

CZU: 616.24-002.828:616.98:578.834.1

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.50>

## ASPERGILOZA PULMONARĂ ASOCIATĂ COVID-19: DE LA FORMA INVAZIVĂ LA CEA CRONICĂ

<sup>1</sup>Oxana MUNTEANU, dr. în șt. med., conf. univ.,<sup>1,2</sup>Aurelia CEBOTARU, medic rezident,<sup>1</sup>Victor BOTNARU, dr. hab. în șt. med., prof. univ.<sup>1</sup>Disciplina de pneumologie și alergologie, Departamentul de medicină internă,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova*oxana.munteanu@usmf.md*

### Rezumat.

Aspergiloza pulmonară asociată COVID-19 (APAC) a fost raportată recent ca și o potențială complicație infecțioasă, care afectează pacienții critici cu infecție SARS-CoV-2. Având în vedere numărul mare de cazuri și rata ridicată a letalității raportate în literatura de specialitate, este argumentată necesitatea mai multor date și studii referitoare la interacțiunea dintre SARS-CoV-2 și *Aspergillus spp.*, precum și a celor de evaluare a schemelor terapeutice administrate și a eficacității acestora.

Prezentăm cazul unui pacient diagnosticat cu o formă severă de APAC, fiind printre puținele cazuri publicate ale pacienților care au supraviețuit, cu o monitorizare a evoluției leziunilor pulmonare pentru o perioadă de 6 luni.

**Cuvinte cheie:** SARS-CoV-2, COVID-19, APAC, *Aspergillus*, aspergiloză.

### Summary. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: from invasive to chronic form.

COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) was recently reported as a potential infective complication affecting critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. Since the emerging number of cases and the high mortality rate, there is an acute need for more information about the interaction between SARS-CoV-2 and *Aspergillus spp.*, and the treatment for CAPA.

We present a case diagnosed with a severe form of CAPA, lung lesions being followed-up for 6 months.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, CAPA, *Aspergillus*, aspergillosis.

### Резюме. COVID-19-ассоциированный легочный аспергиллез: от инвазивной к хронической форме.

COVID-19-ассоциированный инвазивный легочный аспергиллез (COVID-ИА) является потенциальным инфекционным осложнением, поражающим тяжелобольных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. В связи с растущим числом случаев и высоким уровнем смертности существует острая необходимость в дополнительной информации о взаимодействии между SARS - CoV - 2 и *Aspergillus spp.*, а также о лечении COVID-ИА.

Представляем случай с диагнозом тяжелой формы COVID-ИА, который подчеркивает проблему диагностики и лечения, с последующим 6-месячным мониторингом поражений легких.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, COVID-ИА, *Aspergillus*, аспергиллез.

### Introducere

Aspergiloza pulmonară invazivă (API) este una dintre infecțiile fatale, fiind recunoscută ca și o problemă majoră la pacienții imunocompromiși, cu hemoblastoze sau alte maladii oncologice, care dezvoltă neutropenii severe în cadrul bolii sau în urma tratamentului chimioterapeutic. Un număr important de cazuri cu API, inclusiv la pacienții imunocompetenți, a fost raportat în perioada pandemiei de gripă H1N1 din 2009 (în special, la pacienții care au dezvoltat sindromul de detresă respiratorie a adultului - SDRA), fiind înregistrată o rată mai mare de mortalitate și o creștere a duratei de spitalizare la acest grup [1, 2]. Pandemia cauzată de SARS-CoV-2, atât prin viteza mare de răspândire a coronavirusului, cât și prin apariția formelor mutante ale lui, a cauzat un număr mare

de forme severe ale infecției. Creșterea numărului de pacienți necesitând spitalizare (inclusiv în secțiile de terapie intensivă din cauza sindromului de detresă respiratorie a adultului) s-a soldat cu un număr mai mare de decese, către septembrie 2021 fiind raportate peste 5 *mln* decese la nivel global. Rezultatele studiilor au demonstrat că peste 40% dintre pacienții care necesitau spitalizare au dezvoltat SDRA [3-5], ceea ce a contribuit la creșterea susceptibilității acestor pacienți pentru co-infecții atât bacteriene [6], cât și fungice, în special *Aspergillus spp* [7]. La debutul pandemiei s-a acordat o atenție sporită co-infecțiilor bacteriene la pacienții cu COVID-19, infecțiile fungice fiind subestimate, mai ales din posibilități reduse de confirmare a acestora, în condițiile în care efectuarea bronhoscopiilor (testarea *Aspergillus*-galacto-

mannan antigenului în lavajul bronhoalveolar fiind metoda cu cea mai înaltă sensibilitate pentru API) era restricționată pentru a diminua riscul de infectare a personalului medical. Ulterior API devine recunoscută ca și o complicație severă la pacienții spitalizați în SATI din COVID-19, fiind înregistrată în 18-39 % cazuri cu o rată a letalității peste 50% [8-14]. Astfel apare o nouă entitate nosologică - aspergiloza pulmonară asociată COVID-19 (APAC) [15, 16], pentru care este recomandată definirea a trei forme (posibilă, probabilă și dovedită) [15, 17] funcție de posibilitățile de confirmare a infecției cu *Aspergillus*.

Țările în curs de dezvoltare, precum este și Republica Moldova, în pofida unui număr mare de pacienți cu forme severe de COVID-19, au posibilități diagnostice și terapeutice extrem de limitate pentru APAC, cu o subestimare a acestei co-infecții, ceea ce

potențial contribuie la un număr mai mare de decese și complicații din subdiagnosticarea acesteia și lipsa medicației necesare.

Prezentăm cazul unui pacient diagnosticat cu APAC, precum și evoluția leziunilor pulmonare pe fondalul tratamentului administrat pentru o perioadă de 6 luni.

### Caz clinic

Bărbat, 53 ani, din mediul urban, nefumător, prezintă antecedente de expunere la factori de mediu și ocupaționali (muncitor la uzina de sisteme frigorifice de stocare, contact cu mușegai), fără boli pulmonare anterior infecției SARS-CoV-2, cu diabet zaharat tip II, în tratament cu antidiabetice orale.

Identificat cu test pozitiv PCR SARS-CoV-2 pe 19/03/21, la o săptămână de la apariția primelor simptome (febră, mialgii, tuse uscată, disgeuzie și

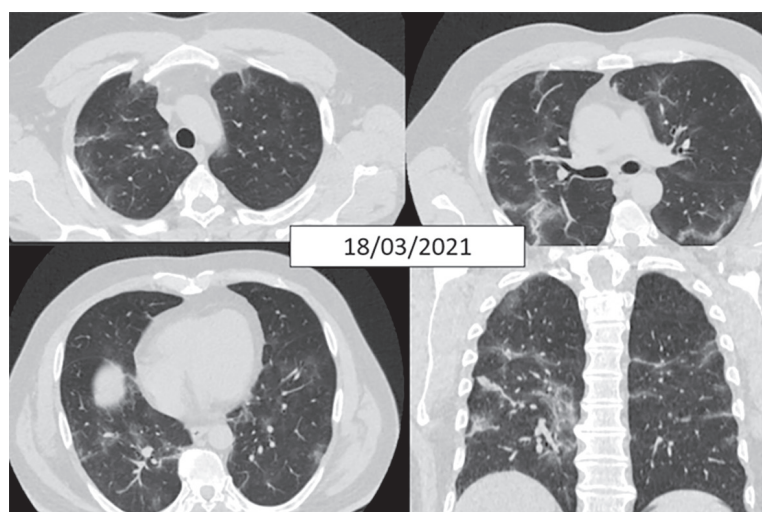


Figura 1. HRCT torace fereastră parenchimatosa a identificat multiple arii de opacități tip “sticlă mată” bilateral, difuz răspândite, mai extinse în zonele subpleurale posteror, îngroșarea septurilor interlobulare, pe alocuri cu aspect „piatră de pavaj” („crazy paving”). Bilateral opacități liniare grosiere determinate de atelectazii.

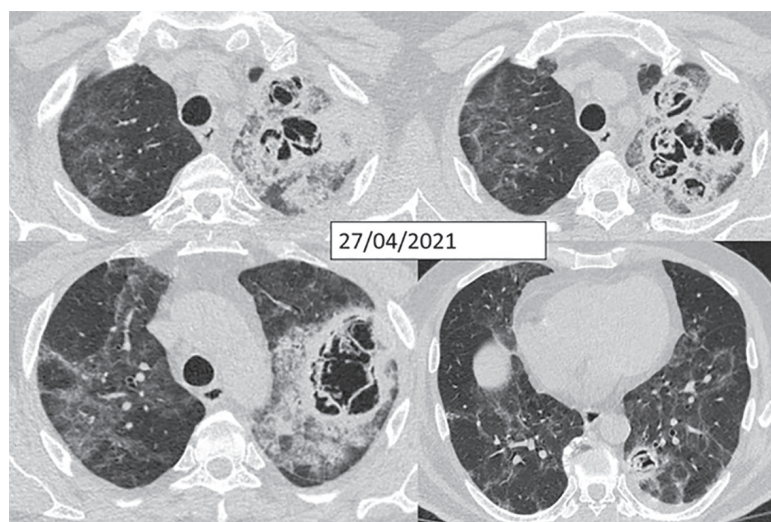


Figura 2. HRCT torace la șase săptămâni de la testarea pozitivă SARS-CoV-2 demonstrează prezența ariilor extinse de sticlă mată bilateral, iar în plămânul stâng multiple cavități cu pereții groși cu un conținut endocavitar (majoritatea în lobul superior) și sindrom de consolidare.

anosmie). La domiciliu a urmat tratament cu claritromicină *per os* din prima zi de simptome. Examenul imagistic prin HRCT torace, PCR efectuat cu 1 zi anterior testării (18/03/21), a identificat semne imagistice de pneumonie virală cu multiple arii de opacități tip sticla mată bilateral, polisegmentare, pe alocuri cu opacități liniare determinate de atelectazii (figura 1).

De sine stătător, ghidat de concluzia obținută la HRCT torace, își administrează soluție Olokizumab (160 mg/ml-0,4 ml subcutanat). Starea cu agravare, cu progresarea manifestărilor de insuficiență respiratorie (SaO<sub>2</sub> - 89%, fără suport de oxigen), motiv pentru care este internat în unul din spitalele municipale pentru tratamentul formelor severe de COVID-19. La internare prezenta leucocitoză  $15 \times 10^9$ , glicemia 19,8 mmol/l, D-dimerii - 0,38 μg/mL, proteina C-reactivă (++++), urea 10,6 mmol/l. Inițiată oxigenoterapie, remdesevir (5 zile), apoi corticoterapie sistemică (8-16 mg dexametazon 20 zile), antibioticoterapie (inițial ampicilină, apoi meropenem), anticoagulante, expectorante, insulinoterapie, vitaminoterapie.

Nu a necesitat ventilație non-invazivă și nici internare în SATI. Clinic cu ameliorare, fiind afebril și menținând o saturație 94% fără suport de oxigen, a fost externat peste 1 lună (16/04/21) cu recomandări de urmare a tratamentului anticoagulant cu rivaroxaban 15 mg/zi și metilprednisolon 8 mg/zi încă 2 săptămâni.

Lipsește arhiva imagistică din perioada aflării în staționar pentru tratamentul pneumoniei, dar în fișa de externare este menționată persistența ariilor de sticlă mată difuz bilateral și a ariilor de consolidare în câmpurile pulmonare medii și inferioare bilateral.

Peste 1 săptămână după externare, în timpul practicării gimnasticii respiratorii, a apărut hemoptizia (aproximativ 20-30 ml, culoare roșu aprins), ulterior fiind prezentă bronhoreea în volum de 30-50 ml zilnic de aspect brun cenușiu (figura 3 A).

Examenul imagistic HRCT torace (figura 2) a identificat, pe lângă arii extinse de sticlă mată bilateral (ca urmare a pneumopatiei interstițiale postCOVID), prezența a multiple cavități în plămânul stâng, cu pereții groși, infiltrație pericavitară și conținut intracavitar sugestiv pentru micetom, deși inițial interpretate ca și pneumonie necrozantă, argumentând tratamentul cu imipenem și vancomicină. Paraclinic persista sindromul anemic și inflamator (Hb 83-107 g/l, VSH 59-68 mm/h, PCR 41 mg/l), hipoproteinemie (proteina totală 50-58 g/l; albumina 24-27 g/l).

La internarea în clinica noastră (la 2 săptămâni de la primul episod de hemoptizie) suspectată aspergiloza pulmonară asociată infecției COVID-19 (APAC) și inițiat tratament cu voriconazol 400 mg/zi. Sputocultura și însămânțarea aspiratului bronșic obținut la fibrobronhoscopie pe mediul de cultura Sabouraud au

confirmat infecția fungică prin identificarea coloniilor de *Aspergillus niger* (figura 3 B), iar caracterul invaziv confirmat de *Aspergillus*-galactomannan antigen în ser pozitiv.

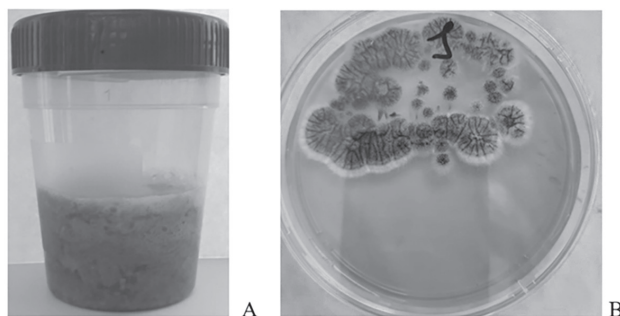


Figura 3. A - aspect macroscopic al sputei.

B - colonii de *Aspergillus niger* pe mediul Sabouraud dextroză agar.

După inițierea tratamentului antifungic cu voriconazol s-a evidențiat o evoluție clinică favorabilă, stopată hemoptizia, redusă bronhoreea, au diminuat tusea și dispneea, pacientul devenind afebril. La 3 săptămâni de tratament cu voriconazol (din care 2 săptămâni cu administrare parenterală, apoi continuat *per os*) la HRCT torace s-a determinat reducerea numărului de cavități și a dimensiunii cavității din lobul inferior pe stânga, reducerea infiltrațiilor pericavitare, persistând leziunile interstițiale bilateral din pneumopatia postCOVID (figura 4).

O evoluție imagistică evident pozitivă a leziunilor cavitare la examenul prin HRCT torace se atestă la 2 luni de tratament (figura 5), după care pacientul decide de sine stătător anularea tratamentului cu voriconazol și continuarea cu fluconazol. La 2 luni de la anularea voriconazolului se prezintă la consult din cauza apariției hemoptiziilor, până la 20-50 ml/zi zilnic. Radiografia toracelui a demonstrat prezența cavității cu *fungus ball* în interior (figura 6), iar persistența leziunilor cavitare pe parcursul a 6 luni, ar plede în favoare formei invazive subacute de aspergiloză pulmonară [18], rămânând dilema necesității tratamentului chirurgical.

### Discuții

Diagnosticul și tratamentul aspergilozei pulmonare asociate COVID-19 rămâne a fi o provocare în contextul actualei pandemii, inclusiv și pentru Republica Moldova.

Deși este demonstrat efectul benefic al administrării preparatelor anti-IL6 (tocilizumab) la pacienții cu forme severe de SARS-CoV-2 și SDRA, amplificând rata de supraviețuire [19], o astfel de abordare terapeutică paradoxal, dar poate crește riscul de dezvoltare a APAC, demonstrat pe modelele animale [20], motiv pentru care în trialurile de cercetare a medicamentelor anti-IL6 se recomandă utilizarea medi-



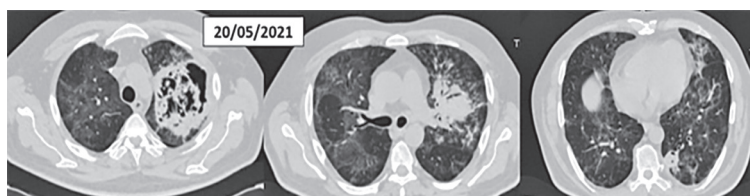


Figura 4. HRCT torace la 3 săptămâni de tratament cu 400 mg/zi de voriconazol pune în evidență prezența opacităților tip sticlă mată și reticulare bilateral, dar cu o micșorare a numărului de cavități și a dimensiunilor cavităților în plămânul stâng comparat cu HRCT din 27/04/21.

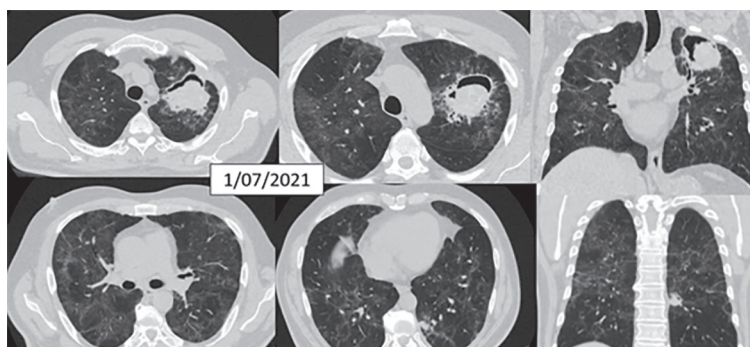


Figura 5. HRCT torace la 2 luni de tratament antifungic a identificat o cavitate cu pereți subțiri, contur neregulat, dimensiuni 6x4,5 cm în lobul superior pe stânga cu micetom intracavitar și aspect de semilună. De remarcat, apariția bronșiectaziilor cilindrice în imediata vecinătate a cavității și comunicarea acesteia cu una din bronhiile dilatate, mai clar vizualizată în reconstrucția coronală. Micșorarea cavității din lobul inferior stâng până la 2 cm.



Figura 6. Radiografia toracelui în incidență postero-anterioară la 2 luni de la stoparea tratamentului cu voriconazol demonstrează prezența unei cavități mari cu micetom intracavitar în lobul superior pe stânga, sindrom interstițial bilateral cu micșorarea câmpului pulmonar pe dreapta.

cației pentru profilaxia infecțiilor fungice. Există mai puține publicații referitor la utilitatea olokizumabului pentru pacienții cu SDRA determinat de COVID-19 și nu sunt precizate cauzele de deces, precum și co-infecțiile înregistrate ulterior la supraviețuitori [21].

Diabetul zaharat, administrarea dozelor mari de corticosteroizi sistemici, antibioticoterapia de lungă durată, la fel, sunt printre factorii care amplifică riscul de dezvoltare a APAC [3, 8, 22].

HRCT rămâne a fi metoda de elecție pentru identificarea semnelor imagistice sugestive pentru API. Leziunile imagistice descrise la pacienții cu API sunt variate și, într-un fel, dependente și de factorii de gazdă. Modelul clasic de aspect imagistic la pacienții neutropenici este reprezentat de noduli pulmonari cu semnul haloului, care reflectă invazia vasculară și hemoragia pulmonară în zonele adiacente infecției fungice. Acești noduli pot excava, cu apariția semnelui semilunei [23].

Pacienții fără neutropenie pot prezenta un alt aspect imagistic al APAC (opacități tip sticlă mată, noduli pulmonari multipli, unii cu excavare, consolidări pulmonare, multiple cavități mici), care deseori este dificil a fi diferențiat de modificările atribuite infecției SARS-CoV-2 sau co-infecțiilor bacteriene [3, 7, 8, 14, 15, 23].

Diagnosticarea timpurie a APAC și tratamentul antifungic adecvat contribuie la scăderea letalității, fiind sugerate unele algoritme de diagnostic de societățile naționale și internaționale [7, 15, 17], dar în mare parte neutilizate în secțiile de terapie intensivă și staționarele, care tratează pacienți cu forme severe de COVID-19 din Republica Moldova.

### Concluzii

Cazul prezentat demonstrează una dintre formele severe de APAC și este printre puținele cazuri publicate ale pacienților care au supraviețuit, cu o monitorizare a evoluției leziunilor pulmonare la distanță de 6 luni. Există mai multe incertitudini referitor la durata tratamentului antifungic administrat, dar și la rolul tratamentului chirurgical pentru eradicarea infecției și a riscului complicațiilor pe care le comportă (diseminarea infecției, cavitare pleurală restantă, fistule bronho-pleurale) care necesită soluții în abordarea personalizată a pacienților cu APAC.

### Bibliografie

- Schauwvlieghe, A., et al., *Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study*. Lancet Respir Med, 2018. 6(10): p. 782-792.
- Wauters, J., et al., *Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study*. Intensive Care Med, 2012. 38(11): p. 1761-8.
- Arastehfar, A., et al., *COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-From Immunology to Treatment*. J Fungi (Basel), 2020. 6(2).
- Wu, C., et al., *Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China*. JAMA Intern Med, 2020. 180(7): p. 934-943.
- Suleyman, G., et al., *Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit*. JAMA Netw Open, 2020. 3(6): p. e2012270.
- Zhu, X., et al., *Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases*. Virus Res, 2020. 285: p. 198005.
- Borman, A.M., et al., *COVID-19-Associated Invasive Aspergillosis: Data from the UK National Mycology Reference Laboratory*. J Clin Microbiol, 2020. 59(1).
- Alanio, A., et al., *Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19*. Lancet Respir Med, 2020. 8(6): p. e48-e49.
- van Arkel, A.L.E., et al., *COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2020. 202(1): p. 132-135.
- Rutsaert, L., et al., *COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis*. Ann Intensive Care, 2020. 10(1): p. 71.
- Nasir, N., et al., *COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: An observational study from Pakistan*. Mycoses, 2020. 63(8): p. 766-770.
- Bartoletti, M., et al., *Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study*. Clin Infect Dis, 2020.
- Gangneux, J.P., et al., *Is the COVID-19 Pandemic a Good Time to Include Aspergillus Molecular Detection to Categorize Aspergillosis in ICU Patients? A Monocentric Experience*. J Fungi (Basel), 2020. 6(3).
- Koehler, P., et al., *COVID-19 associated pulmonary aspergillosis*. Mycoses, 2020. 63(6): p. 528-534.
- Koehler, P., et al., *Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance*. Lancet Infect Dis, 2021. 21(6): p. e149-e162.
- White, P.L., *Diagnosis of invasive fungal disease in coronavirus disease 2019: approaches and pitfalls*. Curr Opin Infect Dis, 2021. 34(6): p. 573-580.
- Cebotaru, A., et al., *Aspergiloza pulmonară asociată infecției prin COVID-19 (revista literaturii)*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2021. 1(69): p. 170-173.
- Swain, S., et al., *COVID-19-associated subacute invasive pulmonary aspergillosis*. Mycoses, 2021.
- Toniati, P., et al., *Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy*. Autoimmun Rev, 2020. 19(7): p. 102568.
- Cenci, E., et al., *Impaired antifungal effector activity but not inflammatory cell recruitment in interleukin-6-deficient mice with invasive pulmonary aspergillosis*. J Infect Dis, 2001. 184(5): p. 610-7.
- Antonov, V.N., et al., *[Experience of olokizumab use in COVID-19 patients]*. Ter Arkh, 2020. 92(12): p. 148-154.
- Ezeokoli, O.T., O. Gcilitshana, and C.H. Pohl, *Risk Factors for Fungal Co-Infections in Critically Ill COVID-19 Patients, with a Focus on Immunosuppressants*. J Fungi (Basel), 2021. 7(7).
- Jenks, J.D., H.H. Nam, and M. Hoenigl, *Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches*. Mycoses, 2021. 64(9): p. 1002-1014.