



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## ¿Puede ser la infección por SARS-CoV-2 un factor de riesgo de aspergilosis pulmonar?



### Can SARS-CoV-2 be a Risk Factor for Pulmonary Aspergillosis?

Estimado Director:

Existen algunas referencias en la literatura sobre la posible relación entre la infección por virus SARS-CoV-2 e infección fúngica<sup>1-3</sup>. Presentamos dos pacientes con COVID-19 y aspergilosis pulmonar asociada.

Mujer de 78 años con hiperparatiroidismo que ingresa por fiebre, mialgias y tos irritativa con imágenes radiológicas periféricas en vidrio deslustrado bilaterales que se confirman en TAC de tórax (fig. 1). La reacción en cadena de la polimerasa en exudado nasofaríngeo fue positiva para SARS-CoV-2 con 9.684.116 copias iniciándose tratamiento con hidroxicloroquina, ceftriaxona, azitromicina y lopinavir/ritonavir. En las siguientes 48 h presentó deterioro gasométrico y progresión de las lesiones radiológicas e ingresó en la Unidad de Cuidados intensivos (UCI). Preciso ventilación mecánica invasiva y tratamiento con tocilizumab, sin cambios en la pauta antibiótica. En el cuarto día de ingreso en UCI se realizó broncoscopia con aislamiento en aspirado bronquial (BAS) y lavado broncoalveolar (LBA) (cultivo en agar sabouraud) de múltiples colonias de *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) y *Aspergillus nidulans* con galactomanano en LBA positivo. Se realizó la prueba de *Aspergillus*-LFD (lateral flow device) que fue positiva. De forma precoz se inició tratamiento con anfotericina B, evolucionando de forma favorable siendo posible la extubación a los 8 días. Pasó a planta de hospitalización donde continuó tratamiento con voriconazol con buena evolución clínica.

Paciente varón de 83 años con HTA, cardiopatía isquémica y enfermedad renal crónica que ingresa por fiebre y disnea con infiltrados radiológicos en bases. En la analítica se objetivó leucopenia con linfopenia y dímero-D de 1259 ng/mL y en TAC de tórax opacidades bilaterales en vidrio deslustrado. La reacción en cadena de la polimerasa en exudado nasofaríngeo fue positiva con 399.623 copias de SARS-CoV-2. Se inició tratamiento con hidroxicloroquina, ceftriaxona, azitromicina y lopinavir/ritonavir. En las siguientes 48 h el paciente sufrió empeoramiento clínico con progresión radiológica y deterioro del intercambio gaseoso iniciándose tratamiento con soporte ventilatorio (CPAP). En el cultivo de esputo micológico se aislaron múltiples colonias de *A. fumigatus* confirmándose

dicho aislamiento en BAS en el que el galactomanano y la prueba *Aspergillus*-LFD fueron positivas. Se inició tratamiento con anfotericina B y posteriormente voriconazol con buena evolución clínica del paciente.

El síndrome respiratorio agudo severo secundario a coronavirus (SARS-CoV-2) es una enfermedad con mortalidad y morbilidad elevada. Las complicaciones más frecuentemente descritas son el distrés respiratorio agudo grave y posibles complicaciones trombóticas. Se desconoce la frecuencia e importancia de las coinfecciones. En algunas publicaciones se observan al menos un 10% de coinfecciones en pacientes hospitalizados por COVID-19 con distrés respiratorio agudo y se han descrito aislamientos de *Aspergillus*<sup>4,5</sup>. Recientemente se ha descrito un caso de un paciente que falleció con COVID-19 y aspergilosis pulmonar invasora (API)<sup>2</sup>. Nosotros hemos observado aislamiento de *Aspergillus* con galactomanano positivo en LBA y/o BAS con prueba de *Aspergillus*-LFD positiva en los dos pacientes descritos, a los pocos días de ingreso por COVID-19, lo que permitió iniciar el tratamiento antifúngico de forma precoz.

Se ha descrito una incidencia de API en el 19% de pacientes con *influenza A y B* graves ingresados en la UCI, frente a un 5% de pacientes con neumonía severa de otra naturaleza<sup>6</sup>. Es posible que por un mecanismo similar al que ocurre en la infección por *influenza*, la COVID-19 pueda representar un factor de riesgo de infección fúngica. El virus SARS-CoV-2 produce un daño severo a nivel del tejido pulmonar con importantes lesiones alvéolo-intersticiales que hacen que sea más probable la aparición de coinfecciones que se adquieren por vía inhalatoria como la enfermedad fúngica y la infección por *Pneumocystis jirovecii*<sup>7</sup>. A esto hay que añadir la leucopenia severa causada por el virus con un descenso importante en el número de linfocitos CD4 y CD8 y elevación de interleucinas (IL-2R, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ) y otros marcadores inflamatorios<sup>8</sup> y el tratamiento en algunos casos con corticoides a dosis elevadas e inmunosupresores. En el estudio publicado por Yang et al.<sup>9</sup>, se hace referencia a la coinfección de COVID-19 con otros patógenos entre los que destacan *Aspergillus flavus* (*A. flavus*) y *A. fumigatus* en uno de los pacientes descritos. En el trabajo de Lescure et al. describen un paciente con aislamiento de *A. flavus*<sup>10</sup>. Nuestro primer paciente cumple criterios de API siendo el galactomanano y la prueba *Aspergillus*-LFD en LBA positivas. El segundo paciente puede plantear dudas sobre el diagnóstico de API ya que tanto el cultivo como el galactomanano y *Aspergillus*-LFD han sido realizados en BAS, si bien la positividad del *Aspergillus*-LFD indicaría infección activa por el hongo, lo que apoyaría más la probabilidad de API. En ninguno de los pacientes se realizó la determinación de galactomanano en sangre.

En relación con la patogénesis, el virus produciría rotura de la mucosa respiratoria y secundariamente alteración del aclaramiento mucociliar<sup>11,12</sup>. Esto permitiría a las conidias de *Aspergillus* infectar el tracto respiratorio evitando la acción de los macrófagos alveolares. Se añade además una alteración importante en los niveles pulmonares y sistémicos de citoquinas dando lugar a un estado de deficiencia inmune<sup>13,14</sup>. En relación con el uso de esteroides, este se ha relacionado con la aparición de API en pacientes con gripe<sup>15</sup>, sin embargo los pacientes descritos en este trabajo no han recibido esteroides sistémicos en ningún momento de la evolución clínica. Tampoco observamos un claro factor de riesgo en relación con alteración estructural pulmonar, apareciendo en muchos casos la COVID-19 en pacientes que no presentan un daño pulmonar previo y por tanto tampoco tendrían este factor de riesgo para presentar enfermedad por *Aspergillus*.



Figura 1. Imágenes en vidrio deslustrado periféricas bilaterales.

En los hallazgos observados en la TAC de tórax, ambos pacientes presentan hallazgos típicos de neumonía por SARS-CoV-2 objetivándose alteraciones en el parénquima pulmonar con patrón en vidrio deslustrado bilateral (fig. 1), siendo difícil diferenciar el patrón visible en relación con el virus, del que podría ocurrir en relación con la infección por *Aspergillus*.

El interés de esta carta científica es llamar la atención sobre la infección vírica por SARS-CoV-2 y su posible coinfección pulmonar por *Aspergillus*. En los pacientes graves ingresados por neumonía producida por este virus, es importante realizar cultivos micológicos de muestras respiratorias con el fin de identificar coinfecciones y valorar la existencia de API de forma precoz e iniciar tratamiento. Por otra parte son pacientes que pueden beneficiarse de tratamiento con esteroides sistémicos a dosis elevadas y con inhibidores de la IL-6 (tocilizumab) y por tanto será importante identificar aquellos pacientes con aspergilosis pulmonar para evitar complicaciones derivadas de estos tratamientos. En estos pacientes debe de realizarse un diagnóstico precoz y estrategias de tratamiento y deberían realizarse estudios multicéntricos para definir mejor la incidencia y evolución.

## Bibliografía

1. Gangneux JP, Bournoux ME, Dannaoui E, Cornet M, Zahar JR. Invasive fungal diseases during COVID-19: we should be prepared. *J Mycol Med*. 2020;6:100971. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100971>.
2. Blaize M, Mayaux J, Nabet C, Lampros A, Marcelin AG, Thellier M, et al. Fatal invasive Aspergillosis and Coronavirus disease in an immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7). Doi: 10.3201/eid2607.201603.
3. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. Covid-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2020;63:528-34.
4. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan China: a single centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020. [dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, 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.
6. Schauwvlieghe A, Rijnders BJA, Philips N, Verweij R, Vanderbeke L, van Tienen C, 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.
7. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): what we know? *J Med Virol*. 2020;14. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25766>.

8. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;137244. doi: 10.1172/JCI137244.
9. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;pii:S2213-2600:30079-85. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
10. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020;pii:S1473-3099, 30200-0. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30200-0.
11. Huang L, Zhang N, Huang X, Xiong S, Feng Y, Zhang Y, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with influenza infection: A Retrospective study review of the literature. *Clin Respir J*. 2019;13:202-11.
12. García-Clemente M, Martín-Iglesias L, Enríquez-Rodríguez AI, Iscar-Urrutia M, Madrid-Carbajal C, López-González FJ. Invasive aspergillosis as a complication of influenza virus H3N2 infection. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:406-8.
13. García-Vidal C, Barba P, Arnan M, Moreno A, Ruiz-Camps I, Gudiol C, et al. Invasive aspergillosis complicating pandemic influenza A (H1N1) infection in severely immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2011;53:e16-9.
14. Bermejo-Martín JF, Martín-Loeches I, Rello J, Antón A, Almansa R, Xu L, et al. Host adaptive immunity deficiency in severe pandemic influenza. *Crit Care*. 2010;14:R167.
15. Wauters J, Baar I, Meersseman P, Meersseman W, Dams K, de Paep R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: A retrospective study. *Intensive Care Med*. 2012;38:1761-8.

Marta García Clemente<sup>a,\*</sup>, Tamara Hermida Valverde<sup>a</sup>, Oihana Leizaola-Irigoyen<sup>b</sup>, Ana Isabel Enríquez Rodríguez<sup>a</sup>, Miguel Arias Guillén<sup>a</sup>, Mauricio Telenti Asensio<sup>c</sup>, Enrique García Carus<sup>c</sup> y Teresa Peláez García<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Área de Gestión del Pulmón, HUCA, Oviedo, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Intensiva, HUCA, Oviedo, España

<sup>c</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, HUCA, Oviedo, España

<sup>d</sup> Servicio de Microbiología, HUCA, Oviedo, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mgclemen@gmail.com](mailto:mgclemen@gmail.com) (M. García Clemente).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.028>

0300-2896/© 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## The Reversed Halo Sign and la COVID-19: Possible Histopathological Mechanisms Related to the Appearance of This Imaging Finding



### El signo de halo invertido y la COVID-19: Posibles mecanismos histopatológicos relacionados con la aparición de este hallazgo radiológico

Dear Editor:

COVID-19, the infection caused by the SARS-CoV-2 virus, typically present with fever, cough, dyspnea, and myalgia, and the infection may cause severe pneumonia. Most of the patients with COVID-19 have mild disease symptoms. However, few patients can develop acute respiratory distress syndrome (ARDS) and other complications, including thrombotic phenomena.

The disease presents challenging clinical, pathophysiological, laboratory, and histopathological aspects that have been the subject of research in practically all countries in the world. This complexity of aspects also applies to imaging findings.

High-resolution chest CT is the most effective radiological examination for the evaluation of lung involvement by COVID-19. The predominant CT findings of COVID-19 pneumonia are multifocal, bilateral, peripheral, and basal-predominant ground-glass opacities, often with round and/or oval morphology and/or consolidation. The crazy-paving pattern may also be observed, particularly when the disease progresses. These CT findings are not specific to COVID-19; similar results can be obtained for other infectious and non-infectious diseases. Nonetheless, normal chest CT findings do not exclude this diagnosis.<sup>1-3</sup>

Another tomographical finding recently related to COVID-19 pneumonia is the reversed halo sign (RHS). This sign is defined as a focal rounded area of ground-glass opacity surrounded by a complete or near-complete ring of consolidation observed on chest computed tomography,<sup>4</sup> has been reported in association with a wide variety of clinical entities, including infectious and noninfectious diseases.<sup>5,6</sup> The presence of the RHS in patients with COVID-19 has been reported,<sup>1,7-10</sup> with a highly variable incidence among published studies. Bai et al.<sup>7</sup> reported that the RHS was present in 5% of 219 patients, whereas the incidence was much lower in other