

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in a child with petechiae, purpura, fever, and ecchymosis: a case reported and literature review

Hamid Rahimi Hajiabadi, Zahra Pourmoghaddas

Pediatric Cardiovascular Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Abstract

Crimean Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a hemorrhagic fever caused by a viral agent. Among Asian countries, Iran is an endemic region for CCHF. Reports about this infection in Iran show that adults are more affected by this disease than children. However, rural children, especially boys, are at a higher risk of CCHF than other children due to contact with livestock and their secretions. In areas with higher prevalence, it is necessary to consider the diagnosis of this disease in children who mention the symptoms of fever, petechiae and purpura, ecchymosis, decreased level of consciousness, and a history of contact with animals. Since there is no definitive treatment for this disease, timely diagnosis and hospitalization of the patient is the only way to increase the probability of survival in severe cases. The present case report presents a fatal case of definitive CCHF in a six-year-old boy with confirmed CCHF by PCR.

Keywords: CCHF, Crimean Congo hemorrhagic fever, Paediatrics, PCR.

Cited as: Rahimi Hajiabadi H, Pourmoghaddas Z. Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in a child with petechiae, purpura, fever, and ecchymosis: A case reported and literature review. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2025; 35(1): 103-111.

Correspondence to: Zahra Pourmoghaddas

Tel: +98 9131864168

E-mail: zahrapormoghadas@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-5424-3919

Received: 7 Apr 2024; **Accepted:** 5 Jun 2024

تب خونریزی دهنده کریمه کنگو در یک کودک با پتشی، پورپورا، تب، و ایکیموز: گزارش مورد و مروری بر شواهد

حمید رحیمی حاجی آبادی، زهرا پورمقدس

مرکز تحقیقات قلب کودکان، پژوهشکده قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

چکیده

تب خونریزی دهنده کریمه کنگو (CCHF) نوعی تب خونریزی دهنده است که نوعی عامل ویروسی سبب ایجاد آن می‌شود. ایران در بین کشورهای آسیایی، منطقه‌ای بومی برای بیماری CCHF است. گزارش‌های مربوط به این عفونت در ایران نشان می‌دهد که بزرگ‌سالان بیش از کودکان به این بیماری مبتلا می‌شوند. با این حال، کودکان روستایی و بخصوص پسران به دنبال تماس با دام و ترشحات آن، در میان سایر کودکان در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به CCHF هستند. در مناطق با شیوع بالاتر، در نظر داشتن تشخیص این بیماری در کودکانی که علائم تب، پتشی و پورپوزا، ایکیموز، کاهش سطح هوشیاری و همچنین سابقه تماس با دام را ذکر می‌کنند ضروری است. از آنجا که درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد، تشخیص به موقع و بستری بیمار تنها راه موجود برای افزایش احتمال بقا در موارد شدید است. در گزارش مورد حاضر، یک مورد کشنده این بیماری در یک کودک پسر شش‌ساله با تأیید CCHF توسط PCR بررسی می‌شود.

واژگان کلیدی: تب خونریزی دهنده کریمه کنگو، CCHF، کودکان، واکنش زنجیره ای پلیمرز.

مقدمه

تب‌های خونریزی دهنده ویروسی به دلیل ایجاد همه‌گیری و همین‌طور ایجاد مرگ‌ومیر همواره مورد توجه سیستم بهداشتی کشورهای مختلف بوده است (۱). در سال ۱۹۴۴ نوعی از تب‌های خونریزی دهنده ویروسی در کریمه گزارش شد که سپس در سال ۱۹۶۵ مورد مشابهی در کنگو نیز گزارش گردید. سرانجام در سال ۱۹۶۹ عامل هر دو مورد بیماری سال‌های ۱۹۴۴ و ۱۹۶۵ به صورت یکسان تشخیص داده شد و به همین دلیل این ویروس نام تب خونریزی دهنده کریمه کنگو (CCHF) را به خود اختصاص داد (۲، ۳). CCHF یکی از انواع تب‌های خونریزی دهنده ویروسی است که توسط ویروسی از نوع نوروویروس‌ها ایجاد می‌گردد (۱). آسیا، خاورمیانه، آفریقا و غرب اروپا بیشترین موارد همه‌گیری و مرگ ناشی از این ویروس را به خود اختصاص داده‌اند (۴). در خاورمیانه، ایران یکی از مناطق اندمیک برای این تب خونریزی دهنده ویروسی

می‌باشد و (۵) با بیش از ۵۰ مورد ابتلا به این ویروس در سال، منطقه‌ای با شیوع بالای CCHF محسوب می‌شود (۱). تماس با خون و مایعات بدن دام و نیش کنه دو راه برای انتقال این عفونت است (۶). بروز CCHF در کودکان کمتر از بزرگ‌سالان است (۷). از جمله علائم و نشانه‌ها این عفونت خونریزی و پتشی و پورپورا می‌باشد (۳). گزارش شده است که تأخیر در تشخیص و شروع درمان CCHF باعث افزایش میزان مرگ‌ومیر در کودکان مبتلا می‌شود (۷). بنابراین در نظر گرفتن تشخیص CCHF برای کودکان دچار علائم مرتبط با این بیماری بخصوص در مناطق آندمیک، می‌تواند به دنبال شروع به موقع درمان میزان مرگ‌ومیر CCHF را کاهش دهد. در بین بالغین مطالعات بیشتری در مورد این بیماری ویروسی انجام شده است ولی در این بین، مطالعات کمتری در کودکان انجام گردیده است. در مطالعه حاضر، به بررسی یک مورد کشنده از ابتلا به

این ویروس و نیز مروری بر شواهد موجود در رابطه با این بیماری در کودکان می پردازیم.

گزارش مورد

بیمار پسر ۶ ساله‌ای که تا پیش از این سالم بود، با علائم تب، راش و درد عضلانی به بیمارستان کودکان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مراجعه کرده و بستری شد. علائم از ۳ روز قبل و با سرفه و بی‌اشتهایی شروع شده و یک روز بعد از آن، درد عضلانی، لنگیدن، اسهال غیر خونی و استفراغ به علائم اضافه شده بود. تب، لرز و بثورات بیمار از شب قبل از مراجعه شروع شده بود. بیمار روز قبل توسط پزشک خانواده ویزیت شده و سفتریاکسون به همراه دگزامتازون برای وی تجویز شده بود.

کودک سابقه بازی با دام را در هفته اخیر می‌داد. مادر کودک سابقه‌ی گزش کنه‌ای را به خاطر نمی‌آورد. بیمار ایکتریک نبود اما خواب‌آلودگی و ظاهر بدحال داشت. ضایعات اکیموتیک متعدد در صورت، پاها و دست‌ها و همچنین پتشی و پورپورای متعدد در تنه و اندام‌ها مشاهده می‌شد (شکل ۱).

در معاینه اولیه یک زخم نکروزه در قاعده‌ی اولین انگشت دست چپ او پیدا شد (شکل ۲). مادر خراش این قسمت را ۱۱ روز قبل به‌وسیله‌ی بند بیرون از خانه به یاد می‌آورد. در معاینه کنژکتویت بولبار شدید دو طرفه وجود داشت و پتشی‌های متعدد روی کام، اپیستاکسی و خونریزی لثه مشاهده می‌شد. قلب و ریه در سمع طبیعی بود. لنفادنوپاتی و بزرگی کبد و طحال یافت نشد. محل نیش کنه در معاینه یافت نشد.

دمای زیر بغل ۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد، تعداد نبض ۱۶۷ بار در دقیقه و تعداد تنفس ۵۶ بار در دقیقه و فشار خون ۸۵/۶۵ میلی‌متر جیوه بود.

بر اساس یافته‌های آزمایشگاهی، ترومبوسیتوپنی متوسط (۴۹۰۰۰ میلی متر مکعب)، افزایش سطح نیترژن اوره (۳۰ میلی گرم در دسی لیتر) و کراتینین خون (۱/۲ میلی گرم در دسی لیتر)، افزایش سطح انزیم‌های کبدی (آسپارات آمینوترانسفراز=۵۳۲ میلی گرم در دسی لیتر و آلانین ترانس آمیناز=۲۴۰ میلی گرم در دسی لیتر)، و کاهش سطح آلبومین (۳) مطرح کننده نارسایی کبدی حاد بود. انعقاد داخل عروقی منتشر شده (DIC) با افزایش زمان ترومبوپلاستین جزئی (۵۰ ثانیه)، زمان پروترومبین (۱۸/۵

ثانیه)، و نسبت نرمال شده بین‌المللی (۱/۹) مشخص شد. بررسی گازهای خون بیمار اسیدوز متابولیک ($\text{PH}=7.17$ ، $\text{HCO}_3=9$ ، $\text{BE}=-9$) را نشان می‌داد. سطح هموگلوبین کاهش یافته (۱۱/۵ میلی گرم در دسی لیتر) و درصد رتیکولوسیت بیمار ۰/۲٪ بود. تعداد گلبول‌های سفید افزایش یافته (۱۰۷۰۰ میلی متر مکعب) و نوتروفیل غالب بود (درصد نوتروفیل ۹۰/۷٪) بود.

با توجه به علائم بالینی و داده‌های آزمایشگاهی که حاکی از سپسیس شدید با سندرم نارسایی چند عضوی (MODS) بودند، عفونت مننگوکوکی و CCHF در تشخیص افتراقی بیمار قرار گرفت. کشت خون به‌وسیله BACTEC قبل از شروع آنتی بیوتیک، اسمیر پتشی برای یافتن مننگوکوک و ارسال پلاسما برای بررسی ویروس عامل CCHF توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) گرفته شد.

درمان تکمیلی با نرمال سالین (NS) با دوز 20 cc/kg به دلیل طولانی بودن زمان پر کردن مویرگی و کاهش فشارخون شروع شد. آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف شامل سفتریاکسون با دوز 100 mg/kg/day به‌اضافه وانکومايسين با دوز 60 mg/kg/day ، و پلاسمای تازه منجمد با دوز 20 cc/kg برای بیمار تجویز شد. کاتتر ادراری و لوله بینی معده (NG) برای وی تعبیه شد و ریبایرین با دوز 30 mg/kg (۸) از طریق لوله NG تجویز شد. هیدروکورتیزون با دوز 100 mg/m^2 به دلیل شوک مقاوم به تجویز مایعات شروع شد. در طی احیا با NS میزان اشباع اکسیژن خون، صداهای ریه و اندازه کبد برای کنترل علائم ادم ریوی به‌طور دوره‌ای بررسی شد. علائم و نشانه‌های ادم ریوی در بیمار حاضر هرگز شناسایی نشد. علیرغم درمان، علائم بالینی بدتر شد و پس از حدود ۲ ساعت از پذیرش، ایست قلبی ریوی اتفاق افتاد. احیای قلبی ریوی شروع شد و تا ۵۰ دقیقه ادامه یافت اما بیمار به دنبال شوک مقاوم به درمان و DIC فوت کرد.

پس از ۳ روز، آزمایشگاه آربوویروس‌ها و تب‌های خونریزی دهنده ویروسی، سرم بیمار را برای PCR ویروس CCHF مثبت گزارش کرد. کشت خون و اسمیر پتشی برای هر نوع باکتری منفی گزارش شد.

این گزارش موردی با شماره IR.ARI.MUI.REC.1402.175 در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تایید و ثبت شد.

بحث

بر اساس معیارهای تشخیص CCHF (۹، ۱۰)، با توجه به علائم بالینی و آزمایشگاهی و PCR مثبت برای ویروس عامل این بیماری، مورد گزارش شده یک مورد قطعی از این بیماری است. مواجهه شغلی با دام یک عامل خطر برای ابتلا به CCHF است (۱۱). این نوع مواجهه‌ها میزان پایین‌تر ابتلا به CCHF در کودکان نسبت به بزرگسالان را توضیح می‌دهد (۱۲). اما با توجه به فرهنگ روستایی منطقه بومی ایران، کودکان پسر در این مناطق در معرض خطر ابتلا به CCHF هستند. در مورد ارائه شده سابقه تماس با دام مثبت بود.

اپیدمیولوژی و شیوع بیماری

در سال ۱۹۷۰ یک مرکز در مسکو از ۱۰۰ نمونه گوسفندی ارسال شده، ۷۰ نمونه را برای ویروس CCHF مثبت گزارش کرد (۱۳). در یک مطالعه دیگر در شمال ایران که بر روی نمونه خون انسان، گوسفند و گاو انجام شد، مشخص گردید به ترتیب ۱۸٪، ۱۳٪ و ۳۸٪ از نمونه‌ها دارای انتی بادی بر علیه این ویروس بودند (۱۴). این ویروس ابتدا در سال ۱۳۵۷ در شمال ایران از کهنه جدا شد (۱۵) و سپس ۲۰ سال بعد در سال ۱۳۷۸ چندین مورد از ابتلا به این ویروس در اصفهان گزارش شد (۱۶).

مطالعات نشان داده است که بیش‌ترین شیوع این بیماری در استان سیستان و بلوچستان است (۱۶). مطالعه دیگری نشان داد که بیشتر موارد کودکان مبتلا در استان سیستان و بلوچستان و سپس در استان‌های اصفهان، فارس، خوزستان، چهارمحال و بختیاری و خراسان رضوی بوده‌اند (۱۷). بیماری در هر دوی کودکان و بزرگسالان بیشتر در فصل تابستان و ماه‌های مرداد و شهریور دیده می‌شود (۱۸). کودکان پسر شانس ۱/۶ برابر بیشتر نسبت به دختران جهت ابتلا به این ویروس دارند (۷، ۱۱، ۱۷) و همین‌طور هر قدر که سن کودک افزایش می‌یابد، تعداد کودکان با انتی بادی بر علیه این ویروس افزایش می‌یابد (۱۲). شیوع این بیماری در کودکان روستایی و شهرهایی که فرهنگ روستایی غالب دارند بیشتر است (۱۲). میزان مرگ‌ومیر در کودکان ایرانی مبتلا شده به این بیماری و ویروسی بین ۲۶/۵٪ تا ۳۴٪ درصد گزارش شده است که بیش‌ترین میزان مرگ در طی ۷ روز ابتدایی ابتلا رخ داده است (۱۱).

نحوه انتقال

این بیماری به دودسته منتقل شده در جامعه و منتقل شده در مراکز بهداشتی درمانی تقسیم می‌شود.

نوع منتقل شده در جامعه از طریق گزش کهنه، تماس با خون و احشا دام‌های آلوده، و یا سلاخی کردن دام آلوده ایجاد می‌شود (۶). تماس با ترشحات بدن بیمار مبتلا به بیماری در مراکز بهداشتی می‌تواند راه انتقال نوع منتقل‌شونده در مراکز درمانی باشد (۷).

از زمان گزش کهنه تا شروع علائم بیماری ۱-۳ روز لازم است و از زمانی که فرد بادم آلوده تماس پیدا می‌کند ۳-۵ روز زمان لازم است تا نشانه‌های بیماری در فرد بروز نماید (۱۲). بیش‌ترین زمان نهفتگی زمانی است که فرد با ترشحات فرد آلوده تماس می‌یابد (۶، ۱۹).

مطالعات نشان داده‌اند بیش‌ترین راه انتقال این ویروس در ایران از راه تماس با دام‌های آلوده است (۷، ۱۲). یک مطالعه نشان داد که نگهداری دام در منزل بیش‌تر از ۱۲ ماه با تولید آنتی بادی در اعضای خانواده همراه است (۲۰).

مطالعات نشان داده‌اند که انتقال از طریق سر سوزن آلوده یا تماس پوست آسیب‌دیده با ترشحات فرد آلوده یکی دیگر از راه‌های انتقال می‌باشد (۲۱-۲۳). باین‌حال، یافته‌های مطالعات حاکی از آن است که انتقال ویروس بین فرد مبتلا و افراد خانواده خیلی کم اتفاق می‌افتد (۲۴). گزارشاتی از انتقال مادر به جنین نیز وجود دارد (۲۴، ۲۵).

در مطالعه ای بر روی ۳۱ کودک ایرانی ۸۷٪ کودکان مبتلا از طریق گزش کهنه مبتلا شده بودند (۱۷). مطالعه دیگری که نحوه ابتلای کودکان ایرانی را بررسی نموده است نشان می‌دهد که ۴۱٪/۲ کودکان مبتلا با خون دام آلوده تماس داشته‌اند و ۲۳٪/۵ کودکان سابقه گزش کهنه را داشته‌اند (۱۱). در نهایت به نظر می‌رسد راه انتقال در بین بزرگسالان با کودکان در ایران تفاوت زیادی نداشته باشد.

علائم و نشانه‌ها

CCHF دارای چهار فاز است:

فاز اولیه: نهفتگی که بین ۱ تا ۵ روز بر حسب راه انتقال متغیر است و به‌طور متوسط در بیماران ایرانی ۴/۲ روز گزارش شده است (۳، ۱۸، ۲۶-۲۸).

فاز دوم (فاز قبل از خونریزی): در این فاز درد بدن، درد عضلانی، تب، تهوع، استفراغ، درد شکم، و اسهال اتفاق می‌افتد (۳). فاز سوم: فاز خونریزی دهنده که با خونریزی و اکیموز همراه می‌باشد. این مرحله کوتاه‌تر از بقیه فازها است و ۲ تا ۳ روز طول می‌کشد و در روزهای سوم تا پنجم بیماری رخ می‌دهد. در برخی بیماران شوک در این مرحله اتفاق می‌افتد (۱۳). برخی تغییرات آزمایشگاهی غیراختصاصی مانند کاهش تعداد پلاکت‌ها، افزایش آنزیم کبدی و کاهش تعداد گلبول‌های سفید

موارد تأیید شده بیماران مشکوکی هستند که سرولوژی مثبت دارند یا ویروس در سرم آن‌ها قابل تشخیص است.

طبق طبقه‌بندی‌های دیگر، موارد مشکوک بیمارانی با این علائم و نشانه‌ها هستند: تب، درد عضلانی، خونریزی، سابقه گزش توسط کنه، مسافرت یا اقامت در مناطقی که بیشترین موارد این بیماری ویروسی را دارند، تماس با افراد مشکوک به عفونت CCHF یا تماس با افراد مشکوک به این بیماری یا حیواناتی که حامل ویروس هستند؛ به‌علاوه داده‌های آزمایشگاهی، از جمله پلاکت $150000 >$ میلی متر مکعب و تعداد گلبول‌های سفید $3000 <$ یا $9000 <$ میلی متر مکعب (۱۸، ۳۲).

موارد تأیید شده به مواردی اطلاق می‌شود که با انجام واکنش زنجیره ای پلیمرز (RT-PCR) از نظر ویروس مثبت هستند یا آنتی بادی IgM ضد ویروس مثبت یا IgG اختصاصی چهار برابر افزایش یافته دارند (۲۴، ۳۳).

ایمونواسی مرتبط با آنزیم (EIA) یا ایمونوسوربنت متصل به آنزیم (ELISA) دو روش برای تشخیص آنتی بادی‌های IgG و IgM در روز ششم بیماری هستند. تشخیص یا با یافتن IgM افزایش ۴ برابری تیتراژ آنتی بادی IgG بین فاز حاد و دوره نقاهت انجام می‌شود (۳۴). مدت‌زمانی که IgM در سرم بیمار قابل تشخیص است حدود چهار ماه است.

اگرچه سطح IgG کاهش می‌یابد، اما می‌توان آن را تا پنج سال تشخیص داد (۳۴). در موارد کشنده، آنتی بادی سرم قابل تشخیص نیست (۳۴).

نمونه‌های ایرانی از موارد مشکوک به بیماری در سه مرحله ارائه می‌شوند. ابتدا سرم موارد مشکوک جمع‌آوری و برای تشخیص سگمنت S ویروس توسط RT-PCR و IgM و IgG آزمایش می‌شود. اگر این نتایج منفی باشد و بیمار ۱۰-۵ روز پس از شروع بیماری زنده باشد، نمونه دوم از نظر IgM و IgG توسط ELISA ارزیابی می‌شود. در موارد با نمونه منفی دوم، نمونه سوم برای IgM و IgG توسط ELISA در روز ۱۰-۱۵ جمع‌آوری می‌شود (۳۳).

بر اساس دانش فعلی ما، معیارهای خاصی برای تشخیص بیماری در کودکان معرفی نشده است و از روش‌های فوق برای تشخیص در کودکان نیز استفاده می‌شود.

یافته‌های کودکان ایرانی مبتلا نشان داده است که میانگین فاصله زمانی بین شروع علائم تا بستری شدن در بیمارستان ۳ روز (۶-۲ روز) است و بیمارانی که در روزهای بعد به بیمارستان مراجعه می‌کنند به‌طور معنی‌داری احتمال مرگ و میر بالاتری دارند (۱۸). یک مطالعه نشان داد از ۳۳ مورد تأیید شده کودکان ایرانی تنها ۷ مورد RT-PCR مثبت بودند (۱۸). در مطالعه

در فاز دوم و سوم اتفاق می‌افتد (۳، ۲۸). در مطالعه‌ای گزارش شده است که هماچوری، پروتئینوری، طولانی شدن زمان ترومبوپلاستین و آسپاراتات آمینو ترانسفراز $100 < IU/dl$ شایع‌ترین یافته‌های آزمایشگاهی در فاز خونریزی دهنده هستند. از سوی دیگر، لکوپنی، کم خونی و آلانین آمینو ترانسفراز $100 < IU/dl$ یافته‌های آزمایشگاهی هستند که کمتر در این مرحله از عفونت گزارش شده‌اند (۲۹). حدود ۲۰-۱۰ روز پس از شروع بیماری در بازماندگان دوره ی نقاهت رخ می‌دهد (۲۷، ۲۸).

در طول این بیماری، اختلال در عملکرد سیستم عصبی مرکزی ممکن است رخ دهد و بیماران هذیان، تشنج، کما و علائم مربوط به اختلال در عملکرد مخچه را نشان دهند (۳۰). هپاتومگالی و اسپلنومگالی در یک‌سوم موارد با این بیماری گزارش شده است (۱۳).

در کودکان ایرانی دمای دهان $38 <$ درجه سانتی‌گراد، پتشی و یرقان به ترتیب ۷۶٪، ۴۴٪ و ۴۰٪ دیده شده و شایع‌ترین علائم هستند، اما در بین موارد کشنده، اختلال هوشیاری (۷۷/۸٪)، ملنا (۵۵/۶٪) و هموپتیزی (۴۴/۴٪) بیشتر گزارش شده است (۱۱). در مقایسه با بزرگسالان، اختلال در آنزیم‌های کبدی در کودکان بیشتر دیده شده است (۱۱). ایزدی و همکاران نشان دادند که بیماری بدون علامت در بین کودکان ایرانی بیشتر از بزرگسالان ایرانی مشاهده می‌شود (۱۶).

بر اساس یافته‌های آزمایشگاهی، در کودکان ایرانی مبتلا به نوع کشنده بیماری، تعداد پلاکت پایه پایین‌تر از سایر کودکان گزارش شده است (۱۱).

تشخیص

تشخیص CCHF بر اساس معیارهای بالینی، و آزمایشگاهی بر اساس پروتکل ایرانی این بیماری به موارد مشکوک، موارد احتمالی و موارد تأیید شده طبقه‌بندی شده است (۹، ۱۰).

موارد مشکوک شامل بیمارانی با شروع حاد تب، میالژی، و خونریزی از جمله ملنا، هماچوری، خونریزی از حفره دهان به‌علاوه داشتن یکی از این خطرات اپیدمیولوژیک شامل داشتن سابقه گزش توسط کنه یا له کردن آن، سابقه تماس با خون یا مایعات بدن دام، تماس با مایعات بدن موارد احتمالی یا تأیید شده ی این بیماری، اقامت یا مسافرت در مناطق روستایی با تماس احتمالی با دام است.

موارد احتمالی بیماران مشکوک با گلبول‌های سفید $3000 >$ میلی متر مکعب یا تعداد پلاکت‌ها $150000 >$ میلی متر مکعب یا رتبه‌بندی بیش از ۱۲ بر اساس رتبه‌بندی سوانپول است (۳۱).

دیگری، از ۴۸ مورد تأیید شده، در ۱۶ کودک مبتلا IgM و RT-PCR مثبت و ۱۴ مورد فقط RT-PCR مثبت بودند (۳۴).

درمان

سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) در حال حاضر هیچ داروی ضد ویروسی را برای درمان CCHF تأیید نکرده است (۳). لارزارف برای اولین بار مدعی شد که تزریق عضلانی سرم بیماران زنده مانده به موارد جدید مؤثر می باشد (۳۵). یافته های مطالعات وی نشان داد که این دارو برای کاهش تب و تظاهرات خونریزی دهنده در عرض ۳ روز پس از شروع مفید است (۳۵). گزارشی از آفریقای جنوبی در سال ۱۹۹۰ درمان بیماران با ریباویرین داخل عروقی را تشریح کرد و نشان داد که استفاده زودتر از این داروی ضد ویروسی در دوره بیماری باعث کاهش میزان مرگ و میر می شود (۳۶). ریباویرین آنالوگ گوانوزین با حلقه پورین ناقص است. پس از فسفوریلاسیون این دارو در سلول ها، در پوش گذاری و افزایش طول RNA پیام رسان ویروس به عنوان رویداد اولیه در رونویسی ویروسی مهار می شود (۳۷). مطالعات فعالیت گسترده ای از این داروی ضد ویروسی را در برابر ویروس های دارای RNA نشان داده اند (۳۸). حساسیت آزمایشگاهی عامل CCHF و سایر ویروس های عامل تب خونریزی دهنده به ریباویرین در بسیاری از مطالعات گزارش گردیده است (۳۹، ۶).

در مطالعات نشان داده شده که این دارو به اندازه کافی از دستگاه گوارش جذب شده و با غلظت ۵ mg/ml فعالیت خوبی در شرایط آزمایشگاهی در برابر ویروس CCHF دارد (۴۰، ۴۱). در یک مطالعه مشاهده ای در جمعیت زیر ۳۳ سال، اثربخشی ریباویرین خوراکی برای موارد تایید شده بیماری حدود ۸۰ درصد بود (۴۲).

در یک مطالعه در کودکان ۱۵-۱۷ ساله مبتلا (۱۷ بیمار) ادعا شد که ۱۲ نفر با لنفو هیسیتوسیتوز هموفاگوسیتوز (HLH) همراه با CCHF تشخیص داده شدند. دوز بالای متیل پردنیزولون (۵ تا ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز)، پلاسمای تازه منجمد (FFP) و ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) در این بیماران مؤثر بودند. نویسندگان درمان با متیل پردنیزولون و FFP را به محض تشخیص و IVIG را در زمانی که ترومبوسیتوپنی به متیل پردنیزولون مقاوم است و پتشی و اکیموز عود می کند پیشنهاد کردند (۴۳).

همان طور که قبلاً اشاره کردیم، هیچ دارویی برای درمان این بیماری به صورت قطعی معرفی نشده است، اما در مناطق با تعداد کم این بیماری (۴۴) ریباویرین داخل وریدی پیشنهاد می شود، در حالی که در موارد با شیوع بالا، شکل خوراکی

ریباویرین توصیه می شود (۴۵). در زنان باردار، ریباویرین منع مصرف دارد (۴۶). هر دو شکل ریباویرین توسط FDA برای کودکان هنوز تأیید نشده است (۴۵).

یک بررسی تخصصی اخیر، درمان بیماری را در کودکان ارزیابی کرده است و پیشنهاد می کند ریباویرین در کودکان مبتلا نیز مصرف شود (۸). ریباویرین باید با دوز اولیه ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم، حداکثر دوز ۲ گرم و دوز بعدی ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم هر ۶ ساعت (حداکثر دوز ۱ گرم) به مدت ۴ روز و سپس ۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم (حداکثر دوز ۵۰۰ میلی گرم) هر ۸ ساعت برای شش روز تجویز شود (۸).

در مطالعه ای که در کودکان برزیلی انجام شد مشخص گردید شروع ریباویرین تأثیر عمده ای در کاهش عوارض بیماری ندارد (۴۷). در یک گزارش بیماری، در یک شیرخوار مبتلا به CCHF از پلاسمافرزیس استفاده شد که منجر به بهبودی شیرخوار گردیده است و نویسندگان علت بهبودی را تولید سایتوکین های التهابی در اثر این بیماری می دانند که با انجام پلاسما فرز این سایتوکین ها از بدن خارج شده و منجر به بهبودی شده اند (۴۸). پرهیز از تزریق داخل عضلانی و استفاده از هرگونه داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)، استفاده از آنتاگونیست گیرنده H2 یا مهارکننده پمپ پروتون در موارد خونریزی گوارشی، انفوزیون پلاکت در موارد با پلاکت کمتر از صد هزار پیشنهاد شده است (۴۶). در مورد انفوزیون FFP در کودکان بدون علامت خونریزی تردید وجود دارد، اما تزریق ۱۰-۱۵ میلی لیتر/کیلوگرم FFP زمانی پیشنهاد می شود که زمان پروترومبین و زمان ترومبوپلاستین بیش از ۱،۵ برابر محدوده طبیعی باشد.

در موارد خونریزی شدید، استفاده از دسموپرسین (DDAVP) و عوامل آنتی فibrینولیتیک مانند اسید آمینوکاپروئیک پیشنهاد شده است (۸).

پیش آگهی

میزان مرگ و میر ناشی از CCHF در کودکان ایرانی حدود ۲۶ درصد تخمین زده شده است. گزارش شده است که خونریزی، زردی و اختلال در سطح هوشیاری علائم و نشانه های شایع تر در کودکان فوت شده به دلیل CCHF بوده اند (۱۲). یک مطالعه نشان داد که فقط سطح هوشیاری مختل به طور مستقل با یک پیامد کشنده بیماری مرتبط است (۱۲).

در مورد گزارش شده، بیمار در زمان بستری بدحال بود و حدوداً بیش از ۳ روز از شروع علائم بیمار می گذشت که این عوامل ممکن است برافزایش خطر مرگ و میر بیماران تأثیر بگذارد. با

واکنشی شناخته شده است (۵۳). بر این اساس، برخی از مطالعات درمان را برای این بیماری معرفی کرده اند (۴۳، ۵۴)، اما مشخص نیست که یافته های آزمایشگاهی و تب بالا در بیماری CCHF مربوط به سندرم هموفاگو سیتیک (HLH) می باشد یا در زمینه سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) است. بنابراین به نظر می رسد که سطح سیتوکین ها و علائم نشانه های HLH نمی تواند پیش آگهی CCHF را به طور معنی داری پیش بینی کند، قبل از اینکه مطالعات بزرگ ارتباط CCHF و HLH را نشان دهد.

نتیجه گیری

بیماری CCHF به دلیل مواجهه با دام در مناطق روستایی ایران و بخصوص پسران اندمیک می باشد. از آنجایی که هیچ درمان قطعی جهت بیماری خصوصاً در موارد شدید وجود ندارد، در این موارد کشنده بوده و پیشگیری از مواجهه با ویروس در اولیت جلوگیری و مدیریت این بیماری است.

قدردانی و تشکر

نویسندگان بر خود لازم می دانند تا از والدین بیمار و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان برای همکاری آنان در راستای انتشار نتایج مطالعه ی حاضر تقدیر و قدردانی به عمل آورند.

توجه به مطالعاتی که افزایش مرگ و میر در کودکان را به دنبال تأخیر در تشخیص گزارش کرده است، در نظر گرفتن احتمال CCHF در کودکان در مناطق آندمیک به دنبال مشاهده ی علائم و نشانه های این عفونت نظیر تب بالا، میالژی و خونریزی حائز اهمیت است.

با اینکه تنها درمان ضد ویروسی که در حال حاضر برای این بیماری استفاده می شود ریباویرین است، فایده ی تجویز آن بخصوص در کودکان و میزان تأثیر آن بر پیامدهای بد بیماری نظیر مرگ و میر هنوز مشخص نمی باشد (۴۷). در مورد گزارش شده، علی رغم درمان با آنتی بیوتیک های وسیع الطیف و ریباویرین، وضعیت بیمار رو به وخامت گذشت و سپس به دنبال شوک مقاوم به درمان و DIC، بیمار فوت نمود.

بر طبق مطالعات، ابتلا به عوامل ویروسی با افزایش سیتوکین های التهابی همراه می باشد (۴۹-۵۱). در موارد شدید گزارش شده CCHF، تولید فزاینده ی سیتوکین های التهابی به دنبال عفونت با این ویروس علت شدت بیماری و مرگ و میر دانسته می شود و استفاده از درمان های ضد التهابی مانند ایمونوگلوبین داخل وریدی (IVIG) و یا پلاسما فرز در برخی مطالعات منجر به بهبودی بیمار شده است (۴۸). در این بیماری ویروسی سیتوکین هایی مانند اینترلوکین ۱- (IL)، IL-6، IL-12، IL-18، فاکتور نکروز تومور α و اینترفرون δ افزایش می یابد (۵۲). همچنین طوفان سیتوکین برای پاتوژن HLH

REFERENCES

1. Ergönül Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006;6:203-14.
2. World Health Organization. Crimean-Congo haemorrhagic fever [2010]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/>.
3. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004;64:145-60.
4. Gozalan A, Esen B, Fitzner J, Sua Tapar F, Peker Ozkan A, Georges-Courbot M-C, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever cases in Turkey. *Scand J Infect Dis* 2007;39:332-6.
5. Garcia S, Chinikar S, Coudrier D, Billecocq A, Hooshmand B, Crance J, et al. Evaluation of a Crimean-Congo hemorrhagic fever virus recombinant antigen expressed by Semliki Forest suicide virus for IgM and IgG antibody detection in human and animal sera collected in Iran. *J Clin Virol* 2006;35:154-9.
6. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB. Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet* 1995;346:472-5.
7. Alavi-Naini R, Moghtaderi A, Koohpayeh HR, Sharifi-Mood B, Naderi M, Metanat M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southeast of Iran. *J Infec* 2006;52:378-82.
8. Mardani M, Rahnavardi M, Sharifi-Mood B. Current treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:911-8.
9. Tezer H, Polat M. Diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:555-66.
10. Mostafavi E, Pourhossein B, Chinikar S. Clinical symptoms and laboratory findings supporting early diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *J Med Virol* 2014;86:1188-92.
11. Sharifi-Mood B, Mardani M, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, Hatami H, Metanat M. Clinical and epidemiologic features of Crimean-Congo hemorrhagic fever among children and adolescents from southeastern Iran. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(6):561-3.

12. Izadi S, Naieni KH, Madjdzadeh SR, Nadim A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Sistan and Baluchestan Province of Iran, a case-control study on epidemiological characteristics. *Int J Infect Dis* 2004;8:299-306.
13. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979;15:307-417.
14. Saidi S, Casals J, Faghieh M. Crimean hemorrhagic fever-Congo (CHF-C) virus antibodies in man, and in domestic and small mammals, in Iran. *Am J Trop Med Hyg* 1975;24:353-7.
15. Sureau P, Klein J, Casals J, Digoutte J, Salaun J, Piazak N, et al. Isolation of Thogoto, Wad Medani, Wanowrie and Crimean-Congo haemorrhagic fever viruses from ticks of domestic animals in Iran. *Annales de Virologie, E* 1980;131:185-200.
16. Izadi S, Holakouie-Naieni K, Majdzadeh SR, Chinikar S, Nadim A, Rakhshani F, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Sistan-vah-Baluchestan province of Iran. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:326.
17. Aslani D, Salehi-Vaziri M, Baniasadi V, Jalali T, Azad-Manjiri S, Mohammadi T, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever among children in Iran. *Arch Virol* 2017;162:721-5.
18. Bijani B, Mardani M. Clinico-Epidemiological Feature and Outcome Analysis of Hemorrhagic Form of Crimean - Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) in Iran. 41st Annual Meeting of IDSA; San Diego- United States; 2003. p.763.
19. Nadeem M, Ali N, Anwar M, Hussain I, Mohammad T, Hayee A. A comparison of clinical diagnosis & Serological diagnosis in an epidemic of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever. *Pak J Med Sci* 2003;19:247-51.
20. Chinikar S, Ghiasi SM, Moradi M, Bouloy M, Haeri A, editors. Trend of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) in Iranian Children. 28th Annual Meeting of European Society for Pediatric Infectious Diseases, Nice, France; 2010.
21. Crimean-Congo hemorrhagic fever--Republic of South Africa. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1985;34:94, 9-101.
22. Altaf A, Luby S, Jamil A, Najam A, Aamir Z, Khan J, et al. Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Quetta, Pakistan: contact tracing and risk assessment. *Trop Med Int Health* 1998;3:878-82.
23. Athar MN, Baqai HZ, Ahmad M, Khalid MA, Bashir N, Ahmad AM, et al. Short report: Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69:284-7.
24. Izadi S, Salehi M, Holakouie-Naieni K, Chinikar S. The risk of transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus from human cases to first-degree relatives. *Jpn J Infect Dis* 2008;61:494-6.
25. Saijo M, Tang Q, Shimayi B, Han L, Zhang Y, Asiguma M, et al. Possible horizontal transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus from a mother to her child. *Jpn J Inf Dis* 2004;57:55-7.
26. Kara A. Crimean Congo haemorrhagic fever. *Turk Arch Ped* 2008;43:108-18.
27. Kaya A, Engin A, Güven AS, İçağasıoğlu FD, Cevit Ö, Elaldı N, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever disease due to tick bite with very long incubation periods. *Int J Infect Dis* 2011;15:e449-52.
28. Swanepoel R, Shepherd A, Leman P, Shepherd S, McGillivray G, Erasmus M, et al. Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in southern Africa. *m J Trop Med Hyg* 1987;36:120-32.
29. Gubler DJ, Reiter P, Ebi KL, Yap W, Nasci R, Patz JA. Climate variability and change in the United States: potential impacts on vector-and rodent-borne diseases. *nviron Health Perspect* 2001;109:S223-33.
30. Borio L, Inglesby T, Peters C, Schmaljohn AL, Hughes JM, Jahrling PB, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA* 2002;287:2391-405.
31. Swanepoel R, Gill D, Shepherd A, Leman P, Mynhardt J, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989;11:S794-800.
32. Keshtkar-Jahromi M, Sajadi MM, Ansari H, Mardani M, Holakouie-Naieni K. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Antiviral Res* 2013;100:20-8.
33. Chinikar S, Goya M, Shirzadi M, Ghiasi S, Mirahmadi R, Haeri A, et al. Surveillance and Laboratory Detection System of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever in Iran. *Transbound Emerg Dis* 2008;55:200-204.
34. Adam IA, Mahmoud MA, Aradaib IE. A seroepidemiological survey of Crimean Congo hemorrhagic fever among Cattle in North Kordufan State, Sudan. *Virol J* 2013;10:178.
35. Lazarev V. Treatment of Crimean hemorrhagic fever patients with convalescent sera. *Arboviruses Mater* 1969;16:142-3.

- 36.Swanepoel R, Leham P, Abbott J, Burt F, Grobbelaar A, editors. Epidemiology, diagnosis, clinical pathology and treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in South Africa. Proceedings and Abstracts of the VIIth International Congress of Virology, Berlin; 1990.
- 37.Wray SK, Gilbert BE, Knight V. Effect of ribavirin triphosphate on primer generation and elongation during influenza virus transcription in vitro. *Antiviral Res* 1985;5:39-48.
- 38.Wray SK, Gilbert BE, Noall MW, Knight V. Mode of action of ribavirin: effect of nucleotide pool alterations on influenza virus ribonucleoprotein synthesis. *Antiviral Res* 1985;5:29-37.
- 39.McCormick JB, King IJ, Webb PA, Scribner CL, Craven RB, Johnson KM, et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med* 1986;314:20-6.
- 40.Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1988;37:S1-16.
- 41.van de Wal BW, Joubert JR, van Eeden PJ, King JB. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part IV. Preventive and prophylactic measures. *S Afr Med J* 1985;68:729-32.
- 42.Ergonul O. DEBATE (see Elaldi N et al, Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *Journal of Infection* 2009; 58: 238-244): Biases and misinterpretation in the assessment of the efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect* 2009;59:284-6.
- 43.Erduran E, Bahadir A, Palanci N, Gedik Y. The treatment of crimean-congo hemorrhagic fever with high-dose methylprednisolone, intravenous immunoglobulin, and fresh frozen plasma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:e19-24.
- 44.Update: management of patients with suspected viral hemorrhagic fever--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:475-9.
- 45.Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yilmaz N, Parlak M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 2006;52:207-15.
- 46.Roberts SS, Miller RK, Jones JK, Lindsay KL, Greene MF, Maddrey WC, et al. The Ribavirin Pregnancy Registry: Findings after 5 years of enrollment, 2003-2009. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:551-9.
- 47.Tezer H, Ozkaya-Parlakay A, Gulhan B, Kanik-Yukse S. Ribavirin use in pediatric patients with Crimean Congo Hemorrhagic Fever: is it really necessary? *Braz J Infect Dis* 2016;20:222-3.
- 48.Perk O, Emeksiz S, Ozcan S, Meral G. Crimean-Congo hemorrhagic fever: A pediatric case responding to plasmapheresis treatment. *Transfus Apher Sci* 2021;60:103215.
- 49.Sohail A, Iqbal AA, Sahini N, Chen F, Tantawy M, Waqas SFH, et al. Itaconate and derivatives reduce interferon responses and inflammation in influenza A virus infection. *PLoS Pathog* 2022;18:e1010219.
- 50.Farag NS, Breitingen U, Breitingen HG, El Azizi MA. Viroporins and inflammasomes: A key to understand virus-induced inflammation. *Int J Biochem Cell Biol* 2020;122:105738.
- 51.Sawa T, Akaike T. What triggers inflammation in COVID-19? *Elife* 2022;11:e76231.
- 52.Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601-8.
- 53.Papa A, Bino S, Velo E, Harxhi A, Kota M, Antoniadis A. Cytokine levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2006;36:272-6.
- 54.Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2006;193:941-4.