

A Case of Good's Syndrome Complicated with Novel Coronavirus Infection and Review of Literature

Mingjun Yan Zhiwei Zhao*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Good's syndrome (Good's syndrome, GS) is a rare adult primary immune deficiency syndrome, mainly manifested by humoral immunity and cellular immune deficiency, characterized by thymoma, hypogammaglobulinemia, CD4+/CD8+ T lymphocyte ratio decline (inverted), low peripheral blood B cells and immune deficiency with CD4+ T lymphocytes. The Novel Coronavirus infection (COVID-19) is a pulmonary infection caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The pandemic in recent years has constituted a serious public health association worldwide. GS patients are a high-risk population for severe/critical illness with novel coronavirus infection. GS complicated with novel coronavirus infection has not been reported in China at present. Now we report a case of GS complicated with novel coronavirus infection diagnosed and treated by the author's department, and analyze the literature to improve clinicians' understanding of GS complicated with novel coronavirus infection.

Keywords

Good's syndrome; novel coronavirus infection; immune deficiency

Good's 综合征合并新型冠状病毒感染一例及文献复习

闫明君 赵志伟*

承德医学院附属医院呼吸与危重症医学科, 中国·河北承德 067000

摘要

Good's综合征(Good's syndrome, GS)是罕见成年发病的原发性免疫缺陷综合征,以体液免疫和细胞免疫缺陷为主要表现,以胸腺瘤、低丙种球蛋白血症、CD4+/CD8+T淋巴细胞比值下降(倒置)、低外周血B细胞和伴有CD4+T淋巴细胞免疫缺陷为特点。新型冠状病毒感染(COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)引起的肺部感染。近几年的大流行已在全球范围内构成严重的公共卫生威胁。GS患者免疫功能缺陷,是新型冠状病毒感染重症/危重症的高危人群。GS合并新型冠状病毒感染国内目前尚无报道,现将笔者科室诊治的1例GS合并新型冠状病毒感染进行报道,结合文献进行分析,以提高临床医生对GS合并新型冠状病毒感染的认识。

关键词

Good's综合征; 新型冠状病毒感染; 免疫缺陷

1 引言

Good's综合征是一种原发性免疫缺陷症,临床上较为罕见。其发生与胸腺瘤密切相关。但其本身的预后与胸腺瘤无关,与其免疫状态及免疫状态低下导致的反复感染有关,早期筛查免疫状态和积极纠正免疫缺陷对患者的预后至关重要。因此,免疫球蛋白替代治疗是Good's综合征最重要的治疗方法。

【作者简介】闫明君(1998-),女,中国河北石家庄人,在读硕士,从事呼吸与危重症医学研究。

【通讯作者】赵志伟(1978-),男,回族,中国河北承德人,硕士,主任医师,从事呼吸与危重症医学研究。

2 病例资料

患者,男,72岁,主因间断发热3天于2023年1月13日就诊于笔者所在医院。患者3天前无明显诱因出现发热,体温最高达39℃,伴畏寒、寒战、呼吸困难,伴咳嗽、咳痰,伴周身酸痛,无咽痛,无头晕,无胸痛、胸闷,自行口服退热药物和头孢克肟治疗后上述症状无好转,新型冠状病毒抗原检测阳性,自行口服阿兹夫定抗病毒治疗,就诊于我院行肺部CT(图1)示胸腺瘤术后、双肺通气灌注不良、间质性肺改变。既往患慢性阻塞性肺疾病、反流性食管炎,患者2020年5月于我院行胸腺瘤切除术(图2),病理为AB型。吸烟40年,20支/日,无饮酒史。体格检查:体温:37.7℃,脉搏:98次/分,呼吸:20次/分,血压:95/65mmHg。神志清,精神可。口唇发绀,双肺可闻

及湿性啰音，其他体格检查未见异常。入院后完善相关检查：IL-6 3.65pg/mL。降钙素原 0.837ng/mL。血常规+C反应蛋白：C反应蛋白 121.62mg/L，WBC $8.80 \times 10^9/L$ ，PLT $202 \times 10^9/L$ ，N 80.60%，L 7.50%，EOS 0%。血气分析：pH 7.424，PaCO₂ 36.93mmHg，PaO₂ 68mmHg，氧流量 3L/min。肝功能：ALB 27.74g/L。离子：钾 3.48mmol/L。诊断为新型冠状病毒感染重型，给予患者吸氧、抗感染、祛痰、地塞米松抗炎、抗凝、补钾、补充白蛋白等治疗。经上述治疗后患者体温恢复正常，咳嗽、咳痰、呼吸困难较前好转，复查炎症指标下降。于2023年1月18日复查肺部CT提示肺部感染较前减轻(图3)。



图1 2023年1月13日胸部CT

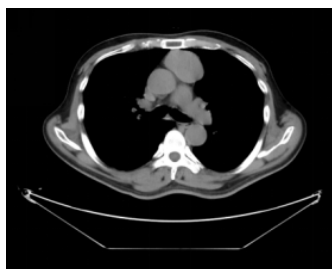


图2 2020年5月12日胸腺瘤切除术前胸部CT



图3 2023年1月18日胸部CT

患者2023年1月19日再次出现发热，体温最高达39.5℃，伴畏寒、寒战，1月20日查新型冠状病毒核酸检测结果呈弱阳性，复查血气分析：pH: 7.425，PaCO₂ 33.83mmHg，PaO₂ 63.53mmHg，氧流量 3L/min。淋巴细胞亚群免疫分型：CD19+B淋巴细胞 0.08%，CD3+T淋巴细胞绝对值 351 个/uL，CD3+CD4+T淋巴细胞绝对值 164 个/uL，CD3+CD8+T淋巴细胞绝对值 161 个/uL，CD19+B淋巴细胞绝对值 0 个/uL，CD3-(CD16+56)+NK 绝对值 60 个/uL。免疫相关：IgG 3.97g/L，IgA 0.74g/L，IgM 0.10g/L。IL-6 192.33pg/mL。降钙素原 0.140ng/mL。血常规+C反应蛋白：C反应蛋白 143mg/L，WBC $3.35 \times 10^9/L$ ，PLT $222 \times 10^9/L$ ，

N 87.50%，L 10.01%，EOS 0%，感染炎症指标再次升高，肺部CT提示肺炎较前进展(图4)，结合患者既往胸腺瘤病史，病理为AB型，相关检查提示免疫功能低下，存在原发性免疫功能缺陷，患者新型冠状病毒感染持续存在，反复发热，诊断Good's综合征，给予静注人免疫球蛋白15g日一次静点提高免疫力(连用4天)、奈玛特韦/利托那韦300mg日二次口服抗病毒(连用5天)、美罗培南1.0g Q8h静点预防感染，IL-6升高，给予托珠单抗400mg静脉滴注一次。经积极治疗，患者未再发热，无明显呼吸困难，氧合指数改善，于2023年1月24日复查新型冠状病毒核酸转阴，复查IL-6 1906.26pg/mL(考虑应用托珠单抗副作用)，IgG 12.72g/L，IgA 0.68g/L，IgM 0.10g/L，免疫相关指标较前好转，肺部CT示肺炎未明显进展(图5)。患者病情好转，于2023年1月27日办理出院，建议患者每月输注人免疫球蛋白20g提高免疫力。病情演变过程中相关炎症指标变化见表1。



图4 2023年1月20日胸部CT



图5 2023年1月26日胸部CT

表1 病情演变过程中相关炎症指标变化

病情演变	CRP (mg/L)	PCT(ng/mL)	WBC (X10 ¹⁹)	NEUT (%)	LYMPH (%)	MONO (%)
第一次发热	121.62	0.837	6.90	86.40	7.40	5.90
病情缓解	16.08	0.231	7.43	86.10	6.70	7.10
第二次发热	60.86	0.171	9.57	82.20	5.60	5.50
病情再次缓解	3.56	0.100	5.28	70.40	11.20	5.50

3 讨论

Good's 综合征是一种原发性免疫缺陷症，临床上较为罕见。好发于 40~60 岁，无性别差异，其发生与胸腺瘤密切相关。6%~11% 的胸腺瘤患者合并 GS，胸腺瘤主要以 WHO 分型 AB 型为主。免疫缺陷与胸腺瘤出现没有明确关系，可发生在胸腺瘤出现之前，也可发生在胸腺瘤出现之后^[1-3]。GS 的发病机制尚不明确，其可能与骨髓障碍有关。低丙种球蛋白血症与胸腺瘤之间有两种可能的关联机制，首先可能是骨髓基质细胞释放的细胞因子，抑制胸腺和 B 细胞前体的生长和分化，其次是从胸腺瘤患者中分离出的 T 细胞可以抑制前体 B 细胞的生长和 B 细胞的免疫球蛋白的产生^[4]。GS 常伴有继发于免疫缺陷的反复感染，包括真菌、细菌、病毒感染，以呼吸道感染和消化道感染较为常见，其临床表现主要以肺部感染最为常见，其次是腹泻。反复感染是其导致死亡的主要原因^[5]。反复肺部感染可合并支气管扩张及自身免疫介导的间质性肺疾病，主要以反复发热、咳嗽、咳痰、气促、呼吸困难为主要表现，若感染加重可导致呼吸衰竭。本例患者既往胸腺瘤手术病史，术后病理为 AB 型，本次入院以新型冠状病毒感染后病毒不能清除为主要表现，且免疫相关检查表现为免疫功能缺陷，符合 Good's 综合征诊断。消化道感染则以持续腹泻为主要表现，导致其腹泻的原因尚不明确，可能是由肠道细菌导致，部分患者存在与炎症性肠病相似的炎症性病变，其可能与自身免疫状态有关^[2,6,7]。GS 患者还可合并多种自身免疫性疾病的表现，如重症肌无力，纯红细胞再生障碍，再生障碍性、溶血性和恶性贫血，骨髓增生异常综合征等^[8]。GS 较为罕见，且临床表现缺乏特异性，易误诊。成年发病具有明确诊断为胸腺瘤或有胸腺瘤手术史的免疫缺陷患者需与 GS 鉴别。本例患者胸腺瘤手术史提示我们患者可能是 GS 导致的免疫缺陷，进行免疫相关检查，明确诊断。GS 患者预后不良，死亡率极高，死亡率高达 45%~57%^[9]，其临床预后与机会性感染严重程度、累及部位和是否合并其他自身免疫性疾病有关，与胸腺瘤本身是否侵袭发展无关^[9-11]。因此，早期筛查免疫状态和积极纠正免疫缺陷对患者的预后至关重要。目前 GS 还没有确切的治疗方案，胸腺瘤切除术和免疫球蛋白替代治疗是最重要的治疗方法。终生规律的免疫球蛋白替代治疗能够预防及减少感染的发生，显著提高 GS 患者的生存率^[12]。

COVID-19 可激活过度免疫反应及炎症风暴导致严重肺组织损害，严重者可快速进展为重症肺炎，造成急性呼吸衰竭、脓毒血症和多器官衰竭等，对人类生命造成严重威胁^[13]。高龄、合并多种基础病及免疫功能缺陷是导致其重症的主要危险因素。免疫反应在防止病毒进入和传播方面起着至关重要的作用。体液免疫和细胞免疫协同作用来预防、限制和清除病毒感染。体液免疫能清除循环中的病毒，细胞免疫能杀死细胞内的病毒。在人体感染病毒后，适应性免疫反应主要通过病毒颗粒与抗原呈递细胞或 B 细胞受体的接

触而被激活，从而诱导进一步的生物相互作用以保护人体免受病毒侵害。活化的 B 细胞迅速分化成浆细胞，产生病毒特异性抗体中和病毒。T 细胞与带有相应病毒抗原的靶细胞相接触时，两者发生特异性结合，产生刺激作用，使靶细胞死亡。其还可分泌各种淋巴因子，与其相互配合、协同杀伤靶细胞，扩大了免疫效果^[14]。记忆 B 细胞和血清免疫球蛋白与 COVID-19 患者的疾病严重程度和死亡率密切相关^[15]。GS 患者 B 淋巴细胞及 T 淋巴细胞减少，可导致体液及细胞免疫缺陷，加重新型冠状病毒感染的严重程度，增加患者的死亡率。免疫功能低下的呼吸道病毒感染患者发生更严重感染的风险更高，细菌和真菌双重感染的发生率增加，无疑对其治疗造成了极大困难。

我们查阅 PubMed、中国知网、万方数据库，发现 7 例 Good's 综合征合并新型冠状病毒感染的病例报告^[16-21]，均为国外报道，国内目前尚无报道。7 例病例包括 3 名女性，4 名男性，其中 4 例患者预后较好，3 例患者死亡。大多数报告是在大流行早期，当时 COVID-19 的治疗选择非常有限。其中 3 例患者使用抗病毒药物联合单克隆抗体进行治疗，其中 1 例预后不佳。其中 6 例患者行免疫球蛋白替代治疗，其中 3 例患者预后不佳。本例患者为老年男性，有胸腺瘤切除术史，以肺部感染为主要表现，胸部 CT 符合炎症改变，感染指标升高，IgA、IgG、IgM 均明显降低，B 淋巴细胞缺如，经输注人免疫球蛋白联合抗感染抗炎治疗后病情好转，出院后需要定期监测及补充免疫球蛋白，预防机会性感染。

Good's 综合征合并 COVID-19 较为罕见，GS 所导致的免疫缺陷可被认为是导致重症新型冠状病毒感染的危险因素，造成其预后不良。患者根据现有最佳证据进行治疗，并逐渐改善直至出院。后期规律免疫球蛋白治疗可能对预防和减少反复感染具有重要意义。

参考文献

- [1] Good RA. Agammaglobulinemia—a provocative experiment of nature[J]. Bull University Minn Hosp Minn Med Fdn, 1954(26):1-19.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J].中国合理用药探索,2023,20(1):1-11.
- [3] Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence[J]. Clin Immunol, 2010, 135(3):347-363.
- [4] Kabir A, Alizadehfar R, Tsoukas CM. Good's Syndrome: Time to Move on From Reviewing the Past[J]. Front Immunol, 2022(12):815710.
- [5] Guevara-Hoyer K, Fuentes-Antrás J, Calatayud Gastardi J, et al. Immunodeficiency and thymoma in Good syndrome: Two sides of the same coin[J]. Immunol Lett, 2021(231):11-17.
- [6] 刘爽,周宇麒.腹泻、气促伴消瘦 1 例——Good's 综合征[J].临床肺科杂志,2023,28(2):321-324.

- [7] 汪超,翟丽丽,王洋.以反复呼吸系统感染为主要表现的Good综合征一例[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2022,15(6):920-922.
- [8] Shi Y,Wang C. When the Good Syndrome Goes Bad: A Systematic Literature Review[J]. *Front Immunol*, 2021(12): 679556.
- [9] Dong JP, Gao W, Teng GG, et al. Characteristics of Good's Syndrome in China: A Systematic Review[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(13): 1604-1609.
- [10] Shi Y, Wang C. When the Good Syndrome Goes Bad: A Systematic Literature Review[J]. *Front Immunol*, 2021(12): 679556.
- [11] Deng Q, Yan Z, Yang Y, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and peripheral neuropathy in a patient with Good's syndrome[J]. *J Neurovirol*, 2022, 28(1):177-180.
- [12] 林炳棋,殷建团.Good's综合征1例[J].临床肺科杂志,2019, 24(1):189-191.
- [13] Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. *Postgrad Med J*, 2020, 96(1142): 753-758.
- [14] Lee S, Ryu JH. Influenza Viruses: Innate Immunity and mRNA Vaccines[J]. *Front Immunol*, 2021(12):710647.
- [15] Primorac D, Vrdoljak K, Brlek P, et al. Adaptive Immune Responses and Immunity to SARS-CoV-2[J]. *Front Immunol*, 2022(13):848582.
- [16] Duarte M, Faria L, Patronillo C, et al. A Case of Severe COVID-19 in a Patient with Good's Syndrome[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2021, 8(10): 2976.
- [17] Maldonado-Domínguez ED, O Farrill-Romanillos PM. Patient with Good's syndrome and COVID-19. Report of a clinical case[J]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2022,60(4):474-479.
- [18] Cos Esquiús ML, López Montesinos I, Gimeno Martínez R, et al. Severe COVID-19 pneumonia in Good syndrome with a favorable outcome[J]. *Clin Immunol*,2022(235):108789.
- [19] Wee LE, Tan JY, Oon LLE, et al. Relapsing COVID-19 infection as a manifestation of Good's syndrome: a case report and literature review[J]. *Int J Infect Dis*, 2023(129):236-239.
- [20] Pozzi MR, Baronio M, Janetti MB,et al. Fatal SARS-CoV-2 infection in a male patient with Good's syndrome[J]. *Clin Immunol*, 2021(223):108644.
- [21] López AL, Torre MG, Paolini MV, et al. COVID-19 in adults with antibody deficiencies[J]. *Medicina (B Aires)*, 2021,81(3):478-481.