

عارضه نادر از ابتلا به کوید ۱۹ در شیرخوار ۱۴ ماهه: گزارش یک مورد

چکیده

دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۱۰ ویرایش: ۱۴۰۱/۱۰/۱۷ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۱/۱۲/۰۱

زمینه و هدف: ابتلا به کوید ۱۹ در برخی از بیماران منجر به طوفان سایتوکینی و بروز لنفوهیستوسیتوزیس هموفآگوسیتیک (HLH) ثانویه به این عامل ویروسی می‌شود. HLH بیماری نادر و تهاجمی در کودکان است که با مرگ‌ومیر بالا همراه است. هدف از این گزارش، معرفی شیرخوار ۱۴ ماهه مبتلا به کوید ۱۹ با تشخیص HLH می‌باشد.

معرفی بیمار: بیمار شیرخوار ۱۴ ماهه مبتلا به کوید ۱۹، در آبان ۱۳۹۹ با تب مزمن، ضعف و بی‌حالی، در بیمارستان سنندج بستری سپس به‌دلیل تب مقاوم و افزایش آنزیم‌های کبدی به مرکز ثانویه اعزام و دچار لکوسیتوز و هیاتواسپلنومگالی شد. طی بررسی‌ها، تشخیص HLH مطرح شد و تحت درمان با آنتی‌بیوتیک، JvIG، دکرامتازون و پنتوپرازول قرار گرفت. پس از آن تب کاهش یافت، سپس پردنیزولون خوراکی تجویز و پیگیری مجدد توصیه شد. با حال عمومی خوب ترخیص گردید.

نتیجه‌گیری: باتوجه به پاندمی کنونی و ارتباط آن با HLH، بررسی معیارهای مربوطه جهت تشخیص و درمان به موقع باید مدنظر قرار گرفته شود تا از عوارض احتمالی ناشی از آن جلوگیری نمود.

کلمات کلیدی: گزارش موردی، کوید ۱۹، لنفوهیستوسیتوزیس هموفآگوسیتیک، شیرخوار.

اسرا مرادخانی^۱، مبین عظمی^۱،
معصومه عابدینی^{۲*}

۱- کمیته تحقیقات، دانشگاه علوم پزشکی
کردستان، سنندج، ایران.

۲- گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

* نویسنده مسئول: کردستان، سنندج، خیابان پاسداران،
روبروی هتل شادی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان.
تلفن: ۰۸۷-۳۳۲۲۹۹۴
E-mail: drmabedini88@gmail.com

مقدمه

وضعیت افراد وخیم شده و می‌تواند موجب مرگ شود.^۱ این عفونت ممکن است منجر به (Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C) در کودکان شود. تظاهرات بالینی MIS-C شامل تب، Illness شدید، درگیری دو یا چند ارگان، شواهد آزمایشگاهی التهاب و یافته‌های عفونت SARS-CoV-2 است. برخی از ویژگی‌ها شبیه بیماری کاوازاکی، سندرم شوک سمی و سندرم لنفوهیستوسیتوزیس هموفآگوسیتیک ثانویه می‌باشد.^۲ سندرم هموفآگوسیتیک یا (Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) یک بیماری کلینیکی نادر در کودکان و دارای مشخصه Spiky fever و هموفآگوسیتوز به‌وسیله ماکروفاژهای فعال شده می‌باشد.^۳ این بیماری دارای انواع مختلفی

سندرم شدید تنفسی حاد کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-2) عامل ویروسی پاندمی کنونی و ابتلا بیش از ۱۷۰ میلیون نفر در سراسر جهان می‌باشد که موجب مرگ بیش از سه میلیون نفر این افراد شده است.^۴ گسترش سریع ویروس نتیجه انتقال آن توسط افراد بدون علامت در جامعه می‌باشد.^۵ برخی افراد در تمام طول دوره بیماری بدون علامت بوده، درحالی‌که برخی دیگر سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)، سپسیس ویروسی و طوفان سایتوکینی را تجربه می‌نمایند. طوفان سایتوکینی موجب افزایش اینترلوکین ۲ و ۷، TNF آلفا، GCSF و سایر واسطه‌های التهابی می‌شود، در نتیجه‌ی آن

گردید. باتوجه به حال عمومی بد و تب بالا تحت درمان مروپنم قرار گرفت.

دمای بدن $37/8^{\circ}\text{C}$ ، فشارخون $100/70\text{ mmHg}$ ، تعداد تنفس ۲۹ و ضربان قلب ۱۰۰ در دقیقه بود. بیمار فرزند اول خانواده است و والدین هیچ سابقه‌ای از بیماری، مصرف دارو و سابقه حساسیت را ذکر نکردند. واکسیناسیون بیمار تا این سن طبق پروتکل کشوری کامل بود، به طوری که واکسن MMR در سن ۱۲ ماهگی جهت ایشان تزریق گردید. رشد جسمانی شیرخوار شامل قد، وزن و دور سر و همچنین روند تکاملی طبیعی بود.

در معاینات اولیه، سمع و معاینه قلب و ریه طبیعی و فاقد رال، ویزینگ، ترکشن، حرکت پره‌های بینی، هرگونه صدای اضافه و سوفل بود. قفسه سینه در نگاه سیمتریک، دارای اتساع نرمال بود. شکم نرم و فاقد دیستانسیون بود، در لمس ارگانومگالی کبد و طحال دیده شد. در سروگردن ادم خفیف صورت داشت، سایر معاینات نرمال بود. تست RT-PCR با کمک نمونه برداری سوآب از حفره بینی و سرولوژی (IgG/IgM) از نظر کووید ۱۹ برای بیمار و اعضای خانواده در تماس نزدیک با شیرخوار، انجام شد که نتایج آن مثبت گزارش شد و سی‌تی‌اسکن ریه شیرخوار نرمال بود. ضایعات پوسته‌ریزی دهنده در ناحیه دست از سه روز پیش از مراجعه وجود داشت که باتوجه به احتمال MIS-C ناشی از کووید ۱۹ و علائم فوق، براساس تشخیص اولیه کاوازاکی، دو دوز IVIG برای بیمار شروع گردید، تب همچنان ادامه یافت. اکوی سریال قلب نرمال بود و طی بررسی‌های بیشتر کاوازاکی برای بیمار رد شد.

آزمایش فرمول خون به صورت سریال جهت پایش وضعیت بیمار و بررسی همزمان از نظر سایر تشخیص‌های احتمالی علیرغم شک قوی بالینی به تشخیص مطرح شده انجام گرفت. نتایج تست‌های آزمایشگاهی انجام شده در جدول ۱ ارایه شده است. روز پنجم بستری به علت دیستانسیون شدید شکم، بی‌قراری و حال عمومی بد، در سی‌تی‌اسکن اسپیرال بدون کنتراست ریه، شکم و لگن، طحال بزرگتر از حد طبیعی (اسپن حدود 98 mm) و کبد بزرگ گزارش شد به طوری که پل تحتانی کبد پایین‌تر از پل تحتانی کلیه راست کشیده شده بود و یافته غیرطبیعی در سایر ارگان‌ها گزارش نشد. در سونوگرافی نیز ارگانومگالی گزارش گردید. روز چهارم بستری طبق آزمایشات، آنمی، ترومبوسایتوپنی، افزایش بیش از 20% سلول

شامل اتوزوم مغلوب فامیلیال (FHL)، سندرم فعال‌سازی ماکروفاژ مرتبط با خودایمنی (MAS) و سندرم مرتبط با ویروس می‌باشد.^{۸،۹} شیوع HLH در کودکان کمتر از ۱۸ سال، یک در $100,000$ تخمین زده شده است.^۹ تشخیص آن براساس یافته‌های آزمایشگاهی و علائم بالینی است، بررسی مولکولی نیز یکی از مهمترین راه‌های تشخیص می‌باشد.^{۱۱،۱۰} در پاتوفیزیولوژی این بیماری سلول‌های ایمنی مختلفی از جمله ماکروفاژ، NK cell و T cell سایتوتوکسیک، دخیل هستند.^{۱۳،۱۲}

HLH بیماری است که در اثر تغییرات ایجاد شده در سیستم ایمنی و به دنبال آن تغییر وضعیت التهابی بدن بروز می‌یابد. HLH ثانویه به عفونت ویرال جزء تشخیص افتراقی‌های پنمونی تهدیدکننده حیات و عفونت SARS-CoV طی اپیدمی ۲۰۰۳ در نظر گرفته شد. بنابراین باتوجه به پاندمی ویروس کرونا، این عامل نیز می‌تواند تاثیرگذار باشد.^{۱۴،۷} شماری از علائم تشخیصی مشترک HLH و کووید ۱۹ از جمله هایپرتری‌گلیسیریدمی و هایپرفریتینمی (Hypertriglyceridemia and hyperferritinemia) اشاره نمود.^{۱۵،۷} با توجه به تغییرات صورت گرفته در بدن و معیارهای تشخیصی آنها، این احتمال وجود دارد که وقوع HLH با کووید ۱۹ مرتبط باشد. لذا هدف از این گزارش، شناسایی زودرس، کنترل و درمان به موقع HLH و در نظر داشتن آن به عنوان عارضه نادر مرتبط با کووید ۱۹، در پاندمی کنونی می‌باشد.

معرفی بیمار

بیمار دختر شیرخوار ۱۴ ماهه، اهل و ساکن سنندج، اعزامی از بیمارستان تامین اجتماعی سنندج به بیمارستان بعثت سنندج در تاریخ ۶ آبان ۱۳۹۹ بود که در پی مسافرت و با شکایت سرفه و تب طول کشیده از ۱۲ روز پیش و با شدت بیشتر در شب ارجاع شده بود. والدین سابقه نیش زنبور دو هفته پیش از بستری را ذکر کردند. شیرخوار به مدت سه روز با علائم اسهال آبکی خفیف، فرکانس چهار نوبت در روز و تب بالا در مرکز درمانی اول بستری و تحت درمان قرار گرفت اما به دلیل تداوم تب، عدم پاسخ به درمان علیرغم دریافت سفتریاکسون، افزایش آنزیم‌های کبدی و لوکوسیتوز به مرکز درمانی دوم مراجعه نموده جهت R/O کاوازاکی و COVID-19 بستری

جدول ۱: مروری بر پارامترهای آزمایشگاهی مربوطه در طول دوره بالینی

Day 13	Day 11	Day 7	Day 5	Day 4	Day 2	Day 1	Admission Day 0	Reference range	Parameter
۱۴/۵	۳۰/۵	۵۵/۵	۳۸/۴		۷۰/۹	۳۶/۴	۴/۴	۶-۱۴	WBC count (10 ⁶ L)
۱۱	۱۰/۲	۱۱/۸	۱۱/۶		۷/۲	۸/۲	۷/۳	۱۰/۵-۱۴	Hemoglobin (g/dl)
			۸/۳			۹/۱	۰/۹۶	۱/۱-۶/۶	Neutrophils (10 ⁹ L)
۱۱۶	۱۱۵	۱۲۰	۱۱۸		۱۲۶	۱۲۴	۱۱۵	۱۵۰-۴۵۰	Platelet count (10 ³ L)
۱۲							۱۳/۴(۱/۳)	۱۱-۱۳	PT (INR)
۴۰							۴۱	۳۰-۴۵	PTT second
		۰/۵					۰/۵۲	۰/۶-۱/۳	Creatinine (mg/dl)
۴۴	۴۹	۷۷				۱۵۰	۱۶۲	۵-۳۱	ALT (SGPT)
۴۸	۵۰	۱۰۱				۲۶۰	۲۱۶	۵-۳۱	AST (SGOT)
۳/۳				۳/۳۵				۳/۵-۵/۳	Albumin (serum) (g/dl)
۱۱۰۰	۱۲۲۳			۲۰۰۰				۱۱-۱۷۰	Ferritin-ELISA (ng/ml)
					۱۱۶۱			۱۱۵-۲۵۵	LDH (U/L)
	۱/۹۴					۰/۸۱>		۰/۲-۰/۴	Fibrinogen (g/l)
		۲۱۷		۲۹۳				۲۰۰>	Triglyceride (mg/dl)

بحث

HLH یک سندرم فوق التهابی ناشی از فعال شدن بیش از حد لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و تولید سطوح بالای سیتوکین‌ها می‌باشد و علائم اصلی آن تب طول کشیده، هپاتوسپلنومگالی و سیتوپنی است که می‌تواند ثانویه به عفونت‌های ویروسی و بسیاری از شرایط زمینه‌ای تمام گروه‌های سنی مرتبط باشد که حتی با انجام اقدامات مناسب درمانی، با مرگ‌ومیر بالا همراه است. این بیماری به‌عنوان یک اختلال ایمنی با نفوذ لنفوسیت‌ها و ماکروفاژهای فعال شده به مغز استخوان، کبد، پوست، غدد لنفاوی، طحال و سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود. سلول‌های فعال شده منجر به ایجاد سیتوپنی، اختلال عملکرد کبدی و انعقادی شده و همچنین علائم و نشانه‌های آن از لنفادنوپاتی، اسپلنومگالی، راش، تب بالا، تشنج، نقص کانونی تا بروز انسفالوپاتی متغیر است. عدم تشخیص و سرکوب ایمنی، منجر به نارسایی مولتی ارگان و وضعیت تهدیدکننده حیات می‌شود.^{۸۶} در مطالعه‌ی Klooperk و همکاران برای کودک هشت ساله مبتلا به کووید ۱۹ با علائم درد شکم و

بلاست، لوکوسیتوز، افزایش آنزیم‌های کبدی گزارش شد و به دنبال آن آمپول ویتامین K، یک نوبت Pack cell ایزوگروپ ایزو RH دریافت نمود.

بررسی‌های تکمیلی انجام گرفته از نظر مالاریا، بورلیا، CMV (IgM, IgG) و EBV، تست‌های سرولوژیکی هپاتیت ویروسی A، B و C انجام شد، همگی منفی بودند و تشخیص آنها رد گردید. کشت خون و ادرار منفی بودند. در اسپیراسیون مغز استخوان نیز هموفاگوسیتوز، مطابق با HLH گزارش شد. در بررسی‌های انجام گرفته بدخیمی و تب تیفوئید رد شدند. در یافته‌های غیرطبیعی حاصل از بررسی ایمونولوژیک، ایمنوگلوبولین‌ها و فلوسیتومتری یافت نشد. با توجه به تشخیص HLH، چهار دوز دکزامتازون و پنتوپروازول نیز به درمان اضافه شد. طبق معاینات و سونوگرافی مجدد شکم و لگن، طحال به تدریج کوچک و تا لبه دنده لمس می‌شد، طول کبد کاهش و تب بیمار قطع گردید، بیمار پس از ۱۳ روز بستری با حال عمومی خوب ترخیص گردید. در ویزیت‌های سرپایی بعدی طی شش ماه اخیر بیمار فاقد ارگانومگالی می‌باشد و هیچ مورد مثبتی در معاینات و آزمایشات وی یافت نشد.

جدول مطالعات مشابه

نویسندگان	سال انتشار	مجله	عنوان
Kalita P. و همکاران ^{۱۸}	March 2023	<i>JIDC – the journal of infection in developing countries</i>	بیمار مرد ۵۷ ساله با زردی، تب شدید و درد بالای شکم و عفونت خفیف COVID-19 در حال بهبودی که بررسی آزمایشگاهی آسیب کبدی با سطوح بالای AST و ALT و همچنین سطح فریتین سرم را داشت. بیمار تحت بیوپسی مغز استخوان قرار گرفت که ویژگی‌های لنفوہیستوسیتوز هموفاگوسیتیک (HLH)، یک سندرم سیستمیک ناشی از فعال شدن سیستم ایمنی را نشان داد. بیمار با موفقیت با اتوپوزید و دگزامتازون درمان شد و تحت درمان نگهدارنده با سیکلوسپورین، قرار گرفت.
El-Isa H. Z. و همکاران ^{۱۹}	January 2022	<i>American journal of case reports</i>	یک نوزاد دختر متولد شده از مادر مبتلا به SARS-CoV-2 از طریق زایمان سزارین در هفته ۳۵ بارداری، که در روز اول پس از تولد برای SARS-CoV-2 مثبت شد. بیمار با دیسترس تنفسی پیشرونده، تب متناوب، اسپلنومگالی و سیتوپنی مراجعه کرد. بررسی لنفوہیستوسیتوز هموفاگوسیتیک (HLH) انجام شد که هایپرفریتینمی، هایپوفبرینوژنمی و هایپرتری‌گلیسیریدمی را نشان داد. آپیراسیون مغز استخوان فعالیت هموفاگوسیتیک گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها را نشان داد. ویروس کرونا به‌عنوان علت احتمالی HLH مطرح شده که منجر به مرگ بیمار در سن ۵۱ روزگی به دلیل نارسایی شدید تنفسی شد.
Meazza Prina M. و همکاران ^{۲۰}	August 2021	<i>BMC Infectious Disease</i>	ما مورد زنی را شرح می‌دهیم که مبتلا به sHLH مربوط به عفونت قبلی SARS-CoV-2 بود و با موفقیت با استروئیدها، کلکسین، اتوپوزید و روکسولیتینیب درمان شد.
Naous E. و همکاران ^{۲۱}	April 2021	<i>Journal of Hematopathology</i>	خانم ۶۹ ساله که دو هفته پس از بهبودی از کوید-۱۹، با حالت هیپراسمولار و نشانگرهای التهابی بالا مراجعه کرد. آپیراسیون مغز استخوان، فلوسیتومتری، پانل ویروسی گسترده و اسکن کل بدن انجام شد. بررسی اسمیر اسپیرات مغز استخوان هموفاگوسیتوز را نشان داد. فلوسیتومتری، پانل ویروسی و اسکن کل بدن طبیعی بود. تشخیص HLH مربوط به کوید-۱۹ پس از آن انجام شد. متأسفانه بیمار علیرغم درمان کافی فوت کرد.

پارامتر و ابزار دیگر تشخیصی و ابتدا پرکاربرد در بالغین است. سپس مشخص شد نسبت به HLH-2004 برای تشخیص زود هنگام در کودکان و وضعیت فوق التهابی ناشی از کوید ۱۹ از حساسیت بالاتری برخوردار است، هایپوآلبومینمی و تغییرات انعقادی در آن لحاظ نشده و طبق مطالعه Debaugnies و همکاران.^{۱۷} امتیاز بیشتر از ۱۲۰ در تشخیص اولیه HLH در کودکان دارای حساسیت ۱۰۰٪ و اختصاصیت ۸۰٪ بود.^{۱۶،۱۴} طبق بررسی‌های انجام گرفته طی زمان بستری، بیمار مورد معرفی دارای ۷ معیار (تب، اسپلنومگالی، سیتوپنی، هایپرتری‌گلیسیریدمی، هایپوفبرینوژنمی، افزایش فریتین افزایش و هموفاگوسیتوز در مغز استخوان) بوده لذا تشخیص HLH برای ایشان مسجل شد.

درمان مطلوب HLH نامشخص و بسته به بیماری زمینه‌ای و شدت علائم متفاوت است. جلوگیری یا درمان اثرات

التهاب سیستمیک HLH مطرح گردید و بیمار به درمان کورتیکواستروئید سیستمیک و IVIG به‌خوبی پاسخ داد.^{۱۶} تشخیص آن براساس وجود علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی است. ماهیت به‌نسبت غیراختصاصی علائم و همپوشانی با سایر بیماری‌ها، منجر به تشخیص دیررس می‌شود. تشخیص اساسی HLH-2004، براساس انجمن Histiocyte، شامل معیار ملکولی سازگار با HLH و پنج مورد از ۹ معیار تشخیصی HLH شامل تب، اسپلنومگالی، سیتوپنی (کاهش دو یا سه رده سلول خونی: هموگلوبین > ۹ g/dl، پلاکت > ۱۰۰ μl /و نوتروفیل > ۱۰^۳ μl)، هایپرتری‌گلیسیریدمی (< ۲۶۵ mg/dl)، هیپوفبرینوژنمی (< ۱/۵ g/l)، افزایش فریتین (< ۵۰۰ μg/l)، هموفاگوسیتوز در مغز استخوان،طحال، غدد لنفاوی، کاهش فعالیت یا فقدان سلول-کشنده طبیعی و افزایش CD25 محلول (گیرنده اینترلوکین ۲).^{۱۰} HScore، شامل ۹

بردن لنفوسیت‌های فعال شده و سلول‌های ارایه‌دهنده آنتی‌ژن یکی دیگر از اهداف درمانی است.^{۷۶}

نتیجه‌گیری: در مطالعه حاضر بروز HLH در شیرخوار ۱۴ ماهه، به دنبال ابتلا به کووید ۱۹ گزارش گردید، لذا با توجه به پاندمی کنونی کووید ۱۹، باید احتمال این عارضه را با انجام تست PCR برای کودکان دارای تظاهرات کبدی و تب مقاوم باید مدنظر قرار داد تا با تشخیص و درمان به موقع از عوارض آن پیشگیری نمود، همچنین مطالعات بیشتر در زمینه ابعاد مختلف آن صورت گیرد.

هایپرسیتوکینمی، توسط سرکوب شرایط فوق التهابی ایجاد شده می‌باشد. سرکوب معمولاً نیازمند اقدامات فوری است و نباید به تعویق بیفتد، اما جستجو برای عامل تحریک‌کننده قابل درمان ضروری می‌باشد. به‌طور گسترده، درمان HLH شامل عوامل سرکوبگر و تعدیل‌کننده ایمنی، اصلاح‌کننده‌های پاسخ بیولوژیکی، درمان بیماری زمینه‌ای و پیوند سلول‌های بنیادی متعاقب آن است. کورتیکواستروئیدها مهم‌ترین داروهای ضدالتهابی برای درمان بوده و ترجیحاً دگزامتازون به دلیل نفوذ بهتر در CSF، تجویز می‌شود. از بین

References

1. (CRC), T.J.H.C.R.C. COVID-19 Map-Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2021; Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet* 2020;395(10223):497-506.
3. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, Taylor J, Spicer K, Bardossy AC, Oakley LP, Tanwar S. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *New England journal of medicine* 2020;382(22):2081-90.
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet* 2020;395(10229):1033-4.
5. 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* 2020;7(7):69.
6. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology 2013, the American Society of Hematology Education Program Book* 2013;2013(1):605-11.
7. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *Journal of blood medicine* 2014;69-86.
8. Risma KA, Marsh RA. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical presentations and diagnosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2019;7(3):824-32.
9. Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N, Langevin AM, McClain KL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race. *Pediatric blood & cancer* 2010;54(3):424-8.
10. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imshuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J, Janka G. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric blood & cancer* 2007;48(2):124-31.
11. Arico M, Janka G, Fischer A, Henter JI, Blanche S, Elinder G, Martinetti M, Rusca MP. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996;10(2):197-203.
12. Schneider EM, Lorenz I, Müller-Rosenberger M, Steinbach G, Kron M, Janka-Schaub GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytolysis but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2002;100(8):2891-8.
13. Schneider EM, Lorenz I, Walther P, Janka-Schaub GE. Natural killer deficiency: a minor or major factor in the manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis?. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2003;25(9):680-3.
14. Bhattacharjee S, Banerjee M, Pal R. COVID-19 associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and coagulopathy: targeting the duumvirate. *Indian pediatrics* 2020;57:827-33.
15. Sackett K, Cunderlik M, Sahni N, Killeen AA, Olson AP. Extreme hyperferritinemia: causes and impact on diagnostic reasoning. *American journal of clinical pathology* 2016;145(5):646-50.
16. Klopperk A, Parackova Z, Dissou J, Malcova H, Pavlicek P, Vymazal T, Dolezalova P, Sediva A. Case report: systemic inflammatory response and fast recovery in a pediatric patient with COVID-19. *Frontiers in Immunology* 2020;11:1665.
17. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, Corazza F. Performances of the H-score for diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients. *American journal of clinical pathology* 2016;145(6):862-70.
18. Kalita P, Laishram D, Dey B, Mishra J, Barman B, Barman H, LAISHRAM D. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in post-COVID-19 patients: a report of two cases. *Cureus* 2021;13(8).
19. El-Isa HZ, Khader OA, Khader M, Ashour BA, Azzam MI, Badran EF. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in a neonate with SARS-CoV-2 infection. *The American Journal of Case Reports* 2022;23:e934839-1.
20. Meazza Prina M, Martini F, Bracchi F, Di Mauro D, Fagnoli A, Motta M, Giussani C, Gobbin G, Taverna M, D'Alessio A. Hemophagocytic syndrome secondary to SARS-Cov-2 infection: a case report. *BMC Infectious Diseases* 2021;21(1):1-5.
21. Naous E, Nassani BM, Yaghi C, Nasr F, Medlej R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis, a new cause of death during "post-acute COVID-19 syndrome"? A case report. *Journal of Hematopathology* 2021;14:229-33.

A rare complication of covid-19 infection in a 14-month-old infant: a case report

Asra Moradkhani M.D.¹
Mobin Azami M.D.¹
Massomeh Abedini M.D.^{2*}

1- Research Committee, Kurdistan University of Medical Science, Sanandaj, Iran.

2- Department of Pediatrics, Kurdistan University of Medical Science, Sanandaj, Iran.

* Corresponding author: Kurdistan University of Medical Sciences, in front of Shadi Hotel, Pasdaran St., Sanandaj, Kurdistan, Iran.
Tel: +98-87-33229494
E-mail: drmabedini88@gmail.com

Abstract

Received: 31 Dec. 2022 Revised: 07 Jan. 2023 Accepted: 12 Feb. 2023 Available online: 20 Feb. 2023

Background: Sever Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in some patients leads to cytokine storm and causes hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) secondary to this viral agent. HLH is a rare and aggressive disease that increases in children, and is caused by changes in the immune system that associated with high mortality. Considering the current pandemic, early diagnosis and treatment is important. Herein, we report a case of a 14-month-old infant presented with COVID-19 and prolonged fever who was eventually treated with the diagnosis of HLH. The study has been done in Sanandaj in January 2020.

Case Presentation: A 14-month-old female infant with Covid-19, in November 2019 with prolonged fever lasting for 12 days, weakness and lethargy was admitted to Sanandaj Social Security Hospital, in November 2019. The infant did not have any history of illness, drug or allergy and had received vaccination according to the country's protocol. Later she was transferred to Besat Hospital in Sanandaj due to persistent fever and elevated liver enzymes. The patient had severe leukocytosis and hepatosplenomegaly in the second center. During the diagnostic measures for the patient and the rule out of other possible causes through imaging and laboratory investigations and also the evaluation of relevant criteria, HLH was suggested and treated with antibiotics (ceftriaxone, meropenem), IVIg, dexamethasone and pantoprazole. After that the fever decreased, then oral prednisolone was prescribed and a follow-up was recommended. She was discharged in good general condition.

Conclusion: The current Covid-19 pandemic causes infection of children and may lead to occurrence of secondary HLH disease. therefore, assessment of children with liver manifestations and resistant fever should be considered by performing a PCR test to avoid complications and consequences as much as possible by timely treatment. more studies should be done in the field of its various dimensions.

Keywords: case report, covid-19, hemophagocytic lymphohistiocytosis, infant.