

CZU: 616.24-002.828+616.98:578.834.1
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.34>

ASPERGILOZA PULMONARĂ ASOCIATĂ INFECȚIEI PRIN COVID-19 (REVISTA LITERATURII)

Aurelia CEBOTARU^{1,2}, Oxana MUNTEANU¹, dr. în șt. med., conf. univ.,
Eugenia SCUTARU¹, asist. univ., Victor BOTNARU¹, dr. hab. în șt. med., prof. univ.

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: aureliacebotaru15@yahoo.com

Rezumat

Infecția cu noul coronavirus SARS-CoV-2 rămâne una dintre cele mai importante pandemii până în prezent, devenind o ecuație cu mai multe necunoscute, una dintre necunoscute fiind și infecțiile fungice asociate. Micozele pulmonare au o incidență și mortalitate sporită, cel mai frecvent germene identificat printre cazurile de COVID-19 fiind *Aspergillus spp.* Datorită discordanțelor în definiție și în criteriile diagnostice, dar și datorită caracterului nespecific al manifestărilor clinico-imagistice, aspergiloza pulmonară asociată COVID-19 rămâne o provocare în plan diagnostic și de conduită.

Cuvinte-cheie: aspergillus, infecția fungică, aspergiloza, SARS-CoV-2.

Summary. Pulmonary aspergillosis associated to COVID-19

Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) remains one of the most important pandemics till present, becoming an equation with several unknowns, one of them being the associated fungal infections. Pulmonary mycoses have an increased incidence and mortality, the most common germ identified among cases of COVID-19 is *Aspergillus spp.* Due to discrepancies in defining and diagnostic criteria, but also nonspecific clinical-imaging manifestations, COVID-19-associated pulmonary aspergillosis remains a diagnostic and management challenge.

Key-words: aspergillus, fungal infection, aspergillosis, SARS-CoV-2.

Резюме. COVID-19 ассоциированный инвазивный аспергиллез легких

Вирус SARS-CoV-2 вызвал одну из самых тяжелых пандемий в истории человечества, многие аспекты которой на сегодняшний день остаются невыясненными, к примеру роль присоединения грибковой инфекции в течении вирусного заболевания. Легочные микозы протекают с высокой смертностью. Наиболее распространенным грибковым возбудителем, выявляемым у больных COVID-19 является *Aspergillus spp.* В связи расхождением в определениях и диагностических критериях, а также из-за неспецифических клинических проявлений, ассоциированный с COVID-19 легочной аспергиллез представляет затруднения как в диагностическом плане, так и с точки зрения ведения таких больных.

Ключевые слова: аспергиллус, грибковая инфекция, аспергиллез, SARS-CoV-2.

Introducere. Infecțiile fungice invazive sunt printre cauzele frecvente de mortalitate și morbiditate la pacienții imunocompromiși. Căile aeriene ale omului sunt expuse constant la diverse specii de *Aspergillus*, cu inhalarea zilnică a sute de spori. Aceștia sunt inofensivi, de regulă, pentru o gazdă imunocompetentă [1].

Spectrul de afecțiuni cauzate de *Aspergillus spp.* sunt numite aspergiloze.

În funcție de statutul imun al gazdei se pot dezvolta variate forme ale aspergilozei: (1) aspergiloza bronhopulmonară alergică ca urmare a unui răspuns imun exagerat, (2) aspergiloză pulmonară cronică (3) aspergiloza pulmonară acută invazivă (API) [2, 3].

Evaluarea infecțiilor asociate în perioada spitalizării pacienților cu SARS-CoV-2 a identificat o pondere importantă a infecțiilor fungice, în special,

în rândul pacienților cu pneumonii severe necesitând spitalizare în secțiile de terapie intensivă. Printre infecțiile fungice raportate cel mai frecvent au fost cele cu *Aspergillus spp.*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Mucorales* [4-6].

Incidența aspergilozei pulmonare asociate COVID-19 (APAC) în studiile publicate variază de la 19% [4, 7] la 33% [8] dintre toți pacienții internați în departamentele de terapie intensivă. În mai multe studii și serii de cazuri din Europa (Franța, Germania, Belgia) au fost raportat rate ridicate de APAC (20-35%) în cazurile COVID-19 cu SDR (sindromul de detresă respiratorie a adultului), fiind demonstrată și o creșterea a mortalității la asocierea infecției fungice invazive (16% – 25 %) [9-11].

Neutropenia îndelungată (< 500 celule/mm³ pentru >10 zile), transplantul de organe (în speci-

al transplantul de plămâni și transplantul de celule stem hematopoietice), tratamentul cu glucocorticoizi de lungă durată (>3 săptămâni), malignitățile hematologice (leucemie), chimioterapia, SIDA (sindromul imunodeficienței umane dobândite), bolile granulomatoase cronice sunt printre factorii de risc care pot contribui la dezvoltarea aspergilozei pulmonare invazive (API) [12].

Analiza loturilor de pacienți care au dezvoltat APAC nu a determinat prezența comorbidităților identificate ca și factori de risc pentru API, dar a evidențiat perioade îndelungate de administrare a glucocorticoizilor sistemici la un număr mare de pacienți (46%) [13-15].

Pneumonia virală crește susceptibilitatea pacienților la suprainfecții bacteriene și fungice, inclusiv aspergiloza pulmonară invazivă [14]. Virușii cauzează leziuni directe ale epiteliului bronșic, scad activitatea mucociliară și micșorează funcția fagocitară a macrofagelor alveolare, creând condiții favorabile pentru suprainfecții [16].

Dintre speciile genului *Aspergillus* cel mai frecvent a fost întâlnit *Aspergillus fumigatus*, urmat de *Aspergillus flavus* și apoi *Aspergillus terreus* [4].

Patogenia APAC este incomplet elucidată. Dezvoltarea API în asociere cu infecția COVID-19 este rezultatul interacțiunii dintre gazdă, agentul patogen și factorii de mediu. Un rol important în apărarea fungică deține imunitatea înăscută la nivelul barierei epiteliale și a fagocitelor (în principal macrofagele alveolare și neutrofilele) [3]. Leziunile pulmonare în cadrul infecției cu SARS-CoV-2 complicată cu pneumonie și SDRA cu necesitatea ventilației invazive sau non-invazive favorizează dezvoltarea hifelor, cu secreția enzimelor proteolitice, eliberarea de citokine proinflamatorii, ulterior determinând invazia țesutului pulmonar și vaselor sanguine [15].

Căile aeriene la om sunt expuse constant la diverse specii de *Aspergillus*, cu inhalare zilnică a sute de spori. Răspunsul imun la infecția fungică este inițiat prin recunoașterea modelelor moleculare asociate patogenilor (PAMPs) din peretele fungic prin receptorii de recunoaștere a modelului (PRRs), în special, cele din familia receptorului lectinic de tip C (CLR, de exemplu, dectina-1) aflați pe suprafața sistemului imun înăscut (ca de exemplu, celulele dendritice și macrofage). Receptorii Toll-like de tip 2, 4, și 9, precum și receptorii complementului de tip 3 (CR3), de asemenea sunt implicați în răspunsul imun la infecția fungică.

Atunci când PRRs se leagă de funghi are loc producția semnalului prin capătul intracelular sau moleculele asociate, fapt ce rezultă în fagocitoză, sporirea producției de ROS și stimularea imunității adaptive.

Răspunsul imun adaptiv la funghi nu este complet elucidat, dar se consideră că LT CD4, sporind producția de IFN- γ (Th1) sau de IL-17, asigură protecția antifungică prin sporirea în mod natural a eficienței fagocitelor.

Recunoașterea de către CR3 a complementului fixat pe beta-glucanii peretelui celular al fungilor va activa complementul și va induce fagocitoza cu distrugerea levurilor. Defectele apărute la nivelul oricărei dintre componentele menționate ale sistemului imun înăscut (PRRs, neutrofile, complement), inclusiv în timpul imunosupresiei sistemice, vor favoriza dezvoltarea infecțiilor fungice [3].

Răspunsul imun antiviral declanșat în cadrul COVID-19 este unul complex, care duce la un spectru larg de prezentări clinice [7]. Interleukina (IL)-10 are rol cheie în reglarea răspunsului celular și este implicată în patogenia mai multor boli infecțioase. În cadrul pandemiei gripale (H1N1) nivelul crescut al IL-10 și IL-6 a fost identificat ca și factor de risc pentru o evoluție nefavorabilă a infecției virale și complicațiilor acesteia [4]. Studiile de laborator pe șoareci au demonstrat că răspunsul imun antiviral, cu creșterea nivelului de IL-10 este un factor predispozant pentru dezvoltarea aspergilozei invazive. În cadrul pacienților cu forme grave de COVID-19 s-a înregistrat o creștere semnificativă a chemokinelor și citokinelor proinflamatorii cum ar fi (TNF-alfa, IL-6, IL-10) și a monocitelor chemoattractante. Nivelul crescut al citokinelor poate fi o cauză de letalitate a pacienților cu COVID-19. La pacienții cu forme severe de COVID-19 și nivel crescut al citokinelor inflamatorii postmortem au fost identificate infiltrații interstițiale cu macrofage, monocite și necrotizarea țesuturilor pulmonar și miocardic. IL-6 este o citokină multifuncțională, care poate avea un rol important în rezolvarea infecției fungice cu *Aspergillus*, fiind observat un nivel sporit al acesteia, în special la pacienții recuperați după suportarea infecției cu *A. fumigatus* [4]. Majorarea IL-6 la pacienții COVID-19 pozitivi, spitalizați în secțiile de terapie intensivă, duce la creșterea permeabilității vasculare, SDRA, aritmii cardiace, reducerea contractilității miocardului. Asocierea tratamentului imunomodulator ar putea avea un rol benefic la pacienții cu COVID-19, fiind aprobată utilizarea anticorpilor monoclonali anti-IL-6, de tipul tocilizumab în tratamentul pacienților cu pneumonie virală cauzată de SARS-CoV-2, SDRA și furtună citokinică cu nivel crescut al IL-6 [4].

Dezvoltarea rapidă a APAC în primele zile de spitalizare în secțiile de terapie intensivă este similară cu asocierea aspergilozei pulmonare la pneumoniile virale cauzate de virusul gripal [17]. Printre factorii predispozanți pentru dezvoltarea APAC la pacienții

cu infecție SARS-CoV-2 sunt menționați leziunile pulmonare preexistente din boli pulmonare cronice, leziuni pulmonare severe și extinse determinate de virus, utilizarea corticosteroizilor sistemici timp îndelungat, în special la pacienții cu SDRA, antibiotico-terapia de spectru larg și tratamentul cu anticorpi monoclonali anti-IL-6-receptor [7, 11].

Aspergiloza pulmonară asociată bolii COVID-19 este definită ca aspergiloză pulmonară invazivă dezvoltată în proximitatea temporală a unei infecții precedente cu SARS-CoV-2. În special, pacienții cu manifestări clinice sugestive pentru COVID-19, confirmat prin test PCR pozitiv și care prezintă insuficiență respiratorie cu necesitatea tratamentului în departamentul terapie intensivă, ar trebui să fie considerați cu risc crescut de APAC. Se va suspecta această patologie în următoarele situații: PCR pozitiv pentru SARS-CoV-2 și febră (cel puțin 3 zile), febră persistentă cel puțin 48 h, dureri toracice, revărsat pleural, hemoptizii, progresarea dispneei, extinderea leziunilor pulmonare atribuite infecției virale comparativ cu tabloul imagistic la internare, infiltrate pulmonare caracteristice API (zonă de consolidare cu halou

în semilună, noduli, cavități) [6, 14]. A fost propusă clasificarea APAC de către Confederația Europeană de Micologie Medicală [14], incluzând criteriile imagistice, endoscopice, imunologice și bacteriologice (tabelul 1).

Un algoritm de diagnostic al APAC este încă în faza de elaborare, fiind necesare mai multe studii bazate pe dovezi [11].

Confirmarea aspergilozei pulmonare invazive se va efectua prin microscopia și examenul bacteriologic al sputei, aspiratului bronșic/traheal, examen histopatologic, determinarea antigenului seric *Aspergillus* (galactomannan), deși studiile au demonstrat o sensibilitate scăzută (20%) în APAC comparativ cu 65 % în aspergiloza pulmonară invazivă asociată gripei [14], PCR (reacție de polimerizare în lanț) din lavaj bronhoalveolar, (1-3)-beta-D-Glucan seric [15, 18].

Până în prezent, bronhoscopia diagnostică la pacienții cu COVID-19 a avut un rol minor datorită riscului de a genera aerosoli și a transmite infecția virală, dar ar fi recomandată în cazul suspiciunii de APAC. Bronhoscopia permite vizualizarea aspectului mucoasei traheei și bronhiilor cu identificarea leziu-

Tabelul 1

Clasificare aspergilozei pulmonare asociată cu Covid-19

	Gazdă	Criterii imagistice/ endoscopice	Criterii imunologice, bacteriologice
Traheobronșită aspergilară sau alte forme de aspergiloză pulmonară	Pacient cu COVID-19 care necesită tratament în terapie intensivă		Cel puțin un criteriu: detectarea histopatologică sau microscopică a hifelor fungice, care prezintă o creștere invazivă cu leziuni tisulare asociate; sau aspergillus identificat prin cultură sau microscopie sau histologie sau PCR obținut din aspirație bronșică sau biopsie a țesutului pulmonar
Traheobronșită aspergilară (probabilă)	Pacient cu COVID-19 care necesită tratament în terapie intensivă	Traheobronșită, exprimată prin ulcerarea traheobronșică, noduli, pseudomembrane sau plăci vizualizate endoscopic	Cel puțin un criteriu: detectarea microscopică a fungilor în lavaj bronhoalveolar (LAB); cultură din LAB sau PCR pozitiv; galactomannan (GM) seric > 0,5; sau galactomannan din LAB ≥1
Alte forme de aspergiloză pulmonară (probabile)	Pacient cu COVID-19 care necesită tratament în terapie intensivă	Tomografic: leziuni pulmonare infiltrative, sau cavitare (nu sunt atribuite unei alte cauze)	Cel puțin un criteriu: detectarea microscopică a fungilor în LAB; cultură din LAB sau PCR pozitiv; GM seric > 0,5; sau GM din LAB ≥1; două sau mai multe teste serologice PCR <i>Aspergillus</i> pozitive; PCR pozitiv în LAB; sau PCR pozitiv în ser și un singur PCR pozitiv în LAB
Alte forme de aspergiloză pulmonară (posibile)	Pacient cu COVID-19 care necesită tratament în terapie intensivă	Tomografic: leziuni pulmonare infiltrative, sau cavitare (nu sunt atribuite unei alte cauze)	Cel puțin un criteriu: detectarea microscopică sau bacteriologică a fungilor în aspirat traheal; GM din aspirat traheal > 4,5; GM din aspirat traheal > 1,2 de două ori sau mai mult; sau GM din aspirat traheal > 1,2 plus un PCR din aspirat traheal pozitiv

nilor caracteristice pentru traheobronșita aspergilară, prelevarea aspiratului bronșic pentru examen microscopic și micologic [14].

Leziunile imagistice descrise la pacienții cu APAC au fost foarte variate (leziuni interstițiale exprimate prin îngroșări peribronhovasculare, arii extinse de opacități tip sticlă mată însoțite sau nu de consolidări pulmonare, imagine în aspect de piatră de pavaj, semnul haloului inversat, noduli pulmonari multipli, modificări chistice). Cazurile de APAC nu pot fi diagnosticate doar în baza leziunilor imagistice, deseori fiind dificilă diferențierea carei se atribuie aceste leziuni, izolat infecțiilor fungice, sau și celor virale, bacteriene [12, 19].

Voriconazolul este medicamentul de primă intenție în tratamentul APAC, însă datorită hepatotoxicității, neurotoxicității și interacțiunii cu alte medicamente impune anumite limite de utilizare. Fiind metabolizat prin intermediul citocromului P450 cu subfamilie 2C19, 2C9 și 3A4 (proteine enzimatic), voriconazolul se numără printre preparatele cu cele mai frecven-

te interacțiuni medicamentoase în secțiile de terapie intensivă. Ca și terapie alternativă este isavuconazolul și amphotericina B. Comparativ cu voriconazolul, isavuconazolul are un profil farmacocinetic mai bun și mai puține reacții adverse [7].

Echinocandinele au o toleranță bună și mai puțin interacționează cu alte medicamente, acționând ca și inhibitor al sintezei de (1-3)-beta-D-Glucan (de către o enzimă din componența peretelui celular al fungului) [6, 11]. Preparate antifungice care pot deveni alternativă terapeutică sunt fosmanogepix și olorofim, fiind mai inofensive comparativ cu voriconazolul [14].

Vigilența sporită și diagnosticarea precoce a APAC, de rând cu tratamentul antifungic adecvat, pot contribui la scăderea ratei mortalității pacienților cu infecția SARS-CoV-2 și aspergiloza pulmonară. Sunt necesare studii suplimentare privind APAC pentru a elucida rolul factorilor gazdă, răspunsului imun la infecțiile fungice, diferențierea fenotipurilor bolii și pentru a realiza un algoritm optim de diagnostic și tratament.

Bibliografie

- Chotirmall, S.H., et al., *Aspergillus-associated airway disease, inflammation, and the innate immune response*. Biomed Res Int, 2013. 2013: p. 723129.
- Kosmidis, C. and D.W. Denning, *The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis*. Thorax, 2015. 70(3): p. 270-7.
- Botnaru V., Brocovschi V., Cemîrtan S., *Elemente de imunologie*. 2020. 182-184.
- Lai, C.-C. and W.-L. Yu, *COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2021. 54(1): p. 46-53.
- Chen, N., et al., *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. The Lancet, 2020. 395(10223): p. 507-513.
- Koehler, P., et al., *COVID-19 associated pulmonary aspergillosis*. Mycoses, 2020. 63(6): p. 528-534.
- van Arkel, A.L.E., et al., *COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2020. 202(1): p. 132-135.
- Alanio, A., et al., *Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19*. The Lancet Respiratory Medicine, 2020. 8(6): p. e48-e49.
- White, P.L., et al., *A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2020: p. c1298.
- Koehler, P., et al., *Baseline predictors influencing the prognosis of invasive aspergillosis in adults*. Mycoses, 2019. 62(8): p. 651-658.
- Arastehfar, A., et al., *COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-From Immunology to Treatment*. Journal of fungi (Basel, Switzerland), 2020. 6(2): p. 91.
- Mohamed, A., T.R. Rogers, and A.F. Talento, *COVID-19 Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis: Diagnostic and Therapeutic Challenges*. J Fungi (Basel), 2020. 6(3).
- Bruno, G., C. Fabrizio, and G.B. Buccoliero, *COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: adding insult to injury*. The Lancet. Microbe, 2020. 1(3): p. e106-e106.
- Koehler, P., et al., *Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance*. The Lancet Infectious Diseases.
- Apostolopoulou, A., et al., *Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review of the Literature*. Diagnostics, 2020. 10(10): p. 807.
- Botnaru V., R.D., *Pneumoniile*. 2010: p. 350.
- Schauvlieghe, 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.
- Marr, K.A., et al., *Aspergillosis Complicating Severe Coronavirus Disease*. Emerging infectious diseases, 2021. 27(1): p. 18-25.
- Prattes, J., et al., *Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU – A case report*. Medical Mycology Case Reports, 2021. 31: p. 2-5.