

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Απειλητικές διεισδυτικές μυκητιάσεις σε έδαφος COVID-19

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ (ΕΥ)

Τιμολέων-Αχιλλέας Βυζαντιάδης
Καθηγητής Ιατρικής Βιοπαθολογίας-Μικροβιολογίας,
Τμήμα διάγνωσης και παρακολούθησης μυκητιακών
λοιμώξεων, Εργαστήριο Μικροβιολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας

ΓΝΩΣΤΙΚΗ/ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

Επιστήμες Υγείας



ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΡΘΡΟΥ

32

ΜΕΛΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΟΜΑΔΑΣ

Θεοπίστη Σαρμουρλή
Ιατρός Βιοπαθολόγος, Υποψήφια Διδάκτορας

Παναγιώτης Σιάσιος
Ιατρός Βιοπαθολόγος, Υποψήφιος Διδάκτορας,
Μετεκπαιδευόμενος Ιατρικής Μυκητολογίας

Ανθή-Μαρίνα Μαρκαντωνάτου
Ιατρός Βιοπαθολόγος, MSc in Medical
Mycology

Ευαγγελία Ζάχρου
Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων,
MSc στη Βιοηθική

Αικατερίνη Πουλοπούλου,
Βιολόγος, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

ΠΗΓΗ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ

Έργο παροχής ιατρικών υπηρεσιών, ΕΛΚΕ ΑΠΘ

ΑΥΤΗ

RC19

Η πανδημία που προκλήθηκε από τον κορωνοϊό SARS-CoV-2 εξελίχθηκε σε μια άνευ προηγουμένου παγκόσμια υγειονομική απειλή της οποίας τις επιπτώσεις τις βιώνουμε καθημερινά, ακόμα και τη στιγμή που γράφεται αυτό το κείμενο. Συνδέθηκε άμεσα και έμμεσα με μεγάλο αριθμό θανάτων σε όλη την υφήλιο, ενώ και η μελλοντική της εξέλιξη είναι σε σημαντικό βαθμό άγνωστη. Μεγάλη ελπίδα υπάρχει με αφορμή τους προστατευτικούς εμβολιασμούς που έχουν ξεκινήσει, προσδοκώντας να επιτευχθεί η ανάσχεση της εξάπλωσης του ιού.

Είναι ήδη γνωστό ότι και στην περίπτωση της COVID-19 οι ασθενείς με συννοσηρότητες και υποκείμενα νοσήματα μπορεί να έχουν φτωχότερη πρόγνωση (Guan et al., 2020). Επίσης, σημαντική επιδείνωση μπορεί να προκαλέσουν διάφορες συν ή επι-λοιμώξεις από άλλα μικρόβια, αν και δεν είναι πλήρως μελετημένη ακόμα η συχνότητα και η συνολική επίπτωσή τους (Gangneux et al., 2020).

Ευκαιριακές λοιμώξεις που μπορούν να συνοδεύουν σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού είναι ήδη γνωστό ότι συμβαίνουν, όπως γίνεται με τη διεισδυτική ασπεργίλλωση σε περιστατικά βαριάς γρίπης (Influenza-Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis, 2018; Koehler et al., 2019; Talento and Hoenigl, 2020).

Από διεθνείς μελέτες έχει ήδη φανεί ότι η θνητότητα σε ασθενείς που πάσχουν από CAPA (COVID-19-associated pulmonary aspergillosis) και βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια είναι αυξημένη κατά 16% ως και 25% σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έχουν ευρήματα ασπεργίλλωσης (Bartoletti et al., 2020; White et al., 2020).

Αν και φαίνεται ότι η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης είναι ανεξάρτητος παράγοντας διεισδυτικής ασπεργίλλωσης και παρά ότι δεν έχει αποδειχθεί ακόμα το ίδιο για τη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2, τα αναφερθέντα ποσοστά θνητότητας είναι ανάλογα με αυτά των περιστατικών βαριάς γρίπης και πνευμονικής ασπεργίλλωσης (Schauwvlieghe et al., 2018; Verweij et al., 2020).

Γενικά, στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19, αναφέρονται με αυξανόμενους ρυθμούς δευτεροπαθείς μυκητιακές λοιμώξεις, κυρίως από είδη *Aspergillus*, αλλά και *Candida* (και άλλους ζυμομύκητες). Υπάρχουν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για αυτό, όπως η μακρά νοσηλεία στις μονάδες εντατικής θεραπείας, οι υποκείμενες αναπνευστικές και άλλες νόσοι και οι θεραπείες τους, η σοβαρή βλάβη της

αναπνευστικής λειτουργίας από τον SARS-CoV-2, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, η διασωλήνωση και ο μηχανικός αερισμός για την αντιμετώπιση της βαριάς αναπνευστικής ανεπάρκειας (Gangneux et al., 2020).

Η ελαττωματική ανοσιακή απάντηση στους ασθενείς με σοβαρή COVID-19 που οδηγεί σε υπερανοσιακή κατάσταση και δυσλειτουργικά T-λεμφοκύτταρα, μαζί με την καταστροφή των πνευμονικών επιθηλιακών κυττάρων και το συνολικό φλεγμονώδες περιβάλλον που δημιουργείται, μπορεί να ευνοήσει την ανάπτυξη πνευμονικών λοιμώξεων από νηματοειδείς μύκητες, όπως και ο ασπέργιλλος (Arastehfar et al., 2020). Από την άλλη, στις περιπτώσεις των δευτεροπαθών λοιμώξεων από *Candida* ή άλλους ζυμομύκητες σε βαρέως πάσχοντες από COVID-19 (CAC, COVID-19 associated candidiasis) δεν είναι απαραίτητο να υπάρχει ανοσολογική προδιάθεση (αν και σαφώς μπορεί να συμβάλει). Οι λοιμώξεις του αίματος (μυκηταιμίες) σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να συμβαίνουν σε έδαφος περισσότερο κλασσικών παραγόντων κινδύνου, όπως η μακρά παραμονή στις ΜΕΘ, η χρήση ενδοφλέβιων καθετήρων, η χρήση αντιβιοτικών και κορτικοστεροειδών ή ακόμα και η χρήση προστατευτικών προβιοτικών (Arastehfar, Carvalho, Nguyen et al., 2020; Ventoulis et al., 2020).

Σε όλες τις ανάλογες περιπτώσεις ασθενών, αλλά και ιδίως σε κριτικές καταστάσεις για την επιβίωση, όπως η COVID-19, είναι επιτακτικό να υπάρχει η δυνατότητα έγκαιρης έναρξης στοχευμένης αντιμυκητιακής αγωγής, όταν χρειασθεί. Η ανάγκη πρώιμης και έγκυρης εργαστηριακής διάγνωσης και παρακολούθησης καθίσταται για άλλη μια φορά επιτακτική (Talento and Hoenigl, 2020). Επιπλέον, στις μέρες μας αποτελεί πρόβλημα σε παγκόσμιο επίπεδο η ανερχόμενη αντοχή για τις δύο κύριες κατηγορίες μυκήτων που φαίνεται ότι μπορεί να εμπλέκονται σε ασθενείς με βαριά COVID-19, ταυτόχρονα με την ύπαρξη λίγων μόνο κατηγοριών αντιμυκητιακών φαρμάκων. Στα πλαίσια της εργαστηριακής διάγνωσης είναι πολύ σημαντική η δυνατότητα ελέγχου της ευαισθησίας στα αντιμυκητιακά φάρμακα και η παρακολούθηση των θεραπευτικών επιπέδων τους, μαζί με τη συστηματική αντιμυκητιακή επιτήρηση (Talento and Hoenigl, 2020; Koehler et al., 2020).

Εξίσου σημαντική, εκτός από την αποκάλυψη της διεισδυτικής μυκητίασης και της στοχευμένης θεραπείας της, είναι και η έγκυρη επιβεβαίωση της μη ύπαρξης μυκητιακής λοίμωξης ή η συμβολή στον διαχωρισμό της λοίμωξης από τον αποικισμό. Ειδικά σε καταστάσεις υπερβολικής και επείγουσας πίεσης του νοσηλευτικού συστήματος, ταχύτατων αλλαγών στη διαθεσιμότητα και τη δομή των ΜΕΘ και δυνητικού κινδύνου άσκοπων θεραπειών, αυτό αποκτά ακόμα περισσότερη σημασία (Heard et al., 2020). Για την στοχευμένη προσέγγιση των ασθενών με COVID-19 και πνευμονική ασπεργίλλωση γίνεται διεθνής προσπάθεια καταγραφής σχετικών οδηγιών και περιγραφής ειδικών διαγνωστικών και θεραπευτικών κριτηρίων (Koehler et al., 2020).

Το εργαστήριό μας εδώ και πολλά χρόνια ασχολείται στοχευμένα και συστηματικά με τη διάγνωση και την παρακολούθηση των μυκητιακών λοιμώξεων (εν τω βάθει —διεισδυτικών και επιφανειακών) και αποτελεί για το Βορειοελλαδικό χώρο σημείο αναφοράς για πλήθος εξειδικευμένων νοσηλευτικών μονάδων και για ασθενείς, τόσο νοσηλεύομενους (συχνά βαρέως πάσχοντες) όσο και της κοινότητας. Από την πρώτη

στιγμή της εμπλοκής της χώρας μας στην αντιμετώπιση της παγκόσμιας αυτής υγειονομικής απειλής ήταν πλήρως ετοιμασμένο να αντιμετωπίσει την επιπλέον διαγνωστική και μεθοδολογική πρόκληση που αποτελεί η συνύπαρξη της βαριάς COVID-19 μαζί με μια διεισδυτική μυκητίαση. Ταυτόχρονα, η ανάγκη τροποποίησης του τρόπου διαχείρισης και των πρωτοκόλλων εργασίας, κυρίως, για λόγους πρόσθετης βιοασφάλειας, ήταν επιτακτική.

Βασιζόμενο στη διεθνή, αλλά και δική του ερευνητική και κλινικο-εργαστηριακή εμπειρία και έχοντας σε πλήρη εφαρμογή όλες τις προτεινόμενες (από τις διεθνείς συστάσεις και οδηγίες) μεθοδολογίες, μπόρεσε να ξεπεράσει τα διάφορα καινούργια προβλήματα που προέκυπταν και με αυταπάρνηση να συνεχίσει να συμβάλει σημαντικά και εμπράκτως στη διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση των πασχόντων συνανθρώπων μας.

Όλο το διάστημα της πανδημίας, εκτός των υπόλοιπων περιστατικών πιθανών μυκητιακών λοιμώξεων που συνεχώς και με αυξανόμενους ρυθμούς παραπέμφθηκαν στο εργαστήριό μας, έγινε το ίδιο και για έναν πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών με COVID-19 για τη διάγνωση-επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό διαφόρων εν τω βάθει μυκητιακών λοιμώξεων (κυρίως του αναπνευστικού συστήματος και του αίματος).

Αποτελώντας μέρος του συνολικού Εργαστηρίου Μικροβιολογίας (που από την πρώτη στιγμή εισήλθε με όλες του τις δυνάμεις στον δύσκολο και μακρύ αγώνα της διάγνωσης της COVID-19), το Τμήμα διάγνωσης και παρακολούθησης των μυκητιακών λοιμώξεων επιτέλεσε και επιτελεί αδιάλειπτα το υγειονομικό του έργο, στα πλαίσια της συνολικής ακαδημαϊκής του λειτουργίας και της αυτονόητης άσκησης του λειτουργήματός του.

Η προσπάθεια συνεχίζεται.

Βιβλιογραφία

1. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000547.
2. Gangneux JP, Bougnoux ME, Cornet M, Zahar JR. Invasive fungal disease during COVID-19: We should be prepared. *J Mycol Med* 2020; 30:100971.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza-Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis, Europe - 30 November 2018. ECDC; Stockh, Sweden: 2018.
4. Koehler P, Bassetti M, Kochanek M, Shimabukuro-Vornhagen A, Cornely OA. Intensive Care Management of Influenza-Associated Pulmonary Aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25:1501–1509.
5. Talento AF, Hoenigl M. Fungal Infections complicating COVID-19: With the rain come the spores. *J Fungi* 2020; 6 (4): 279.
6. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2020; published online July 28. doi.org/10.1093/cid/ciaa1065.
7. White PL, Dhillon R, Cordey A, et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clin Infect Dis* 2020; published online Aug 29. doi.org/10.1093/cid/ciaa1298.
8. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 782–92.
9. Verweij PE, Gangneux JP, Bassetti M, et al. Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Lancet Microbe* 2020 Jun; 1(2):e53-e55. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30027-6.
10. Arastehfar A, Carvalho A, Veerdonk FL Van De. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) - From Immunology to Treatment. *J Fungi* 2020; 6: 91. doi: 10.3390/jof6020091.
11. Arastehfar A, Carvalho AAR, Nguyen MH, et al. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? *J Fungi* 2020; 6: 211. doi: 10.3390/jof6040211.

12. Ventoulis I, Sarmourli T, Amoiridou P, Mantzana P, Exindari M, Gioula G, Vyzantiadis T. Bloodstream Infection by *Saccharomyces cerevisiae* in Two COVID-19 Patients after Receiving Supplementation of *Saccharomyces* in the ICU. *J Fungi* 2020; 6: 98. doi: 10.3390/jof6030098.
13. Philipp Koehler, Matteo Bassetti, Arunaloke Chakrabarti, et al. 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.
14. Heard KL, Hughes S, Mughal N, Moore LSP. COVID-19 and fungal superinfection. *Lancet Microbe* 2020 Jul; 1(3):e107. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30065-3.