



Citokinvihar COVID-19-fertőzésben

Szekanecz Zoltán dr.¹, Constantin Tamás dr.²

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

²Semmelweis Egyetem ÁOK II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Kínában 2019 decemberében egy új típusú koronavírus, a SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) ütötte fel a fejét a COVID-19-nek nevezett betegséget (Coronavirus Disease 2019) okozva. A SARS-CoV-2 nagyon hasonló azon egyláncú RNS-t tartalmazó vírusokhoz (SARS-CoV és MERS-CoV), amelyek korábban a SARS-, illetve a közel-keleti vírusfertőzést (MERS) okozták. A vírus a megfertőzendő sejtek, elsősorban a tüdő léghólyagocskáit borító, II. típusú hámsejteken kifejeződő angiotenzin-konvertáz enzim 2 (ACE2) receptorhoz kötődve jut a sejtbe. Az ACE2 nemcsak e sejteken, hanem a szívizom, vese, nyelőcső, gyomor, bél hámsejtjei, az ereket bélelő sejt, valamint bizonyos fehérvérsejtek felszínén is megjelenik. A fertőzést követően a legtöbb beteg tünetmentes marad, vagy enyhe tünetek lépnek fel nála. A fertőzöttek 10-20%-ánál azonban, döntően időseknél és társbetegségekben is szenvedőknél súlyos állapot, gyorsan kifejlődő légzési elégtelenség vagy bakteriális felülfertőződés következtében septicus sokk alakul ki, amely magas halálozással jár.

Mindez általános gyulladással jár együtt, amit a gyulladással járó fehérvérsejt fokozott termelése, az ún. citokinvihar kísér.

Újabban az antivirális, antibiotikus és tüneti kezelés mellett egyre inkább elfogadott, hogy a gyulladás kóroki szerepe miatt a reumatológiában is használatos egyes immunmoduláló és immungátló gyógyszerek előnyösek lehetnek a COVID-19 kimenetelére szempontjából.

Ami a vírusfertőzést követő immunológiai folyamatokat illeti, a SARS-CoV-2 által fertőzött sejt citoplazmájában kiszabadul a vírusból az RNS-genom, ami teret enged a vírus replikációjának. A sejtből aktív transzport révén kikerülő virális antigénpeptideket antigén-prezentáló sejtek (APC) prezentálják a T-limfocitáknak. Mindez aktiválja a sejt

és humorális immunválaszokat is. E folyamatok során a citotoxikus T-sejtek (TC) nagy mennyiségű citokint termelnek. A segítő (helper) T-sejtek (TH) aktiválják a B-sejteket és a humorális immunitást, az antitestek termelődését. (A vírusellenes antitesteknek a szerológiai diagnosztikában van szerepük, de erről itt bővebben nem szólnunk.) Ami a sejt eltéréseket illeti, a vírus az említett szervek mellett az immunsejteket is megfertőzheti, aminek a klinikai jelentőséggel bíró alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia, limfopénia) a következménye.

A citokinhálózat zavara alapvető szerepet játszik a klinikai tünetek kialakulásában és a súlyos kimenetelben.

Elsődleges az antivirális hatású I. típusú interferonok (IFN- α/β) jelentősen csökkent termelése, amely a vírus elleni védekezés defektusához vezet. Emellett a COVID-19-ben nagy mennyiségben termelődnek gyulladáshoz vezető citokinek, elsősorban tumornekrózis-faktor- α (TNF- α), interleukinek (pl. IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33), valamint kemokinek. A kemokinek a T-sejteket a vérből a gyulladáshoz vezető szövet felé vonzzák, aminek következtében a vérben T-sejt-hiány, a szövetekben pedig, főleg a tüdőben, gyulladás alakul ki. A citokinek közül a kiemelkedő szerepet játszó IL-6 példáját bemutathatva, a vér IL-6-szintje arányos a fertőzés súlyosságával és a limfopéniával. A súlyos COVID-19-betegek háromnegyedében, az enyhe esetek mindössze egyharmadában észleltek emelkedett IL-6-plazmaszintet. Az IL-6 mellett az IL-1 és TNF- α vérszintje is emelkedett. A gyógyulási fázisban a betegek IL-6- és TNF- α -vérszintje csökkent, és ez együtt járt a T-sejtek számának normalizálódásával. Ennek a három citokinnek a később tárgyalandó terápia szempontjából van jelentősége.

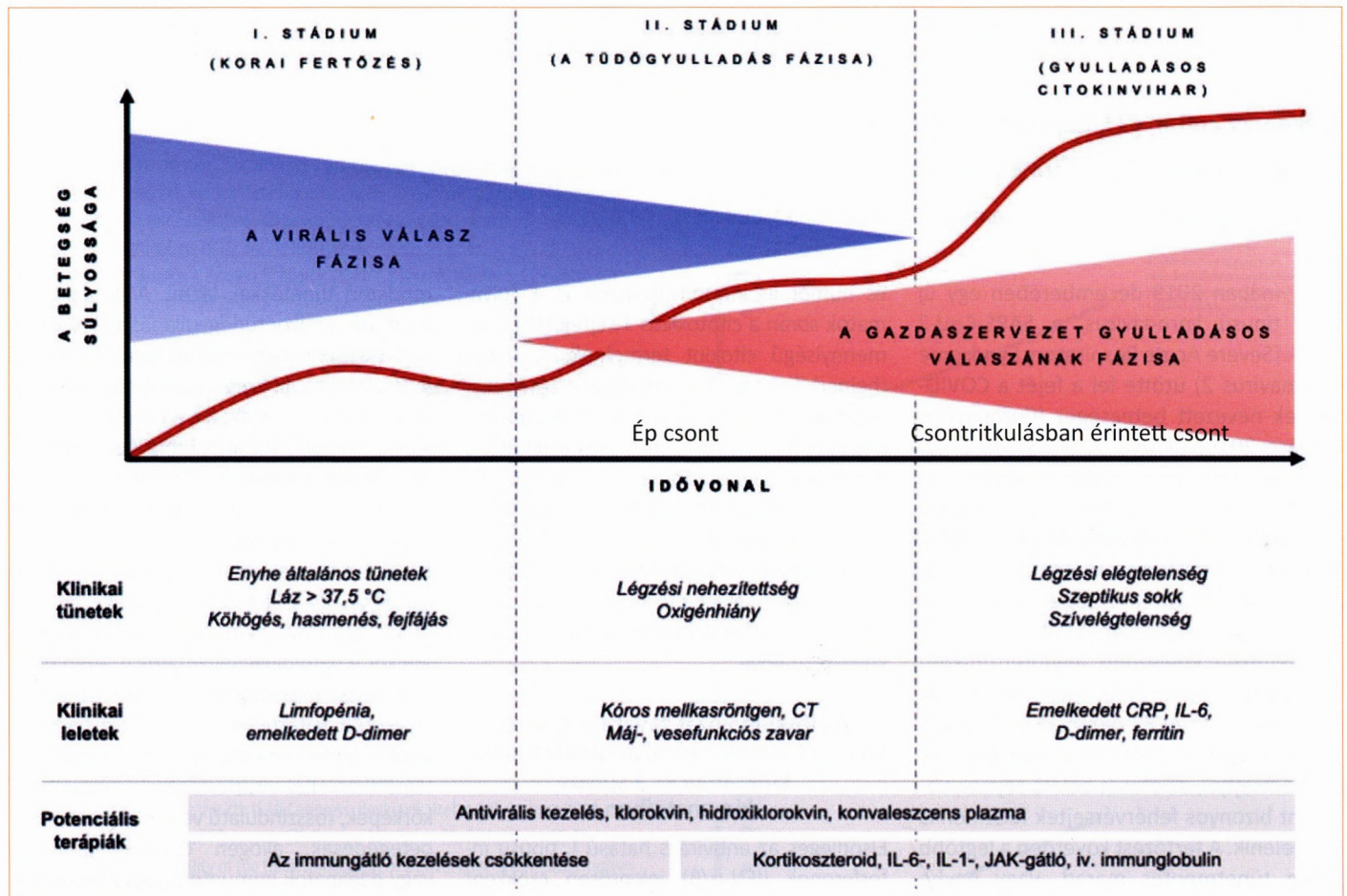
Ami a citokinvihar klinikai jelentőségét illeti, a COVID-19 időbeli lefolyását három stádiumra osztják. Az I. szakasz a fertőzés korai időszaka változó légúti vagy gyomor-bél

rendszeri tünetekkel, lázzal. A II. szakasz a tüdőfázis, amikor tüdőgyulladás alakul ki. Ebben a fázisban a vírusellenes kezelés az elsődleges. Végül a III. fázis a szisztémás gyulladás és a citokinvihar szakasza a következményes klinikai képpel. Többféle elnevezéssel illetik az ilyenkor jelentkező klinikai szindrómát. A COVID-19 III. szakaszát kísérő gyulladáshoz hasonló folyamatok hátterében a legtöbb említett citokint is termelő makrofágok aktiválódását igazolták, így született a makrofágaktivációs szindróma (MAS) elnevezés. Ismét később, amikor a patológiai folyamatokat, ezen belül a vérésejtek makrofágok általi bekebelezését is sikerült feltárni, megszületett a hemofagocitózis limfocitocitózis (HLH) terminus. A felnőttkori HLH vírusfertőzések, autoimmun kórképek, rosszindulatú vérképzőszervi megbetegedések, allogén csontvelő-átültetés vagy daganatok immunterápiája következtében is kialakulhat.

Az utóbbi típusú kezelés során jelentkező, az IL-6 központi szerepével járó, igen hasonló tünetegyüttest citokin-felszabadulási szindrómának (CRS) nevezik.

A citokinvihar következtében kialakuló HLH/MAS/CRS tehát valószínűleg nagyon hasonló klinikai jelenség.

A citokinvihar következtében kialakuló klinikai szindrómára láz, alacsony vérszámok, máj- és lépmegegyesültség, magas ferritin, C-reaktív fehérje (CRP), D-dimer és több citokin (TNF- α , IL-2, IL-6, IL-7, G-CSF, kemokinek) magas plazmaszintje a jellemző. Ezek közül a súlyos kimenetel, az intenzív osztályos ellátás szükségessége szempontjából az együttesen emelkedett IL-6- és D-dimer-szintnek van a legmagasabb prediktív értéke. Ugyancsak e paraméterek segítenek annak megítélésében, hogy indokolt-e a citokingátló terápia. Megfelelő és időben elkezdett terápia hiányában ugyanis több szervet (tüdő, szív, máj, vese, idegrendszer, csontvelő) érintő, gyakran halálos sokszervi elégtelenség alakulhat ki.



1. ábra: A COVID-19 időbeli szakaszai. A lefolyás első felében a virális szakasz, a második felében a gazdaszervezet gyulladásos válasza dominál. Az ábra alján olvashatók a klinikai és leleteltérések, valamint a javasolt terápiák.

A COVID-19 lefolyását és az egyes gyógyszerek alkalmazhatóságát az 1. ábra szemlélteti.

A kortikoszteroid-kezelés önmagában a vírusterhelés miatt nem ajánlott, irodalmi adatok szerint ronthatja a túlélést. Az autoimmun reumatológiai betegségek kezelésére is használt antimaláriás szerek, így a klorokvin és hidroxiklorokvin egyrészt gátolják a vírus sejtbé jutását, másrészt számos immunológiai folyamatba, így a citokintermelésbe is beavatkoznak. Az ún. célzott terápiák az immunrendszer egy adott pontján hatnak. A COVID-19-hez társuló citokinviharhoz nagyon hasonló, a vérképzőszervi

daganatok immunterápiája során mellékhatásként jelentkező CRS-ben az IL-6 receptort gátló tocilizumab hazánkban is törzskönyveztetve van. A COVID-19 klinikai vizsgálatában tocilizumabkezelés mellett javult a vér oxigénellátottsága, a tüdő CT-kepe, csökkent a láz és a CRP, továbbá emelkedett az eredetileg alacsony fehérvérsejtszám. A szer bekerült a nemzetközi és hazai ajánlásokba (pl. COVID-19-kézikönyv). Ezek alapján a tocilizumabot megfelelő időablakban, legalább 7 nappal az első tünetek jelentkezése és lehetőleg a klinikai romlást követő 14 napon belül javasolt alkalmazni. A tocilizumab mellett más IL-6-gátlók (sarilu-

ma, siltuximab), az IL-1-gátló anakinra és a TNF- α -gátló adalimumab is kipróbálás alatt állnak COVID-19-ben. A szintetikus célzott terápiás szerek közül a többféle citokint gátló, ún. Janus-kináz- (JAK) inhibitorok (baricitinib, tofacitinib) is ígéretesek. A baricitinib a citokinek mellett a vírus sejtbé jutását is gátolja. Az egyéb kezelési lehetőségek közül a számos autoimmun betegségben használatos emberi intravénás immunglobulin, valamint a COVID-19 betegségen átesett betegek vírusellenes ellenanyagokat tartalmazó véréből tisztított, ún. konvaleszcens szérumot kell még megemlíteni.

Forrás: www.mta.hu

Irodalom

1. A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések (COVID-19) megelőzésének és terápiájának kézikönyve. Budapest: EMMI, 2020.
2. Fábrián Á. – László I. – Juhász M. – Berhész M. – Végh T. – Koszta Gy. – Molnár Cs. – Fülösi B.: Farmakoterápiás lehetőségek SARS-CoV-2-fertőzés/COVID-19-betegség esetén. Orvosi Hetilap, 2020, 161: 685–688.
3. Szekanecz Z. – Bálint P. – Balog A. – Czifják L. – Géher P. – Kovács L. – Kumánovics G. – Nagy Gy. – Rákóczi É. – Szamosi Sz. – Szűcs G. – Constantin T.: A COVID-19 fertőzés immunológiai és reumatológiai vonatkozásai. Immunológiai Szemle, 2020, in press.