

个 案

新型冠状病毒感染合并重度免疫性血小板减少症

1 例报告*

许莹 王亚萍* 林莹 张文芳 潘青云 周晓春 葛星瑶 王晔 周志新,
武汉市第五医院血液科,湖北武汉 430060

关键词 新型冠状病毒;免疫性血小板减少症

中图分类号 R563.1 文献标识码 D DOI 10.11768/nkjwzzzz20210619

新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)合并重度免疫性血小板减少症(imune thrombocytopenia, ITP)的报告很少。本文现报道武汉市第五医院收治1例COVID-19合并ITP患者的诊疗经过。

患者女,32岁,因间断性咳嗽19d,发现血小板减少14d于2020年2月19日入住武汉市第五医院,患者于2019年12月29日在当地医院剖宫产术,术后母子平安,无咳嗽、咳痰,无发热,无出血等并发症,血常规提示血小板(PLT)数值正常。于1月20日出院。出院后与疑似COVID-19的家属居住,并于2月2日开始出现间断咳嗽,咳少量白色粘痰,2月3日出现发热, T 38.9℃,伴乏力等不适,否认其他不适,自行口服白蕊颗粒(1g/次,3次/d,共3d),但患者上述症状并无明显改善,2月5日至武汉市汉口医院感染科门诊就诊,白细胞(WBC) $7.3 \times 10^9/L$,中性粒细胞(N%) 76.8%, PLT $64 \times 10^9/L$, C反应蛋白(CRP) 75 mg/L,胸部CT示:两肺散在斑片及云絮状模糊影,多考虑为感染(病毒性肺炎?),新型冠状病毒(2019-nCoV)核酸检测为阳性,给予磷酸奥司他韦胶囊(75 mg/次,2次/d,共5d)、莲花清瘟颗粒(6 g/次,3次/d,共5d)口服,在汉阳国博方舱医院隔离观察。2月11日患者开始出现刷牙后牙龈出血,未在意,未进一步处理,2月16号发现面部,尤其以口周(戴口罩处)出现散在出血点,后发现双下肢皮肤散在出血点,并黑便,1次/d,无发热、咳嗽咳痰等其他不适,复查2019-nCoV核酸示:阴性(2月17日)。为进一步诊治,患者于2月19日至我院就诊,发热门诊行血常规检查, WBC $5.19 \times 10^9/L$, N% 59.3%, PLT $3 \times 10^9/L$ 。否认其他病史,否认输血

史、药物过敏史。

入院体格检查: T 36.3℃, P 92次/min, R 20次/min, BP 102/80 mmHg,双肺呼吸音清,未闻及明显干湿啰音,心率92次/min,律齐,各心脏瓣膜未闻及杂音,肝脾肋下未触及,腹软,可见一5~8cm的手术疤痕,肠鸣音正常。双下肢可见散在出血点,双膝关节可见散在2cm×2cm瘀斑。

2月19日入院实验室检查: WBC $7.22 \times 10^9/L$, N% 73.7%, PLT $1 \times 10^9/L$ 。凝血酶原时间、凝血酶原INR、凝血酶原活动度、凝血酶时间、部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、D二聚体、纤维蛋白(原)降解产物、肝肾功能、CRP、超敏肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶质量、肺炎衣原体IgM抗体、呼吸道合胞病毒IgM抗体、腺病毒IgM抗、柯萨奇病毒B组IgM抗体、埃可病毒IgM抗体、人副流感病毒IgM抗体、乙肝五项、艾滋病病毒抗原抗体检测、梅毒抗体、丙肝抗体、H7亚型禽流感病毒抗原检测:均阴性。2019-nCoV核酸检测多次阴性(日期分别为2月21日、2月22日、2月28日、3月11日)。3月11日新型冠状病毒抗体IgG抗体滴度为80, IgM为1.95。

诊疗经过 结合患者流行病学病史、症状及实验室检测,诊断考虑:①COVID-19;②ITP,经验性给予静脉免疫球蛋白10g/d静滴(×5d),地塞米松10mg/d静脉滴注(×5d),地塞米松5mg/d静脉滴注(×5d),甲泼尼龙片16mg/d口服(×5d),甲泼尼龙片8mg/d口服(×5d),甲泼尼龙片4mg/d口服(×5d)后停药,并申请2单位的血小板输注;抗病毒:阿比多尔0.2g/次,3次/d,共10d。动态检测血小板数值水平,见图1。患者2月24日-3月21日PLT数值波动在正常范围内,无鼻腔黏膜及牙龈

*基金项目:武汉市卫生健康委员会医学科科研项目(编号:WX17D32)

*通信作者:王亚萍, E-mail:2309858033@qq.com

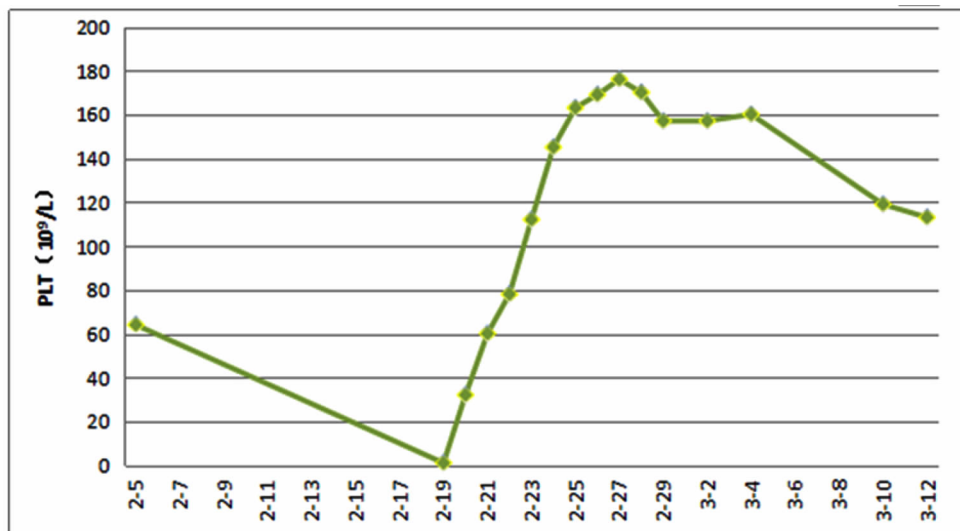


图1 血小板数值水平动态检测曲线

出血,双下肢出血点明显吸收,3月26日患者病情好转出院。

讨论

目前引起血小板减少的病因非常复杂^[1]。一种疾病可能导致通过多种机制引起血小板减少,如脓毒血症导致血小板减少包括血小板消耗增加、生成减少及破坏增加^[2]。此外,还有可能同时存在2种以上病因导致血小板减少。如本文报道的患者,可能同时存在2019-nCoV直接作用血小板和2019-nCoV免疫介导的ITP两种机制导致患者血小板减少。

2019-nCoV感染 根据患者的病史与主要症状发生发展特点提示2019-nCoV感染与患者血小板减少症之间存在紧密的因果关系。目前对2019-nCoV感染致血小板减少的认识多来自对重症急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)的研究。Yang等^[2]认为,SARS-CoV病毒介导形成的自身免疫抗体或免疫复合物可能在血小板减少症中发挥重要作用,而且SARS-CoV病毒还可以直接感染造血干/祖细胞、巨核细胞和血小板,诱导其生长抑制造成血小板生成减少,损伤肺部组织间接造成血小板破坏增多。COVID-19诊疗方案(试行第七版)^[3]提到2019-nCoV与SARS-CoV同属 β 的冠状病毒B亚群,攻击造血系统致脾淋巴结的淋巴细胞数明显减少,特别是人体重要的免疫细胞CD4+T和CD8+T细胞,同时还伴随骨髓三系细胞数减少^[1]。患者入院前2019-nCoV核酸检测为阳性,提示直接感染抑制造血干细

胞的可能性很大。

免疫性血小板减少症 ITP属于自身免疫性疾病,2009年国际工作组对成人ITP的术语进行了标准化,分为原发性ITP和继发性ITP^[4]。根据2019年新版ITP国际共识报告诊断部分内容^[5],及本例患者在使用静脉滴注免疫球蛋白及糖皮质激素治疗后血小板基本维持在正常范围内有助于ITP诊断。本例通过免疫抑制治疗后患者血小板恢复正常,侧面证实了患者体内存在免疫紊乱。但此患者免疫介导的血小板减少是否由2019-nCoV感染引起还有待证实。

治疗 ITP的治疗总体原则是对原发病治疗的基础上,对血小板计数水平、出血情况及出血的可能趋势进行综合评估,继而决定是否采用相关措施对症治疗(输注血小板、糖皮质激素、静脉免疫球蛋白等)^[6]。多项研究表明,感染相关血小板减少通过早期积极抗感染治疗有助于改善血小板计数减少,甚至完全恢复^[7-9]。患者院外经过积极的对症治疗,发热等症状基本缓解,2019-nCoV核酸检测阴性,但患者血小板计数水平并未好转,反而进行性下降,甚至出现重度血小板减少($1 \times 10^9/L$),并伴皮肤黏膜广泛出血(双下肢皮肤、口腔、鼻腔),考虑存在2019-nCoV核酸检测阴性结果的情况下,依据COVID-19诊疗方案(试行第七版)^[3]给与盐酸阿比多尔抗病毒治疗。同时参照美国血液学会(ASH)2019年发布的ITP指南治疗部分^[10],糖皮质激素治疗有2种方案,即常规剂量泼尼松($1 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}$, 2~3周后减量)和大剂量地塞米松($40 \text{ mg/d} \times 4 \text{ d}$, 1~3个周期)。但是,COVID-19诊疗方案(试行第七

版)^[3]指出,糖皮质激素适用于氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的2019-nCoV患者,较大剂量糖皮质激素由于免疫抑制作用,会延缓冠状病毒的清除,推荐短期内(3~5d)使用不超过相当于甲泼尼龙1~2mg/kg·d的剂量,因此糖皮质激素使用计量及时长显得至关重要。综合分析后,遵循个体化治疗原则,给予上述治疗。在激素逐渐减量到停止用药的时间内患者血小板波动在正常范围内。此患者诊断考虑2019-nCoV感染合并ITP。其致血小板减少的认识多来自对SARS-CoV的研究。因本院疫情期为全面收治COVID-19患者医院,当时未能完善骨髓细胞学、抗血小板糖蛋白抗体、2019-nCoV抗体、风湿疾病等相关检测。

参考文献

- 1 Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? [J]. Br J Haematol, 2017, 177(1): 27-38.
- 2 Yang M, Ng MH, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review) [J]. Hematology, 2005, 10(2): 101-105.

- 3 Mei H, Luo L, Hu Y. Thrombocytopenia and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 161.
- 4 Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. Blood, 2009, 113: 2386-2393.
- 5 Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2019, 3(22): 3780-3817.
- 6 廖秋霞, 席修明. 脓毒症患者发生血小板减少的危险因素及其对临床结局的影响 [J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(4): 48-52.
- 7 Stasi R, Willis F, Shannon MS, et al. Infectious causes of chronic immune thrombocytopenia [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2009, 23(6): 1275-1297.
- 8 Stasi R. Therapeutic strategies for hepatitis- and other infection-related immune thrombocytopenias [J]. Semin Hematol, 2009, 46(suppl-S2): s15-s25.
- 9 Gauer RL, Braun MM. Thrombocytopenia [J]. Am Fam Physician, 2012, 85(6): 612-622.
- 10 Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American society of hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2019, 3(23): 3829-3866.

(2020-03-30 收稿 2021-12-01 修回)

《中华物理医学与康复杂志》征订启事

《中华物理医学与康复杂志》是中华医学会主办的物理医学与康复(康复医学)专业的高水平学术期刊。本刊严格贯彻党和国家的卫生工作方针政策,本着理论与实践相结合、提高与普及相结合的原则,积极倡导百花齐放、百家争鸣;全面介绍物理治疗、物理医学与康复领域内领先的科研成果和新理论、新技术、新方法、新经验以及对物理因子治疗、康复临床、疗养等有指导作用,且与康复医学密切相关的基础理论研究,及时反映我国康复治疗、物理医学与康复、康复医学的重大进展;同时密切关注国际康复医学发展的新动向,促进国内外物理治疗、物理医学与康复的学术交流。

《中华物理医学与康复杂志》为月刊,大16开,内芯96页码,中国标准刊号:ISSN 0254-1424 CN 42-1666/R,邮发代号:38-391,每月25日出版;每册定价30元,全年360元整。热忱欢迎国内外物理治疗、物理医学与康复、康复医学领域以及神经内科、神经外科、骨科等相关科室的各级医务工作者踊跃订阅、投稿。订购办法:①邮局订阅:按照邮发代号38-391,到全国各地邮局办理订阅手续。②直接订阅:通过邮局汇款至《中华物理医学与康复杂志》编辑部订购,各类订户汇款时务请注明所需的杂志名称及年、卷、期、册数等。

编辑部地址:430100 武汉市蔡甸区中法新城同济专家社区平层E栋《中华物理医学与康复杂志》编辑部;电话:(027)-69378391;E-mail:cjpmr@tjh.tjmu.edu.cn;杂志投稿网址:www.cjpmr.cn。