçü Karadağ Şİ, Erdeniz EH, Özkan E, Yıldıran A. Çocuklarda COVID-19 ile ilişkili multisistem enflamatuvar sendromunda tanı esnasında ve tedavi sonrasında lenfosit alt gruplarının değerlendirildiği vaka serisi. J Pediatr Inf 2022;16(4):262-267.

Öz

Giriş: Bu vaka serisinde, multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C) tanısı alan çocukların akut fazı sırasında ve tedaviden sonraki birinci ayda lenfosit alt gruplarındaki değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma için etik kurul onayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır. Hasta verileri elektronik bir veri tabanındaki tıbbi kayıtlardan analiz edilmiştir. MIS-C tanılı ilk beş hastamızın ilk immünolojik değerlendirmeleri yapıldı, hastalara steroid ve IVIG tedavileri verildi ve kontrol amaçlı olarak birinci ayda ikinci kez lenfosit alt grupları değerlendirildi.

Bulgular: MIS-C vakalarında akut dönemde lenfopeninin ağır olduğu, CD3 T hücrelerinin azaldığı, sitotoksik T hücre ve yardımcı T hücre arasındaki 2:1 oranın bozulduğu, B hücrelerinin oransal olarak arttığı, NK hücrelerinin normal ya da azaldığı görülmüştür. MIS-C vakalarını birinci ayda kontrol lenfosit alt grup ile değerlendirdiğimizde ise lenfopeninin düzeldiği, oransal olarak CD3 T hücreleri arttığı aktif T hücrelerinin tedavi sonrasında birinci ayda normal değerlere düştüğü görülmüştür. Diğer taraftan naif B hücreleri azalırken *non-switch* ve *switch* yapan B hücrelerinin arttığı, NK hücrelerinin düştüğü görülmüştür.

Sonuç: COVID-19 akut bir enfeksiyon iken MIS-C akut enfeksiyonun tetiklediği sitokin fırtınasıyla ilişkilidir. Konak immün sisteminde immün disregülasyona sebep olması nedeniyle MIS-C vakalarının immünolojik açıdan değerlendirmeye alınmasını önemli olduğu düşünülmektedir. MIS-C'nin erken teşhisinde lenfopeni, B hücre artışı, CD4/CD8 oranı-

Abstract

Objective: In this case series, we aimed to examine the changes in lymphocyte subgroups in children diagnosed with the multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) during the acute phase and in the first month after treatment.

Material and Methods: Ethics committee approval was received for the study from the Ethics Committee of Ondokuz Mayıs University patient data were analyzed from medical records in an electronic database. Initial immunological evaluations of our first five patients diagnosed with MIS-C were made, steroid and IVIG treatments were given to the patients, and lymphocyte subgroups were evaluated for the second time in the first month for control purposes.

Results: In MIS-C cases, it was observed that lymphopenia was severe in the acute period, CD3 T cells decreased, the ratio of 2:1 between cytotoxic T cells and helper T cells was impaired, B cells increased proportionally, and NK cells were normal or decreased. When we evaluated MIS-C cases with the control lymphocyte subgroup in the first month, it was observed that lymphopenia improved and CD3 T cells increased proportionally, and active T cells decreased to normal values in the first month after treatment. On the other hand, while naive B cells decreased, non-switching and switching B cells increased and NK cells decreased.

Conclusion: While COVID-19 is an acute infection, MIS-C is associated with cytokine storm induced by the acute infection. Immunologic assessment of MIS-C cases is considered important since the condition causes

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Şefika İlknur Kökçü Karadağ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı,
Samsun-Türkiye

E-mail: sefika.karadag@istanbul.edu.tr

Geliş Tarihi: 12.10.2021 **Kabul Tarihi:** 04.04.2022 **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 14.12.2022

©Telif Hakkı 2022 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

nın ters dönmesi ve aktif T hücrelerinin artması yararlı olabilir. MIS-C'de komplikasyonlara sitokin fırtınasının sebep olduğu düşünüldüğü için IVIG tedavisinin hemen uygulanmasının önemli olduğu düşünülmektedir. Hastalığın seyrinde hücresel olarak belirgin değişikliklerin olduğu gösterilse de konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Multisistem enflamatuvar sendrom, intravenöz immünglobulin, lenfosit alt grubu

immune dysregulation in the host immune system. Lymphopenia, increased B cell count, reversal of the CD4/CD8 ratio, and increased active T cell count may be beneficial in the early diagnosis of MIS-C. Since it is thought that the cytokine storm causes complications in MIS-C, immediate administration of IVIG treatment is considered essential. Although it was demonstrated that the disease manifests with marked cellular changes, there is still a need for further studies.

Keywords: Multisystem inflammatory syndrome, intravenous immunoglobulin, lymphocyte subgroup

Giriş

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu çocuklarda genellikle hafif şiddettedir ve sıklıkla asemptomatik seyreder. Nisan 2019'da, yani COVID-19 pandemisinin ilk kez pik yaptığı dönemde, Avrupa'da bir grup çocuk hastada, Kawasaki hastalığına ve toksik şok semptomlarına benzer COVID-19 ilişkili semptomlar görülmüştür (1). Belirti ve bulguların COVID-19 ile ilişkili olduğu ancak hastalığın akut fazından 2-4 hafta sonra geliştiği, antikor veya seroloji testlerinin COVID-19 pozitifliği gösterdiği gözlemlenmiştir (1). Yeni tanımlanan bu hastalığın patogenezi belirsizdi, ancak hastalık Kawasaki hastalığı ile benzer özelliklere sahipti. Hastalık vasküliti düşündürmüş ve otoimmün etiyoloji ile ilişkili olması olası görülmüştür. Klinik belirti ve bulgular arasında ateş, döküntü, konjonktivit, periferik ödem, gastrointestinal semptomlar, şok ve akut faz reaktanlarında ve kardiyak belirteçlerde artış vardır. Hastalık yeni bir multisistem enflamatuvar sendrom olarak kabul edilmiş ve farkındalığın artmasıyla Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuklarda (MIS-C) daha sık bildirilmiştir (2-3). Hastalığın sitokin fırtınasına yol açarak komplikasyonlara neden olduğu düşünüldüğünden, intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisinin hemen uygulanması önemlidir ve IVIG tedavisinin belirgin hücresel değişikliklere yol açtığının da vurgulanması gerekmektedir. Bu vaka serisinde akut dönem ile hastalığın ilk ayı arasındaki immünolojik farklılıklar ve IVIG tedavisinin önemi vurgulanmaktadır.

Vaka 1

On beş yaşında erkek hasta, iki gündür devam eden karın ağrısı, kabızlık, ateş ve öksürük şikayetleri ile başvurdu. Ablasına 1.5 ay önce polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ile COVID-19 tanısı konmuş ve evde tedavi görmüştü. O sırada hastanın COVID-19'u düşündüren hiçbir semptomu yoktu. Karın ağrısı olan hastaya batın bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Hastada pankreatit olduğu düşünüldü. Fizik muayenede boyun sertliği, karında hassasiyet, çilek dil ve dudaklarda çatlama tespit edildi. PCR testi COVID-19 için negatif sonuç verdi, ancak antikor testi pozitif çıktı ve göğüs BT'si COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bulundu. Ekokardiyografide sol ventrikül hareketinde azalma, %42 EF ve 3.2 mm sol, 3.3 mm sağ koroner arter çapı görüldü.

Vaka 2

Dokuz yaşında erkek hasta, beş gündür devam eden ateş, karın ağrısı, baş ağrısı ve diyarenin ardından döküntü, konjonktivit ve servikal lenfadenopati şikayetleri ile başvurdu. Bu nedenle hastanın atipik Kawasaki hastalığı olduğu düşünüldü. Ailede bilinen COVID-19 öyküsü veya pozitif bir hastayla yakın temas yoktu. Ancak hastanın komşularından birinin altı hafta önce COVID-19 tedavisi gördüğü anlaşıldı. Hastanın PCR testi iki kez COVID-19 negatif sonuç verdi ancak antikor testi pozitif sonuç verdi. Göğüs BT'sinde her iki akciğerde yaygın atelektazi saptandı. Fizik muayenesinde karında hassasiyet tespit edilen hastanın ultrason muayenesinde jejunal ans duvarında belirgin ödem, peristaltizm artışı ve pelvisin en derin kısmında 1.5 cm sıvı saptandı. Kan basıncının alt sınırlara yakın olması nedeniyle hasta yoğun bakımda takibe alındı. Ekokardiyografide sol koroner arterde 19 mm'lik tübüler anevrizma görüldü.

Vaka 3

Ateş, karın ağrısı, göz kızarıklığı ve dudaklarda çatlama şikayetleri bulunan yedi yaşındaki kız çocuk hasta, Kawasaki hastalığı ön tanısı ile tarafımıza sevk edildi. Yirmi gün önce yapılan bir PCR testinde hastanın ablasında COVID-19 pozitifliği saptanmıştı. Hastanın COVID-19 PCR testi negatifti ancak antikor testi pozitif çıktı. Fizik muayenede karında hassasiyet, konjonktival hiperemi ve çilek dil saptandı. Hastanın ayrıca diyaresi ve karın ağrısı da vardı. Başka bir merkezde yapılan ekokardiyografide koroner arter tutulumu ve EF'nin %54 olduğu bulundu.

Vaka 4

Beş yaşında kız çocuk hasta ateş, bulantı ve iştahsızlık şikayetleri ile başka bir merkeze başvurdu. Annesinde COVID-19 testi pozitif bulunduktan sonra hastaya PCR testi uygulandı. Hasta daha sonra persistan ateş ve kızarıklık şikayeti ile tarafımıza sevk edildi. Hastada COVID-19 PCR testi iki kez negatif sonuç verdi ancak COVID-19 antikor testi pozitifti. Sol koroner arter çapı 3 mm olan ve sık kusma şikayeti bulunan hastanın takibinde çilek dil ve konjonktivit gelişti. Daha sonra trombositopenisi kötüleşti. Hasta makrofaj aktivasyon sendromu ile takibe alındı.

Tablo 1. MIS-C vakalarının demografik özellikleri

	Vaka 1	**Vaka 2**	**Vaka 3**	**Vaka 4**	**Vaka 5**
Hastanın yaşı	15 yaş	9 yaş	7 yaş	5 yaş	9 yaş
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kız	Kız	Kız
Boy	50-75 p	<3 p	50-75 p	50 p	50 p
Kilo	97 p	10-25 p	>97 p	97 p	75-90 p
Komorbidite	Obezite	-	Obezite	-	-
COVID	+	-	+	-	-
Hastanede yatış	11 gün	12 gün	9 gün	10 gün	4 gün
Yoğun bakımda yatış	-	3 gün	-	-	-
Ailede COVID hastalığı	+	+	+	+	+
1.PCR	-	-	-	-	-
2.PCR	-	-	-	-	-
Antikor IgG, IgM	+	+	+	+	+
Solunum yolu viral paneli	-	-	-	-	-
PA AC grafisi	Bilateral infiltrasyon	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Nonspesifik opasite
Toraks bilgisayarlı tomografi	Periferik buzlu cam dansitesi, fibrotik değişiklikler	Her iki akciğerde hafif buzlu cam görünümü, sağ akciğerde parankim kalınlaşması ve atelektazi			

Tablo 2. Hastaların laboratuvar bulguları

	Hasta 1	**Hasta 2**	**Hasta 3**	**Hasta 4**	**Hasta 5**
Hb (g/dL)	12.1	10.5	11.4	12.2	12.4
WBC (mm^3)	12030	10950	12190	5440	6620
Lenfosit (mm^3)	1090	710	1080	730	1070
Nötrofil (mm^3)	10330	9740	10270	4390	5390
Monosit (mm^3)	540	260	730	270	150
Bazofil (mm^3)	30	20	40	10	10
Eozinofil (mm^3)	40	220	70	40	0
PLT (mm^3)	96000	171000	177000	148000	172000
CRP(mg/dL)	440	208	111	133	116
Sedimantasyon (mm/sa)	100	10	80	42	140
D dimer (ng/mL)	6991	7191	6679	5860	4850
CPK (U/L)	61	43		554	
CK-MB (U/L)		1.48	0.89	2.07	1.24
Troponin I (ng/mL)	0.6	0.13	0.19	0.1	0.1
LDH (U/L)	268	310	311	472	250
Prokalsitonin (ng/mL)	5.2	42	0.2	5.6	3.48
Ferritin (ng/mL)	688	398	1165	555	695
AST(U/L)	35	25	37	102	29
ALT (U/L)	32	21	18	80	30
Kreatinin (mg/dL)	1.01	0.67	0.56	0.47	0.43
Na (mEq/L)	132	124	131	137	134
Albümin (gr/dL)	3	2.8	3.2	2.2	3.2

Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, WBC: Beyaz kan hücresi, PLT: Trombosit, CRP: C reaktif protein, CPK: Kreatin kinaz, LDH: Laktat dehidrojenaz, AST: Aminotransferaz testi, ALT: Alanin aminotransferaz.

Tablo 3. MIS-C vakalarının tedavileri

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5
Metilprednizolon	+	+	+	+	+
IVIG	2 gr/kg	2 gr/kg	2 gr/kg	2 gr/kg	2 gr/kg
Antiviral	-	+	-	+	-
Antikoagülan	+	+	+	+	-
Aspirin	-	+	+	+	-
Anakinra	-	-	-	-	-
Antibiyotik	+	+	+	+	+
İnotropik ajan	+	-	-	-	-
Ekokardiyografi	Miyokardit	Sol koroner dilatasyon	Miyokardit	-	-
Batın USG	Pankreatit	Sıvı, ödem, hepatomegali	Sıvı	Normal	Normal

IVIG: İntravenöz immünoglobulin, USG: Ultrasonografi.

Tablo 4. LMIS-C tanısı konan hastaların başlangıçtaki ve birinci aydaki lenfosit alt grupları

	P1b	P1a	P2b	P2a	P3b	P3a	P4b	P4a	P5b	P5a
Lenfosit %	%19↓ (21-43)	%26	%15↓ (29-47)	%23↓	%17↓ (21-51)	%32	%14↓ (32-59)	%50	%24↓ (29-47)	%38
CD3 T	%21↓↓ (62-81)	%65	%43↓ (60-79)	%56↓	%29↓↓ (61-84)	%41	%48↓ (57-77)	%65	%51↓ (60-79)	%62
CD3CD4 T	%13↓ (31-53)	%35	%28↓ (29-48)	%34	%18↓ (26-53)	%30	%30 (26-46)	%33	%30 (29-48)	%32
CD3CD8 T	%8↓ (19-30)	%31	%15↓ (18-33)	%22	%10↓ (19-35)	%27	%18 (16-33)	%32	%20 (18-33)	%28
CD19 B	%32↑ (6-21)	%30↑	%23↑ (8-21)	%19	%33 (8-23)	%13	%38↑↑ (12-25)	%13	%37↑↑ (8-21)	%6↓
CD3-CD56 NK	%6 (6-23)	%0↓↓	%11 (8-22)	%9	%1↓↓ (6-21)	%5	%8 (6-21)	%15	%3↓↓ (8-22)	%4↓↓
Naif yardımcı T	%34 (31-57)	%31	%53 (25-63)	%44	%73 (32-68)	%54	%57 (35-69)	%72↑	%67↑ (25-63)	%72↑
Naif sitotoksik T	%95↑↑ (18-61)	%54	%57 (22-58)	%51	%64↑↑ (7-26)	%41	%65 (23-68)	%50	%80↑↑ (18-61)	%60
CD19+CD27-IgD+ Naif	%90↑ (65-88)	%71	%53↑ (64-84)	%29↓	%77 (51-85)	%39	%75 (65-86)	%62↓	%87 (65-88)	%67
Non-switched B hücresi	%1↓↓ (4-12)	%13↑	%25↑ (4-14)	%34↑	%7 (5-17)	%15	%12 (5-16)	%9	%5 (4-14)	%10
Switched B hücresi	%4 (4-16)	%12	%14 (6-16)	%23↑	%6 (5-22)	%13	%3↓ (4-16)	%8	%4↓ (6-16)	%13
CD19 + CD38 + CD21 düşük	%0↓ (2-6)	%2	%1↓ (2-7)	%0↓	%5 (2-10)	%3	%6↓ (3-10)	%10	%0↓ (2-7)	%3

B: IVIG'den önce, A: IVIG'den sonra.

Vaka 5

Dokuz yaşında kız çocuk hasta ateş, diyare ve basmakla solan döküntü şikayetleri ile başvurdu. Başka bir merkezde yapılan idrar tahlilinde idrar kokusu ve lökosit esteraz pozitifliği saptanması nedeniyle idrar yolu enfeksiyonu tedavisi uygulandı. Ancak hastanın ateşinin düşmemesi ve bir ay öncesinde annesinin COVID-19 pozitif olması nedeniyle, hastaya PCR testi uygulandı. Hastanın fizik muayenesinde konjonktivit, çilek dil ve yaygın maküler döküntü saptandı. Antikor testi pozitif sonuç verdi.

Tartışma

COVID-19'un klinik seyrinin, yetişkinlerin aksine çoğu çocukta daha hafif olduğu bilinmektedir. Multisistem enflamatuvar sendrom ilk olarak Londra'da ateş, döküntü, konjonktivit,

periferik ödem ve gastrointestinal semptomlarla başvuran sekiz çocukta tanımlanmıştır. Sonrasında farkındalığın artması ve COVID-19 insidansının yükselmesi sonucu bildirilen MIS-C vaka sayılarında da artış görülmüştür. Çoğu çocuk hızlı tanı ve müdahale ile hayatta kalabilirken, MIS-C'nin uzun dönem sonuçları hala belirsizdir. Bir derlemeye göre, MIS-C vakalarında bildirilen en yaygın belirti ve bulgular karın ağrısı (%61.9), kusma (%61.8), deri döküntüsü (%55.3), diyare (%53.2), hipotansiyon (%49.5), ve konjonktivit (%48.4) ve özellikle gastrointestinal (%90.9), kardiyovasküler (%86.5) veya dermatolojik veya mukokutanöz (%70.9) tutulumdur (2). Ayrıca kardiyak disfonksiyon (%40.6), şok (%35.4), miyokardit (%22.8), koroner arter dilatasyonu, anevrizma (%18.6) ve akut böbrek hasarı (%18.4) da gözlemlenmiştir. Hastaların çoğu (%63.9) yoğun bakıma yatırılmıştır ve yoğun bakımda medyan kalış süresi beş (3-7) gün olmuştur (2). SARS-CoV-2 şüphesiyle 565 hastada (%99.1) yapılan testlerin tümünde RT-PCR veya seroloji-pozitif sonuçlar elde edilmiştir; hastaların %46.1'inde yalnızca enfeksiyonun serolojik kanıtı, %25.8'inde ise yalnızca pozitif RT-PCR sonucu bulunmuştur. Çoğu hastada ilk ekokardiyografi normalken, birkaç gün sonra ejeksiyon fraksiyonunda baskılanma veya koroner arterlerin genişlemesi ya da anevrizma gelişimi görülmüştür (2). Devam eden çalışmamızda gastrointestinal semptomlar, ateş ve döküntü tüm hastalarda sık görülen semptomlardı. Bu vaka serisinde üç hastada kardiyak tutulum vardı, bu hastaların birinde yoğun bakım ünitesine yatış ve inotrop desteği gerekti. Tüm hastaların COVID-19 pozitif kişilerle temas öyküsü vardı ve şikayetleri 4-6 hafta sonrasında gelişmişti. Lenfopeni uyarı işaretlerinden biriydi; kan biyokimyasında CRP, sedimantasyon, D-dimer ve ferritin düzeylerinde artış vardı.

Hastaların gastrointestinal bulguları belirgindi. Bir hastada batın ultrasonografisinde pankreatit, diğer iki hastada belirgin intraabdominal sıvı birikimi vardı. Literatürde akut apandisit, akut karın ve daha sonra MIS-C tanısı konan olgular bulunmaktadır. İki hastada miyokardit ve bir hastada koroner anevrizma vardı. MIS-C'nin en önemli komplikasyonları kardiyak komplikasyonlardır ve bunlar hastaların mortalitesinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Hastalara tanı konur konmaz metilprednizolon ve IVIG tedavileri uygulandı. Hastaların klinik tablosu ağır olmasına rağmen, tedaviye hızla yanıt verdiler. IVIG tedavisinin erken uygulanmasının multisistemik enflamatuar sendromda tedavi yanıtını etkilediği düşünülmektedir (4).

Yetişkin COVID-19 hastalarında lenfopeni yaygın görülse de lenfopeninin derecesi hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmalarda lenfosit alt gruplarının değerlendirilmesi ile, CD4 T hücresi, CD8 T hücresi, B hücresi, NK hücresi ve toplam lenfosit sayılarının hepsinin, hastalık seyri hafif/orta şiddetli olanlara kıyasla ağır/kritik durumdaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdiği bildirilmiştir. Bunun hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Bununla birlikte, mevcut çalışmamızda ve önceki çalışmalarda gösterildiği üzere, çocuk hastalarda lenfopeni daha hafif seyretmiştir. Öte yandan multisistemik enflamatuvar hastalık gelişen çocuk hastalarda belirgin lenfopeni gözlenmiştir. Bu nedenle mevcut çalışmamızda bu hastaların lenfosit alt grupları da değerlendirilmiştir. Ayrıca bu vaka serisinde, lenfosit alt grupları tanı anında ve IVIG tedavisinin uygulanmasından sonraki birinci ayda değerlendirilerek bu değerlendirmeler arasındaki farklılıkların öne çıkarılması amaçlanmıştır.

Akut dönemde ağır lenfopeni, CD3 T hücrelerinde azalma, sitotoksik T hücreleri ile yardımcı T hücreleri arasında 2:1 oranında bozulma, B hücrelerinin orantılı olarak arttığı ve NK hücrelerinin normal veya azalmış olduğu gözlenmiştir. İlk ayda lenfopeni düzelmiş, CD3 T hücreleri orantılı olarak artmış, naif B hücrelerinin sayısı azalmış, non-switch ve switch yapan B hücrelerinin sayısı artmış, NK hücrelerinin sayısı azalmış ve aşırı aktif T hücreleri normale dönmüştür.

Literatürde MIS-C, pediyatrik COVID-19 ile karşılaştırıldığında, MIS-C hastalarında HLA-DR + CD38+ CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin oranları daha yüksek bulunmuştur (6). Bu vaka serisinde MIS-C'de yardımcı T hücrelerinin azaldığı, sitotoksik T hücrelerinin arttığı ve aralarındaki 2:1 oranının bozulduğu, NK ve NKT hücrelerinin azaldığı ve aktif T hücrelerinin (CD3+ CD38+ HLA DR) arttığı gözlemlenmiştir. Lenfopeni mevcut olmakla birlikte esas olarak T hücrelerinin etkilendiği görülmektedir. Ayrıca akut dönemde naif B hücrelerinin artmasına rağmen, switch ve non-switch yapan B hücreleri nadirdir. MIS-C olgularında ise NK ve NKT hücreleri azalmıştır. Bu veriler, MIS-C'nin hem doğal hem de edinilmiş lenfositlerin aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

IVIG, poliklonal IgG içeren bir kan ürünüdür. IVIG tedavisi, immünregülatör ve antikor bağlayıcı etkileri nedeniyle Kawasaki hastalığında ve özellikle otoimmüniteyi içeren çeşitli hastalıklarda kullanılmaktadır. MIS-C olduğu düşünülen hastalarda IVIG tedavisinin, tedavi protokollerine dahil edildiğinde sitokin fırtınalarını önlediği bilinmektedir. Bu nedenle tanı anında ve birinci ayda yapılan değerlendirmelerde hastalığa bağlı olarak aşırı aktifleşen T hücrelerinin IVIG tedavisi ile tedavi süresince normal değerlere döndüğü gözlemlenmiştir (7).

Antijen sunumu, proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu, apoptoz, immün hücrelerin farklılaşması ve olgunlaşması, antikora bağımlı hücresel sitotoksisite, fagositoz ve T hücre popülasyonunun regülasyonu, neredeyse tüm bağışıklık hücrelerinde bulunan Fc gama reseptörleri ve IgG-Fc'nin etkileşimi sonucunda elde edilebilir. Ağır hastalık kriterlerini taşıyan COVID-19 hastalarında yüksek dozlarda immünomodülatör etkiye sahip olduğu bilinen IVIG tedavisinin, kompleman klirensi, doğal immün hücrelerinin inhibisyonu, efektör T hücre-

lerin aktivasyonu ve düzenleyici T hücrelerin proliferasyonu yoluyla sitokin fırtınasını azalttığı öne sürülmüştür (8).

Ağır COVID-19 ve MIS-C semptomları ile başvuran çocuk hastalarda IVIG ve/veya steroid tedavisi uygulanmadan önce lenfosit alt grupları ve immünoglobulin değerlerini içeren immünolojik değerlendirmenin yapılmasının önemli olduğu kanaatindeyiz. Bu konu ile ilgili çalışmalar Türkiye'de ve merkezimizde halihazırda devam etmekte olup, ilerleyen zamanlarda daha detaylı bilgi paylaşılacaktır.

Sonuçlarımızın MIS-C hastalarının tanı, tedavi ve takip süreçlerine rehberlik etmesi açısından faydalı olacağına inanıyoruz. Daha büyük grupları içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Etik Komite Onayı: Çalışma için, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: B.30.2.ODM.0.20.08/602-728, Tarih: 19.11.2020).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- ŞİKK, AY; Tasarım- ŞİKK; Denetleme- AY, EÖ, EHE; Kaynaklar- ŞİKK, EÖ, EHE; Veri toplanması ve/veya işlemesi- ŞİKK, AY; Analiz ve/veya yorum- ŞİKK, EÖ, EHE; Literatur taraması - ŞİKK, EÖ; Yazıyı yazan- ŞİKK; Eleştirel inceleme- EÖ, AY.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. *Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet 2020;395(10237):1607-8. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1*
2. *Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children - United States, March-July 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69(32):1074-80. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2*
3. *Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al; Overcoming COVID-19 investigators; CDC COVID-19 response team. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. Children and adolescents. N Engl J Med 2020;383(4):334-346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.*
4. *Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, Gupta A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. Paediatr Respir Rev 2021;38:51-7. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001*
5. *Huang W, Berube J, McNamara M, Saksena S, Hartman M, Arshad T, et al. Lymphocyte subset counts in COVID-19 patients: A meta-analysis. Cytometry A 2020; 97(8):772-6. https://doi.org/10.1002/cyto.a.24172*
6. *Du J, Wei L, Li G, Hua M, Sun Y, Wang D, et al. Persistent high percentage of HLA-DR+CD38high CD8+ T cells associated with immune disorder and disease severity of COVID-19. Front Immunol 2021;12:735125. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.735125*
7. *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. https://doi.org/10.3390/children7070069*
8. *Arumugham VB, Rayi A. Intravenous Immunoglobulin (IVIG). Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing LLC, 2020.*