

COVID-19 e aspergillosi polmonare

Savino Del Giudice
Paola Faverio
Fabrizio Luppi

Introduzione

Durante l'attuale pandemia da SARS-CoV-2, nei pazienti contagiati dal virus si è assistito a un elevato numero di sovra-infezioni batteriche, fungine e virali.¹⁻³

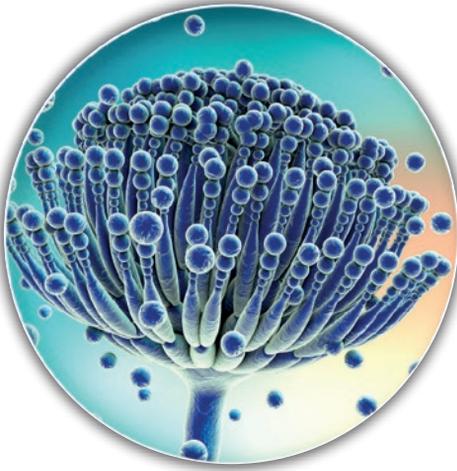
Tra le sovra-infezioni fungine, una di quelle gravate da un'alta morbilità e mortalità è stata quella da *Aspergillus fumigatus*, causa dell'aspergillosi polmonare invasiva (*invasive pulmonary aspergillosis* - IPA).⁴⁻⁶

Sistema immunitario e aspergillosi nel COVID-19

Tra i fattori di rischio per IPA rientra il particolare tipo di infiammazione portato dal SARS-CoV-2. Infatti, nei pazienti affetti da forme severe di COVID-19 si sono riscontrati livelli sierici significativamente elevati di citochine pro-infiammatorie, tra cui IL-10 e IL-6, capaci di esporre maggiormente il paziente al rischio di contrarre la predetta infezione micotica.⁷ In studi

su modelli murini⁸, si è osservato che nelle sindromi post-virali si verifica una maggiore attivazione della risposta immunomediata Th2, la quale tramite il rilascio di grandi quantità di IL-10, effettua una modulazione dell'attivazione macrofagica e una riduzione della risposta Th1, condizioni che esporrebbero l'ospite a una maggiore suscettibilità all'infezione aspergillare.⁹

Inoltre, in corso di IPA, può verificarsi una ridotta responsività delle cellule linfocitarie T all'IL-6, citochina pro-infiammatoria che attivando il sistema monocitico-macrofagico assume un ruolo protettivo contro le infezioni da *Aspergillus fumigatus*.¹⁰ In caso di scarsa responsività cellulo-mediata si può verificare un incrementato rilascio di IL-6 con un conseguente eccesso di segnale citochinico pro-infiammatorio.¹¹ Infatti, già da sola la presenza di una forma severa di COVID-19 può causare una sindrome da eccessivo rilascio citochinico (*cytokines releasing syndrome* - CRS), il cui rischio aumenta in caso di coinfezione da *Aspergillus fumigatus*. In corso di CRS l'eccessivo segnale pro-infiammatorio



aumenta la possibilità di incorrere in complicazioni severe, come lo sviluppo di sindrome da *distress* respiratorio acuto (ARDS) e disturbi del ritmo e della contrattilità cardiaca. A sua volta lo sviluppo di ARDS ha evidenziato un'aumentata suscettibilità dell'ospite non-immunocompromesso per IPA, la cui prevalenza in questa sottopopolazione può raggiungere il 15% dei pazienti.¹²

Sulla base di questa aumentata *escalation* pro-infiammatoria nei pazienti con polmonite COVID-19, nella prima fase della pandemia è stato approvato l'uso di tocilizumab, anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-recettore di IL-6, con l'obiettivo di prevenire la progressione a CRS.¹³ Tuttavia, nonostante tocilizumab trovi un'applicazione nel trattamento del COVID-19, potenzialmente può a sua volta esporre a infezione aspergillare riducendo la risposta immunitaria relata a IL-6.¹⁴

Incidenza dell'IPA, fattori di rischio e correlazione con terapia steroidea sistemica

Molti studi hanno riportato la presenza di un'associazione tra IPA e COVID-19.^{2,15-17} In uno studio osservazionale retrospettivo

condotto nella provincia cinese di Jiangu su pazienti ricoverati per COVID-19, durante i primi mesi della pandemia si è osservata una sovra-infezione aspergillare fino al 23% dei casi.¹⁵ La sovra-infezione aspergillare necessita del ricovero del paziente in ambiente intensivo circa nel 21% dei casi, come mostrato da uno studio belga.¹⁸ Inoltre, da uno studio francese si evidenzia come l'associazione tra le due condizioni morbose possa aumentare fino al 33% in caso di pazienti ventilati meccanicamente.¹⁹

Uno studio cinese condotto da Wang e coll.¹⁶ tra gennaio e marzo 2020 ha analizzato i dati riguardanti 8 di 104 pazienti COVID-19 che hanno sviluppato IPA, ossia il 7,7%. I dati hanno mostrato un'età mediana di 73 anni e tutti e 8 erano di sesso maschile. Tutti i casi di IPA si sono verificati in pazienti che si erano già negativizzati per SARS-CoV-2. L'IPA è stata diagnosticata in media 21 giorni dopo l'esordio dei sintomi di COVID-19. La diagnosi è stata ottenuta in tutti i casi tramite colturale su lavaggio bronchiolo-alveolare o su espettorato. Nell'87,5% dei casi i pazienti presentavano già patologie pregresse, tra cui la più rappresentata era l'ipertensione arteriosa, a seguire diabete mellito, Broncopneu-

mopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), malattia renale cronica e cardiopatia. Per tutti gli 8 pazienti con IPA è stato necessario il ricovero in ambiente intensivo. Prima dello sviluppo di IPA le cure di 4 di questi pazienti, pari al 50% del campione, hanno richiesto l'uso della ventilazione meccanica. Di contro solo l'11,5% dei pazienti che non hanno sviluppato IPA era stato sottoposto a ventilazione meccanica. Inoltre, tra i pazienti che hanno poi sviluppato IPA uno era stato sottoposto a CRRT e uno trattato con ECMO. Degli 8 pazienti risultati poi positivi per *Aspergillus*, 6 avevano ricevuto un trattamento con corticosteroidi (75% vs 59% dei non IPA) e nessuno di loro era precedentemente immunocompromesso o affetto da patologia tumorale. L'analisi multivariata dello studio non ha confermato l'uso di terapia steroidea come fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di IPA, né la presenza in anamnesi di ipertensione arteriosa. La stessa analisi ha invece dimostrato come età avanzata, terapia antibiotica precoce di combinazione che includesse inibitori delle beta-lattamasi, ventilazione meccanica e BPCO fossero dei fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di IPA tra i pazienti affetti da SARS-CoV-2. Tra le complicazioni associate alla sovra-infezione aspergillare lo sviluppo di ARDS è stato il più comune, seguito da danno epatico e danno renale acuto.^{16,20}

L'aumentato rischio di IPA nei pazienti con COVID-19 è stato riportato anche in numerosi *case report* europei riassunti in una recente metanalisi. Analizzando un campione di 34 pazienti con IPA è stata riscontrata un'età media di 66 anni, una prevalenza per il sesso maschile e una preponderanza delle seguenti comorbidità: ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità e BPCO. Almeno un terzo di questi pazienti aveva ricevuto terapia steroidea sistemica. Tra le compli-

cane maggiormente riscontrate nei pazienti IPA è emersa la presenza di ARDS (12 casi), insufficienza respiratoria necessitante ventilazione meccanica (28 casi) e necessità di CRRT (11 casi). La mortalità dell'IPA nei pazienti con COVID-19 è elevata, come evidenziato dai pazienti della suddetta metanalisi, tra i quali il tasso di letalità è stato del 64,7%.^{17,19,21}

Diagnosi

La diagnosi viene effettuata tramite esami colturali, ricerca PCR e galattomannano, test al β -D-glucano. Nella metanalisi cinese sopracitata²⁰ si è confermata la diagnosi di aspergilloso con la positivizzazione degli esami colturali in 29 casi su 34, con livelli di galattomannano su BAL sempre più elevati rispetto a quelli sierici. In questo studio il tipo di *Aspergillus* più spesso osservato è stato *Aspergillus fumigatus*, presente in circa il 90% dei casi, seguito da *Aspergillus flavus*.

Radiologia e FBS

Nei pazienti COVID-19 affetti da IPA si è riscontrata la presenza di tipiche lesioni nodulari con cavitazioni e segni "dendritici" nelle fasi precoci di malattia, mentre nelle fasi tardive i reperti radiologici possono essere atipici e le lesioni possono essere nascoste da consolidamenti e alterazioni interstiziali.¹⁶ Sono anche molto rappresentati i *pattern* radiologici a noduli periferici consolidati, a "luna crescente", il "segno dell'atollo", le opacità a "vetro smerigliato", il *crazy paving*, il versamento pleurico e le cisti polmonari.^{17,19,22}

All'esame broncoscopico dei pazienti con co-infezione da SARS-CoV-2 e IPA si sono riscontrate in alcuni casi secrezioni purulente endobronchiali. Inoltre, in 2 pazienti su 8 della casistica di Wang e coll. si è evidenziata la presenza di ulcera bronchiale.¹⁶

Terapia

La terapia maggiormente utilizzata in caso di IPA è il voriconazolo, seguito da caspofungina, isavuconazolo e amfotericina B liposomiale.²⁰ Tuttavia, il voriconazolo può causare un allungamento dell'intervallo QT, il quale rende più a rischio di complicazioni i pazienti che stanno già ricevendo altri farmaci cardiotossici, tra i quali alcuni dei farmaci spesso utilizzati per il trattamento del COVID-19 nella prima fase della pandemia, come l'idrossiclorochina, l'azitromicina e gli inibitori delle proteasi (lopinavir/ritonavir).²²⁻²⁴ Invece, l'isavuconazolo non ha mostrato l'allungamento del QTc tra i suoi effetti collaterali.²⁰

Bibliografia

- 1) LAI CC, WANG CY, HSUEH PR. *Co-infections among patients with COVID-19: the need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents?* J Microbiol Immunol Infect 2020;53:505-12.
- 2) LANSBURY L, LIM B, BASKARAN V, LIM WS. *Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* J Infect 2020;81:266-75.
- 3) ROMERA-LIEBANA L, ORFILA F, SEGURA JM, ET AL. *Effects of a primary care-based multifactorial intervention on physical and cognitive function in frail, elderly individuals: a randomized controlled trial.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2018;73:1668-74.
- 4) EL-BABA F, GAO Y, SOUBANI AO. *Pulmonary aspergillosis: what the generalist needs to know.* Am J Med 2020;133:668-74.
- 5) BLOT S, RELLO J, KOULENTI D. *Diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in ICU patients: putting the puzzle together.* Curr Opin Crit Care 2019;25:430-7.
- 6) CHEN N, ZHOU M, DONG X, ET AL. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.* Lancet 2020;395:507-13.
- 7) FU Y, CHENG Y, WU Y. *Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools.* Virol Sin 2020;35:266-71.
- 8) ÇAĞLAR K, KALKANCI A, FIDAN I, ET AL. *Investigation of interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma expression in experimental model of pulmonary aspergillosis.* Mikrobiyol Bul 2011;45:344-52.
- 9) CLEMONS KV, GRUNIG G, SOBEL RA, ET AL. *Role of IL-10 in invasive aspergillosis: increased resistance of IL-10 gene knockout mice to lethal systemic aspergillosis.* Clin Exp Immunol 2000;122:186-91.
- 10) CAMARGO JF, BHIMJI A, KUMAR D, ET AL. *Impaired T cell responsiveness to interleukin-6 in hematological patients with invasive aspergillosis.* PLoS One 2015;10:e0123171.
- 11) SHEN HP, TANG YM, SONG H, ET AL. *Efficiency of interleukin 6 and interferon gamma in the differentiation of invasive pulmonary aspergillosis and pneumocystis pneumonia in pediatric oncology patients.* Int J Infect Dis 2016;48:73-7.
- 12) TUDESQJJ, PEYRONY O, LEMIALE V, AZOULAY E. *Invasive pulmonary aspergillosis in nonimmunocompromised hosts.* Semin Respir Crit Care Med 2019;40:540-7.
- 13) LIU B, LI M, ZHOU Z, ET AL. *Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)?* J Autoimmun 2020;111:102452.
- 14) CAI S, SUN W, LI M, DONG L. *A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab.* Clin Rheumatol 2020;39:2797-802.
- 15) ZHU X, GE Y, WU T, ET AL. *Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases.* Virus Res 2020;285:198005.
- 16) WANG J, YANG Q, ZHANG P, ET AL. *Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series.* Crit Care 2020;24:299.
- 17) KOEHLER P, CORNELLY OA, BÖTTIGER BW, ET AL. *COVID-19 associated pulmonary aspergillosis.* Mycoses 2020;63:528-34.
- 18) RUTSAERT L, STEINFORT N, VAN HUNSEL T, ET AL. *COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis.* Ann Intensive Care 2020;10:71.
- 19) ALANIO A, DELLIERE S, FODIL S, ET AL. *Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19.* Lancet Respir Med 2020;8:e48-9.
- 20) LAI CC, YU WL. *COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: a literature review.* J Microbiol Immunol Infect 2021;54:46-53.
- 21) PRAITES J, VALENTIN T, HOENIGL M, ET AL. *Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU - a case report.* Med Mycol Case Re 2021;31:2-5.
- 22) BROWN JD, LIM LL, KONING S. *Voriconazole associated torsades de pointes in two adult patients with hematological malignancies.* Med Mycol Case Re 2014;4:23-25.
- 23) ALKAN Y, HAEFELI WE, BURHENNE J, ET AL. *Voriconazole-induced QT interval prolongation and ventricular tachycardia: a non-concentration-dependent adverse effect.* Clin Infect Dis 2004;39:e49-52.
- 24) GIUDICESSI JR, NOSEWORTHY PA, FRIEDMAN PA, ACKERMAN MJ. *Urgent guidance for navigating and circumventing the qtc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19).* Mayo Clin Proc 2020;95:1213-21.