

## CANDIDOZA GENERALIZATĂ LA O PACIENTĂ POSTCOVID 19 - DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAT

Bugai Rodica<sup>1</sup>, Cazacu Veronica<sup>2</sup>, Garștea Ion<sup>2</sup>, Postoronca Svetlana<sup>2</sup>, Eșanu Loreta<sup>2</sup>, Feghiu Maria<sup>1</sup>, Bezu Ghenadie<sup>1</sup> Chișlaru Svetlana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>USMF „Nicolae”

<sup>2</sup>SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

Autor corespondent: Cazacu Veronica, e-mail: idricean\_veronica@yahoo.com

### Rezumat

S-a descris cazul clinic al unei paciente de 74 de ani cu pancitopenie severă, apărută după o infecție suportată cu SARS-CoV2. Cazul dat prezintă interes prin dificultatea stabilirii diagnosticului și severitatea evoluției bolii. Pancitopenia a apărut în timpul suportării de COVID-19 și a progresat în perioada postCOVID-19 pe parcursul a circa 3 luni, cu agravarea stării generale a pacientei, dezvoltarea candidemiei generalizate și deces, în pofida tratamentului administrat. Prezintă interes dificultatea stabilirii diagnosticului în perioada postCOVID-19. Candidoza, o infecție fungică oportunistă, a devenit mai răspândită pe măsură ce lumea continuă să lupte împotriva COVID-19. Este crucial să înțelegem patogeneza și mecanismul virulenței pentru a face lumină asupra progresiei bolii, în special în cazul co-infecțiilor. diferiții factori, care predispun pacienții cu COVID-19 la candidoză, interacțiunile lor și efectele individuale trebuie bine înțeleși pentru a preveni dezvoltarea co-infecțiilor oportuniste, care scad drastic șansele de supraviețuire ale pacienților.

**Cuvinte cheie:** COVID-19, candidoză

### Summary

#### Generalized candidemia in a patient post COVID-19 - the differential diagnosis

The clinical case of a 74-year-old patient with severe pancytopenia, which appeared after infection with SARS-CoV2, was described. The given case is of interest due to the difficulty of establishing the diagnosis and the severity of the evolution of the disease. Pancytopenia appeared during the course of suffering from COVID-19 and progressed in the post-COVID-19 period during about 3 months, with the worsening of the patient's general condition, the development of generalized candidemia, and death, despite the treatment administered. The difficulty of establishing the diagnosis in the post-COVID19 period is of interest. Candidiasis, an opportunistic fungal infection, has become more prevalent as the world continues to battle COVID-19. It is crucial to understand the pathogenesis and mechanism of virulence to shed light on disease progression, especially in co-infections. The different factors that predispose patients with COVID-19 to candidiasis, their interactions, and individual effects must be well understood to prevent the development of opportunistic co-infections that drastically decrease patients' chances of survival.

**Keywords:** COVID-19, candidemia

### Резюме

#### Генерализованный кандидоз у пациента после COVID-19 - дифференциальный диагноз

Описан клинический случай пациентки 74 лет с выраженной панцитопенией, возникшей после заражения SARS-CoV2. Данный случай представляет интерес в связи с трудностью установления диагноза и тяжестью течения заболевания. Панцитопения появилась на фоне перенесенного COVID-19 и прогрессировала в пост-COVID-19 периоде в течение около 3 месяцев, с ухудшением общего состояния больного, развитием генерализованной кандидемии и летальным исходом, несмотря на проводимое лечение. Представляет интерес сложность постановки диагноза в пост-COVID19 период. Кандидоз, оппортунистическая грибковая инфекция, стал более распространенным, поскольку мир продолжает бороться с COVID-19. Крайне важно понять патогенез и механизм вирулентности, чтобы пролить свет на прогрессирование заболевания, особенно при коинфекциях. необходимо хорошо понимать различные факторы, которые предрасполагают пациентов с COVID-19 к кандидозу, их взаимодействие и индивидуальные эффекты, чтобы предотвратить развитие оппортунистических коинфекций, которые резко снижают шансы пациентов на выживание.

**Ключевые слова:** COVID-19, кандидоз

**CAZ CLINIC.** Pacienta F. A. a.n. 1948 (74 ani), domiciliată în or. Chișinău, a fost spitalizată în mod planic pe 06.05.2022 în secția Gastroenterologie a SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”, cu diagnosticul de trimitere „Anemie Fe deficitară”. La internare se stabilește diagnosticul de „Neo cu focar primar neidentificat”.

**Acuzele la internare:** Astenie generală marca-

ta, dispnee mixtă în repaos, dureri surde sâcâitoare în epigastru, greață, lipsa poftei de mâncare, xerostomie marcată, febră 37,4-39.0°C periodic, pe perioada martie - aprilie - mai scaun alternant, ultima lună semioformat, de 2 săptămâni constipații, culoare întunecată a maselor fecale (!!! pacienta primește preparate de Fe), a pierdut în greutate > de 6 kg pe parcursul ultimelor 3 luni.

**Istoricul bolii** – în luna februarie a suportat Infecția COVID-19, forma medie. Tratament în staționar 10 zile. Externată pe 28.02.22. După 7-10 zile apare subfebrilitate periodică 37.5-38.0°C, pe fon de antipiretice, AINS febra cedează. În luna aprilie, când febra a urcat la 39.0°C, pacienta se adresează la medicul de familie, fiind internată ulterior la IMSP SCM „Gh. Paladi” pe perioada 26.04.22-05.05.22. Externată cu Diagnosticul „Sindrom mielodisplazic. Agranulocitoză febrilă”. Diagnosticul a fost stabilit conform consultației hematologului. Ambulator pacienta este consultată repetat de către medicul hematolog, efectuat repetat punctatul medular. Din cauza persistenței sindromului astenic marcat, sindromului dispeptic pronunțat manifestat prin greață, lipsa poftelor de mâncare, pacienta se internează pe data de 06.05.2022 în SCM „Sf. Arhanghel Mihail”, secția Gastroenterologie.

**Istoricul vieții** – pensionară, căsătorită, are 1 copil. Bolile suportate – Histerectomie totală 2002, Cardiopatie (CP) mixta ischemică, hipertensivă, HTA gr.II; HBcor pozitiv.

**Examen obiectiv** - tegumentele pal-brune, aterom în regiunea posterioară a cutiei toracice, pastozitatea țesuturilor, g/limfatic cervical anterior pe stânga d1,5x1,5 cm, dur, indolor. Sistemul respirator – murmur vezicular bilateral bazal diminuat, FR -19, SPO2 -97%. Sistemul cardiovascular – zgomotele cardiace aritmice, extrasistole unice, suflu sistolic în toate punctele de auscultație. Ps- 100 b/min, FCC 100 b/min. TA 110/70mm Hg. Sistemul digestiv – limba uscată, depuneri albicioase, în plăci, multiple afte pe palatul moale, părțile laterale ale limbii. Abdomenul de formă obișnuită, sensibil la palpare în epigastriu, ficatul +4 cm de la rebordul costal, marginea rotundă, consistența moale, suprafața netedă, sensibil. Splina +3 cm, dur- elastică. Scaun cu constipație, de culoare întunecată (pe fon de administrare de preparate de Fe).

**Dianosticul preventiv:** Neo cu focar primar neidentificat, posibil Limfom. Anemie Fe deficitara gr.II. Agranulocitoză febrilă. Candidoza cavității bucale. Stare septică. Gastrită cronică acutizare. Pancreatită cronică recidivantă cu insuficiența funcției exocrine în acutizare. CP mixta (hipertensivă, ischemică). Angor pectoral de efort CF II. HTA gr. II, risc adițional înalt, evoluție în salturi. IC II NIHA.

**Investigațiile paraclinice pe perioada internării în secția gastroenterologie:** 07.05-16.05 2022:

**Hemoleucograma:** Hb- 92-87 g/l, Er.-3.77-3.45 x10<sup>9</sup>, Hct-0.282-23.8, MCV-75-68.9, Trombocite-236-48 x10<sup>9</sup>, Leucocite-0,6-0,5 x 10<sup>9</sup>, Neutrofile-86,9-89,3%, Limfocite-86,9-89,3%, Monocite-1,3-1,2 %, Eozinofile-5,7-3,8 %, VSH-16-20 mm/oră.

**Analiza biochimică a sângelui:** proteina totală-41-38,0 g/l, albumina- 21,8-19,3 g/l, urea-5,4-14,6 mmol/l, creatinina-42,0-54,8 mcmol/l, bilirubina totală-15.7-59,5 mcmol/l, bilirubina liberă-4,5-8,1 mcmol/l, bilirubina conjugată-11,2-51,4 mcmol/l, glucoza-8,05-9,75 mmol/l, AsAt-10,0-6,0 U/L, AIAt-12,0-7,0 U/L, a-amilaza-13,0-22,0 U/L, Fe seric-1,5 mcmol/l.

**Markerii virali hepatici** - Anti HBs pozitiv, anti HBcor pozitiv

**Analiza generală a urinei /** (din cateter urinar) Ph 6-5, Densitatea relativă-1010-1015, Glucoza-N, proteina-0.3 g/l, bilirubina-35 mmol/l, leucocite-6-7 c/v, eritrocite-12-20 c/v, mucus +++, urați+.

**Proteina nictemirală** – 0,81 g / 24 ore; **Urocultura** – Negativ; **Hemocultura** – E. Coli; **Însămânțarea din faringe** – St. aureus – III; Cl .Difficile – **Toxina A si Tox. B** -negative în masele fecale.

**FEGDS:** Multiple ulceratii acute gastrice. Esofagi-ta de reflux gr.III (S-M). Insuficiența cardiei. Examenul histopatologic al bioptatului stomacal: Fragment bioptic de mucoasă gastrică din marginea ulcerăției cu edem și infiltrație inflamatorie discretă în lamina propria. Semne de leziune tumorală nu sunt.

**Examenul USG abdominal:** Hepatomegalie. Hemangiomi hepatici. Stază biliară. Splenomegalie (sugestiv pentru limfom). Hidrotorace bilateral.

**Eco Cord:** Indurația pereților Ao asc, VAo, VM. Dilatarea ușoară a AS, AD. Fără semne certe de hipertrofie a miocardului VS. Insuficiența VM III, insuficiența VAo gr.I-II, insuficiența VTr. III, insuficiența VPI. Funcția de contracție a miocardului VS este suficientă. FE 65%. Foițele pericardului sunt îngroșate, lichid în cavitatea pericardului în cantitate moderat-pronunțată cu semne incipiente de tamponadă.

**TC abdomen:** Secțiunile tomografice efectuate în regim abdominal și osos, MPR, MIP, pun în evidență: hernie hiatală esofagiană 21\*23 mm, îngroșarea neuniformă a pereților gastrici la nivelul regiunii antrale, acumulare moderată postcontrast și prezența g/limfatici loco-regionali până la 7 mm pe ax scurt- necesită efectuarea FEGDS pentru evaluarea diagnosticului; **FICAT** normal dimensionat, lob drept 14,9 cm, lob stâng 5,2 cm, contur regulat, bine delimitat, parenchimul neomogen, din contul calcinatului din S7- 2 mm. Leziune chistica în S5 (11\*11mm), relativ bine delimitate, fără priza de contrast, fără calcificări și fără capsulă clar definite. Leziuni nodulare S3, S5, S6, dimensiuni până la 24 mm, izodensive în faza nativă, acumulare neuniformă postcontrast - suspjecție de afectări secundare, necesită efectuarea IRM cu contrast pentru evaluarea diagnosticului. Densitatea nativă medie a parenchimului hepatic + 49UH. Ducturile biliare intra și extrahepatice nedilate. Coledoc nedilatată, fără formațiuni în lumen.

**COLECIST** bine conturat, pereții neîngroșați, conține o leziune nodulară de 8 mm, izodensivă în faza nativă densitate medie + 34UH, postcontrast acumulare până la +80UH- posibil polip. **PANCREAS** - normal dimensionat, contur bine delimitat, parenchimul cu modificări involutive, moderate, fără formațiuni de volum. **SPLINA** - este ușor mărită în dimensiuni, index lineal 505, contur bine delimitat, structura omogenă, intensificată tipic postcontrast, densitate nativă medie + 53 UH. Lobul lineal accesoriu 8 mm, v. portă 1,2 cm, v. lienală 0,9 cm. **Noduli limfatici** - paraaortali și interaortocavi până la 5 mm, mezenteriali până la 6 mm, paraesofagieni până la 5 mm. Lichid liber în cantitate moderată, n/limf. intraabdominali localizați perihepatic, perilienal, pe ambele flancuri și în etajul inferior intraabdominal, densitate medie+7UH. **Segmentele pulmonare bazale** - modificări fibroatelectatice în S5 bilateral. Lichid liber în cavitatea pleurală bilateral, pe dreapta cu grosimea stratului până la 24 mm și pe stânga până la 44 mm, densitate medie +5 UH. Lichid liber în cavitatea pericardului până la 10 mm, densitate +10UH.

**Concluzie:** Îngroșarea neuniformă a pereților gastrici la nivelul regiunii antrale, acumulare moderată postcontrast și prezența g/limf. loco-regionali până la 0,7 cm pe ax scurt – necesită efectuarea FGDS pentru evaluarea diagnosticului. Splenomegalie ușoară. Ascită moderată. Leziune chistică a ficatului în S8, relativ bine delimitată, fără prize de contrast, fără calcificări și fără capsula clar definită, necesită monitorizarea imagistică în dinamică. Leziuni nodulare ale ficatului S, S5, S6, dimensiuni până la 24 mm, izodense în faza nativă, acumulare neuniformă postcontrast - suspect de afectări secundare. Leziuni nodulare ale colecistului izodense în faza nativă, postcontrast acumulare moderată- posibil polip. Modificări fibroatelectatice în S5 la ambii plămâni. Revărsat pleural minimal pe dreapta și moderat pe stânga. Hidropericard minimal. Hernie hiatală.

Pacienta a fost examinată de către medicul hematolog și medicul onco-gastrolog. **Consultatia onco-gastrologului:** Concluzie – Ca gastric forma difuz infiltrativă. Limfadenopatie perigastrică. MTS ficat. Ascita malignă. Pleurezie. Se recomandă – Tratament simptomatic. **Tratamentul administrat:** Sol. Albumina, PPC, IPP, Antacide, Spasmolitice, Reologice, Antibioticoterapie (Amoxicilina cu acid clavuronic 1,0 gr. x 2 ori 8 zile, succedat de Prepenem 500 mg x 2 ori/zi), Solutii polarizante, Corticosteroizi (Prednisolon 90 mg 3 zile cu scaderea ulterioară a dozelor), Coleretice, Hepatoprotectoare, Antimicotice (Nistatină 1000000 U x 4 ori/zi).

**Diagnosticul clinic:** Ca gastric primar depistat forma difuz infiltrativă. Mt ficat. Canceromatoză. Ascită paraneoplazică. Hidrotorace bilateral. Insuficiența

cardiovasculară acută. Sindrom MODS. Sepsis. Candidoză. Ulceratii acute gastrice. BRGE. Esofagită de reflux gr.III (S-M). Hernie hiatală. CP mixtă (ischemică, hipertensivă, dismetabolică). Angor pectoral de efort CF II, HTA gr.II risc adițional înalt evoluție în salturi. IC II NIHA. Colecistită cronică alitiacică remisie incompletă. Pancreatită cronică recidivantă cu insuficiența funcției exo- și endocrine, acutizare.

În pofida tratamentului administrat, starea pacientei s-a agravat, pe 18.05.2022 a survenit decesul.

#### **Diagnosticul anatomopatologic:**

**Boala principală:** Infecție candidozică cu afectarea tractului digestiv. Esofagită candidozică eroziv-fibrinoasă, gastro-enterocolită ulcerativ-fibrinoasă candidozică. **Maladie de fond:** COVID -19 suportat în luna februarie 2022. **Complicațiile principale:** Ascită – peritonită sero-fibrinoasă difuză 2100 ml. Pleurită serofibrinoasă bilaterală 1300 ml. Necroză tubulară renală acută. Sindromul MODS. **Concomitente:** CI, HTA, Pielonefrită cronică, Pancreatită cronică. Colecistită cronică. Hemangiom cavernos hepatic. Chist seros hepatic.



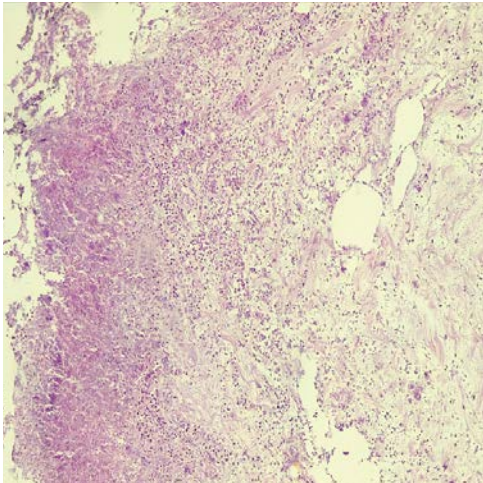
**Figura 1.** Esofagul: mucoasa eritematoasă, cu depozit pseudomembranos bronz-galben



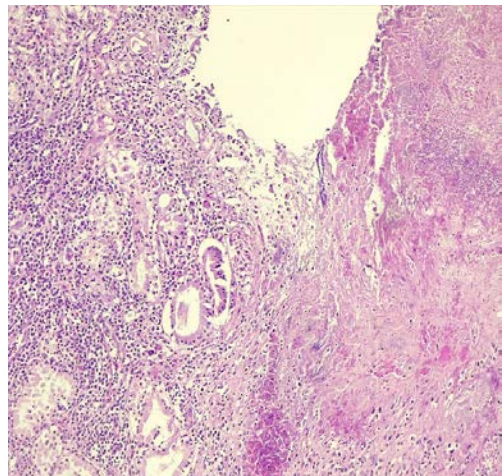
**Figura 2.** Stomacul: mucoasa cu multiple defecte ulcerose și erozive de formă neregulată, cu marginile ușor indurate, fundul murdar-neregulat, peretele edemațiat, pe seroasă depuneri cenușii detașabile ver-zui. Regiunea antro-pilorică cu peretele îngroșat până la 1,5 cm, dens, alburiu, mucoasa ulcerată, edemațiată, lumenul îngust, dar permeabil



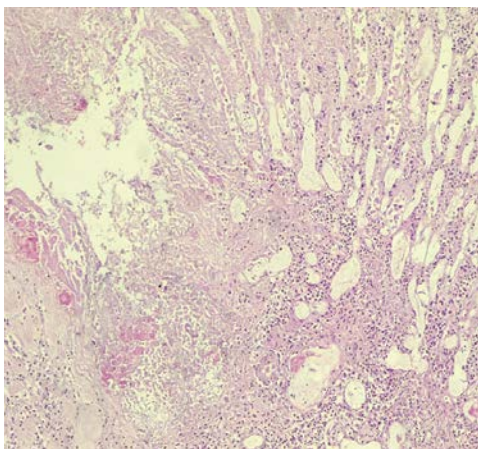
**Figurile 3, 4, 5.** Intestin subțire și gros cu multiple defecte ulcerose profunde, de formă și dimensiuni variate, neregulate, cu marginile ușor indurate, fundul murdar-neregulat, peretele edemațiat, unele cu orificii perforative punctiforme, pe seroasă depuneri fibrinoase abundente verzui



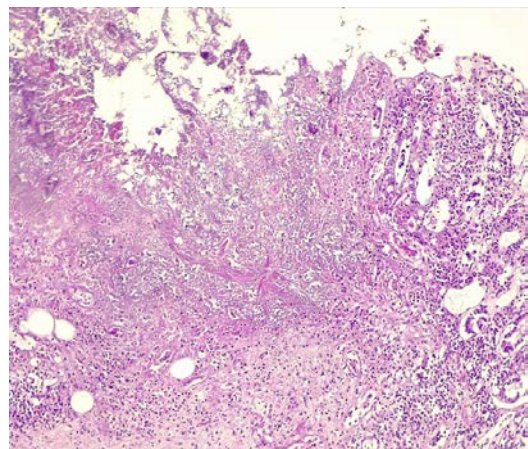
**Figura 6.** Esofag - defecte erozive cu fundul necrotizat în care se determină hife de candida, marginile cu inflamație mixtă nespecifică



**Figura 7.** Stomac – defecte ulcerose cu fundul necrotizat în care se determină hife de candida, marginile cu inflamație mixtă nespecifică, fibroza ușoară a peretelui gastric



**Figura 8.** Intestin subțire - defecte ulcerose profunde cu fundul necrotizat în care se determină hife de candida, marginile cu inflamație mixtă nespecifică



**Figura 9.** Intestinul gros - defecte ulcerose profunde cu fundul necrotizat în care se determină hife de candida, marginile cu inflamație mixtă nespecifică

**Discuții.** Noi am descris cazul clinic al unei paciente de 74 de ani cu pancitopenie severă, care a apărut după o infecție suportată cu SARS-CoV2. Cazul dat prezintă interes prin dificultatea stabilirii diagnosticului și severitatea evoluției bolii, care s-a dezvoltat la o pacientă în vârstă. Până la suportarea infecției severe SARS-CoV2 pacienta a avut unele patologii (hipertensiune arterială, dislipidemie, cardiopatie ischemică, dismetabolică, pancreatită cronică cu dereglarea funcției exocrine, colecistită cronică acalculoasă, gastrită cronică, dar fără modificări în hemoleucogramă). Modificările respective, cu dezvoltarea pancitopeniei, au apărut în timpul suportării de COVID-19 și au progresat în perioada postCOVID-19 pe parcursul a circa 3 luni, cu agravarea stării generale a pacientei, dezvoltarea candidemiei generalizate și deces, în pofida tratamentului administrat. Prezintă interes dificultatea stabilirii diagnosticului în perioada postCOVID19 (Sindrom mielodisplazic. Agranulocitoză febrilă. → Anemie fierodeficitară → Ca gastric primar depistat forma difuz infiltrativă. Mt în ficat. Canceromatoză → Infecție candidozică cu afectarea tractului digestiv.

Conform datelor din literatură, pentru infecția SARS-CoV2 cel mai des întâlnite sunt simptomele respiratorii superioare și inferioare, dar virusul poate afecta și alte organe cu manifestări extrapulmonare-gastrointestinale, nervoase, cardiovasculare și tromboembolic. La majoritatea pacienților cu COVID-19, în special la cei cu manifestări clinice severe se atestă limfocitopenia, dar virusul poate induce, uneori, și pancitopenia, mecanismul căreia este mai complex și mai puțin studiat [1].

Gestionarea pacienților cu pancitopenie indusă de SARS-CoV-2 poate fi complexă și dificilă, iar constatările clinice și paraclinice pot fi vagi, mimând alte boli, fapt demonstrat și la pacienta pusă în discuție. Infecțiile fungice reprezintă o problemă majoră de sănătate globală care afectează peste un miliard de oameni și ucide peste 1,5 milioane anual [2]. Conform datelor unor autori, incidența candidemiei la pacienții cu COVID-19 sever variază între 0,8 și 14% [3, 4]. Se atestă o creștere de două până la zece ori a candidemiei la pacienții cu COVID-19 sever în comparație cu pacienții non-COVID-19 [5, 6, 7]. Deși mai puțin frecventă decât candidoza superficială, infecția sistemică poate atinge o rată a mortalității de până la 80% [8], chiar și cu terapia antifungică de primă linie.

Pacienții care dezvoltă forme severe de infecție cu SARS-CoV-2 sunt, în linii generale, imunocompetenți, cu afecțiuni cronice subiacente, cum ar fi hipertensiunea arterială, obezitatea, dislipidemia, diabetul sau boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Nici una dintre aceste afecțiuni nu constituie în sine un factor de risc evident pentru dezvoltarea infecțiilor invazive cu candida. Cu toate acestea, legătura dintre COVID-19 sever și apariția candidozei invazive ar

putea fi rezultatul unuia sau suprapunerii mai multor factori neînrușiți. Pacienta din cazul prezentat avea hipertensiune arterială, dislipidemie.

Există ipoteza, că SARS-CoV-2, care infectează un număr mare de tipuri de celule și organe, poate duce în sine la o susceptibilitate mai mare la suprainfecții cu micoze prin efectul său asupra tractului digestiv, care găzduiește comensala florei *Candida* spp. [9]. În plus, deficiențele în răspunsul interferonului (fie moștenite, fie legate de prezența autoanticorpilor anti-interferon) reprezintă un risc foarte important de a dezvolta forme severe de COVID-19 [10].

Salgado, RC și al. au efectuat un studiu în scopul abordării integrative pentru a dezvălui peisajul răspunsurilor imune umane la *Candida* spp. prin meta-analiza datelor de secvențiere a ARN-ului cu microarray, în vrac și unicelulare (scRNA-seq) pentru transcriptomul sanguin. Au identificat o interacțiune consecventă în rețeaua interconectată a moleculelor de semnalizare implicate atât în cascadele de semnalizare ale receptorului Toll-like (TLR) cât și ale interferonului (IFN), care este activată ca răspuns la diferite specii de *Candida* (*C. albicans*, *C. auris*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* și *C. tropicalis*). Printre aceste molecule se numără mai multe IFN de tip I, ceea ce indică o suprapunere cu răspunsurile imune antivirale. Datele scRNA-seq au confirmat că genele identificate în mod obișnuit prin cele trei metode transcriptomice arată modele de expresie specifice tipului de celule în diferite celule imune înnăscute și adaptive. Aceste descoperiri aruncă o lumină nouă asupra răspunsului imun anti-*Candida*, oferind căi moleculare presupuse pentru intervenția terapeutică [2].

Este posibilă dezvoltarea mecanismelor potențiale ale aplaziei induse de măduva osoasă după infecția cu SARS CoV-2, care are efecte diferite asupra răspunsurilor imune ale gazdei. Se observă grade variate de scădere a numărului absolut de limfocite T (celule CD3+T, CD4+T sau CD8+T) în fenotipurile COVID-19 ușoare până la moderate, dar în cazurile mai severe, scăderea numărului de limfocite T este semnificativ. Numărul scăzut de celule CD8+T și B și raportul crescut CD4/CD8 au fost identificați ca predictorii ai răspunsului slab la tratament. Producția de interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) de către celulele T CD4+a fost, de asemenea, mai mică în fenotipurile de boli severe [11, 12].

Sindromul inflamator multisistemic (MIS) este una dintre celelalte complicații rare ale SARS-CoV-2 la copii și adulți, legate de tulburări înnăscute și răspunsuri imune adaptative, caracterizate printr-o furtună de citokine.

În pofida consecințelor binecunoscute ale infecției cu SARS-CoV-2 asupra răspunsurilor imune ale gazdei, aplazia indusă de măduva osoasă (BM) este mai puțin cunoscută. Multe infecții virale pot afecta hematopoieza influențând direct funcția

celulelor stem și progenitoare hematopoietice (HSPC) sau indirect prin inducerea diferitelor modele de citokine și chemokine. În anemia aplastică dobândită, se presupune, că celulele T oligoclonale CD8 + ar putea afecta țesutul hematopoietic și insuficiența măduvei osoase prin IFN $\gamma$  și factorul de necroză tumorală  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) care duce la moartea celulelor hematopoietice [15].

Brise E. și al. au depistat că IFN $\gamma$  și TNF $\alpha$  au crescut în timpul furtunilor de citokine la pacienții cu limfocitopenie și hemofagocitară (HLH) [16].

Deși, teoretic, aplasia medulară indusă de SARS-CoV-2 ar putea avea loc prin impactul asupra procesului hematopoietic al virusului SARSCoV-2 mai este nevoie de studii suplimentare. Există puține studii, care să descrie caracteristicile clinice ale infecției cu SARS-CoV-2 în cazurile de aplazie medulară cunoscută anterior și cele cu aplazie medulară idiopatică diagnosticată după infecția cu SARS-CoV-2 documentată.

În literatură există date referitor la apariția anemiei aplastice și pancitopeniei și în alte infecții virale cu virusul varicelo-zosterian, CMV, parvovirusul B19, EBV, HIV, HVC ș.a

**Concluzii.** Pe baza rapoartelor de caz disponibile din literatură și cazul dat prezentat putem concluziona că infecția cu SARS-CoV-2 poate conduce la o scădere severă a indicilor sanguini, care necesită un tratament prompt. Indiferent de fenotipul bolii (chiar și în cazurile asimptomatice), infecția cu SARS-CoV-2 ar putea fi asociată cu anomalii hematologice severe care pot necesita spitalizare și o potențială creștere a mortalității. Aplazia medulară indusă de SARS-CoV-2 poate fi asociată cu infecții bacteriene și fungice secundare, așa cum s-a raportat în cazul nostru. Starea pacientului se deteriorează brusc și sever; focalizarea infecției este dificil de identificat, deoarece reacția inflamatorie este foarte slabă. Imunitatea este pur și simplu incapabilă să o inducă și starea devine fatală pentru pacient. Candidoza, o infecție fungică oportunistă, a devenit mai răspândită pe măsură ce lumea continuă să lupte împotriva COVID-19. Este crucial să înțelegem patogeneza și mecanismul virulenței pentru a face lumină asupra progresiei bolii, în special în cazul co-infecțiilor. *Candida* spp. a tranzitat de la agent comensal la patogen, având capacitatea de a-și modifica morfologia și forma, progresând spre infecție, iar factorii săi de virulență nu sunt încă pe deplin elucidați. În plus, diferiții factori, care predispun pacienții cu COVID-19 la candidoză, interacțiunile lor și efectele individuale trebuie bine înțeleși pentru a preveni dezvoltarea co-infecțiilor oportuniste care scad drastic șansele de supraviețuire ale pacienților.

**Declarație de conflict de interese:** Autorii nu au potențiale conflicte de interese

## Bibliografie

- Hernandez, JM. et al. Pancytopenia and profound neutropenia as a sequela of severe SARS-CoV-2 infection (COVID-19) with concern for bone marrow involvement. In: *Open Forum Infectious Diseases*: 2021: Oxford University Press US; 2021: ofab017.
- Salgado, R.C. et al. The network interplay of interferon and Toll-like receptor signaling pathways in the anti-Candida immune response. *Sci. Rep.* 2021, 11, 20281.
- Baddley, J.W. et al. Coronavirus Disease 2019–Associated Invasive Fungal Infection. *Open Forum Infect. Dis.* 2021, 8, ofab510.
- Gangneux, J.P. et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: The French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir. Med.* 2022, 10, 180–190.
- Kayaaslan, B. et al. Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients. *Mycoses* 2021, 64, 1083–1091.
- Machado, M. et al. Incidence of Candidemia Is Higher in COVID-19 versus Non-COVID-19 Patients, but Not Driven by Intrahospital Transmission. *J. Fungi* 2022, 8, 305.
- Mastrangelo, A. et al. Candidemia in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients: Incidence and Characteristics in a Prospective Cohort Compared With Historical Non-COVID-19 Controls. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2021, 73, e2838–e2839.
- Pfaller, MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):133–163.
- Oliva, A. et al. Persistent Systemic Microbial Translocation and Intestinal Damage During Coronavirus Disease-19. *Front. Immunol.* 2021, 12, 708149.
- Bastard, P. et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci. Immunol.* 2021, 6, eabl4340.
- Terpos E. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834–47.
- Wang F, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI insight.* 2020; 5(10).
- Weiskopf D. et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2–specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol.* 2020;5(48):eabd2071.
- Wang F. et al. Systemically comparing host immunity between survived and deceased COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(8):875–7.
- Sharma C. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(12):731–48.
- Martinez OM. et al. The immune roadmap for understanding multi-system inflammatory syndrome in children: opportunities and challenges. *Nat Med.* 2020;26(12):1819–24.
- Pascutti MF. et al. Impact of viral infections on hematopoiesis: from beneficial to detrimental effects on bone marrow output. *Front Immunol.* 2016;7:364.
- Brise E. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(3):263–80.