

SARS-CoV-2'nin Hematolojik Hastalıklar Üzerindeki Etyolojik Rolü

The Etiological Role of Sars-Cov-2 On Hematologic Diseases

Atakan Tekinalp¹, Özcan Çeneli¹, Muhammed Emin Güzel², Miraç Burak Başgün², Sinan Demircioğlu¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Yazışma Adresi: Atakan Tekinalp, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
e-posta: atakantekinalp@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 1 Eylül 2021
Kabul Tarihi/Accepted: 1 Şubat 2022

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı, COVID-19 enfeksiyonu sonrası hematolojik tanı alan hastalarda SARS-CoV-2 virüsü ve hematolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: 1 Nisan 2020 ile 1 Nisan 2021 tarihleri arasında, herhangi bir malign ya da otoimmün hematolojik hastalık tanısı alan hastalar arasında, öncesinde COVID-19 enfeksiyonu geçirenler retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı öncesinde COVID-19 geçiren ve geçirmeyen hastalar karşılaştırıldı.

Bulgular: Yeni tanı alan 305 hastanın 24 (%7,8)'ünün öncesinde COVID-19 öyküsü olduğu tespit edildi. İki hasta grubunda da en sık tanı non-Hodgkin Lenfoma (NHL)'ydi. NHL ve agresif seyirli NHL sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte öncesinde COVID-19 öyküsü olan hasta grubunda daha yüksek bulundu (%25,1'e karşın %23,1, p=0,143 ve %66,6'ya karşın %56,9, p=0,094). Temel hematolojik değerler iki grup arasında benzerdi. COVID-19 tanısı ile hematolojik hastalık tanısı arasında geçen medyan süre 4,1 (0,6-11,8) ay olup en kısa süreli tanı İmmün Trombositopenik Purpura, en uzun süre ise Multipl Miyelom tanılı hastada saptandı. Malign hasta grubunda tanıya kadar geçen medyan süre daha uzun bulundu (4,5 aya karşılık 2,5 ay, p=0,070).

Sonuç: Bu çalışma ile COVID-19 enfeksiyonunun, malign ve otoimmün patogenezi hematolojik hastalıklar için etyolojik bir faktör olabileceğini vurguladık.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19 virüs, pandemi, hematolojik hastalıklar

Abstract

Aim: The aim of this study is to evaluate the association between hematologic diseases and SARS-CoV-2 infection in patients who have been diagnosed with a hematologic disease after COVID-19 infection.

Patients and Methods: The ones who had a previously history of COVID-19 infection among the patients diagnosed with any malign or autoimmune hematologic disease were evaluated between April 1, 2020 – April 1, 2021, retrospectively. The Patients who had the COVID-19 infection and the patients who had not were compared.

Results: Twenty-four (7.8%) patients of 305 newly diagnosed who had a previously history of COVID-19 infection were determined. The most common diagnosis was non-Hodgkin Lymphoma in both of the groups. Although it was not statistically significant, frequency of NHL and aggressive NHL were most common in the patients with history of COVID-19 (25.1% vs 23.1%; p=0.143 and 66.6% vs 56.9%, p=0.094). The basic hematologic parameters were similar between the two groups. The median time between COVID-19 infection and the hematologic diagnosis was 4.1 (0.6-11.8) month; the minimum duration was in the patient with Immune Thrombocytopenic Purpura and the maximum was the one with Multiple Myeloma. The median time up until the diagnosis was longer in the malign group (4.5 vs 2.5 months; p=0.070).

Conclusion: As a result of the study, it has been emphasized that COVID-19 may have an etiological factor for malign and hematologic diseases with autoimmune pathogenesis.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19 virus, pandemic, hematological diseases

Atıf yapmak için: Tekinalp A, Çeneli Ö, Güzel ME, Başgün MB, Demircioğlu S. SARS-CoV-2'nin Hematolojik Hastalıklar Üzerindeki Etyolojik Rolü. Selcuk Med J 2022;38(1): 40-44

Açıklama: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.



"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

İlk kez 2019'un sonunda, Çin'in Wuhan eyaletinde saptanan ve yayılımı sonrası Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11.03.2020'de pandemi ilanı ile sonuçlanan COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 enfeksiyonu, halen dünyada ve ülkemizde etkisini devam ettirmektedir (1). Patofizyolojinin aydınlatılması ile hastalık şiddetinin sadece viral yüke bağlı olmadığı, konağın savunma mekanizması ile de ilişkili olduğu anlaşılmıştır (2). Virüsün enfekte solunum yolu hücrelerini hasarlandırması, immün yanıt ve sitokin salınımına neden olmaktadır (3). IL-1 β (İnterlökin) başta olmak üzere IL-6, IFN γ (İnterferon), MIP1 α (Makrofaj İnflamatuar Protein) ve MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein) patofizyolojide rol oynayan temel sitokinlerdir (3). COVID-19 enfeksiyonunun hiperkoagulopatiye yol açmasının yanı sıra lenfopeniye neden olduğu ve nötrofil/lenfosit oranının >3,1 olan hastalarda, hastalığın daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir (4). Hematolojik maligniteler, öncül kemik iliği elemanlarında ya da multiple myelom ve lenfomalarda olduğu gibi lenfositlerin gelişim basamaklarında meydana mutasyonel değişikliklere bağlı ortaya çıkmaktadır. Malign hücreler kemik iliği ve lenfoid dokulara infiltre olurken, immün sistemde de hem fonksiyonel ve hem de kalitatif yetmezlik ortaya çıkmaktadır (5). Fizyopatolojinin aydınlatılması,

hematolojik hastalıklarda sitokin salınmasını ve hücrel fonksiyonları etkileyen monoklonal antikörlerin ve immunomodulator tedavilerin gelişmesine neden olmuştur (6).

Gerek immün trombositopenik purpura (ITP) gibi otoimmün hastalıkların gerek lenfoid malignitelerin gelişiminde virüsler etyolojide suçlanmaktadır. Epstein-Barr virüs'e bağlı Hodgkin lenfoma ve Burkitt lenfoma gelişmesi (7), Human Herpes Virüs-8 (HHV-8) ile ilişkilendirilen Castleman Hastalığı (8), influenza ailesine bağlı gelişen ITP bunlara örnek olarak verilebilir (9). Güncel literatürde Mayıs 2020-Kasım 2020 tarihleri arasında COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilen, otoimmün hemolitik anemi, ITP, multiple myelom ve non-Hodgkin Lenfoma tanılı 20 olgu bildirilmiştir (10).

Biz de çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu sonrası malign ya da otoimmün hematolojik hastalık tanısı alan hastaları tespit ederek, COVID-19'un etyolojik rolünü sorgulamayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafınca 01.04.2020-01.04.2021 tarihleri arasında malign ya da otoimmün patogenezi hematolojik bir hastalık tanısı konulan hastalar

Tablo 1. Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Tanısal Dağılımı

	COVID-19 Öyküsü Olan (n:24)	COVID-19 Öyküsü Olmayan (n:281)	P
Yaş	55,5 (23-83)	54 (19-80)	0,318 ^a
Cinsiyet, kadın/erkek, n(%)	13(54,2)/11(45,8)	121(47,6)/133(52,4)	0,165 ^b
Tanısal Dağılım			
Non-Hodgkin Lenfoma	6 (25,1)	65 (23,1)	0,143 ^b
Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma	4 (16,7)	21 (7,4)	
Folikuler Lenfoma	1 (4,2)	13 (5,1)	
Marjinal Zon Lenfoma	1 (4,2)	12 (4,2)	
Mantle Hücreli Lenfoma	-	10 (3,5)	
T Hücreli Lenfoma	-	6 (2,1)	
Multipl Miyelom	4 (16,7)	38 (13,5)	0,301 ^b
İmmün Trombositopenik Purpura	4 (16,7)	33 (11,7)	0,340 ^b
Kronik Lenfositik Lösemi	3 (12,5)	24 (8,5)	0,084 ^b
Myelodisplastik Sendrom	2 (8,3)	15 (5,3)	-
Hodgkin Lenfoma	1 (4,2)	27 (9,6)	-
Kronik Myeloid Lösemi	1 (4,2)	18 (6,4)	-
Akut Myeloid Lösemi	1 (4,2)	29 (10,3)	-
Akut Lenfositik Lösemi	1 (4,2)	14 (4,9)	-
Hemofagositik Lenfositosis	1 (4,2)	1 (0,3)	-
Kronik Myelomonositik Lösemi	-	2 (0,6)	-
Otoimmün Hemolitik Anemi	-	15 (5,3)	-

^aMann Whitney U Testi ^bPearson ki-kare testi

Tablo 2. Tanıda Bakılan Temel Hematolojik Değerler

	COVID-19 Öyküsü Olan (n:24)	COVID-19 Öyküsü Olmayan (n:281)	P ^a
Hb (g/dL)	9,8 (5,4-15,6)	9,5 (5,2-15,4)	0,241
WBC (/μL)	8.670 (1.600-49.500)	7.900 (450-165.000)	0,175
Nötrofil (/μL)	4.900 (480-46.700)	4.580 (250-163.200)	0,455
Lenfosit (/μL)	1.600 (270-18.600)	1.400 (140-85.400)	0,570
Monosit (/μL)	370 (10-15.300)	480 (10-37.200)	0,765
PLT (/103xμL)	210 (1-470)	160 (1-560)	0,624

*Mann Whitney U Testi

retrospektif olarak değerlendirildi. Hematolojik tanı konulmadan önce COVID-19 enfeksiyonu geçirenler tespit edildi. Hastaların epidemiyolojik özellikleri (yaş, cinsiyet), PCR ile bakılan COVID-19 antijen tarihleri, COVID-19 enfeksiyonuna yönelik tedavi yaklaşımları, hastane yatış durumları, hematolojik hastalık tanı tarihleri, tanı anındaki hemogram değerleri ve malign hastalıkların evreleri kaydedildi. Evreleme, lenfoma hastaları için Ann Arbor, Multipl Miyelom (MM) hastaları için R-ISS (Revised International Staging system) ve Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) için Rai evreleme sistemlerine göre yapıldı. Hematolojik tanı öncesi COVID-19 öyküsü olan ve olmayan hastalar yaş, cinsiyet, tanısız dağılımları ve temel hematolojik laboratuvar bulgularına göre karşılaştırıldı. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021/3257 numarası ile onay alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizi SPSS IBM programı 22.0 versiyonu ile yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin iki grup karşılaştırması için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi ve Pearson ki-kare testi ile analiz edildi. P<0,05 sonuçlar istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda malign ya da otoimmün patogenezi hematolojik bir hastalık tanısı konulan 305 hastadan COVID-19 enfeksiyonu sonrası tanı alan 24 (%7,8) hasta tespit edildi. Medyan yaş COVID-19 öyküsü olan hastalarda 55,5 (23-83), olmayan hastalarda ise 54 (19-80) olup benzer bulundu. Kadın/erkek oranı istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte COVID-19 öyküsü olan hastalarda daha yüksek saptandı; 13/11 ve 121/133. Her iki grupta da en sık tanısı konulan hastalık grubu non-Hodgkin Lenfoma (NHL) idi. NHL sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı bir

fark saptanmadı (%25,1'e karşın %23,1, p=0,143). NHL tanılı olgular incelendiğinde agresif seyirli NHL (YBBHL, mantle hücreli lenfoma, T hücreli lenfoma) gelişme oranı öncesinde COVID-19 öyküsü olan hastalarda daha yüksek bulundu (%66,6'ya karşın %56,9, p=0,094). Ayrıca tüm hastaların hematolojik tanı aldıklarında bakılan temel hematolojik parametreler de her iki grupta benzer bulundu. Tablo-1'de iki grubun epidemiyolojik özellikleri ve tanısız dağılımları, tablo-2'de ise temel hematolojik değerleri görülmektedir.

Tanı öncesinde COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda COVID-19 tanısı ile hematolojik hastalık tanısı arasında geçen süre medyan 4,1 (0,6-11,8) ay olup en kısa süre İmmün Trombositopenik Purpura (ITP), en uzun süre ise MM tanılı hastada tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte malign hasta grubunda tanıya kadar geçen medyan süre daha uzun bulundu (4,5 aya karşılık 2,5 ay, p= 0,070). COVID-19'a yönelik spesifik tedavi için favipravir kullanan hasta sayısı 9 (%37,5)'du. Hastanede yatışı yapılarak tedavi alan hasta sayısı ise 4 (%16,7) olup bu hastaların hastanede yatış süresi ise medyan 12 (8-14) gün bulundu. Konvelasant plazma ya da tocilizumab kullanılan ve yoğun bakım ihtiyacı olan hasta yoktu. Antikor ve aşılama durumları incelendiğinde, hastaların antikor düzeyine bakılmadığı ve hastaların hiç birinin hematolojik tanıdan veya COVID-19 enfeksiyonundan önce SARS-CoV-2 için aşı olmadığı tespit edildi.

TARTIŞMA

Virüsler, başta otoimmün hastalıklar olmak üzere çeşitli hematolojik hastalıkların etyolojisinde önemli bir yere sahiptir ve çoğu viral enfeksiyon seyrinde çeşitli nedenlerden dolayı trombositopeni görülür. Virüslere karşı gelişen antikorların, trombosit membran glukoproteinlerine karşı reaksiyon vermeleri, virüslere bağlı immün trombositopenilerin temelini

oluşturur (11). 2009 yılındaki influenza pandemisinde trombositpeni, %14 oranında bildirilmiş ve kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir. Sonraki araştırmalarda Jansen et al. (9) adenovirusların, trombosit yüzeyindeki sialoglikan molekülleri ile trombosit girdiğini ve trombosit klerensini artırarak trombositopeniye yol açtığını göstermiştir. COVID-19 enfeksiyonu seyrinde de hastalarda %31- 40 oranda trombositopeni görüldüğü ve bunu kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir (10). COVID-19, hematopoetik hücrelerde de bulunan ACE2 ile birlikte CD66a gibi adezyon molekülleriyle öncül hücrelere girerek replike olup hücreleri apoptoza sürüklemektedir (12). Öte yandan COVID-19 enfeksiyonunda hem trombosit hem de CD34(+) hematopoetik kök hücreye karşı gelişmiş antikörler tespit edilmiştir (13). Bu mekanizmalar COVID-19'a bağlı gelişen sitopenilere açıklık getirmesi bakımından önemlidir.

Çalışmamızda başta ITP olmak üzere lenfomalar, MM ve KLL gibi patofizyolojisinde immün disregülasyonun rol oynadığı hastalıklar, tanılarının çoğunluğunu oluşturmaktadır. Literatürde COVID-19 ile ilişkilendirilen immün kaynaklı hematolojik hastalıklar olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Lazarian et al. (14) semptom başlangıcından otoimmün hemolitik anemi (OIHA) gelişene kadar geçen süre medyan 9 (4-13) gün olan 7 hasta raporlamıştır. Leebeek ise COVID-19 semptomlarından yaklaşık 4 ay sonra ITP tanısı alan bir olgu bildirmiştir (15). Bir metaanalizde 39 hastanın COVID-19 semptomlarından medyan 13 gün sonra ITP tanısı aldığı ve hastaların çoğunluğunda bu sürenin 2-3 hafta olduğu raporlanmıştır (16). Çalışmamızda medyan hastalık zamanı tüm hastalar için 4,1 (0,6-11,8) ay; ITP tanısı alan 4 hasta için ise 0,6 ay, 1 ay, 2,5 ay ve 5,3 aydır. Çalışmamızda hastaların antikör düzeyleri bilinmemektedir ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastaların %87,8'inde enfeksiyonun 300. gününde antikör saptanmıştır (17). Ayrıca literatürde viral enfeksiyonun 5. ayında gelişen ITP olguları bildirilmiştir (18). Bu açıdan bakıldığında, COVID-19 enfeksiyonunun akut dönemden sonra da immün aracılı hastalıklara neden olabileceği akla gelmektedir. Ayrıca çalışmamızda, tanı öncesinde COVID-19 enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda ITP sıklığı anlamlı farklılık olmasa da daha yüksek oluşu bu olasılığı desteklemektedir.

COVID-19 ile ilişkili inflamasyonun ilerlemesinde IL-1 β , IL2, IL6, MIP1 α , MCP1 ve tümör nekrozis faktör (TNF) sorumlu temel sitokinlerdir (3). Hatta IL6 ve MIP1 α düzeylerinin zamanla daha çok yükseldiği

ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Hem inflamasyon süreci hem de bu sürecin hücre içi sinyal yolları üzerine etkisi ise halen araştırma konusudur. Ayrıca COVID-19 etkisiyle NF- κ B (Nuclear Factor-kappa β), TRAF (TNF receptor associated factor) ve STAT (signal transducer and activator of transcription) gibi hücre içi sinyal yollarının ise aktive olabileceği yönünde de öngörü mevcuttur (3). B lenfosit kökenli lenfomalar ve MM'da olduğu gibi malignitelerde, neoplastik hücreler ile yardımcı T hücreleri, NK hücreleri ve dentritik hücreleri arasındaki etkileşim, benzer yollar üzerinden etki ederek malign hücrelerin proliferasyonuna ve invazyonuna neden olmaktadır (20). Bu durum, SARS-Cov-2'nin etkisiyle sessiz bir durumda olan malignensinin aktive olabileceğini ve immün reaksiyonların başlayabileceğini düşündürmektedir. COVID-19 mRNA aşısından 2 gün sonra, remisyonda seyreden mantle hücreli lenfoma olgusunda relapsı düşündürülen lenf nodları gelişmesi bu savı desteklemektedir (21). Çalışmamızda, COVID-19 sonrası tanı alan 6 hasta NHL hastasının 4'ü agresif seyirli YBBHL'dır ve tanı zamanı enfeksiyondan 2-5,5 ay arasında değişen sürelerdedir. Mantle hücreli lenfoma tanılı olgu ise saptanmamıştır. Buna rağmen çalışmamızda, COVID-19 sonrası agresif seyirli NHL gelişim sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Ancak olgu sayısı az olması sağlıklı yorum yapmayı güçleştirmektedir. Malign hastalıkların seyrinde COVID-19 enfeksiyonunun daha şiddetli seyretmesine karşın enfeksiyonun etkisiyle remisyona sağlanan olgular da yayınlanmıştır. Solloni et al. (22) ise COVID-19 enfeksiyonu sonrası remisyona giren bir Foliküler Lenfoma (FL) olgusu bildirmiştir. Challenor ve Tucker de steroid ya da immünokemoterapi almayan Evre III Hodgkin Lenfoma (HL) olgusunda, COVID-19 enfeksiyonundan yaklaşık 4 ay sonra remisyona geliştiğini tespit etmiştir (23). Çalışmamızda malign olguların remisyona durumları değerlendirilmemiş olup FL olgusu COVID-19 tanısından 5 ay, HL olgusu ise 9 ay sonra tanı almıştır.

Çalışmamızı sınırlandıran bazı faktörler mevcuttur. Bunlar tek merkezli ve retrospektif olarak tasarlanmış olması, COVID-19 enfeksiyonu dönemindeki laboratuvar verilerinin ve iki grup arasında klinik seyre yönelik karşılaştırmanın çalışmada yer almayışdır. COVID-19'un hangi patogeneze ile malign ve immün kaynaklı hastalıkları tetiklediği ya da regresyonuna neden olduğu bilinmemekte ve bu durum olgu sunumlarında da ifade edilmektedir. Literatürde COVID-19 sonrası yeni tanı hastalıkları ya da virüsün

özellikle malign hastalıkların seyri üzerine etkisini araştıran kapsamlı bir çalışma mevcut değildir. Kısıtlılıkları olsa da pandemi sürecindeki bir yıllık süreyi değerlendirmesi, enfeksiyon sonrasında tanı konulan malign ve otoimmün hastalıkları içermesi ve COVID-19'un bu hastalık grubunda etyolojik bir ajan olabileceğini vurgulaması bakımından çalışmamızın literatüre önemli bir veri sunduğu kanısındayız.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Yazışma Adresi: Atakan Tekinalp, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
E-mail: atakantekinalp@hotmail.com

KAYNAKLAR

- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395(10224):565-74.
- Kumar A, Narayan RK, Prasoon P, et al. COVID-19 mechanisms in the human body-What we know so far. *Front Immunol* 2021;12(1):1-22.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology* 2020;20:363-74.
- Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* 2020;18(1):206.
- Fairfield H, Falank C, Avery L, et al. Multiple myeloma in the marrow: Pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1364(1):32-51.
- Dhodapkar MV, Dhodapkar KM. Immune modulation in hematologic malignancies. *Semin Oncol* 2015;42(4):617-25.
- Baumforth KRN, Young LS, Flavell KJ, et al. The Epstein-Barr virus and its association with human cancers. *J Clin Pathol - Mol Pathol* 1999;52(6):307-22.
- Dossier A, Meignin V, Fieschi C, et al. Human herpesvirus 8-related Castleman disease in the absence of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2013;56(6):833-42.
- Jansen AJG, Spaan T, Low HZ, et al. Influenza-induced thrombocytopenia is dependent on the subtype and sialoglycan receptor and increases with virus pathogenicity. *Blood Adv* 2020;4(13):2967-78.
- Sahu KK, Borogovac A, Cerny J. COVID-19 related immune hemolysis and thrombocytopenia. *J Med Virol* 2021;93(2):1164-70.
- Li Z, Nardi MA, Karpatkin S. Role of molecular mimicry to HIV-1 peptides in HIV-1-related immunologic thrombocytopenia. *Blood* 2005;106(2):572-6.
- Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;193:110-5.
- Promptchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 2020;38(1):1-9.
- Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol* 2020;190(1):29-31.
- Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2020;190(2):61-4.
- Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: A systematic review. *SN Compr Clin Med* 2020;2(11):2048-58.
- Alfego D, Sullivan A, Poirier B, et al. A population-based analysis of the longevity of SARS-CoV-2 antibody seropositivity in the United States. *E Clinical Medicine* 2021;36:100902.
- Hsiao CH, Tseng KC, Tseng CW, et al. Late-Onset immune thrombocytopenic purpura after withdrawal of interferon treatment for chronic hepatitis C infection. *Med (United States)* 2015;94(34):e1296.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62.
- Tangye SG, Ma CS, Brink R, et al. The good, the bad and the ugly-T FH cells in human health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13(6):412-26.
- Xu G, Lu Y. COVID-19 mRNA vaccination-induced lymphadenopathy mimics lymphoma progression on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2021;46(4):353-4.
- Sollini M, Gelardi F, Carlo-Stella C, et al. Complete remission of follicular lymphoma after SARS-CoV-2 infection: From the "flare phenomenon" to the "abscopal effect." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48(8):2652-4.
- Challenor S, Tucker D. SARS-CoV-2-induced remission of Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2021;192(3):415.