

FIRST CASE OF CONVALESCENT PLASMA TRANSFUSION IN A CHILD WITH COVID-19- ASSOCIATED SEVERE APLASTIC ANEMIA

COVID-19 İLE İLİŞKİLİ ŞİDDETLİ APLASTİK ANEMİSİ OLAN BİR ÇOCUKTA İLK İMMÜN PLAZMA TRANSFÜZYONU VAKASI

ALINTI: doi.org/10.1016/j.transci.2020.102866

YAZARLAR: Magdalena Figlerowicz, Anna Mania, Karol Lubarski, Zuzanna Lewandowska,
Wojciech Służewski, Katarzyna Derwich, Jacek Wachowiak, Katarzyna Mazur-Melewska

ÖZETLEYEN: Dr. Berrin UZUN

Giriş

COVID-19 her yaştan hastada görülebilir. Çocuklarda en sık görülen semptomlar ateş (%36-41,5), öksürük (%19-48,5), ishal (%9-12) ve üst solunum yolu enfeksiyonunun yanı sıra yorgunluk, miyalji, baş ağrısı, anozmi ve tat alma bozukluğudur. Çoğu çocuğun asemptomatik, hafif veya orta derecede bir hastalık geçirdiği ve bir iki hafta içinde iyileştiği görülmektedir. Şiddetli veya kritik COVID-19 seyri olanlarda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), toksik şok bazı çocuklarda, Kawasaki hastalığına benzer bir tablo olan multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) oluşabilir. Şiddetli vakalarda sitokin fırtınası ve/veya sitopeni olduğunu gösterilmiştir. Çocuklarda mevcut terapötik seçenekler olan antiviral ilaçlar ve/veya immünmodülatörlerin kullanımı zayıf önerilere sahiptir. Bu yayında, immün plazma transfüzyonu sonrası SARS-CoV-2'nin başarıyla elimine edildiği, şiddetli pediatrik COVID-19 ilişkili aplastik anemili altı yaşında bir kız çocuğu olgusu sunulmaktadır.

Vaka: 6 yaşında kız çocuğu, ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı ve ön kol ve bacak derisinde çok sayıda küçük mor nokta şeklinde döküntü şikayetleri ile hastaneye başvurmuştur. Üç gün önce kendini yorgun hissetmeye başlamış ve maksimum 39,0 °C'lik yüksek bir ateşi olmuştur. Günde üç dört kez 10 mg/kg oral parasetamol almıştır. Anamnezde, altta yatan bir hastalığı yoktur. Polonya'nın yakın zamanda COVID-19 vakalarının bildirildiği bir bölgesinde yaşamakta, bu nedenle virüse maruz kalmış olabilir. Başvuru sırasında yaşamsal belirtiler: kan basıncı 100/62 mm Hg, sıcaklık 36,5 °C, kalp hızı 102/dk, solunum hızı 14/dk, oksijen satürasyonu %99. Fizik muayenede ciltte çok sayıda peteşi ve hepatomegali dikkat çekici idi. Laboratuvar testlerinde;

lökopeni, nötropeni, eritrositopeni ve trombositopeni ile birlikte yüksek düzeyde C-reaktif protein ve yüksek alanin ve asparajin aminotransferaz aktivitesi kaydedilmiştir. Aşırı nötropeni ($0.00 \times 10^3/\mu\text{l}$) ile birlikte ciddi pansitopeni, düşük sayıda NK hücre ($0.01 \times 10^3/\mu\text{l}$), azalan T-helper lenfosit sayısı ve artan sayıda T- sitotoksik lenfosit kaydedilmiştir. Ek olarak, yüksek bir ferritin seviyesi, interlökin 6 ve fibrinojen seviyesinde orta derecede bir artış vardır. Tedavinin dördüncü ve beşinci haftalarında, kalp hızı 48-50/dk olan bradikardi ve beyin natriüretik peptid düzeyinde artış gözlemlenmiştir. Göğüs grafisinde akciğerleri normal, kalp genişlemesi gözlenmiştir. Abdominal ultrason, hepatomegali ve iki taraflı büyümüş böbrekleri doğrulamıştır (sağ 9.8 cm, sol 11,5 cm). Ekokardiyografi ve elektrokardiyografi (Holter) normal bulunmuştur. PCR ve/veya serolojik yöntemlerle Herpes simpleks virüs 1 ve 2, Varicella-Zoster Virüsü, Epstein-Barr Virüsü, Sitomegalovirüs, İnsan Herpes Virüs 6 ve 7, Enterovirüsler, Adenovirüsler, İnfluenza virüsleri tip A ve B, Solunum Sinsityal Virüs, Parechovirus, Parvovirus B19, İnsan immün Yetmezlik Virüsü, Hepatit B ve C virüsleri ve Toxoplasma gondi enfeksiyonları dışlanmıştır. Nazofaringeal sürüntüde (RT-PCR yöntemi) SARS-CoV-2 RNA tespit edilmiştir. Kullanılan test bir CE IVD Bosphore Novel Coronavirüs Tespit Kiti v2 idi (E gen için eşik değer 61,5 kopya/mL; ORF1ab gen için 193,5 kopya/mL). Kızın annesinde asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonunu doğrulamıştır. Tüm laboratuvar testleri, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi sonuçlarına dayanarak “şiddetli pansitopeni ile birlikte COVID-19 ile ilişkili şiddetli aplastik anemi” teşhisi konmuştur.

Hastaya intravenöz immünoglobulin (IVIG) 2 g/kg tek doz, günde bir 10 mg/kg/24 saat azitromisin başlanmıştır. Yedi gün sonra IVIG'yi aynı dozda tekrarlanmış, azitromisin kesilmiş ve lopinavir-ritonavir (günde iki kez 10 mg + 2.5 mg) verilmiş ancak beş gün sonra ciltte kaşıntılı bir döküntü nedeniyle sona erdirilmiştir. 5 gün süreyle (30 mg/kg) intravenöz metilprednizolon ile oral deksametazon azaltımı (0.1 mg/kg/24 saat) uygulanmıştır. Ciddi bakteriyel, fungal veya yeni viral enfeksiyon riski nedeniyle hastanın kan ve trombosit transfüzyonu ve sistematik bir değerlendirmeye ihtiyacı olmuştur. Antibiyotik ve antifungal ilaçlar verilmiş, Tocilizumab düşünülmüş ancak IL-6 seviyesi sadece biraz yükselmiş olduğundan verilmemiştir. Hastalığın başlangıcından itibaren beş hafta boyunca SARS-CoV-2 RNA testi en az haftada bir kez tekrarlanmış ve her zaman pozitif bulunmuştur. Ardından 200 mL'lik dozda 1:700 titrede SARS-CoV-2 IgG antikoru olan immün plazma (metilen mavisi kullanılarak inaktive edilmiş) transfüze

edilmiştir. Herhangi bir olumsuz olay gözlemlenmemiştir. Sonraki üç hafta boyunca, nazofaringeal sürüntüde SARS-CoV-2 RNA testleri yedi kez tekrarlanmış ve bütün bu sonuçlar negatif bulunmuştur. SARS-CoV-2 eliminasyonundan sonrası hematolojik parametreler düzelmemiştir.

Tartışma

Bu vakanın yayınlandığı tarihte kadar çocuklarda COVID-19'da immün plazma tedavisine dair bir kanıt bildirilmemiştir. Küçük yetişkin hasta gruplarından elde edilen sonuçlar, tedavinin iyi tolere edildiğini ve klinik semptomların iyileşmesine ve birkaç gün içinde vireminin kaybolmasına yol açtığını gösterilmiştir. Hastalığın şiddetli veya kritik seyri, ARDS, solunum yetmezliği, toksik şok veya son zamanlarda MIS-C olarak tanımlanmaktadır.

Sunulan çocuk olguda ateş, baş dönmesi ve yorgunluk gibi klasik semptomlar hastalığın sadece başlangıcında mevcuttu. Olguda şiddetli trombositopeni ile birlikte hızla derin pansitopeni gelişmiştir. Çalışmalar, gerçekten de COVID-19'lu çocukların yaklaşık %25'inin beyaz kan hücresi sayımlarının $5.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ 'nin altında olduğunu ve lenfopeninin olduğunu, ancak genellikle trombositoz olduğunu göstermiştir. Mevcut gözlemlere göre bu parametreler, bu hastada olduğu gibi trombositopeni, yüksek karaciğer enzimleri, yüksek laktat dehidrojenaz ve yüksek inflamatuvar belirteçler gibi COVID-19'un artan şiddeti veya daha kötü sonuçları ile ilişkilidir. Edinilmiş aplastik anemi, Avrupa ve Kuzey Amerika'da nadiren görülür (yılda milyon nüfus başına 2 vaka). Literatürde idiyopatik (%80), hepatit sonrası (%9), viral sonrası (%7) ve ilaç sonrası ve diğer toksinler (%4) bildirilmektedir. Post-viral bir etiyoloji mümkün olsa da, şu ana kadar çocuklarda SARS-CoV-2 tarafından tetiklenen edinsel aplastik anemi bildirilmemiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile aplastik anemi arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. Bu hastada da aplastik aneminin etiyolojisi henüz netlik kazanmamıştır.

Çocuklarda şiddetli COVID-19 tedavisine yönelik mevcut öneri, kanıt olmamasına rağmen, yalnızca izleme ve destekleyici bakım önerilmektedir. Antiviral veya ek tedavi, klinik çalışmalarda seçilmiş hastalar için bir önerilir. Bu hastada tedavinin birincil amacı SARS-CoV-2'nin ortadan kaldırılması iken, ikincil ve gelecekteki amaç aplastik anemisinin tam teşhisi ve tedavisidir.



Sonuç olarak, COVID-19'un tüm klinik belirtilerini hala bilmiyoruz. Çocuklardaki tedavisinde semptomlara ve tanı bulgularına göre yöntemleri bireyselleştirmeliyiz. Pansitopenili hastalarda, virüse karşı antikor oluşturamadıklarından immün plazmanın transfüzyonu en iyi seçenek olabilir.

