

## NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU SAU COVID-19 Ở BỆNH NHI

Nguyễn Văn Tuy<sup>1,2</sup>, Bùi Bình Bảo Sơn<sup>1,2</sup>, Châu Văn Hà<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Kim Hoa<sup>2</sup>,  
Nguyễn Thị Mỹ Linh<sup>2</sup>, Đặng Thị Tâm<sup>2</sup>,  
1. Đại học Y Dược Huế; 2. Bệnh viện Trung ương Huế

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Hội chứng thực bào máu (HLH) là tình trạng đe dọa tính mạng do hoạt hóa quá mức hệ thống miễn dịch. HLH có thể là tiên phát hoặc thứ phát. HLH tiên phát thường phổ biến ở trẻ nhỏ do đột biến di truyền, trong khi đó HLH thứ phát có thể gặp ở bất kỳ lứa tuổi nào. Nó thường được khởi phát bởi nhiễm virus, bệnh ác tính, hoặc bệnh dạng thấp. Virus SARS-CoV-2 gây ra HLH thứ phát thường gặp trong giai đoạn nhiễm COVID-19 cấp, tuy nhiên, HLH thứ phát hậu COVID-19 hiếm gặp. **Báo cáo trường hợp:** Chúng tôi báo cáo một trường hợp trẻ nam 16 tuổi, sau 5 tuần từ khi mắc COVID-19, trẻ biểu hiện mệt, sốt cao liên tục kéo dài 10 ngày, các xét nghiệm đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HLH và có điểm H score ở mức cao nghi ngờ HLH. Sau 7 ngày điều trị với kháng sinh phổ rộng mà không điều trị đặc hiệu HLH, trẻ hồi phục một phần và hết sốt. Bệnh nhân hồi phục hoàn toàn sau 1 tháng. **Kết luận:** Việc xác định sớm HLH sau khi hồi phục COVID-19 sẽ cho phép xử trí kịp thời tình trạng bệnh.

**Từ khóa:** Biểu hiện hậu COVID-19, SARS-CoV-2, hội chứng thực bào máu, hoạt hoá miễn dịch, hội chứng thực bào máu thứ phát.

### ABSTRACT

#### A RARE CASE OF POST-COVID-19 HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS IN A PEDIATRIC PATIENT

**Background:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening condition caused by excessive immune system activation. HLH can be primary or secondary. Primary HLH is commonly seen in children with underlying genetic mutations, while secondary HLH can be seen at any age. It is usually triggered by inciting factors such as viral infections, patients with underlying rheumatological disease, or malignancies. The SARS-CoV-2 virus is a known causative agent of secondary HLH in the acute phase of COVID-19 infection; however, secondary HLH in post-COVID-19 patients is rare. **Case report:** We report a case of a 16-year-old boy who presented five weeks after COVID-19 infection with fatigue, persistent high fever for 10 days, lab work concerning for HLH, and a high H score indicating a high probability of HLH. After 7 days treated with broad antibiotics without HLH special treatment, he got partial recovery and had a normal temperature. The patient recover completely 1 month later. **Conclusion:** Early identification of HLH following COVID-19 recovery would allow for timely management of the condition.

**Keywords:** Post-COVID-19 manifestations, SARS-CoV-2, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), immune activation, secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis.

-----  
Nhận bài: 15-3-2022; Chấp nhận: 20-4-2022  
Người chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Tuy  
Địa chỉ: Bộ môn Nhi, Đại học Y Dược Huế

**1. ĐẶT VẤN ĐỀ**

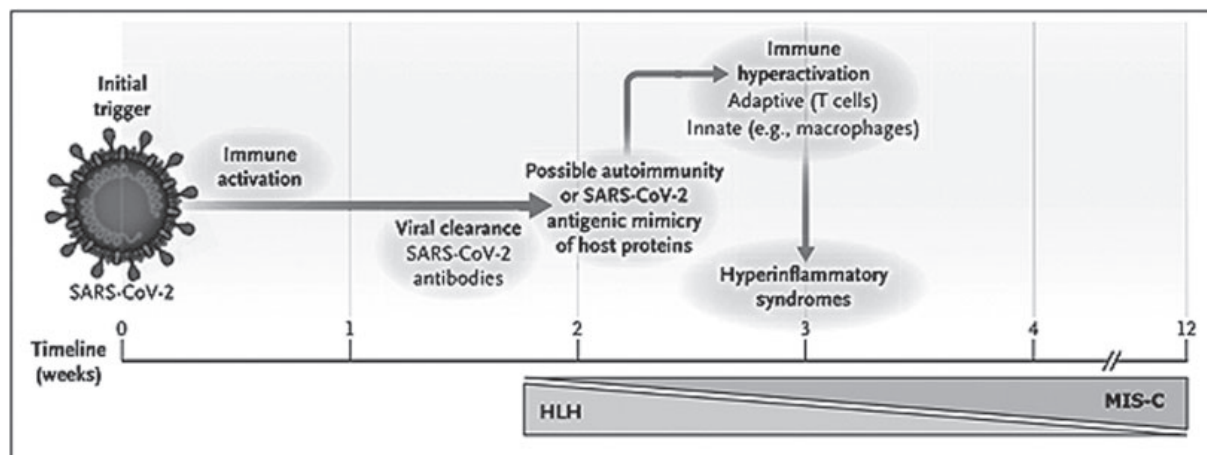
Hội chứng thực bào máu (HLH: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis) là một bệnh lý xuất hiện do các đại thực bào hoạt động quá mức dẫn đến hậu quả là các tế bào hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và các tế bào tiền thân huyết học bị thực bào cho nên bệnh có tên gọi là thực bào máu. Đây là một bệnh lý kịch phát và có khả năng đe dọa tính mạng [2]. Bệnh được phân thành tiên phát và thứ phát. HLH tiên phát là thể bệnh bẩm sinh di truyền, trong khi đó HLH thứ phát được khởi phát bởi nhiễm virus, bệnh ác tính, hoặc bệnh dạng thấp [7].

Các triệu chứng phổ biến của bệnh là sốt, giảm đa dòng tế bào máu, các triệu chứng thần kinh như co giật, thay đổi tri giác, thất điều, và hạch lớn. Xét nghiệm cho thấy giảm đa dòng tế bào máu, tăng ferritin máu, giảm fibrinogen máu, tăng triglyceride máu, và tăng men gan [7].

Virus corona gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng 2, viết tắt SARS-CoV-2 (tiếng Anh: Severe

acute respiratory syndrome corona virus 2) là một chủng Coronavirus gây ra bệnh viêm đường hô hấp cấp do virus Corona 2019 (COVID-19), xuất hiện lần đầu tiên vào tháng 12 năm 2019, trong đợt bùng phát đại dịch COVID-19 ở thành phố Vũ Hán, Trung Quốc và bắt đầu lây lan nhanh chóng, sau đó trở thành một đại dịch toàn cầu [10].

Nhiều bài báo đã báo cáo HLH thứ phát ở bệnh nhân COVID-19 trong giai đoạn nhiễm cấp, tuy nhiên, HLH thứ phát ở bệnh nhân hậu COVID-19 là rất hiếm gặp, trên thế giới hiện tại có dưới 100 trường hợp được báo cáo [9], [18]. Trong thực hành lâm sàng, có nhiều triệu chứng chồng lấp giữa HLH và MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em). Trong khi HLH thường gặp trong giai đoạn cấp (2 tuần đầu) thì MIS-C thường xảy ra vài tuần sau COVID-19. Sự vắng mặt của các triệu chứng tổn thương tim, ban da và viêm kết mạc giúp củng cố chẩn đoán HLH hơn là MIS-C [3].



Hình 1. Cơ thể và thời điểm khởi phát của HLH và MIS-C [3]

Trong bài này chúng tôi báo cáo 1 trường hợp HLH thứ phát ở bệnh nhi hậu COVID-19 ở tuần thứ 5.

**2. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP**

Trẻ nam, 16 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, được bệnh viện tuyến dưới chuyển đến vì sốt cao liên

tục kéo dài 10 ngày mặc dù đã được điều trị với kháng sinh phổ rộng tĩnh mạch. Cách vào viện 5 tuần trẻ sốt, đau họng, mẩn toàn thân kèm ho, đi khám tại bệnh viện huyện được chẩn đoán mắc COVID-19, trẻ được cho về nhà điều trị triệu chứng và theo dõi, không sử dụng thuốc kháng virus, không sử dụng corticoid, trẻ được xác định âm tính với SARS-CoV-2 sau 7 ngày.

Khám lâm sàng lúc vào viện ghi nhận trẻ sốt 40°C, thở nhanh 32 lần/phút, mạch nhanh 110 lần/phút, huyết áp 130/70mmHg. Trẻ tỉnh táo, vẻ mệt, da môi hồng nhạt, không xuất huyết dưới da, dấu dây thắt âm tính. Trẻ không đau họng, không đau bụng, không đau cơ, không đau khớp, không có ban ngoài da và không có hạch lớn. Mạch rõ, tim đều, ho khan, thở đều không gắng sức, phổi không có ran, lách lớn 1 cm dưới hạ sườn trái, gan lớn 2cm dưới hạ sườn phải, tiểu bình thường.

Xét nghiệm ghi nhận giảm bạch cầu (WBC 0,67k/ul, Neu 0,31k/ul, lym 0,29k/ul), thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc mức độ vừa (Hb 7,5g/dl, MCV 76fl), số lượng tiểu cầu bình thường (186k/ul), VSS tăng (1 giờ 35mm, 2 giờ 66mm), Fibrinogen bình thường (1,77g/L), Ferritin tăng (> 2000ng/mL), Triglyceride tăng (3,12mmol/L), AST 61,34U/L, ALT 35,61U/L, Creatinin 68,84umol/L, CRP 85,7mg/L, pro-BNP tăng (141,5pg/mL), IL-6 tăng (49,93pg/mL), Troponin T 0,006ng/mL. Xét nghiệm virus đánh giá có anti SARS-CoV 2 IgG >1746 BAU/mL, HBsAg âm tính, anti-HCV âm tính, EBV âm tính cả IgM và IgG. Tổng phân tích nước tiểu bình thường. Siêu âm bụng có hình ảnh gan lách lớn, siêu âm tim ghi nhận kích thước động mạch vành bình thường. Xquang phổi bình thường.

Tủy đồ: Tủy nghèo tế bào, thấy nhiều đại thực bào, một số đại thực bào đang thực bào tế bào máu.

Chỉ số H-score là 274 điểm cho tiên đoán khả năng HLH là > 99%, các thông số đánh giá chỉ số H-score của bệnh nhân bao gồm: không mắc bệnh lý suy giảm miễn dịch (0 điểm), nhiệt độ

>39,4°C (+49 điểm), gan lách lớn (+38 điểm), giảm 2 dòng tế bào máu (+24 điểm), ferritin >2000 (do chỉ số này tại bệnh viện chúng tôi không định lượng được các ngưỡng cao hơn nên chúng tôi lấy khoảng 2000 - 6000ng/ml) (+35 điểm), triglyceride từ 1,5 đến 4mmol/L (+44 điểm), fibrinogen < 2,5g/L (+30 điểm), AST ≥ 30U/L (+19 điểm), có hình ảnh thực bào máu trong tủy xương (+35 điểm).

Trẻ được điều trị kháng sinh phổ rộng phối hợp đường tĩnh mạch, truyền hồng cầu khối. Về hội chứng thực bào máu trẻ được tiếp tục theo dõi đánh giá đáp ứng với điều trị nhiễm trùng, chưa sử dụng các thuốc điều trị đặc hiệu. Trong 7 ngày nằm viện tiếp theo, trẻ vẫn sốt cao liên tục 39 - 40°C, tỉnh, vẻ mệt, khám các cơ quan không thấy tiêu điểm nhiễm trùng. Đến ngày thứ 8 nhập viện, sau 17 ngày sốt cao liên tục, trẻ hết sốt, tỉnh, linh hoạt, toàn trạng khỏe mạnh.

Trẻ được tiếp tục theo dõi. Ghi nhận 5 ngày tiếp theo trẻ không sốt. Xét nghiệm đánh giá ghi nhận số lượng bạch cầu giảm nhẹ (WBC 2,15K/uL, Neu 1,16K/uL), thiếu máu bình sắc nhẹ (Hb 9,6g/dL, MCV 85,2fL), số lượng tiểu cầu bình thường (541K/uL), triglyceride 1,08mmol/L, AST 70 U/L, ALT 99 U/L, ferritin 950,4ng/mL, fibrinogen 1,67g/L. Trẻ được cho ra viện theo dõi tại nhà.

Sau 1 tháng, đánh giá lại trẻ không sốt, tổng trạng khỏe mạnh, gan lách không lớn. Xét nghiệm đánh giá cho thấy số lượng bạch cầu bình thường (WBC 4,12K/uL, Neu 3,1K/uL), hemoglobin 10,2g/dL, tiểu cầu 452k/uL, triglyceride 1,24mmol/L, AST 34 U/L, ALT 24 U/L, ferritin 157ng/mL, fibrinogen 2,03g/L. Siêu âm bụng ghi nhận gan lách không lớn.

**Bảng 1. Kết quả xét nghiệm của bệnh nhi trong quá trình theo dõi**

	Ngày 1	Ngày 12	Ngày 42	Đơn vị	Giá trị bình thường
WBC	0,67	2,15	4,12	K/uL	4 – 10
NEU	0,31	1,16	3,1	K/uL	2 – 7,5
LYM	0,29	0,72	0,97	K/uL	1,5 – 4,0
Hemoglobin	7,5	9,6	10,2	g/dL	13 – 17
Tiểu cầu	186	541	452	K/uL	150 – 450
Fibrinogen	1,77	1,67	2,03	g/L	1,5 – 4,5
Triglyceride	3,12	1,08	1,24	mmol/L	0,8 – 1,7
Ferritin	> 2000	950,4	157	ng/mL	30 – 400
CRP	85,7	5,55		mg/L	0 – 8
AST	61,34	70	34	U/L	< 41
ALT	35,61	99	24	U/L	< 41
Creatinin	68,84	51		umol/L	60 – 110
Pro-BNP	141,5			pg/mL	< 125
IL-6	49,93			pg/mL	0 – 7
Troponin T	0,006			ng/mL	< 0,014
Anti SARS CoV2	> 1746			BAU/mL	0 – 30

### 3. BÀN LUẬN

HLH là một tình trạng đe dọa tính mạng và cực kỳ hiếm gặp liên quan với việc hoạt hóa quá mức hệ thống miễn dịch và dẫn đến rối loạn chức năng đa cơ quan. Bệnh này được nhắc đến lần đầu tiên vào năm 1952 bởi Farquhar và Claireaux [6]. Bệnh có hai thể: tiên phát và thứ phát. Thể tiên phát, còn được biết đến là thể di truyền, thường gặp ở trẻ em do bất thường gen dẫn đến tổn thương con đường độc tế bào của perforin. Trái lại, ở thể thứ phát, còn được biết đến là thể mắc phải, có thể gặp ở bất kỳ lứa tuổi nào. HLH thứ phát thường gặp ở bệnh nhân nhiễm virus trước

đó. Các virus thường gặp nhất khởi phát HLH là EBV; parvovirus B19; HIV; viêm gan A, B, và C; và adenovirus [15]. HLH thứ phát cũng gặp ở bệnh nhân bị bệnh ác tính hoặc bệnh dạng thấp hoặc bệnh tự miễn. Từ khi SARS-CoV-2 lan rộng, COVID-19 đã được xác định như một tác nhân khởi phát HLH thứ phát [19].

Các biểu hiện phổ biến của HLH là sốt, mệt, gan lách lớn, các triệu chứng thần kinh, và ban da. Chẩn đoán HLH dựa trên tiêu chuẩn HLH 2004 khi thỏa mãn một trong hai trường hợp: hoặc chẩn đoán phân tử thích hợp với HLH hoặc đủ 5 trong 8 tiêu chuẩn về lâm sàng và xét nghiệm [1].

**Bảng 2. Tiêu chuẩn chẩn đoán HLH theo HLH-2004 [7]**

<b>A. Chẩn đoán phân tử thích hợp với HLH</b>
Các đột biến bệnh lý PRF1, UNC13D, STXBP2, Rab27a, STX11, SH2D1A, hoặc XIAP
<b>B. 5 trong 8 tiêu chuẩn sau</b>
1. Sốt $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$
2. Lách lớn
3. Giảm tế bào máu (ảnh hưởng ít nhất 2 trong 3 dòng máu ngoại vi)
4. Tăng triglyceride và/hoặc giảm fibrinogen
5. Thực bào máu trong tủy xương hoặc lách hoặc hạch hoặc gan.
6. Hoạt tính tế bào NK thấp hoặc không có
7. Ferritin $>500$ ng/mL
8. Tăng CD25 hòa tan (IL-2 receptor alpha hòa tan)

HLH là bệnh lý có tỷ lệ tử vong cao khi không được điều trị thích hợp, để chẩn đoán bệnh không phải luôn luôn đòi hỏi tất cả các tiêu chuẩn, một vài tiêu chuẩn có thể phát sinh muộn hơn trong quá trình tiến triển của bệnh. Do đó, khi lâm sàng nghi ngờ cao, việc cân nhắc chẩn đoán và khởi động điều trị là rất quan trọng. Có một vài tiêu chuẩn hiệu chỉnh có thể hợp lý để chẩn đoán HLH, một tiêu chuẩn có thể là 3 trong 4 triệu chứng; sốt, giảm các dòng tế bào máu, lách lớn, và viêm gan kèm theo bất thường một trong 4 marker: tăng ferritin, giảm fibrinogen, hiện tượng thực bào máu tủy xương, và giảm hoặc mất hoạt tính tế bào NK [17]. Bệnh nhân của chúng tôi có

sốt, giảm 2 dòng tế bào máu, gan lách lớn, tăng ferritin và có hiện tượng thực bào máu trong tủy xương. Trẻ đã thỏa mãn 5 trong 8 tiêu chuẩn nên đủ để chẩn đoán HLH.

Chỉ số H-score giúp tính toán xác suất mắc HLH. Chỉ số này lần đầu tiên được Fardet và cộng sự đề cập, nó bao gồm sốt, gan lách lớn, giảm các dòng tế bào máu, tăng ferritin, tăng men gan, giảm fibrinogen, tăng triglycerid, bệnh nên suy giảm miễn dịch, và hiện tượng thực bào máu trong tủy xương. H-score từ 169 điểm được cân nhắc là ngưỡng để chẩn đoán HLH [5]. Bệnh nhân của chúng tôi có chỉ số H-score là 274 điểm, ở mức này thì khả năng HLH lên tới  $> 99\%$ .

**Bảng 3. Thang điểm chẩn đoán HLH theo hướng dẫn HLH-2004 và theo chỉ số H-score [4]**

Thông số	Hướng dẫn HLH-2004	Chỉ số H-score
Sốt ( $^{\circ}\text{C}$ )	0 ( $<38,5$ ) hoặc 1 ( $\geq 38,5$ )	0 ( $<38,4$ ), 33 (38,4 – 39,4) hoặc 49 ( $>39,4$ )
Lách lớn	0 (không) hoặc 1 (có)	
Tạng lớn		0 (không), 23 (gan lớn hoặc lách lớn) hoặc 38 (gan lách lớn)
Giảm các dòng tế bào máu	0 (1 dòng) hoặc 1 (2 hoặc 3 dòng) <sup>a</sup>	0 (1 dòng), 24 (2 dòng) hoặc 34 (3 dòng) <sup>b</sup>
Ferritin (ng/mL)	0 ( $<500$ ) hoặc 1 ( $\geq 500$ )	0 ( $<2000$ ), 35 (2000 – 6000) hoặc 50 ( $>6000$ )
Triglyceride (mmol/L)	0 ( $<3$ ) hoặc 1 ( $\geq 3$ )	0 ( $<1,5$ ), 44 (1,5 – 4) hoặc 64 ( $>4$ )
Fibrinogen (g/L)	0 ( $>1,5$ ) hoặc 1 ( $\leq 1,5$ )	0 ( $>2,5$ ) hoặc 30 ( $\leq 2,5$ )
Hiện tượng thực bào máu tủy xương	0 (không) hoặc 1 (có)	0 (không) hoặc 35 (có)
AST (IU/L)		0 ( $<30$ ) hoặc 19 ( $\geq 30$ )
Suy giảm miễn dịch		0 (không) hoặc 18 (có)

<sup>a</sup> Định nghĩa là Hb  $< 90\text{g/L}$ , tiểu cầu  $< 100 \times 10^9/\text{L}$ , và bạch cầu trung tính  $< 1 \times 10^9/\text{L}$

<sup>b</sup> Định nghĩa là Hb  $\leq 92\text{g/L}$ , tiểu cầu  $\leq 110 \times 10^9/\text{L}$ , và bạch cầu  $\leq 5 \times 10^9/\text{L}$

HLH trong giai đoạn cấp của nhiễm COVID-19 đã được nhắc tới trong rất nhiều báo cáo [11]. Tuy nhiên, các trường hợp HLH hậu COVID-19 là hiếm gặp. Phản ứng viêm cận lâm sàng sau nhiễm COVID-19 dẫn tới rối loạn điều hoà miễn dịch và hoạt động đại thực bào được cho là cơ sở sinh lý bệnh của HLH ở bệnh nhân hậu COVID-19 [14].

Các khuyến cáo của Hiệp hội Bắc Mỹ về bệnh mô bào 2019 đã cho thấy sự cần thiết của việc điều trị hoặc tạm hoãn điều trị trong các bối cảnh HLH khác nhau, và đã đưa ra khái niệm bệnh giống HLH, đó là những trường hợp đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HLH nhưng việc điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch không có lợi hoặc thậm chí có hại cho bệnh nhân [8]. Cách tiếp cận hợp lý trong HLH thứ phát sau nhiễm trùng là điều trị bệnh nền nhiễm trùng, theo dõi sát đáp ứng và khởi động điều trị ức chế miễn dịch kịp thời khi không đáp ứng với điều trị [8]. Đã có một vài báo cáo về HLH thứ phát hậu COVID-19 ở cả người lớn và trẻ em, các trường hợp này đều được điều trị theo phương pháp cá nhân hóa tùy tình trạng, diễn tiến và đáp ứng của bệnh nhân. Các lựa chọn cho việc điều trị HLH hậu COVID-19 là điều trị đầy đủ phác đồ HLH-94; corticosteroid liều cao; corticosteroid kết hợp etoposide; và có thể bổ sung thêm các thuốc điều hoà miễn dịch trong phác đồ COVID-19 như anakinra, infliximab, ruxolitinib, và IVIG. Các trường hợp đã được báo cáo này đều cho đáp ứng tốt ngay khi bắt đầu khởi động điều trị ức chế miễn dịch, ít trường hợp cần điều trị phác đồ duy trì kéo dài [12], [13], [16]. Qua đánh giá theo dõi các trường hợp này cho thấy vai trò của liệu pháp ức chế miễn dịch một phần hay đầy đủ theo phác đồ HLH-94 hoặc HLH-2004 đều không rõ ràng so với việc theo dõi diễn tiến tự nhiên của bệnh [12], [13], [16].

Trường hợp bệnh nhân của chúng tôi, trẻ đã được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu nguy hiểm tổn thương các cơ quan, để quyết định điều trị kịp thời, sau 7 ngày theo dõi sát tại bệnh viện bởi bác sĩ chuyên về nhi huyết học, trẻ đã hết sốt, bắt đầu

có các dấu hiệu hồi phục. Sau thêm 30 ngày theo dõi, các chỉ số lâm sàng và huyết học đã trở về gần như bình thường. Điều này cho thấy HLH thứ phát sau nhiễm trùng, trong đó có hậu COVID-19 hoàn toàn có thể hồi phục nếu được theo dõi cẩn thận, phát hiện kịp thời bão cytokin quá mức để cân nhắc khởi động liệu pháp ức chế miễn dịch.

#### 4. KẾT LUẬN

Việc xác định nguyên nhân kích hoạt HLH thứ phát đóng vai trò rất quan trọng trong việc quyết định điều trị và tiên lượng bệnh. Từ khi xuất hiện đại dịch COVID-19, nhiều biến chứng hậu COVID-19 đã được báo cáo bao gồm viêm cơ tim, xơ hóa phổi, và xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối. HLH cũng được ghi nhận nhiều ở bệnh nhân nhiễm COVID-19 giai đoạn cấp tính, nhưng các báo cáo HLH hậu COVID-19 vẫn còn hiếm. Qua trường hợp HLH thứ phát hậu COVID-19, bằng việc chẩn đoán kịp thời và theo dõi cẩn thận, bệnh đã hồi phục hoàn toàn mà không cần điều trị đặc hiệu.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hanny Al-Samkari, Nancy Berliner (2018), "Hemophagocytic Lymphohistiocytosis". *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 13 (1), 27-49.
2. Bộ Y tế (2015), "Hội chứng thực bào máu", Hướng dẫn chẩn đoán và xử lý một số bệnh thường gặp ở trẻ em, Bộ Y tế, Quyết định số 3312/QĐ-BYT ngày 07/8/2015, 564-571.
3. Manuel B. Braga Neto, Andrew D. Badley, Sameer A. Parikh, Rondell P. Graham, Patrick S. Kamath (2022), "Calm before the Storm". *New England Journal of Medicine*, 386 (5), 479-485.
4. France Debaugnies, Bhavna Mahadeb, Alina Ferster, et al (2016), "Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients". *Am J Clin Pathol*, 145, 862-870.

5. **Laurence Fardet, Lionel Galicier, Olivier Lambotte, et al** (2014), "Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome". *Arthritis & Rheumatology*, 66 (9), 2613-2620.
6. **James W. Farquhar, Albert E. Claireaux** (1952), "Familial Haemophagocytic Reticulosis". *Archives of Disease in Childhood*, 27 (136), 519-525.
7. **Jan-Inge Henter, AnnaCarin Horne, Maurizio Aricó, et al** (2007), "HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis". *Pediatric Blood & Cancer*, 48 (2), 124-131.
8. **M. B. Jordan, C. E. Allen, J. Greenberg, M. Henry** (2019), "Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO)". 66 (11), e27929.
9. **Elie Naous, Bertha-Maria Nassani, Cesar Yaghi, et al** (2021), "Hemophagocytic lymphohistiocytosis, a new cause of death during 'post-acute COVID-19 syndrome?' A case report". *Journal of Hematopathology*, 14 (3), 229-233.
10. **World Health Organization** (2020), Naming the coronavirus disease (COVID-2019) and the virus that causes it, [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) ., Accessed February 23, 2020.
11. **Andrey Prilutskiy, Michael Kritselis, Artem Shevtsov, et al** (2020), "SARS-CoV-2 Infection - Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: An Autopsy Series With Clinical and Laboratory Correlation". *American Journal of Clinical Pathology*, 154 (4), 466-474.
12. **A Rjoop, M Barukba, O Al Rusan** (2021), "A rare case of post COVID-19 hemophagocytic lymphohistiocytosis in a pediatric patient". *American Journal of Clinical Pathology*, 156 (Supplement\_1), S93-S93.
13. **Joseph M Rocco, Christina Mallarino-Haeger, Attiya H Randolph, et al** (2021), "Hyperinflammatory Syndromes After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Messenger RNA vaccination in Individuals With Underlying Immune Dysregulation". *Clinical Infectious Diseases*.
14. **Sebastian Schnaubelt, Daniel Tihanyi, Robert Strassl, et al** (2021), "Hemophagocytic lymphohistiocytosis in COVID-19: Case reports of a stepwise approach". *Medicine*, 100 (12), e25170.
15. **Mourad Tiab, Françoise Mechinaud, Jean-Luc Harousseau** (2000), "Haemophagocytic syndrome associated with infections". *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 13 (2), 163-178.
16. **S. S. Bandaru, A. Capace, V. Busa, A. Williams** (2022), "Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Post-COVID-19 Patient". *Cureus*, 14 (2), e22620.
17. **A. Filipovich, K. McClain, A. Grom** (2010), "Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines". *Biol Blood Marrow Transplant*, 16 (1 Suppl), S82-9.
18. **P. Kalita, D. Laishram, B. Dey, J. Mishra, B. Barman, H. Barman** (2021), "Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Post-COVID-19 Patients: A Report of Two Cases". *Cureus*, 13 (8), e17328.
19. **M. J. Ombrello, G. S. Schulert** (2021), "COVID-19 and cytokine storm syndrome: are there lessons from macrophage activation syndrome?". *Transl Res*, 232, 1-12.