

Open Access Full Text Article

## CASE REPORT

# SRAS-COV-2 infection and severe immune thrombocytopenic purpura on the ground of auto immune myasthenia gravis, thymoma, and Hashimoto's thyroiditis

## *Infection à SRAS-COV-2 et purpura thrombopénique immunitaire concomitante sur myasthénie auto-immune, thymome, et thyroïdite de Hashimoto*

Moussa. Ounteini. Abasse<sup>a,b\*</sup>, Gagara I.M.A<sup>b</sup>, Badé MA<sup>b</sup>, Eric A<sup>b</sup>, Maiga S<sup>c</sup>, Delberghe N<sup>a</sup>, Vincent E<sup>d</sup>, Delahaye F<sup>d</sup>, Bellefleur M<sup>a</sup>, Mamoud H<sup>a</sup>, Jaafar M<sup>a</sup>, Dakouo A-P<sup>a</sup>, Mehdaoui A<sup>a</sup>, Devin E<sup>a</sup>

<sup>1</sup>: Service de pneumologie et d'oncologie thoracique, hôpital Inter Communal Eure-Seine, site Evreux, 27015 Évreux cedex, France

<sup>2</sup>: Faculté de médecine, Université Abdou Moumouni Dioffo de Niamey, Niger

<sup>3</sup>: Service de pneumologie CHUR de Ouahigouya, Burkina Faso

<sup>4</sup>: Service de Médecine Interne, Hôpital Inter Communal Eure-Seine, site Evreux, 27015 Évreux cedex, France

### ABSTRACT

ITP is a rare auto immune disease characterized by isolated thrombocytopenia. Auto immune diseases as well as several viruses are recognized as the etiologies of ITP. Since the advent of the SARS-COV 2 pandemic, more and more cases of ITP have been reported. We describe the case of a woman with a history of autoimmune myasthenia gravis, thymoma and Hashimoto's thyroiditis, infected with the SARS-VOC 2 virus who presented with severe de novo ITP.

**KEYWORDS:** SARS-VOC 2 infection; Immune thrombocytopenic purpura; Myasthenia gravis; Hashimoto's thyroiditis; Autoimmune disease.

### RÉSUMÉ

Le PTI est une maladie auto immune rare se caractérisant par une thrombocytopénie isolée. Les maladies auto-immunes ainsi que plusieurs virus sont reconnu étiologies du PTI. Depuis l'avènement de la pandémie du SRAS-COV 2, plusieurs cas de PTI sont rapportés. Nous décrivons le cas d'une femme aux antécédents de myasthénie auto-immune, de thymome et de thyroïdite de Hashimoto, infectée par le virus du SRAS-COV 2 ayant présentée un PTI de novo sévère.

**MOTS CLÉS:** Infection au SRAS-COV 2; Purpura thrombocytopénique immunitaire; Myasthénie; Thyroïdite de Hashimoto; Maladie auto-immune.

Corresponding author:

Abasse Moussa Ounteini

Rue Léon-Schwartzberg, 27015 Évreux cedex, France

E-mail: [hassaned2018@outlook.fr](mailto:hassaned2018@outlook.fr)

## INTRODUCTION

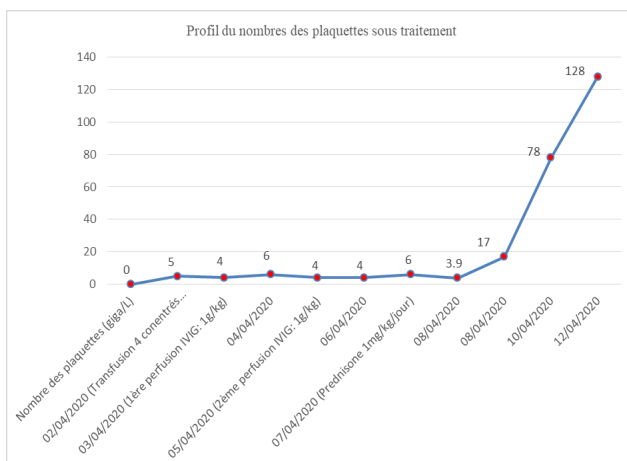
L'infection au SRAS-COV 2 est une cause très rare du purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI). Le PTI est une maladie auto-immune rare entraînant une thrombocytopénie isolée inférieure à 100 000 / L. Le PTI peut être aiguë, asymptomatique ou se manifester par un syndrome hémorragique de gravité variable. Les étiologies les plus fréquentes sont les infections virales et les maladies auto-immunes surtout thyroïdiennes [1,2]. Depuis 2019, plusieurs cas de PTI secondaires au SRAS-COV 2 étaient rapportés dans la littérature [3,4]. Nous rapportons un cas de PTI de novo sévère chez une patiente infectée par le virus du SRAS-COV 2 avec antécédent de myasthénie auto-immune, de thymome et de thyroïdite de Hashimoto.

## RAPPORT DE CAS

Une patiente de 49 ans, suivie depuis 1991 en neurologie pour une myasthénie associée à un trouble de la parole, un ptosis gauche, une dysphagie, des troubles de la déglutition, un trouble du comportement avec irritabilité et humeur labile. Devant l'échec du traitement médical de la myasthénie, une tomographie (TDM) et une IRM du thorax faites en fin 1993 avaient objectivées un thymome thoracique. Une thymectomie fut réalisée le 15/02/1994 avec confirmation histologique du diagnostic. La thymectomie était suivie d'une amélioration clinique jusqu'en mai 2004 où la patiente avait présenté un syndrome dépressif sans signes de récurrence du thymome. L'électromyogramme à la recherche du bloc myasthénique était négatif, les anticorps anti récepteurs à l'acétylcholine (anti-RACH) étaient dans la limite de la normale et la patiente était mise sous paroxétine. Elle avait présenté une endométriose péritonéale de stade I traitée en 2010 sous norgestrel 5 milligramme. Elle avait consulté en neurologie en juin 2009 pour asthénie. Le dosage des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine était positif à 1,72 nanomole / litre (normale < 0,25 nanomole / litre). La patiente avait présenté en décembre 2018 une thyroïdite de Hashimoto sans récurrence du thymome à l'IRM médiastinale ; les anticorps anti-kinases musculaires (anti-MuSK) étaient négatifs ; les anticorps anti-RACH étaient à 0,6 nanomole / litre ; le contrôle en fin 2019 des anticorps anti-péroxydase et thyroglobuline étaient normaux. La patiente avait présenté un syndrome grippal évoluant depuis le 20 mars 2020 avec une fièvre, toux sèche, une dyspnée d'effort, et des diarrhées à raison de 7 selles liquides / jours. La patiente avait consulté aux urgences médicales le 02 avril 2020 (à J13 des symptômes). L'examen physique avait retrouvé une température à 38,3° Celsius, une fréquence respiratoire à 26 cycles par minutes, un pouls à 124 pulsations par minute, une tension artérielle à 128/83 mmHg, une saturation pulsée en oxygène à 96% sous 1 litre d'oxygène, un poids de 51

kilogramme, l'auscultation pulmonaire avait retrouvé quelques râles crépitants dans les deux champs pulmonaires. L'examen physique au niveau des autres appareils était sans particularité. La patiente avait bénéficiée de bilans biologiques notamment une NFS objectivant une bicytopenie avec leucopénie à 3160 cellules / millilitre, lymphopénie à 700 cellules / millilitre et une thrombopénie à 5000 plaquettes / millilitre, CRP à 10,6 milligramme / litre, fibrinogène à 05,19 gramme / litre, D Dimères à 630 nanogramme / millilitre, natrémie à 136 millimole / litre, kaliémie à 03,30 millimole / litre, glycémie à 05,2 millimole / litre, magnésémie à 0,84 millimole / litre, urée à 02,7 millimole / litre, créatinine à 46 micromole / litre, ASAT à 29 UI / L, ALAT à 45 UI / L, CPK à 105 UI / L, LDH à 281 UI / L, triglycérides à 0,51 millimole / litre, troponine à 12,90 picogramme / millilitre, BNP à 12 picogramme / litre, procalcitonine à 0,05 micromole / litre, ferritine à 266 nanogramme / millilitre, TSH à 1,25 MUI / l, beta HCG plasmatique négative. Une TDM thoracique réalisé en urgence avait objectivée des images en verre dépoli au niveau des deux lobes supérieures et inférieures prédominant en périphérique dans les segments postérieurs avec une atteinte de 25 à 50 % et un aspect de crazy paving. Des opacités en bandes linéaires et des réticulations aux bases sont associées aux images de verre dépoli. Un bilan auto-immun avec anticorps antinucléaires et ANCA revenus négatifs, anticorps anti  $\beta 2$  GP1 positif à 13 U / millilitre, anticorps anti cardiolipine IgG négatif, IgM positif à 19 U / millilitre; les sérologies VIH 1&2 et hépatitiques B, C : négatives, sérologie parvovirus IgG positif et IgM négatif ; 2 hémocultures stériles. La PCR au COVID-19 réalisée à J3 était positive et la patiente fut transférée dans l'unité COVID du service de pneumologie. La patiente avait présentée à J1 d'hospitalisation dans l'unité COVID, des pétéchies d'abord au niveau des membres inférieurs avec extension à J2 au niveau des faces antérieure et postérieure du thorax jusqu'aux épaules. La patiente avait présentée aussi simultanément des ecchymoses et des bulles hémorragiques endo-buccales avec saignement de moyenne abondance. La patiente n'avait pas présentée de saignement au niveau des organes. Le contrôle de la NFS avait montré une aggravation de la thrombopénie à 4000 plaquettes / millilitre. Sur le plan thérapeutique, la patiente a été mise sous oxygénothérapie à un débit de 1 litre / minute, des transfusions de concentrés plaquettaires avec persistance de la thrombocytopénie à 4000 plaquettes / millilitre. Le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique de novo sur infection à COVID-19 a été évoqué. Un avis médecine interne a été sollicité qui avait préconisé un traitement par immunoglobulines humaines polyvalentes (privigen) en perfusion à la posologie de 1 gramme / kilogramme / jour le 03 avril et le 05 avril 2020, eludril en bain de bouche 2

fois / jour, acide tranexamide 1gramme / 12heures, paracétamol 1gramme / 6heures, racecadotril 100 milligramme / 8heures, chlorure de potassium comprimé 1 gramme / 12heures et poursuite de sa pilule progestative. Vu le terrain auto-immun, le traitement par hydroxychloroquine et azythromycine n'a pas été indiqué. La patiente fut mise sous traitement antiviral par ritonavir / lopinavir (Kaletra) 200/50 milligramme à la posologie de deux comprimés deux fois par jour et une antibiothérapie probabiliste par amoxicilline-acide clavulanique pendant 10 jours. L'évolution était marquée par une absence d'amélioration notable avec persistance de la leucopénie à 2570 globules blancs / millilitre, lymphopénie à 780 cellules / millilitre, et thrombopénie à 6000 plaquettes / millilitre. Devant l'échec du traitement par les immunoglobulines humaines polyvalentes, le dossier de la patiente a été encore discuté par les pneumologues avec les Médecins internistes et les infectiologues et une corticothérapie par prednisone à la posologie de 1 milligramme / kilogramme / jour pendant 6 semaines a été indiquée avec dégression. La patiente avait débuté le 07 avril 2020 la corticothérapie à 50 milligrammes / jour le matin pendant 7 jours, avec dégression de 10 milligrammes chaque semaine jusqu'à 10 milligrammes par jour pendant 7 jours, puis 5 milligrammes par jour pendant 7 jours et arrêt. L'évolution sous corticothérapie était marquée par un arrêt des saignements, une disparition des ecchymoses, des bulles hémorragiques endo-buccales et des pétéchies. Sur le plan biologique, on note une amélioration de la bicytopenie avec le nombre des plaquettes qui étaient passé de 4000 plaquettes / millilitre à J1 ; 78000 plaquettes / millilitre à J4 puis 128000 plaquettes / millilitre à J9 de traitement et la disparition du syndrome inflammatoire. Une aspiration de la moelle osseuse n'a pas été réalisée vue l'augmentation rapide du nombre de plaquettes sous corticothérapie. La patiente avait bénéficié d'une 2<sup>ème</sup> et une 3<sup>ème</sup> PCR au COVID-19 à 3 jours d'intervalle qui étaient revenues positives. Le 4<sup>ème</sup> contrôle à J10 de traitement était négatif. La PCR au COVI-19 de contrôle à J21 des symptômes était aussi revenu négative.



## DISCUSSION

L'infection au SRAS-COV 2 associée à un purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI) est de plus en plus rapportée dans la littérature depuis avril 2020 [3]. Le PTI se caractérise par un faible taux isolé de plaquettes circulantes (plaquettes < 100000 / millilitre). Il peut être secondaire à la destruction des plaquettes dans le sang circulant par des autoanticorps ou par inhibition de leur synthèse au niveau de la moelle osseuse [1]. La synthèse d'auto anticorps dirigés contre les antigènes plaquettaires peut être due à plusieurs causes. Les étiologies les plus fréquentes sont les infections virales, les maladies auto-immunes et les médicaments. Au cours des infections virales (VIH, VHC, CMV, EBV, HSV, VZV), le système immunitaire synthétise des anticorps contre le virus en cause. Parfois ces anticorps préformés peuvent interagir de manière croisée avec les antigènes plaquettaires entraînant une destruction plaquettaire périphérique [5,6]. Des cas de thrombocytopénie étaient rapportés au cours des infections dues aux virus de la famille des coronavirus notamment au SARS-CoV-1, et au MERS-CoV [7]. Dans le PTI lié à l'infection au SRAS-COV 2, le virus peut infecter directement les cellules souches / progénitrices hématopoïétiques, les mégacaryocytes et les plaquettes, induisant l'inhibition de leur croissance et leur apoptose [8]. Sur le plan clinique, malgré la gravité du PTI de notre patiente, elle n'avait pas présenté un tableau de détresse respiratoire. Dans la littérature, la gravité des signes respiratoires de l'infection au SRAS-COV 2 est variable selon le terrain [1,3]. Dans notre cas, la précocité et la gravité de la thrombocytopénie et du syndrome hémorragique, pourraient s'expliquer par l'existence simultanée de 2 causes du PTI à savoir le terrain d'auto-immunité sur lequel survient une infection virale au SRAS-COV 2. En effet, au cours de l'infection au SRAS-COV 2, il peut exister une coagulopathie avec des événements thromboemboliques. Ces anomalies hématologiques sont liées spécifiquement à l'atteinte endothéliale, l'excès d'inflammation par libération massive de cytokines, une activation des plaquettes, une stase vasculaire et une dysfonction endothéliale. Ces anomalies hématologiques sont favorisées par les comorbidités préexistantes [9,10]. Le PTI au cours de l'infection au SRAS-COV 2 peut être asymptomatique [4] ou entraînant un syndrome hémorragique plus grave associant des pétéchies, un purpura, des épistaxis, gingivorragie, des hémorragies gastro-intestinales voire des hémorragies intracrâniennes sévères [1,3]. Sur le plan biologique, l'infection SRAS-COV 2 peut entraîner une thrombocytopénie très profonde (plaquettes < 50000 / millilitre) [1-4]. Contrairement aux infections virales, les maladies auto-immunes entraînent généralement une thrombocytopénie moins profonde avec un taux de plaquette qui

est habituellement > 100000 / millilitre [2,11,12]. Au cours des maladies auto-immunes particulièrement la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Grave, il existe une synthèse d'auto anticorps qui peuvent être dirigés contre les plaquettes [2]. Le PTI constitue une urgence thérapeutique particulièrement chez le patient infecté par le SRAS-COV 2. La réponse aux différents traitements conventionnels notamment les transfusions de concentrés plaquettaires, la perfusion d'immunoglobulines humaines polyvalentes et la corticothérapie systémique à forte dose est généralement satisfaisante. A l'instar de notre étude, la persistance de la thrombocytopénie après transfusions de concentrés plaquettaires et parfois même après perfusion d'immunoglobulines humaines polyvalentes est fréquente. En revanche, l'association de la corticothérapie à forte dose dans la prise en charge du PTI est plus efficace, constituant ainsi le traitement de première intention [1-4]. Dans la littérature, la prise en charge du PTI chez les patients infectés par le SRAS-COV2 n'est pas encore codifiée et les patients sont traités au cas par cas. Le choix du traitement anti SRAS-COV 2 dépend du terrain, de l'intensité du syndrome inflammatoire, de la disponibilité des molécules indiquées notamment les antiviraux (ritonavir/lopinavir), les immunoglobulines humaines polyvalentes, l'anticorps humanisé anti-récepteur de l'IL-6 (tocilizumab) et l'oxygénothérapie à fort débit. Dans notre étude vu le risque d'effets secondaires, le traitement antiviral par ritonavir/lopinavir était indiqué par rapport à l'association plaquenil et azythromycine et le traitement et aux anticorps humanisés anti-récepteur de l'IL-6 [13].

## REFERENCES

- Magdi M, Rahil A. Severe immune thrombocytopenia complicated by intracerebral haemorrhage associated with coronavirus infection: a case report and literature review. *EJCRIM* 2019;6: doi:10.12890/2019\_001155.
- Marta GN, Campos PPF. Immune thrombocytopenia and autoimmune thyroid disease: a controversial overlap. *Autopsy Case Rep* [Internet]. 2015; 5(2):45-48. <http://dx.doi.org/10.4322/acr.2015.002>.
- Zulfiqar A-A, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrés E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with COVID-19. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2010472>.
- Humberta. S, Razanamaherya. J, Payet-Revista. C, Bouillierb. K, Chirouze.C. COVID-19 as a cause of immune thrombocytopenia. Letter to the editor / *j.medmal* 2020 ;50:451-460, <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.05.003>
- Taub JW, Warrier I, Holtkamp C, Beardsley DS, Lusher JM. Characterization of auto antibodies against the platelet glycoprotein antigens IIb/IIIa in childhood idiopathic thrombocytopenia purpura. *Am J Hematol*1995;48(2):104-107.
- Mayer JLR, Beardsley DS. Varicella-associated thrombocytopenia: auto antibodies against platelet surface glycoprotein V. *PediatrRes*1996;40(4):615.
- Giannis. D, Ziogas. I. A, Gianni. P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARSCoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J C V* 2020 ;127:104362.
- Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008; 358(24): 2594-605. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc0801880>.
- Léa Satre Buisson. Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur. *J Prat An* 2020;24:190 – 195
- Mehta P, Mc Auley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson
- COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033 – 4.
- Yang M, Ng MH, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome. *Hematology* 2005;10(2):101-105.

## CONCLUSION

Le PTI est une maladie hématologique rare. L'infection au SRAS-COV 2 peut induire un PTI particulièrement en cas de maladie auto-immune. Cette entité constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. Un dépistage de l'infection du SRAS-COV 2 doit être systématique chez tous patients présentant une thrombocytopénie symptomatique ou non pendant cette période de pandémie.

## APPROBATION ETHIQUE

Toutes les procédures effectuées dans les études impliquant des participants humains étaient conformes à la déclaration d'Helsinki de 1964 et à ses amendements ultérieurs.

## CONTRIBUTION

Abasse M.O a conçu l'étude. Abasse M.O a recueilli les données et rédigé le projet initial. Tous les auteurs ont fourni des données cliniques sur les patients, contribué à la rédaction de l'article et approuvé la version finale de l'article.

## CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun intérêt concurrent.

13. Cheung E, Liebman HA. Thyroid disease in patients with immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(6):1251-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2009.08.003>.
14. Zhang. X, Song. K, Tong. F, et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Advances* 2020;4:7. doi : 10.1182/bloodadvances.2020001907.