

·病例报道·

2例新型冠状病毒感染引起的弥漫性结缔组织病患者3年随访观察

温升慧, 宋优, 刘晓晶, 胡慧, 杜戎*

华中科技大学同济医学院附属协和医院风湿免疫科, 湖北 武汉 430022

摘要: 报道2例由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)合并弥漫性结缔组织病患者近3年随访观察情况,了解对患者免疫系统的长期影响。2例患者年龄在81~82岁,均为男性,分别于2020年1月29日和2020年2月10日因发热住院治疗,均经SARS-CoV-2聚合酶链式反应(PCR)检测呈阳性,最终被诊断为COVID-19。均经抗感染、止咳、化痰及对症支持治疗后体温恢复正常,且连续2次SARS-CoV-2 PCR阴性,予办理出院。后因患者反复发热再次就诊,伴有不同程度的风湿性疾病相关症状,相关检查提示存在自身抗体阳性及脏器受累。1例患者在COVID-19康复后出现反复发热、关节疼痛、肌肉酸痛和皮下结节等症状,随后被确诊为未分化结缔组织病。另1例患者在COVID-19康复后出现反复发热、口腔溃疡和皮疹等症状,随后被确诊为抗中性粒细胞胞浆抗体(Anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性血管炎。予糖皮质激素和免疫抑制剂治疗后症状迅速缓解,后续的实验室和影像学检查提示病情稳定,但因患者自行停药后又迅速复发,再次予糖皮质激素和免疫抑制剂治疗后病情持续稳定,血沉和超敏C反应蛋白位于正常范围,肺部CT提示病灶稳定伴部分吸收。SARS-CoV-2感染可能对患者免疫系统有长期影响,导致异常的免疫反应,引发弥漫性结缔组织病,提示对COVID-19老年患者可能需要进行免疫系统疾病随访观察。

关键词: 新型冠状病毒肺炎;新型冠状病毒;未分化结缔组织病;弥漫性结缔组织病;抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎
中图分类号: R563.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-9727(2023)08-893-04
DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2023.08.20

Three years follow-up report of two diffuse connective tissue disease cases caused by SARS-CoV-2 infection

WENG Shenghui, SONG You, LIU Xiaojing, HU Hui, DU Rong

*Department of Rheumatology and Immunology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China**Corresponding author: DU Rong, E-mail: dudurong2003@126.com*

Abstract: To report on two patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) combined with diffuse connective tissue disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection followed for nearly 3 years, in order to understand the long-term effects on the patients' immune system. Both patients were male, aged 81-82 years, and were hospitalized with fever on January 29, 2020 and February 10, 2020, respectively. Both were diagnosed with COVID-19 after positive SARS-CoV-2 polymerase chain reaction (PCR) tests. After receiving anti-infection treatment, cough suppressants, expectorants, and symptomatic supportive treatment, their body temperature returned to normal and two consecutive PCR tests were negative for SARS-CoV-2, and they were discharged from hospital. However, due to recurring fevers and varying degrees of rheumatic disease-related symptoms, both patients were readmitted to the hospital, indicating the presence of positive auto-antibodies and organ involvement. One patient recovered from COVID-19 with recurrent fever, joint pain, muscle aches and subcutaneous nodules, and was subsequently diagnosed with undifferentiated connective tissue disease. The other patient developed recurrent fever, mouth ulcers and rash after recovery from COVID-19 and was subsequently diagnosed with anti neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV). The patient was treated with glucocorticoids and immunosuppressive drugs and the symptoms resolved rapidly and subsequent laboratory and imaging examinations showed stable condition. However, due to self-termination of medication, their symptoms quickly relapsed, and further treatment with glucocorticoids and immunosuppressive agents resulted in sustained stability of their condition. The erythrocyte sedimentation rate and hyper-sensitive C-reactive protein remained within normal limits, and lung CT scans showed stable lesions with partial absorption. SARS-CoV-2 infection may have long-term effects on patients' immune systems, leading to abnormal immune responses and diffuse connective tissue disease. This suggests that regular follow-up observation of immune system-related diseases may be necessary for elderly patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; undifferentiated connective tissue disease; diffuse connective tissue disease; anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV)

基金项目: 国家自然科学基金项目(No.81900497)

作者简介: 温升慧(1995—),女,硕士,研究方向:风湿病学研究。

***通信作者:** 杜戎, E-mail: dudurong2003@126.com

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是2019年出现的由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)感染引起的一种疾病^[1]。自COVID-19流行以来,已成为一个全球公共卫生紧急事件。SARS-CoV-2感染所致疾病的病程包括急性感染期、急性后过度炎症期、迟发性炎症期和病毒性后遗症期四个阶段^[2]。作为一种新型疾病,其对健康的长期影响目前尚不清楚。现有证据表明,部分COVID-19康复患者存在不同程度的乏力、肌肉酸痛、关节疼痛等症状,并伴有呼吸、循环、神经等重要系统的持续受累表现^[3-4]。随着COVID-19的持续蔓延及时间的推移,越来越多的与SARS-CoV-2感染相关的自身免疫性疾病已经被报道^[5-6],SARS-CoV-2感染可引起弥漫性结缔组织病,如系统性红斑狼疮和血管炎等^[7-9],但目前缺乏对COVID-19相关的弥漫性结缔组织病的长期随访跟踪观察。在此报告2例由SARS-CoV-2感染引起的弥漫性结缔组织病,并对其进行近3年的定期实验室和影像学随访跟踪观察,结果报告如下。

1 病例资料

病例1:患者男性,81岁,于2020年1月29日因反复发热就诊于当地医院,患者的咽拭子样本经SARS-CoV-2核酸聚合酶链式反应(PCR)检测呈阳性,诊断为COVID-19。经过15 d抗感染、止咳、化痰及对症支持治疗后,体温恢复正常且连续2次SARS-CoV-2核酸PCR检测阴性,予以办理出院。该患者既往有高血压、糖尿病、冠状动脉疾病和陈旧性骨结核病史。出院15 d后,患者开始出现游走性关节疼痛、双下肢及胸部肌肉明显酸痛、双下肢无力,伴肘部、额部及胸部皮下结节、全身多发皮疹。双手小关节和腕关节无明显疼痛和变形。患者于2020年3月22日再次出现发热,为反复高热,上述症状较前加重,曾在当地医院予抗感染治疗,但仍然反复发热,后自行口服对症退热药物治疗。7月中旬,该患者的门诊化验结果提示:血沉(ESR)104 mm/h(参考值:0~15 mm/h),类风湿因子IgM>200 RU/mL(参考值:<20 RU/mL),咽拭子SARS-CoV-2 RNA阴性,血清IgG抗体呈阳性,胸部CT提示双肺多发间质性炎症病变,随后被收入院。住院期间实验室检查结果显示:ESR 99 mm/h,抗核抗体(ANA)滴度为1:1000(参考值:1:100),铁蛋白602.0 μg/L(参考值:21.8~275 μg/L),C反应蛋白(CRP)为67.8 mg/L(参考值:<8 mg/L)。抗CCP抗体、抗dsDNA抗体、抗RNPA抗体、抗RNP 68抗体、抗Smith/RNP抗体、抗Smith抗体、抗SS-A抗体、抗Ro-52抗体、抗SS-B抗体、抗SCI70抗体、抗J0-1抗体、抗着丝点蛋白B抗体及抗核糖体P蛋白抗体均为阴性。其他实验室检查(包括抗磷脂抗体、抗中性

粒细胞抗体、抗肾小球基底膜抗体、肿瘤标记物、甲状腺功能、肌酶相关指标及病因检测)均未见明显异常,进一步完善相关检查排除了肿瘤、感染和其他全身性自身免疫性疾病。因该患者临床和血清学特征不符合某种具体的结缔组织疾病的分类标准,因此最终被诊断为未分化结缔组织病^[10-11]。患者在接受糖皮质激素治疗后症状迅速改善,病情好转后出院。

患者出院后继续口服16 mg甲泼尼龙片每日1次及100 mg羟氯喹每日2次维持治疗,随访期间甲泼尼龙片逐渐减量。至8月底,当甲泼尼龙剂量减少到8 mg/d时,患者自行停药,随后再次出现发热。考虑到发热是由于药物剂量迅速减少所致,在重新给予甲泼尼龙片每日16 mg口服后,患者的症状再次得到有效控制。在后期的随访中,甲泼尼龙片缓慢减量并维持在8 mg。实验室检查提示抗核抗体继续呈阳性,而其余自身抗体呈阴性。ESR和CRP持续下降至正常。此外,没有新发的皮下结节、皮疹、口腔溃疡等,无神经、血液和泌尿系统受累表现,无干咳、呼吸困难、活动耐力降低等症状。近3年的肺部CT提示间质性肺炎病灶稳定伴部分吸收,后续随访正在进行中。

病例2:患者男性,82岁,患者于2020年2月10日—2020年3月10日因发热住院治疗,咽拭子样本经SARS-CoV-2核酸聚合酶链式反应(PCR)检测呈阳性,被诊断为COVID-19,经过1个月的抗感染及对症治疗,且连续2次SARS-CoV-2核酸PCR检测阴性后好转出院。该患者既往有高血压、腹主动脉瘤和脑卒中病史。出院10 d后,该患者因午后低热、咳嗽、气喘和乏力等症状就诊于当地医院。经查该患者咽拭子SARS-CoV-2 RNA呈阴性,血清IgG和IgM抗体呈阳性。实验室检查提示:CRP 167.11 mg/L,ESR 103 mm/h,肌酐85.2 μmol/L(参考值:44~133 μmol/L),尿液分析显示尿蛋白+/-,尿隐血+/-。胸部CT提示肺部感染、肺气肿和间质性肺炎。支气管镜检查提示气管和支气管炎性改变。肺泡灌洗液细胞病理可见纤毛柱状上皮细胞、浅表鳞状上皮细胞、红细胞、嗜中性粒细胞、淋巴细胞。当地医院考虑结核感染不能排除,因此给予了经验性抗结核HRZE方案(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇)治疗。治疗后经CT复查显示斑片状模糊影较前明显增加。后就诊于结核病专科医院,进一步完善结核相关检查均为阴性,结核病专家建议停止抗痨治疗,继续寻找发热原因。

5月中旬,患者开始出现口腔溃疡和全身瘙痒性皮疹。经非本医院实验室检查显示:白细胞数为 $12.91 \times 10^9/L$ (参考值: $3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$)、血红蛋白浓度为81 g/L(参考值:130~175 g/L)、嗜酸性粒细胞数为 $3.13 \times 10^9/L$ (参考值: $0.02 \sim 0.52 \times 10^9/L$)、抗中性粒细胞

胞浆抗体核周型(P-ANCA)阳性、抗髓过氧化物酶抗中性粒细胞胞质抗体(MPO-ANCA)为83.60 RU/L(参考值:<20 RU/L)、C反应蛋白为119.70 mg/L(当地医院参考值:<5.0 mg/L)、ESR为77 mm/h、肌酐为130.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (当地医院参考值:57~111 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。颅脑CT显示双侧鼻窦炎。肺部CT提示肺部仍有感染。胸前区皮肤活检病理提示:显微镜下可见表皮角化过度 and 角化不全, 皮肤可见脓肿, 表皮可见坏死结痂和溃疡形成, 溃疡周围表皮海绵水肿, 真皮浅血管周围有轻微的淋巴细胞和嗜中性粒细胞浸润。根据ACR/EULAR 2017年显微镜下多血管炎分类标准(MPA), 患者总共得分为12分(≥ 5 分可诊断为MPA), 因此被诊断为抗中性粒细胞胞浆抗体(Anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性血管炎。

患者每天服用40 mg甲泼尼龙片和羟氯喹治疗后, 体温逐渐稳定。因患者担心激素药物副作用遂自行停用甲泼尼龙片后再次出现发热。重新予糖皮质激素治疗后体温迅速得到控制。在近3年的随访中, 甲泼尼龙片逐渐减量并维持8 mg/d, P-ANCA和MPO-ANCA继续呈阳性, 肺部CT显示病变程度较前明显减轻, 无发热、咳嗽、喘息、乏力、新发皮疹。现病人定期来院复诊, 病情稳定。

2 讨论

本文报告2例既往无风湿病史的男性患者在COVID-19康复后分别被诊断为未分化结缔组织病和ANCA相关性血管炎, 需要接受长期的糖皮质激素及免疫抑制剂治疗, 停药后病情可迅速复发, 表明COVID-19对免疫系统有持续的影响。

大多数自身免疫性疾病的病因尚不清楚, 可能与遗传易感性、免疫反应缺陷和环境触发因素有关。多种病毒感染被认为是风湿性疾病的诱因之一, 如与丙型肝炎同时出现或感染后出现的多发性关节炎、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮和多发性肌炎/皮肌炎^[12]。EB病毒与系统性红斑狼疮、类风湿关节炎和多发性硬化症有关^[13]。其可能的机制包括分子模拟、旁观者激活(有或没有表位扩散)和病毒持久性激活^[14]。

据报道COVID-19会引起异常免疫应答。包括产生抗核抗体、抗心磷脂抗体、抗 $\beta 2$ 糖蛋白1抗体、抗MDA5抗体、p-ANCA、C-ANCA和抗CCP抗体^[15]。部分SARS-CoV-2感染患者体内出现大量的IL-1 β 、IL-6、IL-18和IFN- γ , 并引起细胞因子风暴^[16]。另外在感染SARS-CoV-2期间, 可能会出现多种自身免疫现象^[5], 累及皮肤、神经、血液、心血管和内分泌等多个器官和系统^[5]。然而, 现有病例报告的随访时间较短可能导致对COVID-19的长期预后认识不足^[17]。

值得注意的是, 这2位患者在出现风湿性疾病相关症状时, SARS-CoV-2的IgM和(或)IgG抗体呈阳性。有病例报道了在SARS-CoV-2感染后出现的格林-巴利综合征患者的脑脊液中发现SARS-CoV-2抗体^[18]。还有病例报道与SARS-CoV-2感染相关的成人多系统炎症综合征, 其中7名成年人存在休克、过度炎症反应以及高SARS-CoV-2 IgG抗体滴度^[19]。既往研究表明, SARS-CoV-2 IgM和IgG在发病后4~10周内显著降低, 自身免疫性疾病被认为可能是对SARS-CoV-2感染的延迟免疫反应^[20]。因此, 当出现新的风湿性疾病相关症状时, 询问患者既往有无病毒感染史是非常必要的。

目前SARS-CoV-2特异性抗体与风湿性疾病关系尚不清楚。因此随着COVID-19的蔓延, 对个别SARS-CoV-2感染可能引发的弥漫性结缔组织病导致免疫系统异常反应, 可能需长期的免疫抑制治疗。

伦理审查与知情同意 本研究获得华中科技大学同济医学院附属协和医院医学伦理委员会批准(伦理批准号:[2023]伦审字(21545)号)。患者基本信息采集、流行病学调查和样本采集获得受检者或其家属的知情同意

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [2] DATTAS D, TALWAR A, LEE J T. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications[J]. *JAMA*, 2020, 324(22): 2251-2252.
- [3] CARFI A, BERNABEI R, LANDI F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19[J]. *JAMA*, 2020, 324(6): 603-605.
- [4] DEL RIO C, COLLINS L F, MALANI P. Long-term health consequences of COVID-19[J]. *JAMA*, 2020, 324(17): 1723-1724.
- [5] NOVELLI L, MOTTA F, DE SANTIS M, et al. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 - A systematic review of the literature[J]. *J Autoimmun*, 2021, 117: 102592.
- [6] ZEBARDAST A, HASANZADEH A, EBRAHIMIAN SHIADEHSA, et al. COVID-19: a trigger of autoimmune diseases[J]. *Cell Biol Int*, 2023, 47(5): 848-858.
- [7] BONOMETTI R, SACCHIM C, STOBBIONE P, et al. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18): 9695-9697.
- [8] ODA R, INAGAKI T, ISHIKANE M, et al. Case of adult large vessel vasculitis after SARS-CoV-2 infection[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(1): e25.
- [9] UPPAL N, KELLO N, SHAHHH, et al. De novo ANCA-associated vasculitis with glomerulonephritis in COVID-19[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(11): 2079-2083.

- [10] MOSCA M, TANI C, TALARICO R, et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): simplified systemic autoimmune diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(5): 256–258.
- [11] MOSCA M, TANI C, VAGNANI S, et al. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases[J]. *J Autoimmun*, 2014, 48/49: 50–52.
- [12] MCMURRAYR W, ELBOURNE K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1997, 26(4): 689–701.
- [13] LOSSIUS A, JOHANSENJ, TORKILDSEN Ø, et al. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis—association and causation[J]. *Viruses*, 2012, 4(12): 3701–3730.
- [14] FUJINAMIR S, VON HERRATHM G, CHRISTEN U, et al. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19(1): 80–94.
- [15] HALPERT G, SHOENFELD Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(12): 102695.
- [16] HENDERSONLA, CANNA S W, SCHULERTG S, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(7): 1059–1063.
- [17] TANG K T, HSU B C, CHEN D Y. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: an updated systematic review[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 645013.
- [18] GIGLIG L, VOGRIG A, NILO A, et al. HLA and immunological features of SARS-CoV-2-induced Guillain-Barré syndrome[J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(12): 3391–3394.
- [19] MORRISS B, SCHWARTZN G, PATEL P, et al. Case series of multi-system inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection—United Kingdom and United States, March–July 2020[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(40): 1450–1456.
- [20] ZHOU W, XU X M, CHANG Z G, et al. The dynamic changes of serum IgM and IgG against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(2): 924–933.

收稿日期:2022-12-07 编辑:符式刚

《中国热带医学》关于征集虫媒传染病研究专栏的通知

客座编辑

刘宏美, 山东第一医科大学, 山东省寄生虫病防治研究所副研究员

王静林, 云南省畜牧兽医科学院云南省热带亚热带动物病毒病重点实验室研究员

征稿背景

虫媒传染病是一类由节肢动物接触或叮咬动物宿主或人而引起的传染病。虫媒传染病广泛流行于热带亚热带地区国家, 每年有数亿人感染虫媒传播病原并可导致约百万人死亡, 对人类健康构成了极大的威胁, 是一个主要的全球公共卫生问题。我国南部地区属于热带亚热带气候, 气温高、湿度大, 有利于虫媒病毒传播和流行, 人和动物虫媒传染病流行严重, 防控形势十分严峻。为了提高对虫媒传染病的认识, 《中国热带医学》拟于2023年12月刊载“虫媒传染病”专栏。现全国范围内开展征稿活动。

征稿范围

媒介传播疾病及其媒介的生物学、抗药性; 种群进化和防控策略; 媒介昆虫病毒组学; 虫媒传播病原体分离鉴定及其分子特征; 虫媒传播病原及其传播媒介关系; 虫媒传染病流行病学及影响因素分析, 监测时间在5年以上, 调查时间近3年内、涵盖地域为省级地区及以上; 虫媒传染病感染及机制研究; 虫媒传染病诊断和治疗, 治疗例数不少于50例; 虫媒传染病阻断技术

征文章目 论著

时间安排 投稿截止时间:2023年9月30日, 刊出时间:2023年12月

征稿请按《中国热带医学》稿约要求撰写及投稿。在线投稿请登录《中国热带医学》官方网址: www.cntropmed.com。作者请在来稿中标注“虫媒传染病专栏”。全部投稿均需经同行评议。

咨询电话:0898-65377298, 65326675, 65316083

《中国热带医学》编辑部