

OPIS PRZYPADKU / CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 16.12.2020 • Zaakceptowano/Accepted: 28.12.2020

© Akademia Medycyny

Postać ciężkiej aspergilozy płucnej związanej z chorobą COVID-19 – opis przypadku***Severe pulmonary aspergillosis associated with COVID-19 disease – case report*****Amadeusz Woźniak¹, Krzysztof Kusza²**¹ Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu² Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**Streszczenie**

Wstęp. Związana z COVID-19 inwazyjna aspergiloza płucna (CAPA) stanowi istotną koinfekcję u wentylowanych mechanicznie pacjentów w oddziałach anestezjologii i intensywnej terapii (OAIIT). Pogarsza ona rokowanie. Zwiększa śmiertelność i chorobowość, oraz stanowi istotny problem diagnostyczny i leczniczy. **Opis przypadku.** Artykuł przedstawia przypadek 57 letniego mężczyzny, który trafił do naszego oddziału anestezjologii, intensywnej terapii i leczenia bólu z powodu zespołu ciężkiej niewydolności oddechowej w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 pod postacią covidowego zapalenia płuc, w przebiegu którego rozwinął ciężką postać inwazyjnej aspergilozy płucnej. *Anestezjologia i Ratownictwo 2020; 14: 327-334.*

Słowa kluczowe: COVID-19, aspergiloza płucna związana z COVID-19 (CAPA), koronawirus, zespół ciężkiej niewydolności oddechowej związanej z koronawirusem 2 (SARS-CoV-2)

Abstract

Background Covid-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA) is an important coinfection among ventilated patients in an intensive care unit (ICU). It worsens outcome. Increases mortality, morbidity and poses significant diagnostics and therapeutic problem. **Case report** This article presents a case of 57 year old man, who was admitted to our intensive care unit with acute respiratory distress syndrome caused by SARS-CoV-2 infection with COVID pneumonia, and because of this later developed severe case of invasive pulmonary aspergillosis.. *Anestezjologia i Ratownictwo 2020; 14: 327-334.*

Keywords: COVID-19, COVID-19 associated aspergillosis (CAPA), coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

Wstęp

Dnia 11 marca 2020 roku infekcja SARS-CoV-2 (COVID-19) została ogłoszona przez WHO pandemią, a wirus zaczął szerzyć się na całym świecie. Sam patogen został zidentyfikowany już w grudniu w 2019 r.

w mieście Wuhan w Chinach. Do końca stycznia 2021 roku zostało zidentyfikowanych na całym świecie ponad 102 miliony przypadków zakażenia oraz ponad 2 miliony 200 tysięcy zgonów z powodu ciężkiego przebiegu infekcji. W samej Polsce COVID-19 rozpoznano już u ponad 1,5 miliona osób. Był on także przyczyną

ponad 37 tysięcy zgonów. Patogen ten stanowi jeden z największych problemów epidemicznych ostatnich lat. Szczególnie groźna jest jego ciężka postać- zespół ostrej niewydolności oddechowej związany z covidowym zapaleniem płuc (SARS-CoV-2), charakteryzujący się wysoką śmiertelnością 30 dniową w oddziałach intensywnej terapii (OIT) wynoszącą pomiędzy 17% a 62% [1]. Co więcej, śmiertelność tych pacjentów do wypisu ze szpitala, będąca istotnym punktem końcowym leczenia, może wynosić nawet 78% [1].

Istotny wpływ na wysoką śmiertelność mają powikłania towarzyszące chorobie COVID-19, w tym superinfekcje bakteryjne i grzybicze. Istotnym opisywanym czynnikiem dodatkowych zakażeń są gatunki grzybów z rodzaju *Aspergillus*, odpowiedzialne za rozwój inwazyjnej aspergilozy płucnej (*invasive pulmonary aspergillosis* –IPA). Koinfekcje grzybicze dość często towarzyszą zakażeniom wirusowym i w większości przypadków mają one postać łagodnej grzybicy błon śluzowych. Jednakże, znane i opisywane były przypadki ciężkich postaci przebiegu takiego zakażenia u pacjentów na OIT towarzyszących infekcji wirusem grypy – aspergiloza płucna związana z grypą (*influenza associated pulmonary aspergillosis* –IAPA) [2,3,4].

Wzrost liczby przypadków SARS-CoV-2 w OIT zwrócił uwagę na możliwość pojawiania się postaci inwazyjnej aspergilozy płucnej. Według pojawiających się danych koinfekcja *Aspergillus* Spp. towarzyszy postaciom COVID-19 w nawet 19-35% przypadków [3]. W związku z tym wprowadzono określenie aspergiloza płucna towarzysząca chorobie COVID-19 (*COVID-19 associated pulmonary aspergillosis* –CAPA). Koinfekcja ma istotny wpływ na przebieg choroby u pacjentów w OIT powodując dalsze uszkodzenie płuc oraz istotnie zwiększając śmiertelność. Trzydziestodniowa śmiertelność w jednym z badań u pacjentów z OIT wynosiła 19% bez CAPA, a 44% z CAPA [4]. W związku z tym wczesna identyfikacja i leczenie aspergilozy jest niezwykle ważne, by poprawić wyniki leczenia COVID-19.

Ważnym czynnikiem ryzyka CAPA jest immunosupresja. Sama ciężka infekcja koronawirusem powoduje limfopenię, ostry zespół niewydolności oddechowej (ARDS), sepsę oraz zaburza transport rzęskowy w drogach oddechowych- negatywnie wpływając na funkcje układu immunologicznego [4,5]. Ponadto badania wskazujące na korzystne efekty deksametazonu na przeżywalność wentylowanych mechanicznie pacjentów w przebiegu COVID-19 [6], spowodowały znacznie częstsze korzystanie (nawet

w wysokich dawkach) ze steroidów podawanych ogólnoustrojowo w warunkach OIT u pacjentów z dodatnim wynikiem SARS-CoV-2. Terapia ta może być dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia CAPA.

Właściwe rozpoznanie aspergilozy w warunkach oddziałów intensywnej terapii w przebiegu COVID może być trudne. W identyfikacji istotne są badania mikrobiologiczne, radiologiczne oraz dodatkowe badania laboratoryjne obejmujące oznaczanie galaktomannanu w surowicy lub w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL). Pierwszym problemem może być zatem właściwe pobranie materiału biologicznego w celu przeprowadzenia badań mikrobiologicznych. W związku ze zwiększonym ryzykiem generowania aerozoli i ryzykiem kolonizacji otoczenia wirusem, wykonuje się mniejszą liczbę badań bronchofibroskopowych [4] oraz rzadziej pobiera się popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL). Natomiast materiał biologiczny pobrany z górnych dróg oddechowych oraz aspiraty pochodzące z tchawicy często nie pozwalają odróżnić inwazyjnego zakażenia od kolonizacji patogenem[4]. Co więcej obrazy radiologiczne (RTG oraz TK płuc) często ukazują zmiany niecharakterystyczne i niespecyficzne, natomiast badanie surowicy na obecność galaktomannanu charakteryzuje się niską czułością. Za najbardziej czułe w diagnostyce CAPA uznaje się badania mikrobiologiczne materiału biologicznego pochodzącego z BAL oraz badanie na obecność galaktomannanu w BAL- oba te badania wymagają jednak inwazyjnej i ryzykownej dla otoczenia bronchofibroskopii. Inne sugerowane możliwości diagnostyczne to badanie histologiczne biopsji pochodzącego z drzewa tchawiczno- oskrzelowego oraz oznaczenie (1-3)- B-D – glukanu z surowicy.

Leczenie aspergilozy płucnej jest bardzo wymagające. Lekiem pierwszego rzutu jest zwykle vorikonazol lub izawukonazol. Pojawiają się jednak gatunki grzybów odporne na azole wymagające terapii połączonej z echinokandynami lub zastosowanie lizosomalnej postaci amfoterycyny B [4]. W związku z tym właściwe rozpoznanie i szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia jest postępowaniem kluczowym w celu zwiększenia szans pacjenta na przeżycie.

Opis przypadku

57 letni mężczyzna został przekazany ze szpitala powiatowego do naszej jednostki, nowo stworzonego Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii-

Tabela 1. Wybrane wyniki badań laboratoryjnych pacjenta przy przyjęciu do OIT

Table 1. Presenting some laboratory test on admission to an ICU

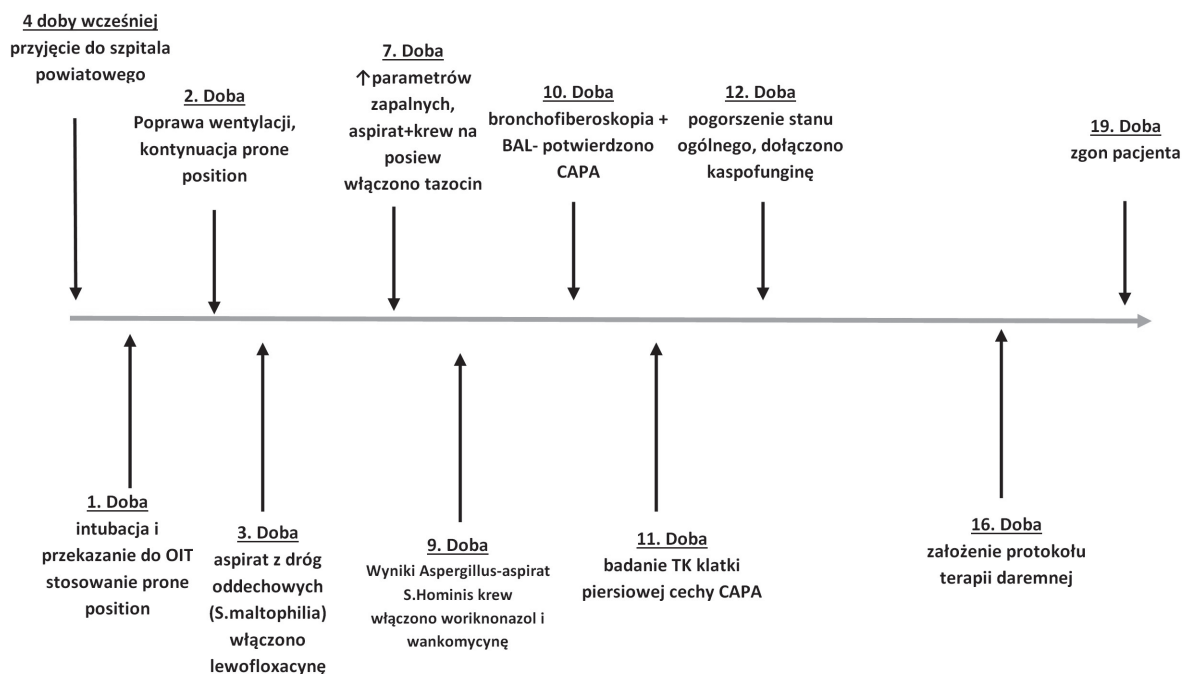
Badanie laboratoryjne [jednostki] (normy)	wynik
PaO ₂ [mmHg]	61,8
PaCO ₂ [mmHg]	64,8
Mleczany [mmol/l]	1,2
Leukocyty [x10 ³ /ul] (N:3,9-11)	24,09
Neutrofile [x10 ³ /ul] (N:1,5-7,7)	20,81
Limfocyty [x10 ³ /ul] (1,1-4,5)	2,74
Hb [g/dl] (N: 13,5-17,2)	13,2
HCT [%] (N:39,5-50,6)	39,5
PLT [x10 ³ /ul] (130-400)	177
CRP [mg/l] (N<5,0)	73,9
Prokalcytonina [ng/ml] (N<0,5)	1,18
ALT [U/l] (N:10-41)	196
AST [U/l] (N:10-37)	187
Bil. całkow. [mg/dl] (N <1,2)	0,34
ALP [U/l] (N: 40-130)	162
GGTP [U/l] (N: 8-61)	88
LDH [U/l] (N: 135-225)	1347
Ferretyna [ng/ml] (N: 30-400)	>2000 ng/ml
Fibrynogen [mg/dl] (200-393)	149
D-dimery [ug/ml] (N<50)	22,77
NT-proBNP [pg/ml] (N<125)	6406

COVID Szpitala Klinicznego im. H. Świącickiego UM w Poznaniu. Przyczyną skierowania było rozpoznanie ARDS w przebiegu COVID-19. Pierwotnie pacjent został przyjęty 4 dni wcześniej do oddziału chorób wewnętrznych szpitala powiatowego z powodu objawów duszności, kaszlu, krwiotłucia i z dodatnim wynikiem SARS-CoV-2 w badaniu PCR. W 4 dobie pobytu w szpitalu powiatowym doszło do pogorszenia stanu ogólnego, z nasileniem duszności i spadkiem saturacji (SpO₂) do 70% – pacjent został zaintubowany, a następnie wentylowany mechanicznie. Przekazano go do naszej jednostki, gdzie został przewieziony transportem medycznym. Przy przyjęciu pacjent był w stanie ciężkim, pod wpływem analgesji, zaintubowany i wentylowany mechanicznie w trybie CMV przy FiO₂ 1,0, skrajnie niewydolny oddechowo, z saturacją 75-80%. Po przyjęciu kontynuowano sedację, wdrożono wentylację oszczędzającą płuca uzyskując wskaźnik PaO₂/FiO₂ = 89 mmHg. W pierwszej dobie od przyjęcia wdrożono terapię ułożeniową w pozycji na brzuchu- *prone position*. Przy przyjęciu rokowanie określono w skalach SAPS 2 (62% ryzyka zgonu),

APACHE II 26 (57% ryzyka zgonu), SOFA 12 (40-50% ryzyka zgonu), LIS (lung injury score) 14. Tabela nr 1 przedstawia wybrane wyniki badań laboratoryjnych przy przyjęciu.

W kolejnej dobie, dzięki stosowaniu *prone position* udało się obniżyć FiO₂ do 0,5 uzyskując PaO₂/FiO₂ równy 147 mmHg. Przez 48 godzin od przyjęcia stosowano także infuzję niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie by usprawnić wentylację mechaniczną w trybie SIMV. Ponadto kontynuowano sedację propofolem i fentanylem, wspomagano układ krążenia chorego infuzją noradrenaliny, podawano enoxaparynę w dawce 80 mg raz na dobę, oraz deksametazon w dawce 6 mg dożylnie jeden raz na dobę, w ślad za wytycznymi wynikającymi z badania RECOVERY[6]. W kontrolnym a-p RTG klatki piersiowej wykonanym w kolejnej dobie widoczne były obustronnie rozsiane zagęszczenia w dolnych i środkowych polach płucnych (Zdjęcie 1). Pacjent zachował diurezę w normie- przy jej stymulowaniu wlewno dożylnym torasemidu. W drugiej dobie wdrożono żywienie enteralne przez zgłębnik żołądkowy. W związku ze wzrostem parametrów zapalnych w 3. dobie pobytu pobrano pacjentowi aspirat z dróg oddechowych oraz włączono empirycznie lewofloksacynę dożylnie. Ponadto obserwowano nieznaczną poprawę stanu klinicznego, uzyskano PaO₂/FiO₂>170 mmHg w pozycji na plecach przy FiO₂ 0,4 oraz spadek punktacji w skali SOFA do 8. W wyniku kontrolnym pochodzącym z aspiratu zidentyfikowano *Stenotrophomonas maltophilia*- wrażliwą na lewofloksacynę. Z powodu narastających parametrów zapalnych pobrano w 7 dobie krew w celu badania mikrobiologicznego oraz kolejny aspirat z tchawicy i dołączono piperacylinę z tazobaktamem systemowo. W kontrolnym badaniu RTG klatki piersiowej w 7 dobie pobytu opisano progresję zagęszczeń w prawym górnym polu płucnym, natomiast redukcję zagęszczeń w lewym górnym i środkowym obszarze płuc, z czym prawdopodobnie była związana obserwowana poprawa parametrów wentylacji. Po modyfikacji antybiotykoterapii obserwowano spadek parametrów zapalnych, dalszą poprawę dynamiki oddychania i dyfuzji gazów PaO₂/FiO₂=210 mmHg przy FiO₂ 0,3 i stan chorego można było określić jako ciężki, ale stabilny.

W 9 dobie uzyskano wynik badań mikrobiologicznych- uzyskano wzrost drobnoustroju *S.Hominis* we krwi, oraz z bronchoaspiratu -*Aseprgillus Fumigatus* wrażliwy na azole. W związku z tym zmodyfikowano



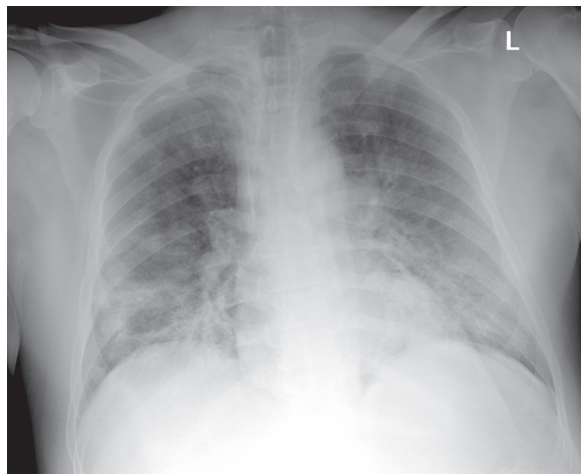
Rycina 1. Przedstawia przebieg leczenia na osi czasu
Figure 1. Presenting timeline of the treatment

ponownie antybiotykoterapię wdrażając wankomycynę dożylnie oraz worikonazol dożylnie w dawkach zgodnych z ChPL. W kolejnej dobie wykonano tracheostomię przezskórną, bronchofiberoskopię i pobrano BAL – z którego pochodzący materiał biologiczny, potwierdził w nim aspergilozę płucną (CAPA). W wykonanym w 11 dobie TK klatki piersiowej ujawniono w prawym górnym płacie dwa obszary o charakterze objawu odwróconego halo w PS2 i PS3 przechodzących w grubościenną jamę, podobnie w segmencie PS5 kolejny podobny objaw odwróconego halo przechodzącego w nieregularną jamę. Ponadto obecne podobne jamy w płucu lewym oraz zagęszczenia typu matowej szyby obustronnie- obraz charakterystyczny dla zapalenia płuc COVID -19 oraz zmiany sugerujące aspergilozę płucną (Zdjęcia 2 i 3). Po początkowej poprawie stan pacjenta zaczął się pogarszać, obserwowano wzrost parametrów zapalnych, pogarszanie się parametrów wentylacji i konieczność zwiększania FiO₂ >0,48. W przebiegu terapii przeciwwgrzybiczej dołączono także kaspofunginę dożylnie (12 doba pobytu). W związku z nadal pogarszającym się stanem ogólnym, mimo prowadzonej terapii i wyczerpaniu możliwości jej eskalacji o inne metody postępowania w intensywnej

terapii, w 16 dobie pobytu założono choremu protokół terapii daremnej, kontynuując dotychczasowe leczenie. Stan chorego nadal ulegał pogorszeniu, objawy niewydolności wielonarządowej miały wymiar skrajny i były skutkiem wstrząsu septycznego i uogólnionej hipoksji. W 19 dobie pobytu pacjent zmarł. Nie wykonano sekcji zwłok – związane było to z polityką szpitala mającą na celu ograniczenie wykonywania procedur mogących powodować szerzenie się zakażenia koronawirusem, a jednocześnie przy braku woli do pogłębiania wiedzy o wpływie COVID-19 na patofizjologię niewydolności wielonarządowej w przebiegu tej choroby i ewentualnej modyfikacji terapii w tej grupie chorych.

Omówienie

Przypadek ten obrazuje ciężką postać zapalenia płuc w przebiegu COVID -19 powikłaną objawową i potwierdzoną wszelkimi dostępnymi metodami aspergilozą płucną. W tym przypadku koinfekcję grzybiczą można traktować jako zakażenie oportunistyczne. Zarówno aspergiloza płucna jak i inwazyjna kandydoza były opisywane u pacjentów z czynnikami ryzyka immunosupresji [7]. Klasycznie do czynników



Zdjęcie 1. Przedstawia RTG klatki piersiowej przy przyjęciu- opis w tekście

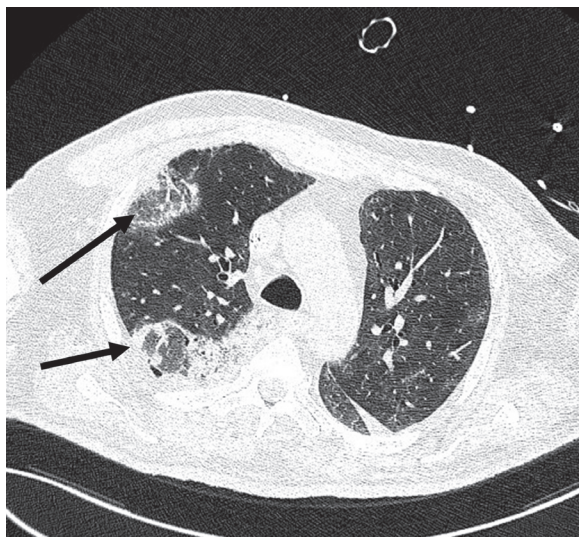
Picture 1. Presenting Chest X-RAY on admission – details in the text

ryzyka oportunistycznych infekcji grzybiczych związanych z niedoborem odporności u pacjenta (*host factors*) zaliczano neutropenię, nowotwory układu krwiotwórczego, pacjentów po przeszczepie szpiku lub narządów litych, przewlekłe stosowanie glikokortykoidów (prednizonu w dawce > 20 mg/dobę lub dawki ekwiwalentne innego steroidu), stosowanie innych leków immunosupresyjnych oraz wrodzone i nabyte zespoły niedoboru odporności [4]. Ponadto infekcje wirusowe takie jak grypa, czy aktualnie SARS-CoV-2, mają wpływ na osłabienie naturalnej odporności i zwiększają ryzyko infekcji oportunistycznych. ARDS, przedłużona wentylacja mechaniczna i pobyt na OIT także zwiększają ryzyko wtórnych zakażeń, w tym infekcji oportunistycznych. W przypadku naszego pacjenta, wcześniejszy wywiad chorobowy, przed chorobą COVID-19, nie wskazywał na jakiegokolwiek wrodzone lub nabyte zespoły niedoborów odporności. Głównymi czynnikami ryzyka więc, wydają się być tutaj: ciężki przebieg COVID-19 z zapaleniem płuc pod postacią ARDS, oraz konieczność prowadzenia przedłużonej wentylacji mechanicznej. Także dyskusyjny jest fakt, czy standardowa terapia steroidami (deksametazon w dawce 6 mg na dobę odpowiadający 38 mg prednizonu) mogła istotnie wpłynąć na wystąpienie opisanej koinfekcji. Do identyfikacji *Aspergillus* doszło w 9 dobie od włączenia terapii steroidami, więc trudno jest uznać ją za terapię przewlekłą. W literaturze dla zdefiniowania przedłużonej terapii często

pojawia się przedział czasu >3 tygodni [4]. Pacjenci, u których zidentyfikowano CAPA, częściej i wcześniej otrzymywali steroidy [4]. Z drugiej jednak strony w badaniu RECOVERY stosowanie deksametazonu istotnie zmniejszało śmiertelność u wentylowanych mechanicznie pacjentów z COVID-19 [6]. W związku z powyższym, kiedy aktualnie standardowo stosuje się w terapii steroidy w przebiegu COVID-19, należy pamiętać o zwiększonym ryzyku oportunistycznych infekcji grzybiczych.

Początkowo podejrzenie zakażenia u naszego pacjenta postawiono na podstawie wyniku aspiratu z tchawicy. Uważa się, że badaniem tym nie można jednoznacznie rozróżnić kolonizacji od inwazyjnego zakażenia [3,4]. W związku z tym wykonano bronchofiberoskopię i pobrano BAL, który potwierdził wcześniejsze rozpoznanie. Uważa się, że badanie mikrobiologiczne popłuczyn oskrzelowych pobranych podczas bronchofiberoskopii jest czułym badaniem pozwalającym rozpoznać CAPA. W dobie pandemii rodzi się pytanie o bezpieczeństwo wykonywania badania bronchofiberoskopowego mogącego generować aerozole. W naszej jednostce przyjęto, że wykonuje się te badania zawsze jeśli stan kliniczny chorego uzasadnia takie postępowanie. W przebiegu COVID-19 z zapaleniem płuc i ARDS u chorych wentylowanych mechanicznie z zaprotezowanymi drogami oddechowymi jest to postępowanie standardowe i bezpieczne. Personel pracujący przy pacjentach na naszym oddziale jest zawsze zabezpieczony w odpowiednie środki ochrony osobistej, w tym kombinezony ochronne, maski FFP3 oraz przyłbice i gogle. Ponadto utrzymywane są rygorystyczne zasady co do ubioru i dezynfekcji przed wejściem do strefy czerwonej, podczas pobytu w niej i przy jej opuszczaniu, z obowiązkowym wzięciem kąpeli i dezynfekcją ciała chlorheksydyną przed wejściem do strefy zielonej. Co ważne, nie zanotowano istotnie zwiększonej liczby zakażeń wśród personelu oddziału COVID w porównaniu do pozostałego personelu szpitala.

Dodatkowo u pacjenta wykonywano kilkakrotnie badania obrazowe płuc. W wykonanych badaniach rentgenowskich obserwowano zmiany typowe dla COVID-19, w postaci rozszanych zagęszczeń, natomiast bez cech sugerujących aspergilozę (zdjęcie 1). Natomiast po otrzymaniu wyników badań mikrobiologicznych wykonano TK klatki piersiowej (zdjęcia 2 i 3), które prócz zmian charakterystycznych dla zapalenia płuc w przebiegu COVID-19, ujawniło liczne jamy



Zdjęcie 2. Przedstawia objaw „odwróconego halo” (strzałki) w TK klatki piersiowej. Szczegóły w tekście

Picture 2. Showing „reverse halo” sign (arrows) in thoracic CT. Details in the text



Zdjęcie 3. Przedstawia tworzące się jamy sugerujące aspergillozę (strzałki) w TK klatki piersiowej. Szczegóły w tekście

Picture 3. Showing cavitation (arrows) suggesting aspergillosis in thoracic CT. Details in the text

oraz zmiany o charakterze odwróconego halo, co korespondowało z rozpoznaniem CAPA. Identyfikację CAPA przeprowadzaną tylko na podstawie badania TK klatki piersiowej uważa się za nie wystarczającą. Wiąże się to z tym, że oprócz zmian charakterystycznych dla COVID, takich jak obwodowych obustronnych zagęszczeń o charakterze matowej szyby, często występują zmiany atypowe jak owalne organizujące się zagęszczenia, konsolidacje w obrębie płatów płuc lub konsolidacje segmentowe, jak również objaw odwróconego halo - jak to ma miejsce w aspergillozie. Pojawiają się też zmiany imitujące toksyczne polekowe uszkodzenie płuc, czy też nawet pneumocystozowe zapalenie płuc[4]. Mimo to uznaje się, że pewne charakterystyczne obrazy, jak obecność licznych zmian guzkowych oraz tworzących się jam w miąższu płucnym, wskazują na konieczność dalszej diagnostyki w kierunku już uprawdopodobnionej inwazyjnej aspergillozy. Natomiast sam objaw odwróconego halo jest zbyt niespecyficzny, by na jego podstawie i bez diagnostyki mikrobiologicznej rozpoznać CAPA. U naszego pacjenta występowały zarówno liczne tworzące się jamy jak i objaw odwróconego halo w miąższu płuc. Dodając do tego dodatnie wyniki badań mikrobiologicznych można było z dużą pewnością rozpoznać CAPA. Wcześniej wykonane badanie TK klatki piersiowej mogłoby przyspieszyć

ewentualną diagnostykę, jednakże z przyczyn logistycznych (problemy z zabezpieczeniem pracowni TK i problemy z bezpiecznym transportem pacjentów przez czystą strefę szpitala) początkowo nie wykonywano rutynowo TK klatki piersiowej przy przyjęciu chorych do szpitala. Często takie wadliwe postępowanie wynika z decyzji administracyjnych, podejmowanych przez zarządzających szpitalami. Przedstawiony w tym przypadku charakterystyczny obraz TK klatki piersiowej dla aspergillozy płucnej, nie koniecznie jest zawsze obserwowany podczas jej płucnej inwazyjnej postaci. Z pośród naszych pacjentów, u których wykryto aspergillozę tylko u tego pacjenta można było zaobserwować tak jednoznaczne i charakterystyczne obrazy w tomografii komputerowej. Pozostałe przypadki CAPA były rozpoznawane głównie na podstawie badań mikrobiologicznych i nie towarzyszyły im charakterystyczne zmiany w obrazie TK klatki piersiowej sugerujące aspergillozę, jak w zaprezentowanym przypadku. Należy zaznaczyć, że badania obrazowe nie są rozstrzygające w celu postawienia rozpoznania CAPA, ale mogą być wyjątkowo przydatne w kontynuowaniu prawidłowej dalszej diagnostyki mikrobiologicznej.

Czynnością terapeutyczną, która miała największy wpływ na poprawę parametrów wentylacji u naszego pacjenta, było stosowanie w pierwszych dniach pozycji

w ułożeniu na brzuchu „prone position” najczęściej w przedziale czasu od 12-16 godzin. Ułożenie to, poprawia rekrutację pęcherzyków w tych obszarach płuc, które zwykle są uciśnięte w pozycji na plecach i w konsekwencji szybko prowadzi do wzrostu wartości PaO₂ oraz SpO₂. Wcześniejsze badania nad stosowaniem „prone position” w ciężkim ARDS dowodziły, że jej stosowanie razem z wentylacją oszczędzającą płuca zmniejsza śmiertelność i poprawia rokowanie oraz skraca czas wentylacji mechanicznej w tej postaci ARDS[8]. W związku z tym szeroko zaczęto stosować tę technikę terapii ułożeniowej u pacjentów z COVID-19 (zapalenie płuc ARDS), gdyż wielu z nich przyjmowanych jest właśnie w takim obrazie i często stanowi ona jedyną (wyłączając techniki oksygenacji pozaustrojowej), szansę na skuteczną poprawę parametrów wentylacji i zwiększenia prężności tlenu we krwi tętniczej (PaO₂). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia ARDS pozycja ta powinna być stosowana przy PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg, utrzymywana przez przynajmniej 16 godzin oraz powtarzana do czasu poprawy parametrów wentylacji [9]. Sama technika jest prosta i skuteczna, wymaga jednak przeszkolenia personelu oraz obecności przynajmniej 5 przeszkolonych osób przy układaniu pacjenta oraz zastosowanie odpowiednich pozycjonerów w tych okolicach ciała chorego, które najbardziej są narażone na odleżyny. Pozycja chorego w ułożeniu na brzuchu jest obciążona szeregiem możliwych powikłań, między innymi: niezamierzone usunięcie dostępow naczyniowych, niezamierzona ekstubacja, powstawanie odleżyn, urazy gałki ocznej, obrzęk twarzy, zakłócenia w prowadzeniu ciągłych terapii nerkozastępczych. Część z nich można właśnie wyeliminować poprzez stosowanie profesjonalnych pozycjonerów i wraz z regularną modyfikacją pozycji ciała chorego.

Istotne w leczeniu inwazyjnej aspergilozy płucnej jest wczesne stosowanie odpowiednich leków przeciwgrzybiczych. Jako leki pierwszego rzutu należy zastosować worikonazol lub izawukonazol dożylnie. W przypadku podejrzenia rozwoju oporności na azole można dołączyć echinokandyny wraz z worikonazolem/izawukonazolem lub wdrożyć terapię lizosomalną postacią amfoterycyny B. W związku z pogarszaniem się stanu ogólnego naszego pacjenta i podejrzeniem rozwijającej się oporności na azole, dołączyliśmy do leczenia echinokandynę. Należy pamiętać, że leczenie

CAPA jest długie (trwa nawet 6-12 tygodni), kosztowne oraz związane z szeregiem działań niepożądanych. Azolowe związki przeciwgrzybicze są inhibitorami enzymów wątrobowych CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4 (worikonazol) oraz CYP3A4 (izawukonazol) wchodząc w interakcje z wieloma lekami stosowanymi w OIT. Liposomalna postać amfoterycyny B jest nefrotoksyczna i zwiększa ryzyko ostrego uszkodzenia nerek, zwłaszcza u pacjentów, u których występują objawy dysfunkcji tego narządu. W związku z tym niezwykle ważna jest szybka diagnostyka i wdrożenie celowanego leczenia.

Przedstawiony opis przypadku powinien zwrócić uwagę na jedno z coraz częściej pojawiających się i zgłaszanych powikłań ciężkiej infekcji w przebiegu COVID -19. Pacjent prezentował pełen kliniczny obraz aspergilozy płucnej od jej objawów, poprzez dodatnie wyniki badań mikrobiologicznych, a kończąc na charakterystycznych zmianach w TK klatki piersiowej. Często jednak przebieg tego oportunistycznego zakażenia bywa skryty, dlatego w naszej pracy zwróciliśmy szczególną uwagę na przeprowadzenie prawidłowej diagnostyki i związane z nią ewentualne problemy wynikające z czasochłonnej diagnostyki mikrobiologicznej utrudniającej wczesne wdrożenie terapii celowanej. Niemala częstość występowania CAPA u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID -19 wymaga od lekarzy OIT wnikliwości i powtarzalności w procesie diagnostycznym. Nieodwracalne, szybko postępujące pogorszenie się stanu pacjenta mimo, jak uważamy, optymalnego leczenia powinno budzić podejrzenia rozwoju aspergilozy płucnej w tej grupie chorych i skłaniać do szybkiej i optymalnej diagnostyki w kierunku jej rozpoznania lub wykluczenia.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Amadeusz Woźniak

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49; 60-355 Poznań

☎ (+48 61) 869 13 57

✉ amadeusz.wozniak@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Chaddha U, Kaul V, Agrawal A. What is the True Mortality in the Critically Ill Patients with COVID-19?. *Indian J Crit Care Med* 2020;24(6):383–4
2. Schauwvlieghe AFAD., Rijnders, BJA. Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C i wsp. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study, *Lancet Respir. Med*(2018);6:782–92
3. Benedetti MF, Alava KH, Sagardia J, Cadena RC, Laplume D, Capece P, i wsp. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: Report of five cases from Argentina. *Med Mycol Case Rep.* 2020 Dec 7. doi: 10.1016/j.mmcr.2020.11.003.
4. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M i wsp. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis.* 2020 Dec 14:S1473-3099(20)30847-1. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.
5. Armstrong-James D, Youngs J, Bicanic T, Abdolrasouli A, Denning DW, Johnson E, i wsp. Confronting and mitigating the risk of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J.* 2020 Oct 1;56(4):2002554. doi: 10.1183/13993003.02554-2020.
6. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, i wsp. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
7. Ezeokoli OT, Pohl CH. Opportunistic pathogenic fungal co-infections are prevalent in critically ill COVID-19 patients: Are they risk factors for disease severity? *S Afr Med J.* 2020 Oct 6;110(11):1081-85.
8. Cotton S, Zawaydeh Q, LeBlanc S, Husain A, Malhotra A. Proning during covid-19: Challenges and solutions. *Heart Lung.* 2020 Nov-Dec;49(6):686-7. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.08.006. Epub 2020 Aug 19.
9. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, i wsp. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2019 Jun 13;9(1):69. doi: 10.1186/s13613-019-0540-9.