

## MODALITĂȚI EVOLUTIVE PARTICULARE ÎN INFECȚIA SARS-COV-2

**Drd. Dr. Ștefan Lazăr<sup>1,2</sup>, Dr. Adela Neculai<sup>2</sup>, Dr. Loredana Mușetescu<sup>2</sup>,  
Dr. Carmen Marcu<sup>2</sup>, Dr. Simina Dinu<sup>2</sup>, Asist. Univ. Dr. Maria Nica<sup>1,2</sup>,  
Prof. Dr. Emanoil Ceașu<sup>1,2,3</sup>, Conf. Dr. Simin-Aysel Florescu<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>UMF „Carol Davila”, București, România

<sup>2</sup>Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București, România

<sup>3</sup>Academia de Științe Medicale din România

### REZUMAT

Pandemia COVID-19 a pus lumea medicală în fața multor provocări privind diagnosticul și opțiunile terapeutice. Prezentăm trei cazuri de pacienți proveniți din grupe de vârstă diferite, la care am identificat modalități evolutive particulare, din punct de vedere clinic și al investigațiilor de laborator. Pentru evaluarea riscului de evoluție gravă la internare, am utilizat un calculator dezvoltat de Universitatea din Guangzhou, bazat pe 10 parametri clinici și paraclinici, iar apoi am comparat rezultatele obținute cu evoluția pacienților. Din analiza cazurilor prezentate, am constatat afectări organice persistente, care vor impune urmărirea acestora pe termen lung.

**Cuvinte cheie:** SARS-CoV-2, COVID-19, calculator de risc la admisia în spital, Tocilizumab, RT-PCR SARS-CoV-2, policitemie

### INTRODUCERE

Odată cu apariția și extinderea pandemiei COVID-19, lumea medicală s-a confruntat cu multiple provocări privind diagnosticul și opțiunile terapeutice. Au fost publicate numeroase rapoarte și studii care au reușit să creioneze pattern-uri evolutive la pacienții infectați cu SARS-CoV-2, utile în luarea unor decizii terapeutice. În acest sens, au apărut studii care au evidențiat factori predictivi de evoluție nefavorabilă [1,2] sau scoruri care estimează riscul de evoluție gravă și de admisie în terapie intensivă [3,4]. În lucrarea de față, am utilizat (retrospectiv) un calculator de risc la admisia pacienților dezvoltat de Universitatea Guangzhou, care ia în considerare 10 parametri: vârstă, anomalii pe radiografia toracică, dispnee, hemoptizie, starea de conștiență, istoricul de cancer, alte comorbidități, nivelul lactatdehidrogenazei (LDH), bilirubina și raportul dintre neutrofile și limfocite (N/L) [3].

### PREZENTAREA CAZURILOR

#### Cazul 1

Bărbat de 35 de ani, medic la Ambulanța Suceava, se prezintă din proprie inițiativă în clinica noastră în data de 28.03.2020, cu stare generală intens modificată, febră (până la 40°C), frisoane, miagii, dispnee, tuse seacă, fenomene care au debutat și s-au accentuat progresiv cu 72 de ore anterior internării. În ultimele 24 de ore, simptomatologia asociază și greață, inapetență, scaune diareice. Pacientul era supraponderal, cu un indice de masă corporală (IMC) de 28,3 kg/m<sup>3</sup> și nu avea antecedente patologice semnificative cunoscute.

Din ancheta epidemiologică nu am reținut contact cunoscut cu un pacient infectat cu SARS-CoV-2, însă, prin natura profesiei, contactul era plauzibil. În plus, bolnavul provenea din cel mai mare focar de COVID-19 înregistrat în România (Suceava), într-o

periodă de creștere exponențială a numărului de cazuri de infecție [5].

La internare, pacientul prezenta stare generală mediocră, mialgii generalizate, diaree, era afebril, tahicardic, tahipneic, cu dispnee accentuată la eforturi moderate, având  $\text{SaO}_2 = 97\%$ . Având în vedere contextul epidemiologic și simptomatologia pacientului prezente la internare, s-a ridicat suspiciunea de infecție cu SARS-CoV-2 și s-a inițiat din momentul admiterii tratament cu Hidroxiclorochină și Azitromicină, conform protocolului intern al spitalului, infecția fiind confirmată după aproximativ 6 ore de la internare. La acel moment, radiografia pulmonară evidenția o intensă accentuare a desenului interstițial peribronhovascular infrahilar bilateral și o atelectazie lamelară în câmpul mediu pulmonar drept. Conform protocolului terapeutic în vigoare la acel moment, având în vedere elementele de gravitate, s-a adăugat în tratament lopinavir/ritonavir.

Utilizând calculatorul de risc pentru evoluție critică a pacientului la admitere [3], am stabilit un scor de 121,1 puncte, corespunzând unui grad de risc mediu [0,2372 (95% CI: 0,1732-0,3159)].

În primele 3 zile de internare, evoluția a fost progresiv nefavorabilă, prin agravarea dispneei, persistența febrei, a fenomenelor digestive (accentuate de administrarea medicației orale). În a 4-a zi, pacientul a fost admis în terapie intensivă ca urmare a deteriorării respiratorii marcate ( $\text{SaO}_2 = 84\%$  sub oxigenoterapie). Aici, a primit tratament cu Tocilizumab (800 mg/administrare), 3 administrări, Dexametazonă (16 mg/zi), Meropenem, s-a menținut oxigenoterapia cu fluxuri de 10-12 l/min, evoluția fiind lent favorabilă. După 4 zile de internare în TI, pacientul este readmis

în secția de boli infecțioase, evoluția fiind lent favorabilă. Intoleranța gastrică și vărsăturile au persistat, în ciuda terapiei administrate, încă 4 zile. În a 11-a zi de internare, pacientul nu a mai necesitat oxigenoterapie. Se externează după 16 zile de evoluție a bolii, cu saturații satisfăcătoare (95-96%), stare generală bună, asimptomatic, cu două teste RT-PCR SARS-CoV-2 negative și Ac antiSARS-CoV-2 de tip IgG pozitivi.

În figura 1 sunt redată evoluția principalilor parametri de laborator și modificările radiologice pulmonare în perioada internării.

Figura 1 surprinde scăderea marcată a limfocitelor și monocitelor, corelate cu creșterea marcată a sindromului inflamator și agravarea stării generale în ziua a 6-a de boală. În concordanță cu acestea, am constatat creștere marcată a valorilor LDH (de la 240 la 455 UI/l) și mai ales a creatinkinazei (2.703 UI/l). Raportul neutrofile/limfocite, considerat în literatură ca un indicator important de agravare [1], a avut o valoare de 2,1. Pacientul nu avea valori modificate ale troponinei, d-dimerilor, procalcitoninei sau transaminazelor serice. Pulmonar, examenul radiologic evidențiază o agravare evidentă, de la prezența unei intense accentuări a desenului peribronhovascular bilateral (la internare) la apariția unor infiltrate alveolo-interstițiale difuz distribuite în câmpul pulmonar drept și infrahilar stâng (figura 2).

După externarea din TI, concordant cu ameliorarea clinică, am constatat normalizarea valorii limfocitelor, cu apariția monocitozei. De altfel, calculul coeficientului Pearson (0,812386) a arătat o corelație importantă a acestor doi parametri pe toată perioada internării. În analiza datelor, nu am luat în considerare dinamica raportului neutrofile/limfocite, întrucât ni-

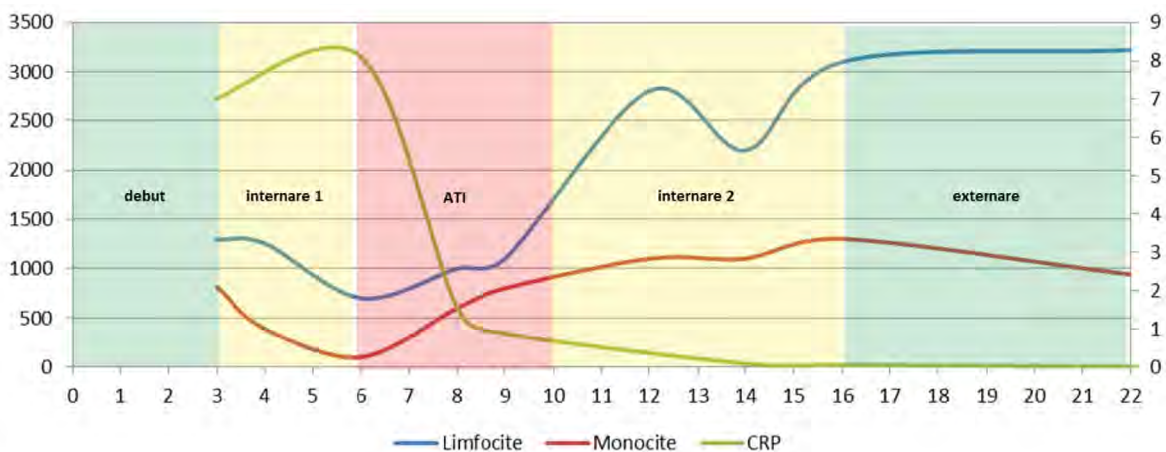
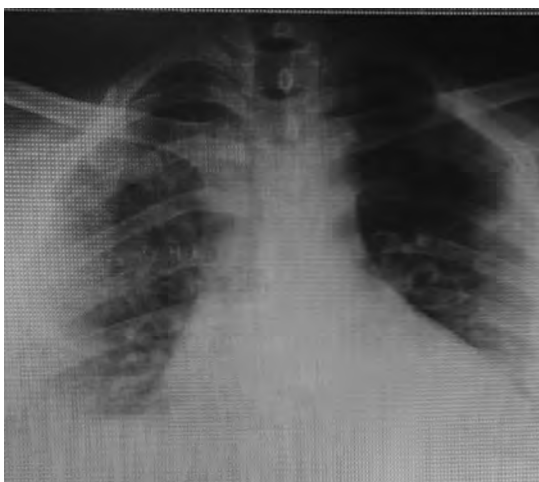
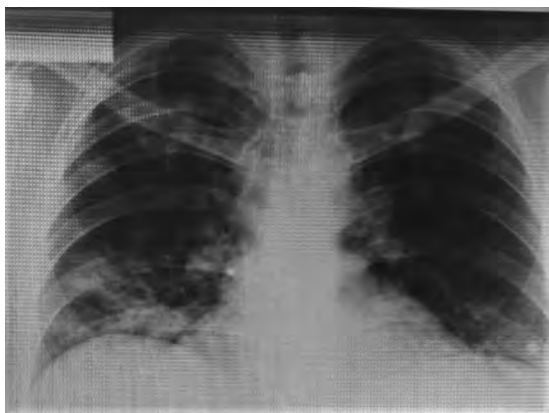


FIGURA 1. Evoluția pacientului 1 în funcție de unii parametri hematologici și inflamatori

velul neutrofilelor a fost modificat de tratamentul cortizonic administrat. După ce a atins un maxim în a 9-a zi de evoluție (738 U/l), valoarea LDH a scăzut progresiv până la 447 U/l la externare, în a 16-a zi. Pe toată perioada internării, valorile d-dimerilor și ale troponinei s-au menținut normale. Pacientul a prezentat creșterea progresivă a valorilor TGP (de până la 6 ori la momentul externării), consecință a administrării de Tocilizumab. Aspectul radiologic la externare arată ameliorarea substanțială a leziunilor descrise anterior, cu reducerea în dimensiuni și intensitate a procesului alveolar de condensare bazal drept, cu menținerea unor infiltrate interstițiale distribuite difuz pulmonar bilateral, mai importante în periferie (figura 3).



**FIGURA 2.** Aspectul radiologic în ziua 7 de evoluție (pacient 1)



**FIGURA 3.** Aspectul radiologic în ziua 16 de evoluție (pacient 1)

La 6 zile după externarea din spital, pacientul acuză junghi toracic intens și prezintă un episod de hemoptizie, motiv pentru care se efectuează investigații paraclinice, inclusiv CT toracic. Probele funcționale respiratorii au descris o disfuncție restrictivă importantă, cu o estimare a vârstei pulmonare de 78 de ani

[6]. Analizele biochimice au evidențiat normalizarea valorilor hemogramei, ameliorarea valorii TGP (130 U/l). Tomografia pulmonară a evidențiat modificări cu potențial de cronicizare (figura 4).



**FIGURA 4.** Aspect CT pulmonar în ziua 22 de la debutul bolii. Opacități de tip *geam mat* cu distribuție subpleurală/periferică, unele cu tendință la formarea de focare de condensare. Focare de condensare dispersate, cu formă neregulată cu tendință la formarea de placarde fibrotice, unele conținând bronșiectazii de tracțiune.

## DISCUȚII

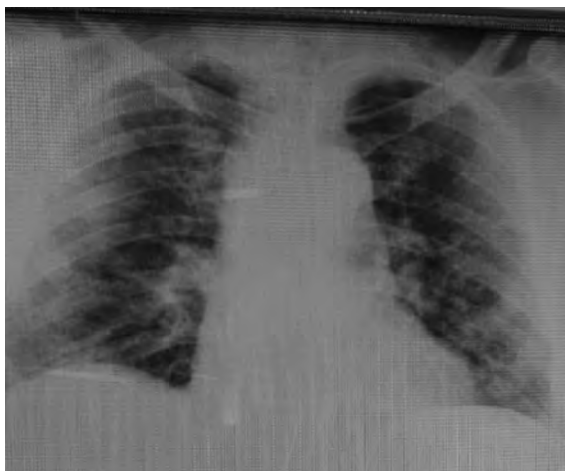
Cazul a avut o evoluție severă, cu risc major de cronicizare ulterioară, la un pacient nefumător, fără factori de risc sau antecedente semnificative. Dacă la momentul internării nu prezenta factori de gravitate, evaluările ulterioare au surprins în zilele 5-6 de evoluție apariția unor fenomene care se puteau corela cu apariția „furtunii de citokine” (la momentul respectiv, în clinică nu se determina valoarea IL-6). Astfel, în cazul acestui pacient, scăderea bruscă a valorilor limfocitelor, monocitelor, corelată cu creșterea valorilor CRP, LDH și agravarea aspectului radiologic au putut estima apariția acestui moment în evoluția bolii. De asemenea, la un pacient cu o evoluție severă a bolii, vindecarea virusologică nu coincide întotdeauna cu

vindecarea clinică, impunându-se o urmărire pe termen mediu sau lung pentru a surprinde apariția unor fenomene ce pot greva ireversibil evoluția ulterioară.

## Cazul 2

Pacient în vârstă de 58 de ani, aflat în a 5-a zi de evoluție a bolii, confirmat cu infecție SARS-CoV-2, este adus de serviciul de ambulanță în clinica noastră pentru astenie, febră ( $T_{\text{maxim}} = 38,5^{\circ}\text{C}$ ), tuse seacă, mialgii, dispnee intermitentă (câteva episoade pe zi). Pacientul nu avea un link epidemiologic cunoscut.

Din antecedentele patologice am reținut un episod de electrocutare (2017), ocazie cu care a fost diagnosticat cu hipertensiune arterială, pentru care primea tratament cronic. Fost fumător (sevrat de 20 de ani) și consumator ocazional de alcool. La examenul clinic la internare, am constatat obezitate de gradul 2 ( $\text{IMC} = 36,2 \text{ kg/m}^3$ ), hepatomegalie ușoară și valori crescute ale TA (170/90 mm Hg), restul examenului clinic fiind în limite normale. La momentul internării, pacientul nu era dispneic și avea  $\text{SaO}_2 = 97\%$  în aerul atmosferic. Prezenta limfopenie moderată ( $900/\text{mm}^3$ ), sindrom inflamator (CRP și fibrinogen crescute, dar cu valori normale ale procalcitoninei), semne de liză celulară (LDH, CK cu valori duble și, respectiv, triple față de limita maximă a normalului), creștere a nivelului de d-dimeri. Radiografia pulmonară sugera un aspect caracteristic pentru infecția SARS-CoV-2, cu infiltrate de tip mixt interstițio-alveolare extinse la nivelul ambelor câmpuri pulmonare, mai ales în periferie (figura 5).



**FIGURA 5.** Aspectul radiologic în ziua 5 de evoluție a bolii (pacient 2)

Utilizând calculatorul de risc la admisie [3], am constatat că pacientul avea un risc înalt de evoluție

severă (167,7 puncte), cu o probabilitate de 0,7167 (95% CI: 0,6301-0,7897).

Ca urmare a aspectului clinic, biologic și imagistic sugestiv pentru COVID-19, pacientul a primit încă de la internare tratament cu Hidroxiclorochină, Azitromicină, conform protocolului local al clinicii, fără a mai aștepta rezultatul RT-PCR SARS-CoV-2. De altfel, din cele 3 probe de exsudat nazo-faringian recoltate ulterior internării la intervale de 24 de ore, nu s-a putut detecta prezența virusului. De asemenea, din sputa recoltată s-a efectuat panel respirator de tract superior (QIAGEN Multiplex PCR), cu rezultate negative. În primele 24 de ore după internare, pacientul a prezentat o evoluție nefavorabilă, cu apariția tahipneei, scăderea  $\text{SaO}_2$  la niveluri de 80-82% și agravarea aspectului radiologic, motiv pentru care pacientul a primit două administrări de Tocilizumab de câte 800 mg. În ziua a 8-a de evoluție, am evidențiat un maxim al valorii CRP (4,56 mg/dl), un maxim al raportului N/L (9,66) și prezența unei valori crescute a IL-6 (23,99 pg/ml). Din datele biologice, am reținut existența unei corelații importante între valorile raportului neutrofile/limfocite (N/L) și ale CRP cu evoluția clinică a pacientului. De altfel, variația celor doi parametri a prezentat o corelație importantă (coeficient Pearson = 0,903) pe tot parcursul internării.

Pacientul a fost externat în a 15-a zi de evoluție (a 10-a zi de internare), cu stare generală bună și asimptomatic, aspectul radiologic pulmonar constatând o îmbunătățire substanțială. A prezentat valori crescute de 2 ori ale transaminazelor serice (probabil consecința administrării de Tocilizumab), dar cu scăderea până aproape de normal a LDH. La externare, s-a efectuat un test rapid pentru anticorpi și s-a constatat prezența Ac antiSARS-CoV-2 de tip IgG, care a venit în sprijinul diagnosticului retrospectiv al infecției.

## DISCUȚII

Pacientul nu a îndeplinit criteriul virusologic, diagnosticul de COVID-19 stabilindu-se pe datele clinice și paraclinice sugestive, în acord cu datele din literatură [7-9]. În favoarea diagnosticului pozitiv, au pledat datele clinice caracteristice infecției cu SARS-CoV-2, evoluția bolii, datele biologice și aspectul radiologic sugestiv. În plus, administrarea a două prize de Tocilizumab în a 8-a zi de evoluție a dus la ameliorarea rapidă a simptomatologiei și la îmbunătățirea parametrilor hematologici și biochimici. Din cauza

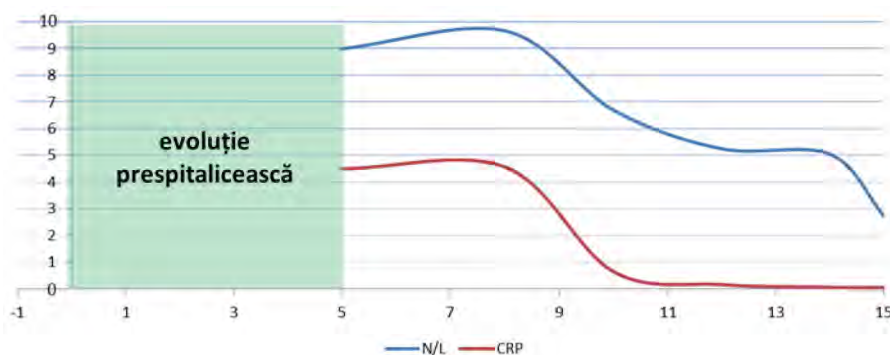


FIGURA 6. Evoluția raportului neutrofile/limfocite vs. CRP (pacient 2)



FIGURA 7. Aspectul radiologic în ziua 15 de evoluție a bolii (pacient 2)

situației epidemiologice din acea perioadă, pacientul nu a putut fi urmărit ulterior.

### Cazul 3

Pacient de 72 de ani, confirmat anterior cu infecție SARS-CoV-2, este adus în clinica noastră pentru cefalee, vărsături, mialgii, scaune diareice, simptomatologie cu debut de aproximativ 2 săptămâni. Pacientul nu avea link epidemiologic cunoscut, iar din anamneză nu am reținut afecțiuni anterioare. Clinic, la internare, pacientul era ușor subponderal (IMC = 20,2 kg/m<sup>3</sup>) avea mucoase uscate și tegumente reci, subicter scleral, era tahicardic (110 b/min), restul examenului clinic fiind în limite normale. Hematologic, s-a evidențiat o policitemie importantă (Hb = 21,4, Ht = 66%) leucocitoză cu neutrofilie importantă și limfopenie (raportul N/L = 26,6). Biochimic, am constatat afectare hepatică, cu creșteri moderate ale TGP, bilirubinei și GGT, insuficiență renală (creatinină = 3,5mg/dl) și hipernatremie. Radiografia pulmonară efectuată nu a

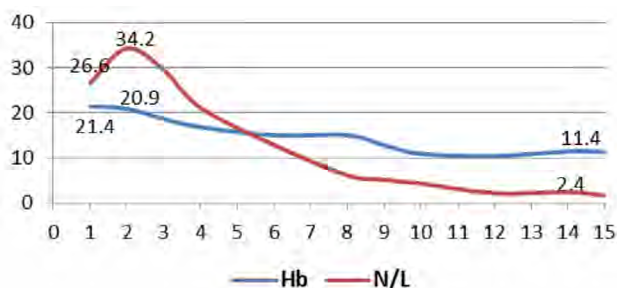
evidențiat imagini specifice COVID-19, deși în momentul internării pacientul a prezentat episoade de desaturare (SaO<sub>2</sub> = 88-90%).

Calculând scorul de risc la admisia în spital [3], am constatat ca pacientul avea 160,8 puncte, cu o probabilitate de 0,6493 (95% CI: 0,5550-0,7333), ceea ce reprezenta un risc înalt de evoluție severă.

Încă de la internare, bolnavul a primit tratament conform protocolului de la acea dată (Hidroxiclorochină, Azitromicină, anticoagulant în doze terapeutice). Considerând a fi un sindrom important de deshidratare, pacientul a fost perfuzat i.v., obținându-se scăderea creatininei, dar cu menținerea poliglobuliei și a unei hipernatremii importante. Evoluția a fost nefavorabilă în primele zile de internare, cu creșterea importantă a raportului N/L (34,2) și a IL-6 (16,7 pg/ml). S-a administrat o doză de Tocilizumab (8 mg/kg).

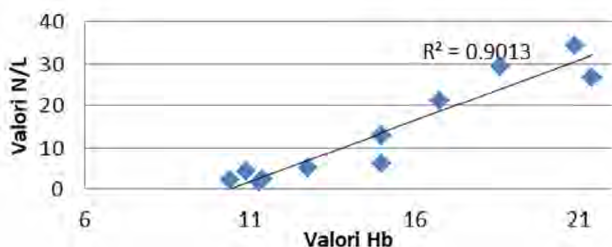
Din cauza menținerii policitemiei, pacientul a fost transferat în clinica de hematologie pentru investigații și efectuarea unei flebotomii de necesitate.

Evoluția ulterioară a fost bună, cu scăderea progresivă a valorilor hemoglobinei, a raportului N/L, pacientul externându-se cu ușoară anemie și cu valori normale ale leucocitelor. Pe perioada internării, s-au constatat o creștere a transaminazelor serice (posibil consecința tratamentului cu Tocilizumab) și normalizarea creatininei. Interesant este că s-a menținut hipernatremia în prima parte a spitalizării, în concordanță cu perioada policitemiei, valorile sodiului seric revenind la normal odată cu normalizarea hemoglobinei și hematocritului. Pe toată perioada spitalizării, aspectul radiologic pulmonar nu a fost modificat. Pacientul a fost externat cu stare generală net ameliorată, cu două probe RT-PCR SARS-CoV-2 negative. Din cauza contextul epidemiologic, pacientul nu a mai putut fi reevaluat ulterior. Evoluția valorilor hemoglobinei comparativ cu a raportului N/L este redată în figura 8.



**FIGURA 8.** Evoluția valorilor hemoglobinei comparativ cu raportul neutrofile/limfocite (pacient 3)

În figura 9, sunt reprezentate corelațiile valorilor hemoglobinei cu valorile raportului N/L. Se constată o corelație foarte bună a perechilor de valori.



**FIGURA 9.** Corelația Hb cu raportul N/L (pacient 3)

## DISCUȚII

Pacientul a prezentat o policitemie importantă, probabil secundară, care ar putea fi pusă în contextul infecției SARS-CoV-2. Odată cu evoluția favorabilă a bolii, atât clinic, cât și paraclinic, numărul de eritrocite a scăzut semnificativ. Cu toate acestea, fără o evaluare hematologică riguroasă, nu putem pune acest fenomen în legătură directă cu infecția SARS-CoV-2, foarte probabil, etiologia sa fiind multifactorială. O

altă particularitate a cazului a fost hipernatremia, care a persistat mai multe zile în ciuda repleției volemicе și a utilizării diureticului de ansă. Nu am evidențiat o afectare respiratorie în acest caz, manifestările bolii fiind hematologice, hepatice, renale.

## CONCLUZII

Am prezentat trei cazuri de pacienți proveniți din grupe de vârstă diferite, cu manifestări clinice, modificări paraclinice și evoluții diferite. Infecția SARS-CoV-2, prin noutatea ei și prin complexitatea fenomenelor care apar, impune din partea clinicienilor eforturi importante de înțelegere a manifestărilor clinice în corelație cu datele imagistice și de laborator. Fiecare pacient are particularități care pot avea un rol central în tabloul clinic și evolutiv.

Calcularea scorului de severitate la admisie a avut un grad de sensibilitate destul de redus, poate și pentru faptul că pacienții au fost internați în zile diferite de evoluție ale bolii. Primul caz a fost internat în a 3-a zi de evoluție clinică, a fost clasat cu risc mediu și a ajuns în terapie intensivă, iar celelalte două, clasificate cu risc înalt, nu au necesitat admisia în ATI.

Rezultatele de biologie moleculară negative nu pot infirma diagnosticul de COVID-19 în prezența unor elemente sugestive de boală și/sau epidemiologice.

Vindecarea virusologică a pacienților nu reprezintă neapărat și vindecarea clinică și, de aceea, o mare parte dintre pacienți vor necesita o urmărire ulterioară multidisciplinară pentru a surprinde o posibilă evoluție cronică a afectărilor organice apărute în cursul infecției acute.

## BIBLIOGRAFIE

- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623.
- Rong-Hui Du, Li-Rong Liang, Cheng-Qing Yang et al. Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *European Respiratory Journal* 2020.
- Wenhua Liang, Hengrui Liang, Limin Ou et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* Published online May 12, 2020.
- [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_731/covid-19-prognostic-tool](https://qxmd.com/calculate/calculator_731/covid-19-prognostic-tool).
- Ordonanță militară nr. 6 din 30 martie 2020 <http://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/224493>.
- James Hansen. Lung age is a useful concept and calculation. *Primary Care Respiratory Journal.* 2010; 19(4):400-401.
- Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology.* 2020.
- Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: Implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:386-389.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-847.