

# MORFOLOGIE NORMALĂ ȘI PATOLOGICĂ

---

## MANIFESTĂRILE MORFOLOGICE LA PACIENȚII DECEDAȚI DE GRIPA A/H1N1

Eremei Zota, Mihail Parnov, Andrei Munteanu

Catedra Morfopatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### *Morphological manifestations in patients who died from influenza A/H1N1*

Twenty-two autopsy cases of patients who died from A/H1N1 influenza in Republican Clinical Hospital and Municipal Clinical Hospital "Sf. Treime" from Chișinău were analyzed. Major changes were found to develop in the trachea and lungs. The lungs showed the pattern of exudative and proliferative stages of diffuse alveolar lesion. In addition, the signs of viremia-associated infectious-toxic shock, as suggested by pronounced changes in the brain, kidneys, liver, spleen and adrenals were revealed. Bacterial bronchopneumonia was detected in 50% of cases.

*Key words:* influenza, diffuse alveolar lesion

### Rezumat

A fost efectuată analiza a 22 de autopsii a pacienților decedați de gripa A/H1N1 în Spitalul Clinic Republican și Spitalul Clinic Municipal "Sf. Treime" din Chișinău. S-au determinat modificări esențiale în trahee și plămâni. În plămâni era prezent tabloul leziunii alveolare difuze în stadiile exsudativă și proliferativă. Adițional, s-au detectat semne de șoc toxico-infecțios condiționat de viremie, semnificative fiind modificările pronunțate în creier, rinichi, ficat, splină, suprarenale. Bronhopneumonia bacteriană s-a depistat în 50% de cazuri.

*Cuvinte cheie:* gripa, leziune alveolară difuză

### Actualitatea

Infecția gripală, provocând epidemii anuale și grave pandemii cu intervale de 25-35 ani, rămâne o problemă economică pentru toate statele lumii. În aprilie 2009 în rezultatul recombinării genomice a virusului uman, aviar și porcine a apărut un produs genetic nou – tulpină înalt patogenă A/H1N1 «swine flu», cu proprietăți mult mai agresive decât gripa sezonieră obișnuită (6). Laboratoarele din Mexic, SUA, Canada au confirmat diagnoza unei noi infecții gripale. Structura genetică a agentului patogen este reprezentată de genele gripei "porcine" care afectează porcii din America de Nord, gripei „porcine” care afectează porcinele din Europa și Asia, gripei „aviare” și gripei sezoniere umane. Acest fapt a permis de a-l denumi, virus cvadri recombinat (6). Virusul gripal (Myxovirus influenzae) aparține familiei Orthomyxoviridae. Are o formă sferică, cu diametrul de 80-120 nm, conține un lanț unic negativ ARN compus din 8 fragmente care codifică 11 proteine virale. Din punct de vedere epidemic importanță au două subtipuri ale virusului gripal A-H3N2, H1N1 și virusul gripal de tip B (7). Virusul de tip nou A H1N1 deține o activitate imunogenă scăzută. Rolul-cheie în patogenia virusului îl dețin hemaglutinina, neuraminidaza, proteinele M2, NS-1, PB1-F2. Infecția se răspândește pe cale aerogenă. Datorită ciclului infecțios scăzut (6-8 ore) la pătrunderea unei particule virale în căile respiratorii deja peste 8 ore numărul descendenților infecțioși atinge  $10^3$ , iar peste 24h -  $10^{27}$ .

Multiplicarea virusului are loc în celulele epiteliului bronhiolar și alveolar, în endoteliul capilarelor, ceea ce duce la viremie primară. Reproducerea virusului în celulele epiteliale ale bronhiolelor este însoțită de necroza lor și eliberarea agentului patogen, care populează epiteliul bronhiilor și al traheii. Virusul gripal exercită o acțiune citotoxică asupra epiteliului bronhiilor și a traheii, provoacă necroza și descuamarea lui. Dereglarea integrității barierei epiteliale a

bronhiilor și a traheii determină apariția viremiei secundare, asigurându-i virusului posibilitatea de a-și manifesta proprietățile vasoparalitice și inhibarea sistemelor de protecție ale organismului. Acțiunea vasoparalitică și imunodepresantă a virusului gripal condiționează asocierea infecției secundare. Primele date despre letalitatea în urma gripei A/H1N1 au apărut la 31 august 2009 în America de Nord: din 116046 de bolnavi au decedat 2234 (1,9%) (2). În lume la data respectivă au fost înregistrate 277607 de bolnavi, dintre care au decedat 3205 (1,2%) (2). În Spania din 32 de bolnavi au decedat 8 (25%). În Mexic letalitatea a constituit 2,7% (4), în Canada - 0,6%. Majoritatea cazurilor de deces (75-95%) s-au urmărit în primele 28 zile de la debutul maladiei (5). În același timp 75% din bolnavi cu forma gravă de gripă pandemică necesitau terapie intensivă și ventilare artificială a plămînilor.

Anatomia patologică a gripei în pandemiile anterioare a fost descrisă destul de detaliat (9). Întrucît virusii gripei „spaniole” și celei „porcine” sunt parțial similari între ei, prezintă interes studierea comparativă a anatomiei patologice a gripei în pandemiile anilor 1918-1920 și anului 2009. După opinia lui I.F. Pojariskii (8), care a descris 188 de autopsii cu termenele de la a 7-a pînă la a 15-a zi de la începutul maladiei, modificările morfopatologice în gripa „spaniolă” erau uniforme și includeau hiperemie acută pronunțată, hemoragie pulmonară de tipul infarctelor hemoragice, pneumonii lobare și lobulare, bronșită și alveolită acută focală, edem pulmonar sever. La descrierea anatomiei patologice a gripei „porcine” la decedații din Brazilia, modificările cele mai pronunțate s-au detectat la fel în plămîni, sub formă de leziune alveolară difuză, bronșiolită necrotică și hemoragie pulmonară manifestă (3).

### **Obiectivele**

Studierea anatomiei patologice a plămînilor și altor organe la decedații de gripa A/H1N1 în perioada noiembrie 2009 – martie 2011 în Spitalul Clinic Republican și Spitalul Clinic Municipal "Sf. Treime" din Chișinău.

### **Material și metode**

În studiu au fost incluși 22 de decedați la care intravital a fost efectuată investigație virusologică. După metoda PCR s-a identificat ARN virusului A/H1N1 în probele nazofaringiene, în 4 cazuri s-a confirmat prezența virusului după metoda PCR în țesutul pulmonar la autopsie. Lotul studiat a fost constituit din 17 femei (1 însărcinată și 3 lăuze la debutul bolii) și 5 bărbați cu vîrsta cuprinsă între 19-65 ani (vîrsta medie a reprezentat 41,8 ani, la bărbați - 46,6 ani, la femei - 38,1 ani). Durata medie de la debut pînă la internare a constituit 2 zile, de la debut pînă la deces și de la internare pînă la deces a fost de 11,6 și 9,5 zile respectiv. După analiza protocoalelor necropsiilor au fost fixate prezența bolilor de fond, concomitente și celor asociate.

S-au detectat modificări macroscopice ale organelor interne. În 19 cazuri s-au identificat modificări microscopice în plămîni, creier, suprarenale, rinichi, splină. Preparatele histologice au fost colorate cu hematoxină și eozină. Evaluarea metamorfozei microscopice în plămîni s-a efectuat după schema propusă de T. Mauad și coaut (3). S-a determinat prezența membranelor hialine în alveole, fibrină intraalveolară, țesut de granulație, eritrocite și siderofage, inflamație și edem interstițial, acțiunea citotoxică a virusului asupra celulelor epiteliului alveolar, prezența infarctelor hemoragice, microtrombi în ramurile venelor și arterelor pulmonare, neutrofile și macrofage în lumenul și peretele alveolar, metaplazia epidermoidă a epiteliului bronhiilor, bronhiolilor și alveolelor, descuamarea epiteliului bronhiolar și alveolar.

Clinic la toți bolnavii s-a marcat o evoluție severă a maladiei: febră pînă la 38-40°C, care nu ceda pe parcursul a 3 zile și mai mult, tuse uscată neproductivă, spută cu sînge ( în 6 cazuri sputa avea caracter purulent), tensiune arterială scăzută, somnolență, uneori letargie, tulburări de conștiință, scăderea diurezei, amețală, fatigabilitate, algii musculare și articulare. În analiza sangvină s-a determinat anemie, leucopenie, limfocitopenie și trombocitopenie. În toate cazurile a fost necesară ventilația mecanică în primele 24 ore de internare. Radiologic în toate cazurile s-au observat opacități alveolare bilaterale confluențe pînă la opacități întinse subtotale sau totale.

Macroscopic la toți decedații s-a detectat edem laringian, traheobronșită hemoragică cu grad diferit de severitate, edem cerebral. În două cazuri s-au identificat hemoragii prin diapedeză în substanța cerebrală. Hemoragii în pleura viscerală și parietală s-au depistat în 50% de cazuri, în suprarenale - 30%, peritoneu - 10%, epicard - 8%, eroziuni gastrice și duodenale s-au urmărit în 70% de cazuri, 80% din modificările macroscopice a organelor interne au fost evaluate ca șoc toxico-infecțios. Într-un caz a avut loc pancreonecroză hemoragică. Plămîinii în toate observațiile au fost cu volum și greutate sporită, consistență dur-elastică, pe secțiune în dependență de durata bolii au fost hiperemiați cu focare roșii-întunecate care alternează cu cele surii-albicioase, sau deopotrivă pe fundalul unei hiperemii severe se identificau hemoragii subpleurale și infarcte cu prezența în vase a trombilor albi și roșii. La decedații în ziua 20-25 de la începutul îmbolnăvirii, plămîinii pe secțiune aveau un aspect alb-suriu cu hiperemie subpleurală focală. La ¼ din decedați a avut loc hiperplazia splinei, în toate cazurile s-au identificat rinichi de șoc cu hiperemia accentuată a piramidelor.

Maladiile (stările) de fond, concomitente și asociate sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

**Frecvența maladiilor(stărilor) de fond, concomitente și asociate**

<b>Maladii (stări)</b>	<b>Frecvența /cazuri</b>
Obezitate gr. II-IV	7
Sarcină/lăuzie	4
Boală hipertensivă	5
Diabet zaharat tip II	1
Pancreatită cronică	6
Hepatită cronică	4
Glomerulonefrită cronică	1

În urma analizei microscopice în creier s-a detectat hiperemia vaselor și a tunicilor moi, în două cazuri cu edem perivascular și pericelular pronunțat, în 3 cazuri hemoragii în corticosuprarenale. În splină s-a observat epuizarea zonelor T și B cu reducerea foliculilor limfoizi, la un defunct s-au urmărit hemoragii multiple în pancreas, la altul – hepatită acută cu necroză centrolobulară. În rinichi era prezentă hiperemie accentuată a vaselor mici inclusiv celor glomerulare, în 3 cazuri - necroza tubilor renali contorți.

Modificările microscopice ale țesutului pulmonar sunt prezentate în tabelul 2

În regiunea traheii și bronhiilor de calibru mare s-a determinat descuamarea și necroza focală a epitelului cu o reacție leucocitară moderată, în tunica proprie a mucoasei și în stratul submucos - un număr mare de vase hiperemiate, dilatate de tipul angiomatozei, în 4 cazuri – hemoragii în tunica proprie a mucoasei, necroză parțială a membranei bazale. A fost caracteristică prezența membranelor hialine pe pereții alveolelor, prezența fibrinei în lumenul alveolelor, inflamației interstițiale și edemului intraalveolar, microtrombi în ramurile arterelor și venelor pulmonare, celule metaplaziate a epitelului alveolar cu incluziuni eozinofile (posibil, virale).

Modificările date au fost prezente la decedații în perioada de pînă la a 16-a zi de la debutul maladiei, ele se caracterizează prin faza exsudativă (precoce) a leziunii alveolare difuze. La cei decedați în zilele 16-20 de la debutul bolii pe lîngă prezența unui număr moderat de membrane hialine și edemului intraalveolar sărac, s-a observat o cantitate sporită de fibrină, siderofage unici, țesut de granulație cu concreștere în peretele bronhiolar și în lumenul alveolar, focare de metaplazie pavimentoasă a epitelului alveolar, bronhiolar și bronhial. În 11 cazuri (50%) s-au determinat focare de bronhopneumonie ( acumularea de leucocite polimorfonucleare în lumenul și peretele bronșic, bronhiolar și alveolar), din ei 6 cu abcedare.

**Frecvența modificărilor microscopice în țesutul pulmonar.**

<b>Modificări în țesutul pulmonar</b>	<b>Frecvența %</b>
Membrane hialine	90
Fibrină în alveole	40
Eritrocite în alveole	85
Siderofage în alveole	30
Edem intraalveolar	80
Inflamație interstițială	50
Țesut de granulație	10
Infarct pulmonar	10
Microtrombi arteriali	40
Microtrombi venoși	12
Neutrofile în bronhii/bronhiole/alveole (bronhopneumonie)	50
Descuamarea epiteliului traheii/necroză/hemoragie	80
Metaplazia epidermoidă a epiteliului bronhiilor	20
Descuamarea epiteliului bronhiilor	60
Metaplazia epidermoidă a epiteliului alveolar	5
Descuamarea epiteliului alveolar	15
Macrofage în alveole	30

**Rezultate**

Modificările macro- și microscopice în plămâni și organele interne sunt asemănătoare cu modificările în pandemiile gripei anilor 1918-1920, 1933-1935, 1946-1947, 1977-1978, și anume: traheobronșita necrotico-hemoragică, leziune alveolară difuză, hemoragii intraalveolare, descuamarea epiteliului bronșic, bronhiolar și alveolar, inclusiv afectarea altor organe, necroze centrolobulare hepatice, necroza epiteliului tubilor renali contorți.

În materialul studiat se determină ambele faze ale dezvoltării leziunii alveolare difuze. La decedații în perioada de pînă la a 16-a zi de la debutul maladiei a avut loc faza exsudativă, iar la cei decedați în zilele 16-20 de la debutul bolii prevaleta faza proliferativă a leziunii alveolare difuze, cu organizarea fibrinei, apariția țesutului de granulație în alveole și bronhiole, cu asocierea metaplaziei pavimentoase a epiteliului alveolar și bronhiolar.

După rezultatele observațiilor prezentate s-ar presupune o viremie cu afectarea nu numai a organelor respiratorii, dar și a altor organe și sisteme, care a dus la dezvoltarea șocului toxico-infecțios, importantă manifestare a căruia a devenit leziunea alveolară difuză. De asemenea e posibil ca leziunea alveolară difuză în asociere cu acțiunea citotoxică a virusului asupra epiteliului traheii, bronhiilor, alveolelor, endoteliul vaselor sangvine ar fi veriga principală în patogeniza acestei afecțiuni virale, cu dezvoltarea ulterioară a șocului în rezultatul decentralizării circulației, sechestrării sîngelui în patul microcirculator, instalarea sindromului de coagulare diseminată intravasculară.

**Discuții**

După opinia noastră la decedații de gripa A/H1N1 a avut loc viremia cu afectarea tuturor organelor și sistemelor, care se realizează în formă de sindrom de coagulare diseminată intravasculară (combinarea hiper- și hipocoagulării), care conduce pînă la urmă la insuficiență poliorganică, veriga principală a căreia fiind insuficiența respiratorie acută. La pacienții cu obezitate de grad înalt asocierea afectării pulmonare în urma gripei „porcine”, în care se dezvoltă hipoventilație alveolară, agravează esențial evoluția leziunii alveolare difuze. De aceea obezitatea la acești bolnavi este necesar de considerat ca o maladie de fond gravă.

Este important de menționat că pentru gripa A/H1N1 nu este caracteristică asocierea componentului bacterian, chiar și în termeni tardivi de evoluție a bolii, ce corespunde cu datele lui G. Dominquez-Cherit și coaut. (1), care au depistat pneumonie bacteriană numai în 4 din 24 de decedați, iar J. Rello și coaut. (5) au depistat-o la 1 din 8 defuncți. Probabil, aceasta e legat de administrarea terapiei antibacteriale la o parte din bolnavi, la fel acest fenomen poate să fie indus de proprietățile virusului dat. În pandemiile virale anterioare frecvența coinfecției bacteriene a constituit 21-40%, în materialul nostru prezența bronhopneumoniei bacteriene s-a identificat în 50% de cazuri, dintre care la 6 decedați perioada medie de la debutul maladiei pînă la deces a constituit 24 zile.

### Concluzii

În evoluția gravă a gripei A/H1N1 se determină tabloul leziunii alveolare difuze în asociere cu șocul toxico-infecțios, în prezența viremiei, fără asocierea florei bacteriene secundare pe parcursul primelor 20 zile de la debutul bolii. Aceste observații ne permit să menționăm că pentru virusul A/H1N1 este caracteristică pneumonia virală. Pneumonia viruso-bacteriană în studiul efectuat a constituit 50%, dintre care la jumătate perioada de la debutul maladiei pînă la deces a fost de peste 20 zile. Este posibil că evoluția atît de gravă a acestei infecții virale este condiționată de asocierea patologiilor (stărilor) de fond și asociate: obezitatea de grad avansat cu hipoventilație alveolară, hipertensiunea arterială și sarcina.

### Bibliografie

1. *Dominquez-Cherit G., Lapinsky S. E., Macias A. E. et al. // J. A. M. A. — 2009. — Vol. 302. — P. 1880—1887.*
2. Global Alert and Response (GAR) — pandemic (H1N1) 2009. World Health Organization Web site [http:// www.who.int/csr/disease/swineflu/en](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en) Accessed September 9, 2009.
3. *Mauad T., Hajjar L. A., Callegari G. de S. et al. Lung pathology in fatal novel human influenza a (h1n1) infection. ARJCCM Articles in Press. Published on October 29, 2009 as doi:10.1164/rccm.200909-1420OC.*
4. *Michaelis M., Doerr H. W., Cinatl J. Jr. // Med. Microbiol. Immunol. — 2009. — Vol. 198. — P. 175—183.*
5. *Rello J., Rodriguez A., Ibanez P. et al. // Crit. Care. — 2009. — Vol. 13. — P. 148.*
6. *Киселев О. И., Ершов Ф.И., Сологуб Т.В., Романцов М. Г. Грипп как типичная эмерджентная инфекция (вирусологическое, клинико-эпидемиологические особенности, вопросы терапии и профилактики): Пособие для врачей. - СПб., 2009.*
7. *Литвинова О. М., Смородинова Е. А., Деева Э. Г. и др. // Эпид. и вакцинопрофилактика. — 2001. — № 1. — С. 5—9.*
8. *Пожарийский И. Ф. Об анатомических изменениях при "испанском гриппе". Эпидемический сборник. Работы научной комиссии по изучению инфекционных болезней при Ростовском эвакопункте. — Ростовн/Д., 1921. — С. 255—270.*
9. *Цинзерлинг А. В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. - СПб., 1993.- С. 225-270.*