

„TO BE OR NOT TO BE“: CÂT DE REAL ESTE DIAGNOSTICUL INFECȚIEI COVID-19

Asist Univ. Dr. Sorin Bivolaru^{1,2}, Dr. Oana Cristina Voinea³,
Prof. Dr. Manuela Arbune^{1,4}

¹ Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea „Dunărea de Jos“, Galați, România

² Spitalul Militar de Urgență „Dr. Aristide Serfioti“, Galați, România

³ Centrul Medico-Militar de Cercetare Științifică, București, România

⁴ Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Sf. Cuv. Parascheva“, Galați, România

REZUMAT

Pandemia COVID-19, determinată de noul coronavirus SARS-CoV-2, demonstrează variabilitatea evolutivă, atât din punct de vedere al severității, cât și al formelor de manifestare clinică. Prezentăm cazul unui pacient tânăr, fără comorbidități cronice, cu o infecție respiratorie febrilă și modificări imagistice compatibile cu infecția COVID-19, asociată cu manifestări dermatologice și neurologice. Testul RT-PCR SARS-CoV-2 a rămas negativ la două determinări succesive, dar testele serologice efectuate în convalescență au evidențiat IgG anticoronavirus, indicând această etiologie. În concluzie, imagistica pulmonară, coroborată cu manifestările clinice și datele epidemiologice, poate susține diagnosticul infecției COVID-19, deși confirmarea necesită RT-PCR SARS-CoV-2. Utilizarea testelor serologice pentru diagnostic, în cazurile cu suspiciune clinică ridicată și rezultate RT-PCR SARS-CoV-2 negative, permite creșterea ratei de identificare a infecțiilor acute, contribuind și la limitarea răspândirii infecției.

Cuvinte cheie: COVID-19, imagine de „sticlă mată“, erupție maculo-papuloasă, RT-PCR SARS-CoV-2 fals negativ

INTRODUCERE

Infecția COVID-19, determinată de noul coronavirus SARS-CoV-2, este caracterizată de rata foarte crescută de răspândire și de potențialul de evoluție severă, cu sindrom respirator acut sever, sepsis, tulburări de coagulare sau „furtună citokinică“, asociate cu mortalitate ridicată.

Din cauza variabilității manifestărilor clinice și a proporției crescute a cazurilor asimptomatice, definirea diagnosticului nu poate fi limitată la criteriile clinice (1). Diagnosticul COVID-19 se bazează pe istoricul epidemiologic, simptomatologie, modificări imagistice și se confirmă prin detectarea acidului nucleic viral (2).

Analiza riguroasă a fiecărui caz poate contribui la înțelegerea acestei infecții emergente, care evoluează pandemic.

PREZENTAREA CAZULUI

Pacient în vârstă de 38 de ani, din mediul urban, nefumător, în antecedente cu multiple intervenții operatorii pentru litiază renală bilaterală și cu alergii medicamentoase (aspirină, fasconal și nurofen), s-a prezentat în serviciul de urgență pentru febră, frisoane, dureri toracice și tuse.

Boala a debutat în urmă cu 10 zile, cu artralgii ale articulațiilor mari și dureri la nivelul inserției mușchilor mari ai membrelor, însoțite de dificultăți la activități precum ridicarea în ortostatism sau urcatul scărilor și care s-au remis după 3 zile, utilizând doar aplicații locale cu antiinflamatorii. Debutul a mai fost însoțit de astenie fizică și inapetență, care s-au accentuat progresiv. În ziua a patra de boală, au apărut leziuni eruptive rotund-ovalare, de dimensiuni variate, nepruriginoase, localizate la nivelul picioarelor, atât

pe fețele dorsale, cât și plantare, cu caracter maculo-eritematos, neconfluent, aspect neomogen și care nu dispăreau la digito-presiune (Figura 1). Aceste leziuni au evoluat timp de 3 zile, ulterior au pălit și s-au remis complet.



FIGURA 1. Leziuni maculo-papuloase asociate COVID-19

Începând din a 8-a zi de boală, starea generală s-a agravat, cu accentuarea asteniei, apariția transpirațiilor nocturne și a episoadelor subfebrile, însoțite de rinoree muco-purulentă cu striuri de sânge și tuse cu expectorație purulentă și cheaguri de sânge, dar în cantitate redusă (Figura 2).

Febra a crescut până la 38,9°C din ziua a 9-a de boală, cu frisoane, tuse accentuată, la care s-au asociat dureri toracice localizate precordial, tulburări de echilibru și parestezii ale membrilor inferioare.

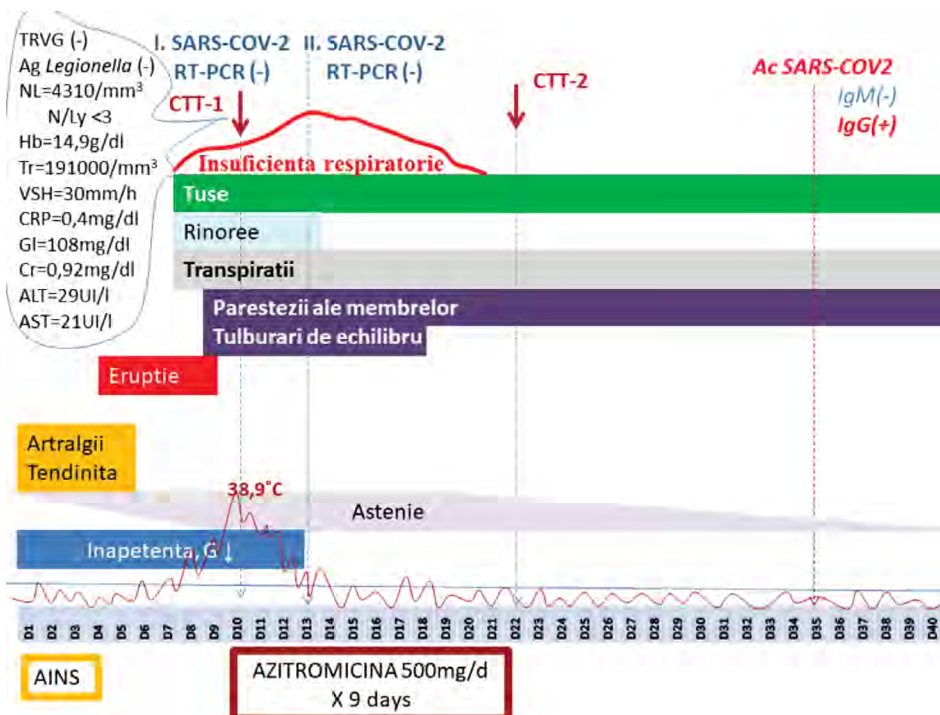


FIGURA 2. Evoluția infecției probabile COVID-19

Evaluarea medicală din a 10-a zi de boală, după administrarea la domiciliu de antitermice, a indicat stare generală moderat influențată, cu scădere ponderală 5% în ultima săptămână, stare de conștiență normală, T° 37,4°C, TA 120/80 mmHg, FC 88/min, FR 24/min, SO₂ 97%, auscultație pulmonară necaracteristică, tegumente intens transpirate, fără leziuni eruptive, fără semne meningiene sau semne de focar neurologic.

Datele clinice au sugerat diagnosticul de boală febrilă acută infecțioasă, luând în considerare cu prioritate afecțiuni respiratorii virale sau cu bacterii atipice, considerate pentru diagnosticul diferențial.

Investigațiile de laborator au avut valori normale, cu excepția VSH moderat crescut.

Examenul computer-tomografic (CT) toracic a evidențiat focare pulmonare cu aspect de „sticlă mată” asociate cu leziuni alveolare, unele nodulare, localizate bazal bilateral, cu fină reacție pleurală bazală bilaterală și periscizurită stângă (Figura 3). Examenul CT abdominal a fost normal, cu excepția vizualizării unor microcalculi renali și a discretei hepato-splenomegalii difuze.

Testele rapide pentru virus gripal A/B și Ag urinar pentru *Legionella spp.* au fost negative.

În contextul evoluției epidemiei de COVID-19, deși ancheta epidemiologică nu a identificat legătura cu un caz suspect sau confirmat, s-a solicitat testul RT-PCR-SARS-CoV-2 din secrețiile nazo-faringiene,

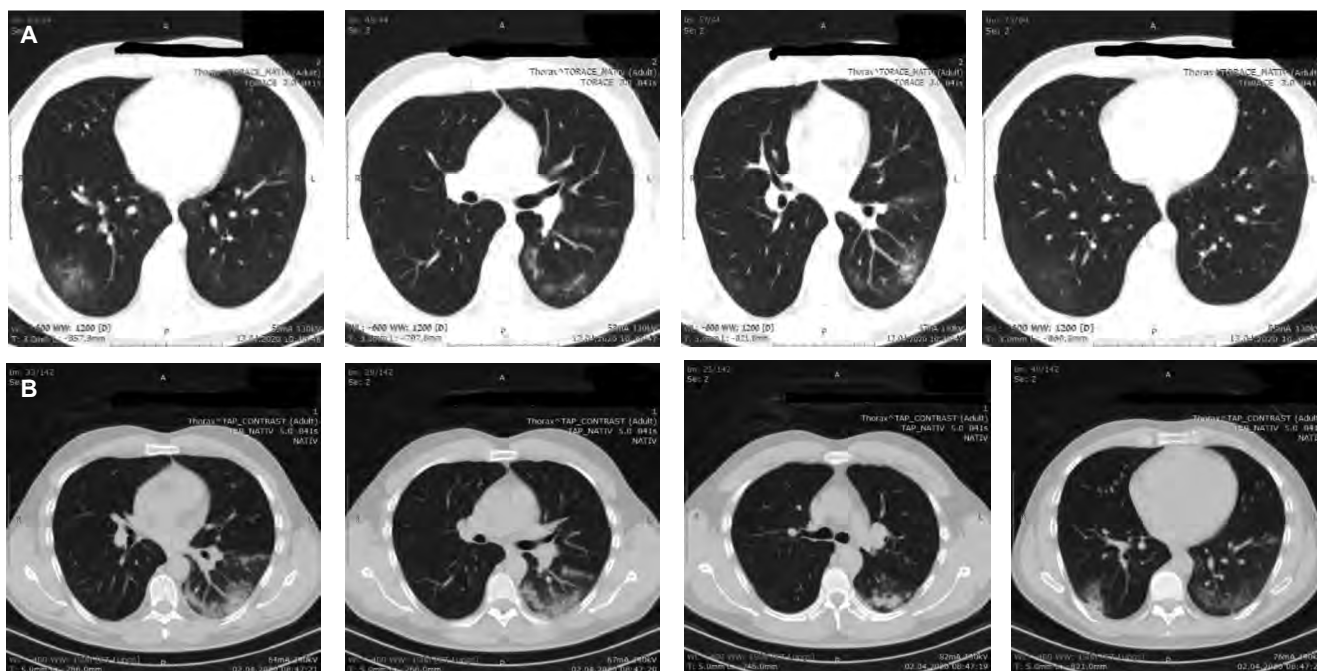


FIGURA 3. Computer tomografia toraco-pulmonară nativ (A) și cu substanță de contrast (B) – Focare cu aspect de „sticlă mată” localizate difuz la nivelul lobului inferior stâng, asociate cu focare alveolare nodulare difuze, nesistematizate, predominant bazal posterior, subpleural; focar de „sticlă mată” cu zonă nodulară de alveolizare adiacentă, localizată la nivelul lobului inferior drept segment bazal lateral, periferic; leziuni de periscizurită stângă; fină reacție lichidiană pleurală bilaterală.

care a fost negativ. Totuși, aspectul CT pulmonar a menținut un grad ridicat de suspiciune pentru infecția cu SARS-Cov-2 și a fost început tratamentul cu Azitromicină în ambulator.

După a 12-a zi de boală, deși febra era în scădere, au apărut episoade de dispnee, cu frecvență și intensitate în creștere, care au impus spitalizarea. La internare, s-a menționat afebrilitatea, FR 28/min, SO_2 88% și FC 135/min, dar ECG nu a evidențiat modificări semnificative, cu excepția tahicardiei. Testul RT-PCR SARS-CoV-2 s-a repetat în a 13-a zi de boală, rezultatul fiind tot negativ. În această etapă, s-a stabilit diagnosticul: „Pneumonie bilaterală alveolară cu focare multiple și reacție pleurală. Suspiciune clinică și imagistică de infecție COVID-19, infirmată virusologic”.

Dupa externare, tratamentul cu Azitromicină 500 mg/zi a fost continuat până în ziua a 18-a de boală, odată cu ameliorarea disfuncției respiratorii și a toleranței la efort.

Controlul CT efectuat după a 3-a săptămână de boală a evidențiat ameliorarea imagistică, prin restrângerea cu ~40% a opacităților descrise inițial (Figura 3).

La reevaluarea realizată după 5 săptămâni de la debutul bolii, persistau ușoară tuse uscată, transpirații profuze, reci, predominant nocturne, și toleranță la efort incomplet recuperată. Testul rapid pentru SARS-Cov-2 a evidențiat Ac IgG pozitivi și Ac IgM negativi.

DISCUȚII

În acest caz, rămâne dilema: a fost sau nu a fost o infecție COVID-19?

În contextul pandemiei COVID-19, sindromul febril, asociat cu disfuncție respiratorie și modificări imagistice de „sticlă mată”, constituie fundamentul pentru o mare probabilitate de infecție, dar care nu a fost confirmată virusologic.

Utilizarea unor teste care să identifice rapid și cu acuratețe noul coronavirus SARS-CoV-2 este esențială pentru diagnosticul precoce și controlul surselor de infecție COVID-19. Testele serologice sunt importante pentru studiile epidemiologice și pentru evaluarea infecțiilor asimptomatice. Deși aceste teste nu sunt recomandate pentru diagnosticul bolii acute, un studiu recent a demonstrat prezența anticorpilor IgM și IgG după 5 zile de la debut, evidențiindu-le utilitatea în cazurile cu rezultate fals negative la testele standard, din cauza recoltării inadecvate a secrețiilor respiratorii sau a tehnicii de testare inadecvate (3). Totuși, semnificația unor reacții pozitive poate fi dubitabilă, luând în considerare posibilitatea unor reacții încrucișate cu alte coronavirusuri respiratorii (4).

Metoda reacției de polimerizare în lanț (PCR) este considerată „standardul de aur” pentru diagnosticul de laborator al infecțiilor virale. Varianta „real-time”

(RT-PCR) este cea mai utilizată investigație pentru depistarea SARS-CoV-2, datorită simplității metodei, sensibilității și specificității ridicate (5).

Rezultatele RT-PCR pot fi influențate de diversitatea genetică și de evoluția rapidă a noului coronavirus, notificate de câteva studii (6).

Deși au fost dezvoltate mai multe tipuri de kituri pentru diagnosticul RT-PCR SARS-CoV-2, mutațiile genomului viral explică rezultatele fals negative, prin nepotrivirile dintre secvențele virale și primerii complementari. În plus, dinamica încărcăturii virale este diferită de a altor coronavirusuri și variază de la un pacient la altul, dar și în funcție de produsul biologic evaluat (3).

De aceea, un rezultat RT-PCR SARS-CoV-2, mai ales dacă sunt testate secrețiile respiratorii nazo-faringiene, nu exclude infecția, dacă sunt prezente modificări imagistice caracteristice la examenul CT (7).

Imaginile CT cu aspect de „sticlă mată“ au o mare valoare pentru diagnosticul infecției COVID-19, principalele caracteristici fiind distribuția periferică și subpleurală, afectarea multilobară, mai ales a lobilor inferiori, uneori asociate cu zone de consolidare focală. Totuși, leziunile de „sticlă mată“ nu sunt specifice, putând fi întâlnite și în alte afecțiuni, de exemplu în formele severe de gripă, în pneumoniile cu CMV, VSR, *Mycoplasma pn.*, *Chlamydia pn.*, *Pneumocystis jiroveki* (8).

Aspectul reticulat al pneumoniei COVID-19 se poate observa după 2 săptămâni de evoluție, având potențialul de fibroză ireversibilă, care necesită supraveghere pe termen lung (9).

Deși forma clinică a cazului este definită de afectarea principală pneumonică, evoluția a prezentat particularități, prin asocierea sindromului eruptiv în prima săptămână de boală și a unui sindrom neurologic, manifestat cu tulburări de echilibru și parestezii ale membrilor, persistente după ameliorarea sindromului respirator.

Leziunile cutanate asociate COVID-19 au fost clasificate în cinci categorii: erupții maculo-papuloase,

urticariene, veziculoase, pseudo-degerături și livedo sau necroze. Acestea pot apărea rareori anterior debutului altor simptome ale infecției, de obicei concomitent manifestărilor clinice sau mai târziu, în cursul evoluției bolii. Într-o serie de 375 de cazuri cu erupții asociate COVID-19, leziunile maculo-papuloase au fost identificate în 47% dintre cazuri, majoritatea au apărut concomitent cu alte simptome și s-au însoțit de evoluție severă (10).

Antecedentele alergice în cazul pacientului prezentat și apariția erupției înaintea manifestărilor respiratorii specifice au constituit dificultăți de interpretare a diagnosticului dermatologic.

Tulburările neurologice asociate COVID-19 au fost menționate de mai multe studii, mai ales în cazurile cu evoluție severă. Cele mai frecvente manifestări sunt cefaleea și amețelile, raportate cu frecvență variabilă, între 3 și 12%. Afectarea neurologică poate interesa atât sistemul nervos central, cât și sistemul nervos periferic, identificându-se două mecanisme patologice principale, prin leziuni hipoxice cerebrale sau prin leziuni mediate imunologic (11).

În plus, studii experimentale au evidențiat potențialul virusului de a pătrunde pe calea nervilor olfactivi direct la nivelul creierului, unde poate produce leziuni neuronale directe, prin legarea de receptorii ACE2 prezenți la nivelul celulelor gliale și al neuronilor spinali (12).

CONCLUZII

Manifestările extrarspiratorii, raportate cu frecvență scăzută în cursul infecției COVID-19, pot contribui la dificultatea diagnosticului. Imagistica pulmonară, coroborată cu manifestările clinice și datele epidemiologice, poate susține diagnosticul infecției COVID-19, deși confirmarea necesită RT-PCR SARS-CoV-2. Utilizarea testelor serologice pentru diagnostic, în cazurile cu suspiciune clinică ridicată și rezultate RT-PCR SARS-CoV-2 negative, poate permite creșterea ratei de identificare a infecțiilor acute, contribuind și la limitarea răspândirii infecției.

BIBLIOGRAFIE

1. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: Issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(5):453-454.
2. Corman VM et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3):2000045.
3. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1):747-756.
4. Long Q, Liu B, Deng H et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020.

5. Shen M, Zhou Y, Ye J et al. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus. *J Pharm Anal.* 2020.
6. Shen Z, Xiao Y, Kang L et al. Genomic diversity of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019 patients. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa203 [ahead of print].
7. Wang Y, Kang H, Liu X, et al. Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. *J Med Virol.* 2020 [ahead of print].
8. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: A longitudinal study. *Radiology,* 2020.
9. Hu Q, Guan H, Sun Z et al. Early CT features and temporal lung changes in COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Eur J Radiol.* 2020;128:109017 [ahead of print].
10. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020 [ahead of print].
11. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci.* 2020.
12. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995-998.