



# COVID-19 immunopathogenese

## en de invloed van systemische immunosuppressiva

H.B. Thio

### KLINIEK

De door SARS-CoV-2-infectie veroorzaakte COVID-19 gaat primair gepaard met systemische en respiratoire symptomen. [1] Typische respiratoire klachten zijn rhinorrhoe, niesbuien, keelpijn, kortademigheid en een niet-productieve hoest; koorts, hoofdpijn, spierpijn en vaak extreme vermoeidheid zijn de systemische manifestaties. In een later stadium kunnen hemoptysis, hypoxemie, RNAemie, pneumonie en acute respiratoire distress syndroom (ARDS) optreden. Diarree en acute hartklachten kunnen eveneens optreden. Daarnaast vindt men een lymfopenie [2] en verhoogd CRP. Ook aan de huid kan men bij COVID-19 soms afwijkingen zien zoals een weinig specifiek, jeukend, urticarieel viraal exantheem in het begin stadium. Infectie is een frequente oorzaak van diffuse intravasculaire stolling. Bij COVID-19-patiënten met een ernstig beloop kunnen ischemische veranderingen optreden aan de vingers en tenen (zie figuur). [3]



*Figuur. Een COVID-19-patiënt met een ernstig beloop toont ischemische veranderingen in de vingers en tenen.[3]*

### IMMUNOPATHOGENESE

Het SARS-CoV-2 S eiwit is de belangrijkste factor om in gastheercellen van de luchtwegen binnen te komen. Deze "spike" glycoproteïne van SARS-CoV-2 bindt aan de cellulaire receptor ACE (Angiotensin Converting Enzyme) 2. Dit leidt tot het verschijnen van de SARS-CoV-2 RNA in het cytoplasma. Een immuunrespons op dit virus RNA kan nu worden gegenereerd. De intracellulair gelegen 'Toll-like' receptoren (TLR) worden gestimuleerd, waardoor een immuunreactie op gang kan worden gebracht. Het immuunsysteem merkt deze virale invasie

duus als het ware meteen op. Macrofagen zijn de eerstelijns inflammatoire cellen die de SARS-CoV-2 aanpakken, waarna deze cellen in de dichtstbijzijnde regionale lymfklieren specifieke SARS-CoV-2 antigenen aan T cellen presenteren.

Om beter te kunnen overleven in de gastheercellen gebruikt SARS-CoV-2 meerdere strategieën ter onderdrukking van deze in gang gezette immuunreacties. [4]. Bijna alle RNA-virussen maken proteases aan, die ze gebruiken om hun eigen virale polyproteïnen af te breken in kleinere functionele eiwitten die vervolgens belangrijk zijn tijdens de virale levenscyclus. Het is ook duidelijk geworden dat deze proteases verantwoordelijk zijn voor hun immuun-evasie activiteiten. Naast de inhibitie van interferonproductie, zijn de SARS-CoV-2-eiwitten ook geëvolueerd om interferon effectorsignaaltransductie te onderdrukken. Afgezien van deze onderdrukking van interferon-gemedieerde antivirale respons, leiden de virale eiwitten eveneens tot massale celdood en cytopathie van de luchtweg epitheelcellen. Celdood is een tweesnijdende zwaard dat zowel een antivirale als provirale rol kan spelen tijdens een actieve virale infectie. [4] Weliswaar maakt celdood deel uit van de effectieve antivirale afweer van de gastheer die een doodlopende eenrichtingsweg biedt ter voorkoming van virale replicatie en infectie, vaak wel ten koste van blijvende pathologische veranderingen. Maar anderzijds geven stervende en dode luchtweg-epitheelcellen een groot aantal virions vrij, hetgeen juist verdere virale verspreiding bevordert. Over het algemeen is SARS-CoV-2 in staat om verschillende celdoodprogramma's efficiënt te activeren.

Ondanks al deze tegenwerking van het virus zal het immuunsysteem met behulp van antigeen presenterende cellen uiteindelijk toch lukken om SARS-CoV-2 specifieke antigenen te presenteren aan T cellen. De antigeenpresentatie van SARS-CoV-2 is afhankelijk van MHC I en MHC II moleculen. Eerder onderzoek toont aan dat tal van HLA-polymorfismen correleren met de gevoeligheid voor corona virusinfecties zoals SARS en MERS. Sommige HLA-haplotypes zorgen voor een verhoogde gevoeligheid terwijl andere juist bescherming bieden. [4] Dit proces van antigeenpresentatie vindt plaats in de regionale lymfeklieren en vervolgens worden de humorale en cellulaire immuniteit van het lichaam gestimuleerd, die wordt bemiddeld door virus-specifieke B- en T cellen. Vergelijkbaar met andere veel voorkomende acute virale

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

infecties heeft het antilichaam profiel tegen SARS-CoV-2 virus een typisch patroon van IgM- en IgG-productie. [5] De SARS-CoV-2 specifieke IgM-antilichamen verdwijnen aan het einde van week 12, terwijl het IgG-antilichaam lang kan aanblijven, wat aangeeft dat voornamelijk de IgG-antilichamen een beschermende rol kunnen spelen. Ten opzichte van humorale reacties zijn er meer onderzoeken op de cellulaire immuniteit van SARS-CoV-2. Proinflammatoire cytokinen worden hierbij aangemaakt door geactiveerde Th1- en Th17-celsubsets, leidend tot een algehele versterking van de immunrespons. [5] De voortdurende productie van deze proinflammatoire cytokinen als gevolg van virale persistentie heeft echter een negatief effect op het algehele ziektebeloop: acute respiratoire distress syndroom (ARDS), wat de belangrijkste doodsoorzaak bij COVID-19 is.

### OVERDADIGE IMMUNREACTIE

ARDS is de gemeenschappelijke immunopathologische gebeurtenis voor zowel SARS-CoV-2, als voor SARS-CoV en MERS-CoV infecties. [4] Een van de belangrijkste mechanismen voor ARDS is de cytokinenstorm, de dodelijke ongecontroleerde systemische ontstekingsreactie als gevolg van het vrijkomen van grote hoeveelheden proinflammatoire cytokinen (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , TGF $\beta$ , enz.) en chemokines (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, enz.). Deze cytokinenstorm, ook bij COVID-19 benoemd als virale hyperinflammatie, zal leiden tot een overweldigende aanval door het immuunsysteem op het lichaam, leidend tot ARDS en het falen van meerdere organen, en uiteindelijk leidend tot de dood in ernstige gevallen van COVID-19. In het algemeen kan men bij COVID-19 ten aanzien van het ziektebeloop stellen dat na een asymptomatische incubatietijd van ongeveer 1 week het SARS-CoV-2 virus in het beginstadium niet-ernstige voornamelijk respiratoire symptomen veroorzaken en ook eliminerende, beschermende immunoreacties uitlokken. De succesvolle eliminatie van de SARS-CoV-2 infectie is afhankelijk van de gezondheidstoestand en het HLA-haplotype van de patiënt. In deze fase kunnen strategieën worden toegepast om de immunrespons te stimuleren. Wanneer de patiënt in het ernstige stadium komt, wanneer een sterke schadelijke overdadige ontstekingsreactie optreedt, vooral in de longen, kan juist een selectieve inhibitie van de immunreactie uitkomst bieden. [6] De inzet van de biologics anakinra (anti-IL-1) en tocilizumab (anti-IL-6) zijn nu de twee beste voorbeelden. JAK-remmers zijn eveneens interessante geneesmiddelen voor het dempen van een overmatig acterend immuunsysteem.

### IMMUNOSUPPRESSIVA EN COVID-19

Momenteel zijn er geen specifieke gegevens bekend over COVID-19 bij patiënten met een immunologisch gemedieerde inflammatoire aandoening of artificiële immunosuppressie. Meer onderzoek vindt plaats en is hard nodig om op basis van de wetenschap een adequate uitspraak te doen over het gebruik van systemische immunosuppressiva met betrekking tot COVID-19. Momenteel zijn er veel meer vragen dan antwoorden. Een dermatologische patiënt die systemische immunosuppressiva gebruikt, kan meer en eerder vatbaar zijn voor verschillende virale, schimmel-, of bacteriële infecties.

Bovenste luchtweginfecties treden dan hierbij het vaakst op als bijwerking. Systemische corticosteroiden, methotrexaat, dimethylfumaraat, ciclosporine, azathioprine, mycofenolzuur, anti-TNF biologics, andere biologics zoals anti IL-17 en -23 of combinaties van deze middelen beïnvloeden het immuunsysteem op verschillende manieren. [7] Voor patiënten die deze geneesmiddelen gebruiken is het waarschijnlijk om eerder infecties te krijgen, variërend van verkoudheid tot COVID-19 tot tuberculose en gordelroos. Echter in deze COVID-19 pandemie is met het inzetten van sociaal fors beperkende leefmaatregelen (*social distancing* tot totale *lockdown*) deze infectiekans welbeschouwd tot een minimum beperkt. Indien er sprake is van een onderliggend pulmonaal lijden, dan is het tijdelijk staken van de immunosuppressieve medicatie sterk aan te bevelen. De biologics dupilumab bij constitutioneel eczeem en omalizumab bij chronische urticaria kunnen zonder problemen gecontinueerd worden. De antilichaamproductie tegen SARS-CoV-2 kan beïnvloed worden door rituximab gebruik. Tenslotte, enkele systemische immuunmodulerende medicijnen zouden een gunstig effect hebben op het ziektebeloop van COVID-19: hydroxychloroquine (Plaquenil) door intracellulaire interventie op TLR, anakinra door IL-1 in de beginfase van COVID-19 te antagoneren en tocilizumab die IL-6 tegenwerkt wat een ernstig beloop mogelijk tegenhoudt. [6]

### LITERATUUR

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648.
2. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-c-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 3 april 2020, PMID: 32242950.
3. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727-32.
4. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):558-70.
5. Thevarajan I, Nguyen, T.H.O., Koutsakos, M. et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med*. 2020.
6. Ritchie AI, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *Lancet*, Volume 395, ISSUE 10230, P1111, April 04, 2020Published:March 24, 2020DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30691-7
7. Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020 in press doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.031.

### CORRESPONDENTIEADRES

H. Bing Thio

E-mail: h.thio@erasmusmc.nl