

Marceli Łukaszewski, Kamil Nelke

## BACTERIAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION, NEW DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES

### POWIKŁANIA BAKTERYJNE U PACJENTÓW ZAKAŻONYCH KORONAWIRUSEM, NOWE MOŻLIWOŚCI DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

Dr Alfred Sokolowski Specialized Hospital in Wałbrzych  
Specjalistyczny Szpital im. Dr Alfreda Sokołowskiego w Wałbrzychu

#### ABSTRACT

We present the case of a young patient who developed pneumonia during the COVID-19 outbreak. The course of the disease with involvement of interstitial lung tissue atypical for bacterial infections, the picture of infection markers could indicate SARS-CoV-2. The patient was tested by PCR method on admission with negative results. Due to the atypical follow-up of the disease, suggesting a severe course of SARS, PCR testing of the material collected by BAL was performed BIOFIRE® FILMARRAY® Pneumonia plus Panel (bioMérieux). *Legionella pneumophilla* and coronavirus genetic materials were found. We conclude that in the described case there was a bacterial co-infection, paved by virus infection. The similar radiological picture of the two cases of pneumonia, as well as the similar infectious response in the blood, specific for atypical infections, may pose a problem in the differential diagnosis. The study was able to confirm the bacterial etiology of pneumonia and introduce targeted treatment. The patient was discharged from the hospital. We believe that in any case of pneumonia of non-bacterial etiology, extending the diagnosis with a PCR pulmonary panel allows early and effective treatment of patients. In the treatment of patients with pulmonary interstitial lesions in the course of virus infections, one should always keep in mind the possibility of atypical co-infections.

**Keywords:** *bacterial coinfection, Legionella, coronavirus, PCR*

#### STRESZCZENIE

Przedstawiamy przypadek chorej, u której doszło do zapalenia płuc w czasie epidemii COVID-19. Przebieg choroby z zajęciem tkanki śródmiąższowej płuc był nietypowy dla zakażeń bakteryjnych, obraz markerów zakażenia mógł wskazywać na SARS-CoV-2. Przy przyjęciu pacjentki wykonano badanie wymazu z tylnej ściany gardła metodą PCR, uzyskując wynik ujemny. Ze względu na nietypowy przebieg choroby, sugerujący ciężki przebieg COVID-19, wykonano badanie PCR materiału pobranego z BAL (Broncho-alveolar lavage - Płukanie pęcherzykowo-oskrzelowe) testem BIOFIRE® FILMARRAY® Pneumonia plus Panel (bioMérieux). Stwierdzono obecność materiału genetycznego *Legionella pneumophilla* i koronawirusa. Uważamy, że w opisanym przypadku doszło do współzakażenia bakteryjnego utworzonego przez infekcję wirusową. Podobny obraz radiologiczny zapalenia płuc, podobny obraz markerów infekcji we krwi, charakterystyczny dla zakażeń atypowych, może stanowić problem w diagnostyce różnicowej. W badaniu udało się potwierdzić bakteryjną etiologię zapalenia płuc i wprowadzić celowane leczenie. Pacjentka stanie dobrym została wypisana ze szpitala. Uważamy, że w każdym przypadku ciężkiego zapalenia płuc o niejasnej etiologii rozszerzenie diagnostyki o panel płucny PCR ułatwia wczesne i skuteczne leczenie chorych. W leczeniu pacjentów ze zmianami śródmiąższowymi płuc w przebiegu zakażeń wirusowych należy zawsze pamiętać o możliwości wystąpienia atypowych współzakażeń.

**Słowa kluczowe:** *koinfekcja bakteryjna, Legionella, koronawirus, PCR*

## INTRODUCTION

The SARS-CoV-2 pandemic sweeping through the human community has shown what problems and challenges we should face. A positive aspect of the fight against the pandemic was the extensive introduction of modern laboratory diagnostics, including PCR diagnostics and making this diagnostic method widely available.

A serious complication of a viral infection is a secondary bacterial infection or a coincidence of both infections. Bacterial complications of viral infections significantly worsen prognosis, contributing to an increase in patient mortality. Hence the concept of antibiotic therapy in patients with SARS-CoV-2. Such therapy is effective but poses the risk of selecting antibiotic-resistant strains (1, 2). Atypical infections pose here the greatest diagnostic and therapeutic problems. Diagnosis can be extremely difficult, as both, the clinical course and radiological picture (symmetric infiltrates in the lungs), follow a similar pattern (2-4).

Rapid microbiological diagnosis also remains a problem. In addition, compared to urine antigen testing for *Legionella pneumophilla*, PCR covers the most common range of agents of pulmonary infection and offers the possibility of a proper diagnosis (5). The starting condition for implementing such diagnostics tools should be clinical indications. One of the clinical schemes developed for one of the more common causes of atypical pneumonia – for *Legionella* – is the *Legionella* Score, which takes into account the following parameters: male, absence of cough, having dyspnea, elevated C-reactive protein (CRP) level, high lactate dehydrogenase (LDH) level, and presents of hyponatremia (5).

## CASE REPORT

We present the case of a 42-year-old female patient hospitalized initially in the pulmonology department and then in the ICU (Intensive Care Unit) of a tertiary referral hospital. Patient's medical history: not vaccinated against COVID-19, apart from nicotinic, without significant past medical history. Referred to the hospital after several days of infectious symptoms presenting with high fever and dyspnea. The patient was initially admitted to the pulmonology ward with increasing respiratory failure and transferred to the ICU on the second day. The PCR test of a swab from the posterior pharyngeal wall performed on admission for SARS-CoV-2 infection was negative. Baseline infection laboratory results are shown in Table 1.

In the results obtained for the levels of infection markers, a slight elevation in the level of procalcitonin and a significant increase in leukocytosis and CRP

## WSTĘP

Pandemia SARS-CoV-2 przetaczając się przez społeczność ludzką pokazała z jak wielkimi problemami i wyzwaniem musimy się zmierzyć. Pozytywnym aspektem walki z pandemią było szerokie wprowadzenie nowoczesnej diagnostyki laboratoryjnej, w tym diagnostyki metodą PCR, udało się również uczynić to badanie powszechnie dostępnym.

Wśród poważnych powikłań infekcji wirusowej SARS-CoV-2 są wtórne zakażenia bakteryjne lub koincydencja obu infekcji – wirusowej i bakteryjnej. Powikłania bakteryjne infekcji wirusowych znacznie pogarszają rokowanie przyczyniając się do wzrostu śmiertelności chorych. Stąd koncepcja antybiotykoterapii u pacjentów z SARS-CoV-2. Taka terapia jest skuteczna, ale stwarza ryzyko selekcji szczepów opornych na antybiotyki (1, 2). Zakażenia atypowe stwarzają w tych powikłanych przypadkach największy problem diagnostyczny i terapeutyczny. Rozpoznanie koinfekcji może być niezwykle trudne, gdyż zarówno przebieg kliniczny, jak i obraz radiologiczny stwarzają duże wyzwanie diagnostyczne (2-4).

Problemem pozostaje również szybka diagnostyka mikrobiologiczna. Metoda PCR obejmuje zakres najczęściej występujących czynników etiologicznych zakażenia płucnego i daje możliwość szybkiego postawienia właściwej diagnozy (5). W diagnostyce różnicowej powikłań infekcji wirusowych dodatkowe znaczenie ma gruntowna analiza przebiegu klinicznego choroby. Jednym ze schematów klinicznych opracowanych dla jednej z częstszych przyczyn atypowego zapalenia płuc, dla *Legionella*, jest *Legionella* Score (5). Badanie umożliwiające wstępną diagnostykę różnicową obejmuje analizę parametrów zarówno klinicznych jak i laboratoryjnych. *Legionella* Score uwzględnia następujące parametry: płeć pacjenta, brak lub obecność kaszlu, obecność duszności, podwyższony poziom białka C-reaktywnego (CRP), poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz poziom jonów sodu w surowicy (5).

## OPIS PRZYPADKU

Przedstawiamy przypadek 42-letniej pacjentki hospitalizowanej początkowo na oddziale pulmonologii, a następnie na oddziale intensywnej terapii (OIT) szpitala referencyjnego. W wywiadzie chorobowym pacjentki uzyskano dane: chora nieszczepiona przeciwko COVID-19, obciążona nikotynizmem, poza tym bez istotnego wywiadu chorobowego. Skierowana do szpitala po kilkudniowych objawach infekcyjnych prezentujących się wysoką gorączką i dusznością. Pacjentka została początkowo przyjęta na oddział pulmonologiczny, z narastającą niewydolnością oddecho-

Table 1. Results of the basic biochemical tests.

Tabela 1. Wyniki podstawowych parametrów biochemicznych.

WARD	Pulm.	Pulm. / ICU	ICU	ICU	ICU	ICU	ICU	ICU	ICU/ Pulm.
Parametr/ day	29.07.2022	30.07.2022	1.08.2022	2.08.2022	3.08.2022	5.08.2022	06.08.2022	07.08.2022	09.08.2022
CRP (mg/L)	462	333	317	419	436	313	226	152	31
Leukocytosis (10 <sup>9</sup> /L)	16.2	21.8	21.1	20.5	17.8	14.1	18.2	13.5	8.8
Procalcitonin (ng/mL)	3.3	2.4	2.0	1.4	1.0	0.7	0.6	0.3	0.1
NA (mmol/L)	135.2	143.5	149	149	145	148	143	140	133

Abbreviations: ICU – Intensive Care Unit; Pulm – Pulmunology Department; NA – Sodium Chloride levels.

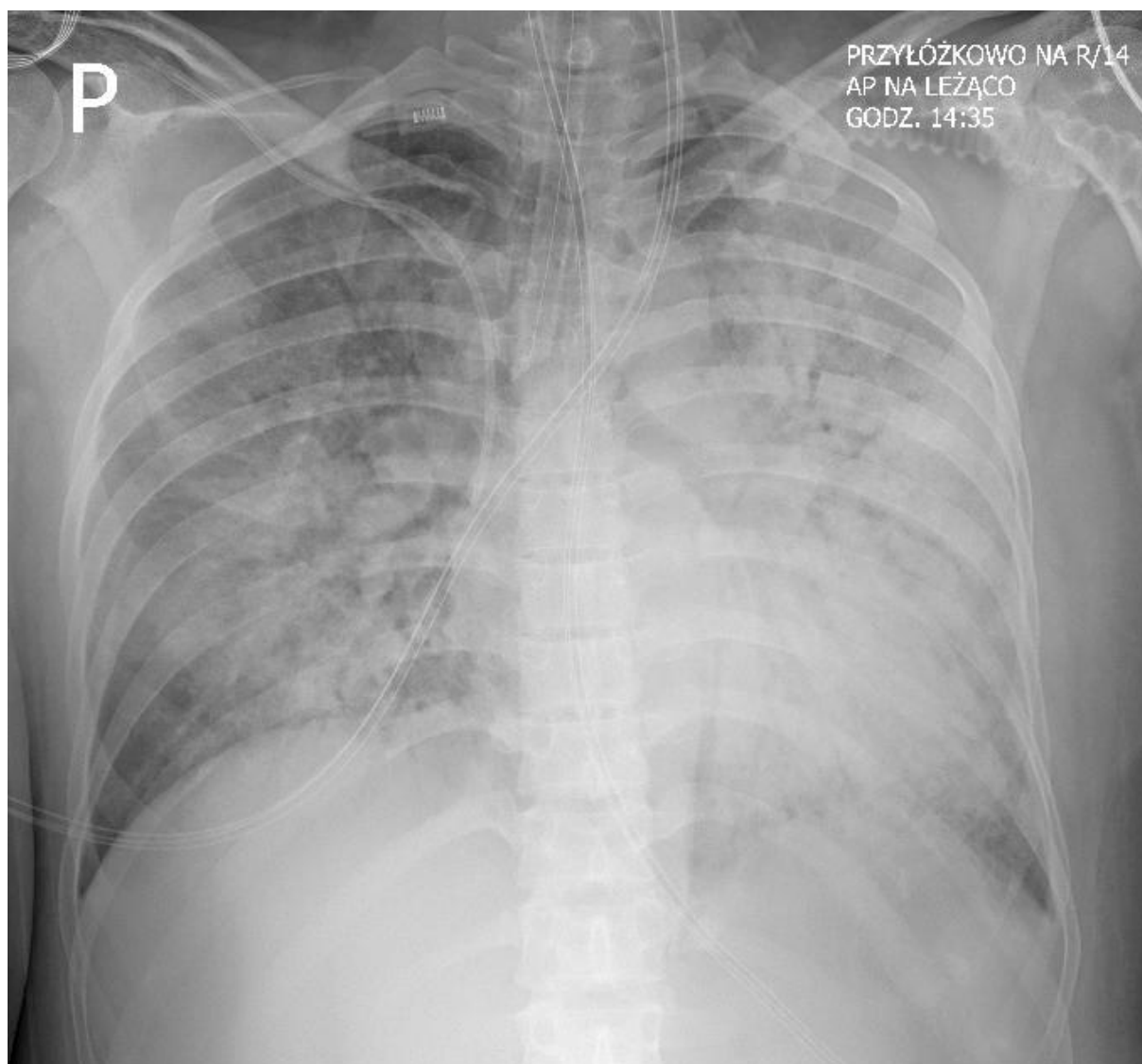


Figure 1. Chest X-ray (2nd day after admission) - bilateral diaphragm positioned normal with obliterated outlines. Almost uniform shadowing of the lung fields that may be due to massive alveolar infiltration and interstitial lesions

Rycina 1. RTG klatki piersiowej (2 dzień hospitalizacji) – przepona obustronnie ułożona prawidłowo z zatartymi konturami. Niemal jednolite zacielenie pól płucnych, które może być spowodowane masywnym naciekiem pęcherzykowym i zmianami śródmiąższowymi

are noteworthy. Figure 1 shows radiological changes with increased interstitial changes involving both lung fields, taken on admission to the ward.

In the ICU, in addition to the standard microbiological tests: cultures of blood, urine, bronchial secretions, nasal and rectal swabs, a Broncho-alveolar lavage (BAL) was performed and referred for PCR testing. A test was performed: *BIOFIRE®FILMARRAY® Pneumonia plus Panel (Biometrieux)* The test enables the detection of 27 species of bacteria and viruses that most commonly cause inflammation of the lower respiratory tract and detects 7 genes associated with antibiotic resistance.

wą, w drugiej dobie pobytu przeniesiona na oddział intensywnej terapii. Wykonane przy przyjęciu badanie PCR wymazu z tylnej ściany gardła w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 dało wynik ujemny. Podstawowe wyniki laboratoryjne przedstawiono w Tabeli 1. W uzyskanych wynikach laboratoryjnych na uwagę zasługuje niewielkie podwyższenie poziomu prokalcytoniny oraz znaczny wzrost leukocytozy i CRP. Rycina 1 przedstawia obraz radiologiczny płuc chorej wykonany przy przyjęciu do szpitala.

W oddziale intensywnej terapii, oprócz standardowych badań mikrobiologicznych: posiewów krwi, moczu, wydzieliny oskrzelowej, wymazów z nosa i odbytu, badań diagnostycznych, w tym TK klatki

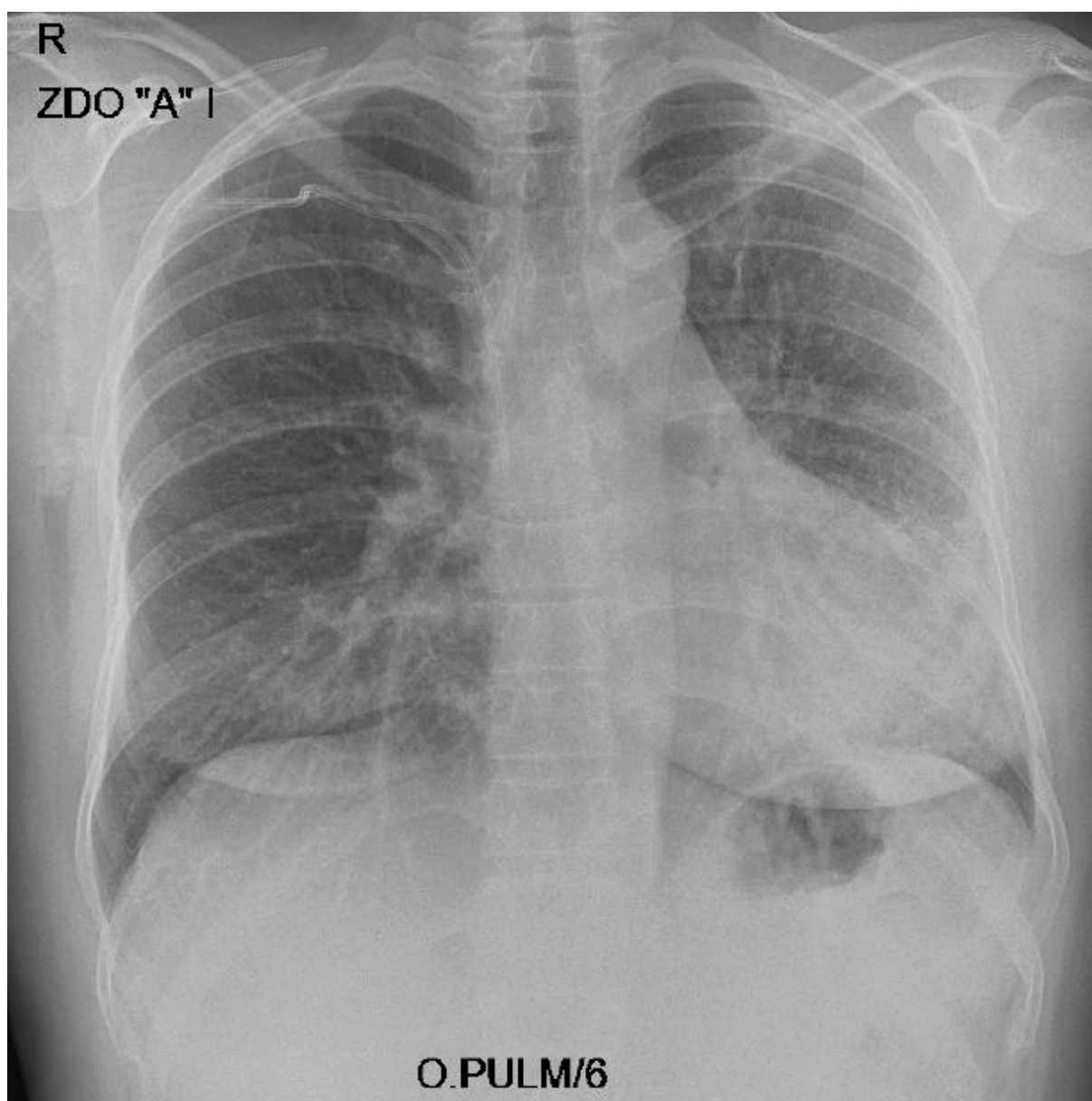


Figure 2. Chest X-ray (20 day) - in the lower part of the left lung macular thickening with inflammatory changes, right lung field without changes

Rycina 2. RTG klatki piersiowej (20 dzień hospitalizacji) – w dolnym lewym polu płucnym widoczne pogrubienie ze zmianami zapalnymi, natomiast pole płucne prawe bez zmian.



The test confirmed the presence of the genetic material of the coronavirus and *Legionella pneumophila*.

Patient since hospitalization treated with broad-spectrum antibiotic therapy: Ceftriaxone, Levofloxacin, Clindamycin, and Fluconazole. On the basis of the PCR test and subsequent microbiological examinations, the therapy was de-escalated, finally leaving Levofloxacin and Doxycycline in place. The patient in the intensive care unit required ARDS ventilation in the Prone position. On day 6, sedation was reduced and the patient was extubated consecutively. After 10 days of treatment in the ICU, the patient was transferred to the pulmonology ward, and left the hospital on day 20. Figure 2 shows the radiological image of the lungs on the day of leaving the hospital.

The presented case confirms the problem of serious bacterial complications in patients with coronavirus infection. There are several theories explaining the mode of promotion of bacterial infection by viruses (6). The follow of atypical pneumonia, in which both biochemical markers and radiological picture are similar in bacterial and viral infections, can be diagnostically and clinically extremely difficult. The possibilities of rapid laboratory diagnosis with the pulmonary PCR panel create the perfect tool for the diagnosis of atypical infections. The case presented here complements a whole series of articles on atypical infections in the post-COVID-19 period (2, 5, 7). Its purpose is to serve as a reminder of this prognostically important bacterial complication, new diagnostic possibilities, and the efficacy of available antibiotic therapy.

## DISCUSSION

The COVID-19 pandemic was a very challenging problem to all clinicians and medical personnel. During that time, the ICUs was overflowed with cases of severe ARDS (acute respiratory distress syndrome) followed by a high amount of mortality rate. The beginning of the pandemic lead to many unsatisfactory outcomes in patients care, and many times, some experimental treatment protocols were implemented. Despite this issue, the key factor which influenced patients' health was cooperation between doctors of many specialties (6, 7).

Some good insights into the workflow in the ICU were presented by Dushianthan et al. Authors conclude that because of planning and divining the role of each person in the team, it was more efficient to treat each patient. Because of such, it was possible to explore and improve the monitoring of possible co-morbidities, bacterial and fungal co-infections in each patient,

piersiowej, wykonano płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL) i skierowano materiał do badania metodą PCR. Wykonano badanie: BIOFIRE®FILMARRAY® Pneumonia plus Panel (bioMérieux). Test ten umożliwia wykrycie 27 gatunków bakterii i wirusów najczęściej wywołujących zapalenie dolnych dróg oddechowych oraz wykrywa 7 genów związanych z antybiotykoopornością. W wykonanym badaniu potwierdzono obecność materiału genetycznego koronawirusa i *Legionella pneumophila*.

Pacjentka od momentu hospitalizacji leczona empirycznie antybiotykami o szerokim spektrum działania: Ceftriakson, Levofloxacin, Clindamycin, Fluconazole. Na podstawie testu PCR i uzyskanych w kolejnych dniach leczenia ujemnych wyników badań mikrobiologicznych dokonano deeskalacji terapii ostatecznie pozostawiając w leczeniu Levofloxacin i Doxycycline. Pacjentka w oddziale intensywnej terapii przez pierwsze dwie doby wymagała wentylacji ARDS w pozycji Prone. W 6. dobie zmniejszono sedację, chorą odzwyczajono od wentylacji zastępczej i ekstubowano. Po 10 dniach leczenia na oddziale intensywnej terapii pacjentkę przeniesiono ponownie na oddział pulmonologii. Chora opuściła szpital po 20 dobach pobytu. Na Rycinie 2 przedstawiono obraz radiologiczny płuc w dniu opuszczenia szpitala.

Przedstawiony przypadek potwierdza problem poważnych powikłań bakteryjnych u chorych z zakażeniem koronawirusem. Istnieje kilka teorii wyjaśniających sposób promocji zakażenia bakteryjnego przez wirusy (6). Różnicowanie atypowego zapalenia płuc, w którym zarówno markery biochemiczne, jak i obraz radiologiczny są podobne w zakażeniach o etiologii bakteryjnej i wirusowej, może być diagnostycznie i klinicznie niezwykle trudne. Możliwości szybkiej diagnostyki laboratoryjnej z wykorzystaniem pulmonologicznego panelu PCR tworzą doskonale narzędzie do rozpoznawania zakażeń, w tym zakażeń atypowych. Przedstawiony przypadek stanowi uzupełnienie całej serii artykułów dotyczących zakażeń atypowych w okresie pandemii SARS-CoV-2 (2, 5, 7). Jego celem jest przypomnienie o tym ważnym rokowniczo powikłaniu bakteryjnym, nowych możliwościach diagnostycznych oraz skuteczności dostępnej antybiotykoterapii.

## DYSKUSJA

Pandemia COVID-19 nadal pozostaje trudnym problemem dla klinicyстів i personelu medycznego. W czasie nasilenia pandemii oddziały intensywnej terapii były przepełnione przypadkami ciężkiego ARDS (zespół ostrej niewydolności oddechowej), obciążonych wysoką śmiertelnością. Na początku pandemii brak zadowalających wyników w opiece nad pacjentami powodował, że wielokrotnie wdrażano

and schedule some daily routines for the overall and general condition of each patient (6, 7).

Some bacterial and fungal co-infections could be seen in the ICU. *Legionella pneumophila* is associated with Legionnaire's disease, and rarely it can cause pneumonia. This atypical situation might happen, and therefore microbiological screening with wide-spectrum antibiotics is mandatory. Each pneumonia case with shortening of breath and other symptoms should require some differential diagnosis during COVID-19, but because of an extensive growing number of ARDS cases, this situation might be undiagnosed in time. Tong et al., reported a similar case of *Legionella pneumophilla* in COVID-19 infection and concluded that because of both co-existing pathogens, patients' overall condition was deteriorating quickly which lead to patients' death. On the other hand in this presented case, because of quick and accurate microbiological evaluation, it was possible to improve patients' health (7-10).

Changes within the lungs during COVID-19 have different clinical and radiological manifestations. In some cases, the evaluation of pulmonary changes leads to various degrees of fibrotic changes on radiological evaluation. This situation was quite challenging because it could be present for a long amount of time. As reported by Tarasso et al., in 12 months of examination in 22,7% of patients the fibrotic changes were still present in the lungs. This might lead to a conclusion, that co-existing other microbiological or fungal co-infection might greatly influence the survival rate. Patients after COVID-19 infection require detailed radiological imaging during the time to monitor the status of the lungs (10, 11).

During the diagnostic and therapeutic process, a repeated PCR test for SARS-CoV-2 was not performed, did not defined which coronavirus was detected, the *Legionella pneumophila* serotype was not determined and the *Legionella* score was not assessed. The described lack of tests limits the comparison of the case to the group of patients with COVID-19, but does not affect the concept and method of the proposed diagnostic process, and then diagnosis and treatment.

#### REFERENCES

1. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. IUBMB Life 2020;72(10):2097-2111.
2. Allam C, Gaymard A, Descours G, et al. COVID-19 diagnosis HCL consortium1. Co-infection with Legionella and SARS-CoV-2, France, March 2020. Emerg Infect Dis 2021;27(11):2864-2868.
3. Chaudhry R, Sreenath K, Batra P, et al. Atypical bacterial co-infections among patients with

eksperymentalne protokoły leczenia. Pomimo tych problemów, kluczowym czynnikiem wpływającym na przeżywalność pacjentów była współpraca pomiędzy lekarzami wielu specjalności (6, 7).

Bardzo konstruktywne spostrzeżenia na temat organizacji pracy w oddziale intensywnej terapii przedstawili Dushianthan i wsp. Autorzy stwierdzili, że dzięki planowaniu i określeniu roli każdej osoby w zespole, leczenie każdego pacjenta było bardziej efektywne. Dzięki temu można było zbadać i poprawić monitorowanie możliwych chorób współistniejących, również obecności powikłań bakteryjnych i grzybiczych u każdego pacjenta, a także zaplanować pewne codzienne czynności dla poprawy ogólnego stanu każdego pacjenta (6, 7).

Diagnostyka współzakażeń bakteryjnych i grzybiczych może stwarzać problemy na oddziale intensywnej terapii. Każdy przypadek ciężkiego zapalenia płuc wymaga szerokiej diagnostyki różnicowej również w okresie pandemii COVID-19. Zespół ARDS i jego obraz radiologiczny powoduje, że diagnostyka współzakażeń płucnych jest niezmiernie trudna i mogą one być nierozpoznane w porę. Tong i wsp. opisali przypadek *Legionella pneumophilla* w zakażeniu COVID-19 potwierdzając, że z powodu trudności diagnostycznych i braku szybkiego rozpoznania koinfekcji, stan ogólny pacjentów szybko się pogarszał, co doprowadzało do śmierci pacjentów. Natomiast w przedstawionym przypadku, ze względu na szybką i dokładną ocenę mikrobiologiczną, możliwe było uzyskanie szybkiej poprawy i pozytywnego wyniku leczenia (7-10).

Zmiany w obrębie płuc podczas COVID-19 charakteryzują się złożonym obrazem radiologicznym. W niektórych przypadkach ocena radiologiczna jest bardzo trudna, zwłaszcza w opisie podejrzenia wystąpienia różnego stopnia zmian włóknistych. Sytuacja ta stanowiła spore wyzwanie. Jak podają Tarasso i wsp. w 12 miesiącu badania u 22,7% chorych zmiany włókniste były nadal obecne w płucach. Trudny diagnostycznie obraz radiologiczny płuc powoduje, że współistniejące zakażenia mogą w znacznym stopniu wpływać na przeżywalność chorych. Pacjenci po zakażeniu COVID-19 wymagają w okresie rekonwalescencji dalszych szczegółowych badań radiologicznych oraz opieki medycznej (10, 11).

W trakcie procesu diagnostyczno- terapeutycznego nie wykonano powtórnego badania PCR w kierunku SARS-CoV-2, nie określono, który z koronawirusów został wykryty, nie określono serotypu *Legionella pneumophila* i nie dokonano oceny wg *Legionella* Score. Opisany brak wykonanych badań ogranicza porównanie przypadku do grupy pacjentów z COVID-19, nie wpływa jednak na koncepcję i sposób zaproponowanego procesu diagnostycznego, a następnie rozpoznania i zastosowanego leczenia.

- COVID-19: A study from India. *J Med Virol* 2022;94(1):303-309.
4. Sreenath K, Batra P, Vinayaraj EV, et al. Coinfections with Other Respiratory Pathogens among Patients with COVID-19. *Microbiol Spectr* 2021;9(1):0016321.
  5. Miyashita N, Higa F, Aoki Y, et al. Usefulness of the Legionella Score for differentiating from COVID-19 pneumonia to legionella pneumonia. *J Infect Chemother* 2022;28(10):1353-1357.
  6. Manna S, Baindara P, Mandal SM. Molecular pathogenesis of secondary bacterial infection associated to viral infections including SARS-CoV-2. *J Infect Public Health* 2020;13(10):1397-1404.
  7. Riccò M, Ferraro P, Peruzzi S, et al. SARS-CoV-2-Legionella Co-Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis (2020-2021). *Microorganisms* 2022;10(3):499.
  8. Dushianthan A, Griffiths M, Hall F, et al. caring for COVID-19 patients through a pandemic in the intensive care setting: A narrative review. *WIREs Mech Dis* 2022;14(6):1577.
  9. Begum H, Neto AS, Alliegro P, et al. People in intensive care with COVID-19: demographic and clinical features during the first, second, and third pandemic waves in Australia. *Med J Aust* 2022;217(7):352-360.
  10. Tong JL, Long MA, Russell P. A Patient with Concurrent Legionella and COVID-19 Infection in a UK District General Hospital. *Case Rep Infect Dis* 2022;2022:6289211.
  11. Tarraso J Safont B, Juan A, et al, Lung function and radiological findings 1 year after COVID-19: a prospective follow-up. *Respir Res* 2022;23:242.

**Received: 19.10.2022**

**Accepted to publication: 21.03.2023**

Otrzymano: 19.10.2022 r.

Zaakceptowano do publikacji: 21.03.2023 r.

**Address for correspondence:**

Adres do korespondencji:

Marceli Łukaszewski

Specjalistyczny Szpital

im. Dr Alfreda Sokołowskiego w Wałbrzychu

Ul. Sokołowskiego 4,

58-309 Wałbrzych

e-mail: marceliluk@gmail.com