COVID-19 pneumonija: značaj drugih dijagnostičkih pristupa osim PCR testiranja – prikaz slučaja

Jovan Javorac^{1,2}, Dejan Živanović², Ana Milenković¹, Zvonko Dimoski³

1 Institut za plućne bolesti Vojvodine, Put dr Goldmana 4, 21204, Sremska Kamenica, Srbija

2 Visoka škola strukovnih studija za obrazovanje vaspitača i trenera, Katedra za biomedicinske nauke, Banijska 67, 24000, Subotica, Srbija

3 Akademija strukovnih studija u Beogradu, Odsek Visoka zdravstvena škola strukovnih studija, Katedra za zdravstvenu negu, Cara Dušana 254, 11080 Beograd-Zemun, Srbija

Autor za korespondenciju:

dr med. Jovan Javorac

Put dr Goldmana 4, 21204 Sremska Kamenica, Srbija

Broj telefona: +381 668805970

Email adresa: jovanjavorac@vsosvsu.rs

Rad poslat: 01.10.2020.

Rad korigovan: 05.10.2020.

Rad prihvaćen: 06.10.2020.

SAŽETAK

Infekcija virusom SARS-CoV-2 dovodi do nastanka bolesti COVID-19 koja može proticati asimptomatski ili se manifestovati upalom pluća, sa kliničkom slikom koja varira od lake do veoma teške, sa mogućim smrtnim ishodom. U postavljanju dijagnoze bolesti COVID-19, zlatni standard je PCR analiza biološkog materijala uzorkovanog nazofaringealnim brisom. Međutim, i pored visoke senzitivnosti ove dijagnostičke metode, naše kliničko iskustvo je pokazalo da su u nekim slučajevima mogući i lažno negativni rezultati PCR testiranja. U radu je predstavljen prikaz slučaja bolesnika kod koga se razvila pneumonija koja bi na osnovu kliničke slike, laboratorijskih i radioloških karakteristika mogla biti u vezi sa bolešću COVID-19, ali su pri tome dva brisa nazofarinksa bili negativni na SARS-CoV-2 prilikom izvođenja PCR analize. Bolesnik je tretiran terapijom preporučenom za COVID-19, nakon čega je postignuto kliničko i radiološko poboljšanje, što navodi na zaključak da je infekcija virusom SARS-CoV-2 verovatno bila u osnovi nastalog upalnog procesa u plućnom parenhimu. Upravo zbog toga, cilj ovog rada je da se istakne značaj i ostalih dijagnostičkih metoda u postavljanju dijagnoze COVID-19, a ne samo PCR testiranja.

Ključne reči: SARS-CoV-2, COVID-19, pneumonija, PCR testiranje, lažno negativan rezultat.

COVID - 19 PNEUMONIA: SIGNIFICANCE OF DIAGNOSTIC APPROACHES OTHER THAN PCR TESTING.

ABSTRACT

The infection by SARS-CoV-2 virus leads to the development of COVID-19 disease, which can manifest asymptotically, or cause pneumonia characterised by mild to severe symptoms, with potential fatal outcome. The gold diagnostic standard for COVID-19 disease is the PCR analysis of biological materials sampled by nasopharyngeal swab. However, despite the high sensitivity of this diagnostic method, our clinical experience has shown that in some cases, false-negative PCR test results can be obtained. This paper reports a case of a patient with developed pneumonia that could be related to COVID-19 disease based on the clinical picture, laboratory and radiological findings, but two nasopharyngeal swabs were negative for SARS-CoV-2 after PCR analysis. The patient was treated with the therapy recommended for COVID-19, achieving both clinical and radiological improvement, which indicates that the infection by SARS-CoV-2 virus was probably the underlying factor of the inflammatory process in the lung parenchyma. Therefore, the aim of this paper is to highlight the importance of other diagnostic methods in diagnosing COVID-19, not only PCR testing.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, pneumonia, PCR testing, false-negative result

UVOD

Nakon što su u Vuhanu (NR Kina) decembra 2019. godine detektovani prvi slučajevi bolesti COVID-19 izazvane virusom SARS-CoV-2, za nekoliko meseci je došlo do pandemijskog širenja ove infektivne bolesti u celom svetu. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), dana 28. septembra 2020. godine je na globalnom nivou registrovano oko 32,7 miliona osoba inficiranih virusom COVID-19, sa više od 990.000 umrlih, a prijavljeni slučajevi su zabeleženi u više od 200 zemalja sveta [1]. Iako dosadašnje iskustvo i istraživanja jasno pokazuju da mogućnost zaražavanja i potencijal za razvijanje teške kliničke slike podjednako postoji kod svih osoba, ipak su se u pogledu povećanog rizika izdvojile pojedine populacione grupe - osobe starije od 60 godina, štićenici ustanova za socijalnu zaštitu, kao i oboleli od hroničnih nezaraznih bolesti, pre svega dijabetes melitusa, hroničnih kardiovaskularnih i plućnih oboljenja, malignih bolesti, gojaznosti, te različitih formi imunodeficijencije [2]. Bolest se sa jedne na drugu osobu prenosi primarno kapljičnim putem, u manjoj meri je moguć i kontaktni prenos preko kontaminiranih površina, a prosečni period inkubacije iznosi do 14 dana od trenutka ekspozicije [3]. Kliničko ispoljavanje COVID-19 infekcije može varirati od asimptomatskih oblika, pa sve do razvoja teških formi pneumonija koje mogu dovesti i do smrtnog ishoda. Najčešći simptomi i znaci kod obolelih su povišena telesna temperatura, kašalj, osećaj nedostatka vazduha i kratkog daha, mialgije, artralgijske, glavobolje. Takođe, kod nekih bolesnika se mogu javiti i dijareja, bol u stomaku, gubitak apetita, mučnina i povraćanje, vrtoglavica i dugotrajan gubitak osećaja za miris i ukus [4]. Najčešći laboratorijski nalazi podrazumevaju leukopeniju i limfopeniju u krvnoj slici, kao i povišene vrednosti aminotransferaza, CRP-a, D-dimera, feritina, LDH. U tumačenju rezultata laboratorijskih analiza se uvek mora misliti na superponiranu bakterijsku infekciju. Tipičan radiološki nalaz obolelih od COVID-19 bolesti je prisustvo obostranih, multifokalnih mrljastih zasenčenja u plućnom parenhimu, dok se na CT nalazu obično opisuju bilateralni, subpleuralni opaciteti mlečnog stakla, sa razvijanjem konsolidacija u plućnom parenhimu sa napredovanjem bolesti [5]. Trenutno se kao zlatni standard u potvrdi infekcije COVID-19 koristi detekcija SARS-CoV-2 pomoću rRT-PCR (real-time reverse transcription-polymerase chain reaction) analize biološkog materijala uzetog brisom nazofarinksa, ređe

orofarinksa ili uzoraka iz nižih delova respiratornog sistema [6]. Međutim, i pored visoke senzitivnosti ovog dijagnostičkog testa, lažno negativni rezultati su mogući, što posledično može dovesti do nedoumica u vezi sa postavljanjem dijagnoze COVID-19 i nepravovremene primene terapijskog protokola, iako neki drugi kliničko-dijagnostički parametri (klinička slika, radiološki nalaz, rezultati laboratorijskih analiza) jasno ukazuju na ovu bolest. Lažno negativni rezultati mogu se pojaviti kao rezultat različitih faktora, uključujući neadekvatnu proceduru uzorkovanja materijala za analizu (mesto, način i vreme uzimanja uzorka), sniženu osetljivost reagensa, ali i zbog male ili nepostojeće virusne ekspresije na mestu uzimanja brisa [7]. Serološkim testiranjem se identifikuju IgM i IgG antitela na SARS-CoV-2, ali s obzirom na to da je za njihovo pojavljivanje u krvi neophodno da prođe 21 dan ili duže od trenutka infekcije i česte lažno negativne nalaze, određivanje prisustva i titra antitela se preporučuje samo kao dopuna PCR analize [8]. Kako još uvek ne postoji kauzalno lečenje bolesti COVID-19, najvažniji princip u sprečavanju širenja ovog oboljenja je strogo pridržavanje mera za prevenciju svih respiratornih infekcija, poput nošenja zaštitne maske, čestog i pravilnog pranja ruku, odražavanja socijalne distance. U simptomatsko-suportivnom terapijskom protokolu COVID-19 bolesti se u ovom trenutku primenjuju lekovi iz različitih farmakoloških grupa, sa primarnim ciljem sprečavanja nastanka potencijalno letalnih komplikacija. Prema nedavno objavljenom istraživanju, upotreba kortikosteroida kod bolesnika sa COVID-19 pneumonijom koji su na oksigenoterapiji, može značajno smanjiti stopu smrtnosti od ove bolesti [9]. Pored toga, pružanje adekvatne psihoemocionalne podrške se pokazalo kao važan aspekt zdravstvene nege respiratorno ugroženih bolesnika [10]. Sve prethodno navedeno ukazuje na to da se dijagnoza COVID-19 bolesti ne može postaviti uvek samo na osnovu rezultata PCR analize, već da je neophodno uvek uzeti u obzir i druge dijagnostički značajne parametre. Ipak, svim pacijentima je neophodno uraditi PCR testiranje respiratornih uzoraka na SARS-CoV-2, jer je iskustvo pokazalo da pojedini bolesnici sa sumnjom na COVID-19 koji imaju početni negativan rezultat rRT-PCR testa, mogu u kasnijem toku bolesti imati pozitivan rezultat, zbog čega je preporuka za ponovno PCR testiranje i nakon početnih negativnih nalaza klinički opravdana [11].

U radu je prikazan slučaj bolesnika kod koga su dobijen dva negativna nalaza brisa nazofarinksa na SARS-CoV-2 nakon rRT-PCR analize, ali kod koga

je postavljena dijagnoza COVID-19 bolesti na osnovu kliničke slike, radiološkog nalaza i laboratorijskih parametara.

PRIKAZ SLUČAJA

Muškarac star 57 godina primljen je na hospitalno lečenje sredinom jula 2020. godine zbog tegoba u smislu postojanja subfebrilne telesne temperature koja se kretala u vrednostima do 38°C, opšte slabosti i suvog kašlja u trajanju od 11 dana. U anamnezi, pacijent ne navodi gubitak osećaja mirisa i ukusa, kao ni postojanje gastrointestinalnih tegoba. Nije bio u bliskom kontaktu sa osobama obelim od COVID-19. Od ranijih bolesti, prijavljuje hroničnu opstruktivnu bolest pluća, i podatak da neredovno uzima preporučenu inhalatornu terapiju. Dugogodišnji je pušač, ne ukonsumira alkoholna pića. Pri prijemu je svestan, orijentisan, pokretan, afebrilan, adinamičan, dehidriran, afebrilan, eukardičan, normotenzivan. Gasne analize uzorka arterijske krvi ukazuju na blažu hipoksemiju, uz saturaciju kiseonika od 92%. Parametri kompletne krvne slike bili su u referentnom opsegu, osim smanjenog apsolutnog broja eozinofila ($0,01 \times 10^9$). U rezultatima biohemijskih analiza krvi uočene su dvostruko, odnosno trostruko povišene vrednosti ALT (121 IU/l) i AST (122 IU/l), dok je vrednost CRP-a iznosila 113 mg/l. Na radiogramu grudnog koša (slika 1a) registuju se radiološki znaci obostrane upale pluća, dominantno u levom plućnom krilu. Dva brisa nazofarinksa nakon PCR analize su bila negativna na SARS-CoV-2. Serološko testiranje nije urađeno. Bolesnik je lečen oksigenoterapijom, dvojnog anti-biotikskom terapijom (ceftriakson, azitromicin), probiotikom, parenteralnom primenom kristaloidnih rastvora, polivitaminskom i mineralnom suplementacijom, niskomolekularnim heparinom u preventivnim dozama, uz gastroprotekciju inhibitorom protonске pumpe. Kod pacijenta je sproveden sledeći plan zdravstvene nege: monitoring vitalnih funkcija na četiri sata, monitoring saturacije hemoglobina kiseoni-

kom na dva sata, primena kontinuirane oksigenoterapije preko maske za nos i usta uz kontrolu gasnih analiza arterijske krvi jedanput dnevno, tretman hipertermije (alkoholne frikcije uz ordinirane antipiretike), primena ordinirane terapije prema utvrđenom protokolu, striktna primena mera prostorne izolacije i neophodnih aktivnosti lične higijene (često pranje ruku, uz dezinfekciju sredstvom na bazi alkohola), kao i pružanje psihološke podrške i bazičnih zdravstveno-vaspitnih intervencija.

Na primenjenu terapiju dolazi do pada vrednosti CRP-a (18 mg/l), vrednosti parametara kompletne krvne slike su i dalje bile u referentnom opsegu, uz održavanje povišenih vrednosti jetrenih transaminaza (AST 118 IU/l i ALT 134 IU/l). Kako je nakon nekoliko dana lečenja nastupila radiološka progresija pneumonije (slika 1b), u terapijski protokol je uključen parenteralno metilprednizolon, u skladu sa nacionalnim smernicama za lečenje COVID-19 bolesti, a nakon sedmodnevne terapije došlo je do početne radiološke regresije inflamatornih promena u oba plućna krila (slika 1c). Bolesnik je otpušten na ambulantno lečenje u stabilnom opštem i respiratornom stanju, sa zadovoljavajućom vrednošću saturacije hemoglobina kiseonikom na sobnom vazduhu, i uz preporuke za dalji nadzor i lečenje koje su uključivale i nastavak kortikosteroidne terapije peroralnim putem.

ZAKLJUČAK

Cilj prezentovanja ovog prikaza slučaja je važnost kliničkog prepoznavanja bolesti COVID-19, čak i u onim slučajevima kada PCR analizom nije moguće detektovati infekciju SARS-CoV-2. U takvim situacijama, u dijagnostici je neophodno osloniti se na tipičnu kliničku sliku ovog oboljenja, nalaze imidžing metoda i rezultate laboratorijskih analiza, kako bi se pravovremeno prepoznala eventualna COVID-19 infekcija, sprovedla odgovarajuća terapija, i na taj način smanjio rizik od teških komplikacija i potencijalno fatalnog ishoda bolesti.

Slika 1. Radiogram grudnog koša pri prijemu pacijenta (a), nakon radiološkog pogoršanja (b) i pri otpustu pacijenta sa hospitalnog lečenja (c)

LITERATURA

1. World Health Organisation (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update [Internet]. Geneva: WHO. 2020 [cited 2020 October 1st]. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200928-weekly-epi-pdate.pdf?sfvrsn=9e354665_6
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-82. doi: 10.7326/M20-0504
4. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance - United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:759.
5. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-34. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4
6. World Health Organization (WHO). Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases [Internet]. Geneva: WHO. 2020 [cited 2020 October 1st]. Available at: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
7. Nolan T, Hands RE, Bustin SA. Quantification of mRNA using real-time RT-PCR. *Nat Protoc*. 2006;1:1559-82. doi:10.1038/nprot.2006.236
8. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):778-85. doi: 10.1093/cid/ciaa310.
9. Juszczak E, Montgomery A. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. *N Engl J Med*. 2020; Jul 17;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
10. Stojaković N, Ćirić Z, Živanović D. Prevencija respiratornih postoperativnih komplikacija kod kardiohiruških bolesnika sa aspekta zdravstvene nege. *Vizija*. 2018;3:11-18
11. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: rather than recurrence. *J Med Virol*. 2020;92:1755-6. doi: 10.1002/jmv.25855