

Patologie covid-19

Václav Stejskal, Ivo Šteiner, Monika Manethová

Fingerlandův ústav patologie Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Základním patologickým projevem covid-19 je intersticiální pneumonie charakteru difuzního alveolárního poškození. Od DAD/ARDS z jiných příčin má však několik zvláštních histopatologických rysů: v plicním parenchymu se často nacházejí současně všechna stadia DAD – akutní, subakutní i chronické; ve všech typech plicních cév (mikrocirkulaci, tepnách i žilách) bývají destičkové a fibrinové tromby s tvorbou plicních infarktů; zánět má výraznou hemoragickou složku – prokrvácení plic; jsou přítomny atypické pneumocyty II. typu; v kapilárách se nacházejí zvláštní megakaryocyty; elektronmikroskopicky lze prokázat v buňkách viry; je výrazná tendence k bakteriální či mykotické superinfekci. V srdci jsou při covid-19 patologické nálezy časté, zatím však nebyla prokázána žádná specifická reprodukovatelná histopatologie covid-19 myokardiálního poškození. Fatální myokarditida je vzácná. Příčinou myokardiálního poškození je nejspíše toxický a kardiodepresorický vliv mediátorů zánětu, které jsou excesivně zvýšené při těžkém průběhu onemocnění.

Klíčová slova: covid-19, patologie, plíce, DAD/ARDS, srdce.

Pathology of covid-19

In covid-19, the basic lesion is interstitial pneumonia presenting as diffuse alveolar damage. However, unlike DAD/ARDS from other causes, there are several rather specific histopathological features: in the lung parenchyma, there is frequently a combination of all stages of DAD – acute, subacute, and chronic; platelet, and fibrin-rich thrombi are found in all types of pulmonary vessels – microcirculation, arteries, and veins, with formation of lung infarctions; the inflammation has a marked hemorrhagic character – alveolar bleeding; presence of atypical activated type II pneumocytes; unusual ("naked") megakaryocytes within the microvasculature; presence of virions in lung cells; and tendency to bacterial or fungal superinfection. In the heart, no specific, reproducible histopathology of covid-19 myocardial injury has been shown at autopsy and the rates of fatal myocarditis are low.

Key words: covid-19, pathology, lungs, DAD/ARDS, heart.

Úvod

Po zavedení léčby sulfonamidy a antibiotiky ve 20. století významně poklesla častost infekčních nemocí, které odedávna ve formě rozsáhlých epidemií až pandemií sužovaly lidstvo a zanechávaly za sebou až desetimiliony zemřelých. Šlo převážně o infekce bakteriální, hlavně mor, cholera, břišní tyfus, syfilis, tuberkulózu, skvrnitý tyfus a další, méně pak o virové, hlavně pravé neštovice.

Význam virových infekcí však začal vzrůstat; připomeňme celosvětovou pandemii tzv. španělské chřipky, která téměř přesně před

100 lety (1918–1920) vedla ke smrti více než 20 milionů osob. A v posledních desetiletích jsou epidemie např. HIV-AIDS, hemoragických horeček a jiné.

Zatím poslední, současná pandemie covid-19 (Coronavirus Disease, 2019), se svou vysokou úmrtností, přináší zdravotnictví velkou výzvu; nové nálezy vidí nejen klinici, ale při pitvách a v histologii i patologové. V tomto sdělení se soustředíme na patologii nejčastěji postižených orgánů – plic a srdce, a to na základě vlastních zkušeností a údajů světové literatury.

Patologie dýchacího systému

Dýchací cesty

Postižení trachey a velkých bronchů má charakter tracheobronchitidy s fokálními bílými skvrnami o velikosti 2–3 mm, kterým histologicky odpovídají slizniční eroze nebo ulcerace se smíšenou zánětlivou celulizací ve spodině, včetně neutrofilů a fibrinu. Nález je popisován i u pacientů bez intubace, která by sama o sobě mohla způsobit vznik obdobných defektů respirační sliznice (1).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Václav Stejskal, stejskva@lfhk.cuni.cz

Fingerlandův ústav patologie, FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2021; 20(2): 69–72

Článek přijat redakcí: 16. 4. 2021

Obr. 1. Makroskopický vzhled covidové pneumonie na řezu: A) plíce je edematózní, konsolidovaná a načervenalé barvy; B) trombóza periferní cévy, ukázána šipkou; C) covidová pneumonie komplikovaná masivní intraalveolární hemoragií, plíce je tmavě červené až černé barvy

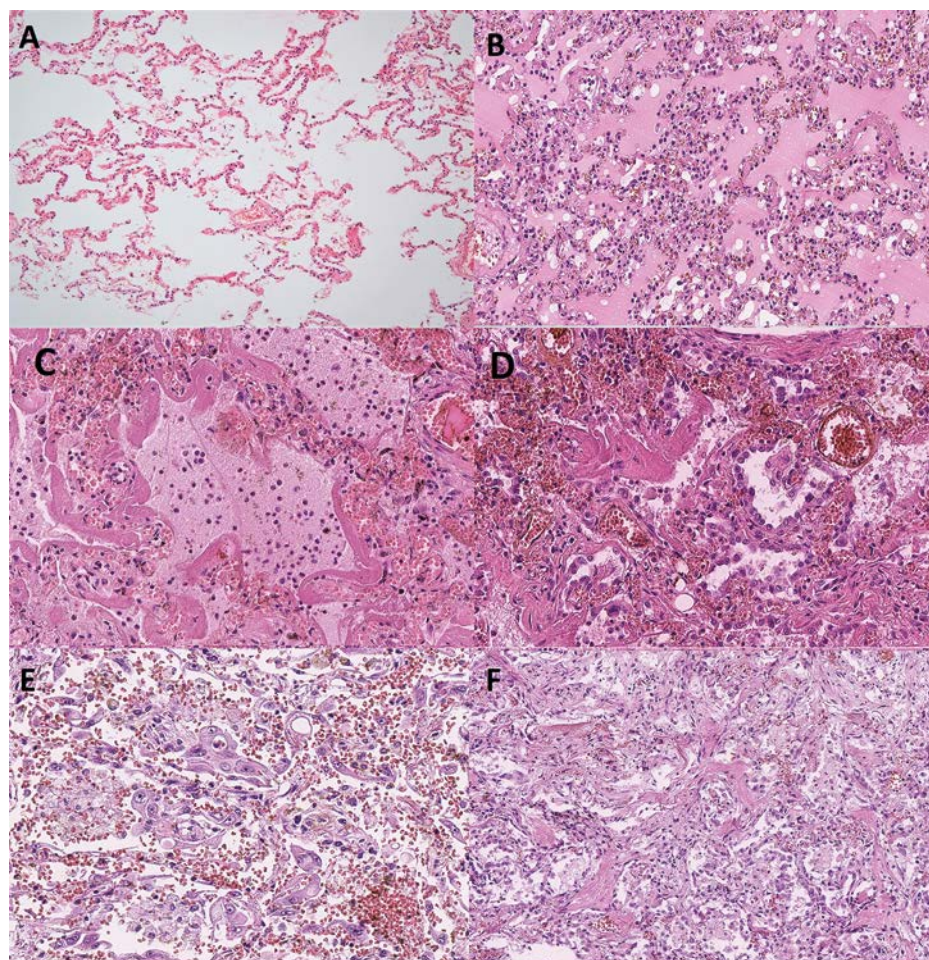


Plicní tkáň

Makroskopicky (Obr. 1) bývají plíce nevzdušné, edematózní a tmavší barvy, s nepravidelnými tuhými konsolidacemi a se zvýšenou hmotností. Sečtená hmotnost obou plic bývá nad 1 300 g (norma je okolo 600 g) (1). Nezřídka jsou vidána i ložiska zakrvácení do plicní tkáně nebo plicní infarkty. Pleuritida je u covidové pneumonie neobvyklá (2). Dominantním mikroskopickým nálezem při covidové pneumonii je **difúzní alveolární poškození (DAD)** (3). DAD představuje nespecifický morfologický obraz vznikající na základě těžkého poškození alveolárních sept, tj. pneumocytů a kapilární stěny. K nejčastějším příčinám DAD patří šokové stavy (proto se plíce s DAD označuje také jako šoková plíce), fulminantně probíhající plicní infekce, těžká aspirace žaludečního obsahu nebo inhalace toxických plynů. DAD je morfologická jednotka, která odpovídá klinickému ARDS. Při přežití akutního stadia dochází k rozvoji plicní fibrózy.

Mikroskopicky lze poškození plic infekcí SARS-CoV-2 rozdělit do čtyř morfologických stadií: 1. časné stadium (0.–1. den), 2. exsudativní stadium DAD (1.–7. den), 3. stadium organizace DAD (1 až několik týdnů) a 4. chronické fibrotické stadium (týdny až měsíce). V časném stadiu jsou z histopatologického hlediska popisovány plicní edém, epiteliální poškození a kapilaritida s mikrotrombózami v kapilárním řečišti alveolárních sept. Časné stadium záhy přechází v exsudativní stadium DAD s tvorbou hyalinních blanek, které lnou na vnitřní povrch plicních sklípků. Hyalinní blanky jsou tvořeny směsí fibrinu a nekrotických pneumocytů a jsou nápadně eozinofilní barvy. V tomto stadiu alveoly ztrácejí povrchové napětí a mohou kolabovat. Ve stadiu

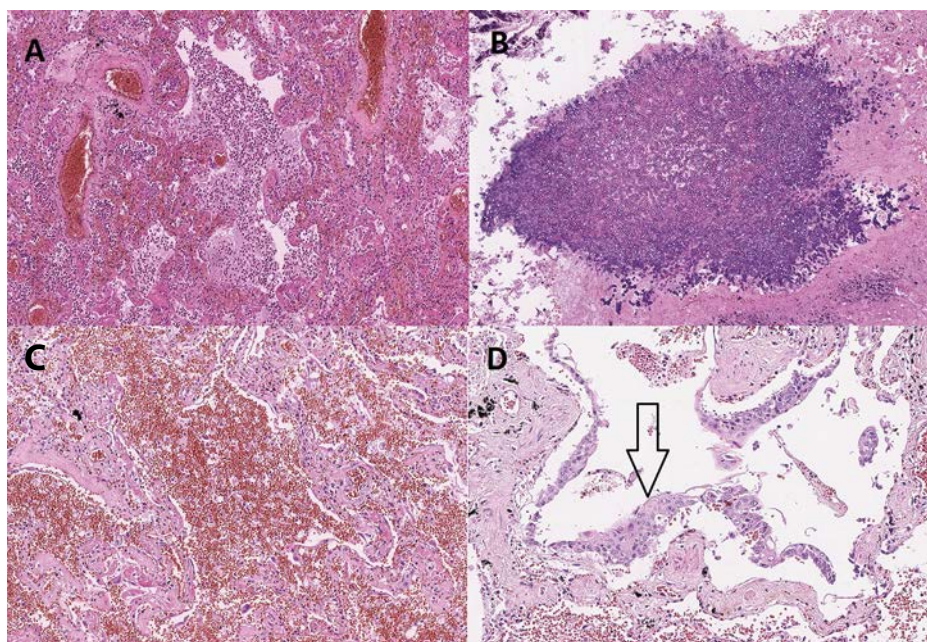
Obr. 2. Morfologická stadia poškození plic při covid-19 (mikroskopicky): A) normální plíce, alveolární septa jsou tenká, v alveolárních prostorech pouze ojedinělé alveolární makrofágy (HE, 100×); B) časné stadium poškození plic s rozšířením alveolárních sept, s hojnými neutrofily svědčící pro kapilaritidu, v alveolech je edémová tekutina (HE, 200×); C) exsudativní stadium DAD s tvorbou hyalinních blanek na povrchu alveolárních sept, v alveolech přetrvává edém (HE, 200×); D) stadium organizace DAD, do hyalinních blanek vrůstají fibroblasty, výstelka je obnovována hyperplazií pneumocytů II. typu (HE, 200×); E) detail na velké a atypické pneumocyty II. typu (HE, 200×); F) chronické stadium DAD s intersticiálním zmnožením vaziva – fibrózou (HE, 100×)



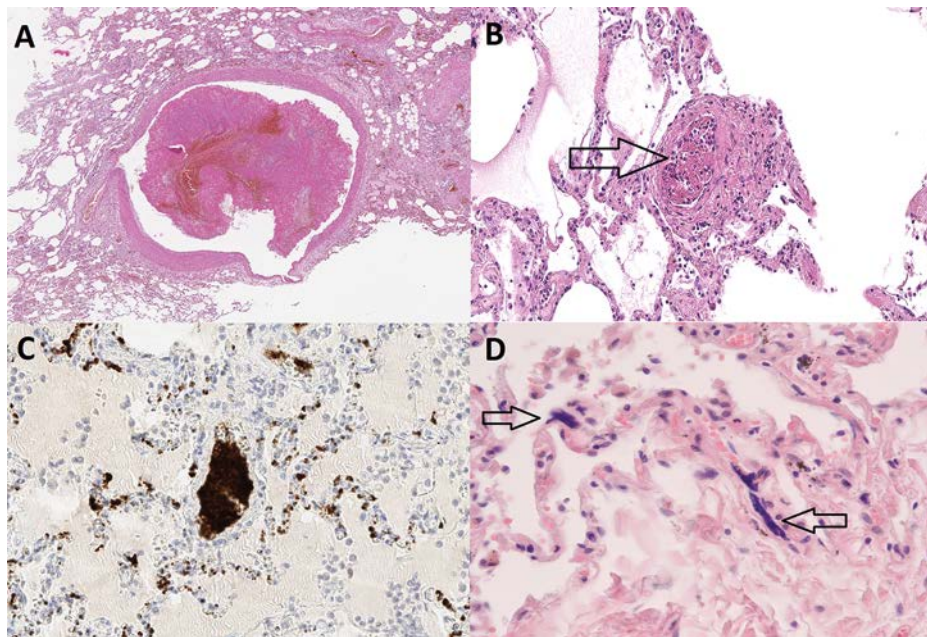
organizace DAD dojde k postupné regeneraci alveolární výstelky v podobě proliferace pneumocytů II. typu – kubických buněk tvořících surfaktant, který snižuje alveolární povrchové napětí. Pneumocyty II. typu v rámci covid-19 bývají velké, atypické, mohou tvořit soubunní (syncyia) a někdy jsou v jejich cytoplazmě

zastihnuta bazofilní granula (2). V alveolárních septech začínou proliferovat fibroblasty, které vrůstají do hyalinních blanek (organizují je). Třetí fáze pak přechází do fibrotického stadia v podobě intersticiální plicní fibrózy s depozity kolagenních vláken. Jednotlivá morfologická stadia ukazuje obrázek 2. V uvedeném

Obr. 3. Komplikace covidové pneumonie (mikroskopicky): A) akutní bronchopneumonie; alveoly jsou vyplněny neutrofilními granulocyty (HE, 100×); B) mykotická superinfekce – aspergilom (HE, 100×); C) alveolární krvácení (HE, 100×); D) intraalveolární dlaždicobuněčná metaplasie, ukázána šipkou (HE, 150×)



Obr. 4. Morfologické nálezy plicních cév (mikroskopicky): A) čerstvý trombembolus v periferní větvi arteria pulmonalis (HE, 15×); B) destičkový mikrotrombus v drobné arteriole, ukázán šipkou (HE, 200×); C) znázornění destičkových mikrotrombů imunohistochemickým vyšetřením CD61 (tmavě) (200×); D) megakaryocyty v plicních kapilárách, ukázány šipkami (HE, 400×)



chronologickém pořadí jsou však stadia pouze orientační, a to díky značné heterogenitě nálezů v rámci jednoho pacienta. Vedle sebe bývají zastihnuty změny chronické a akutní, kdy nález je vysvětlován perzistencí a postupným přemísťováním viru plicemi (2). Přítomnost viru byla v jednotlivých případech zaznamenána i po čtyřech týdnech od původního potvrzení infekce. Virové partikule byly potvrzeny v respiračním epitelu dýchacích cest,

pneumocytech II. typu, hyalinních blankách a endoteliích kapilár alveolárních sept (1).

Různé fáze DAD mohou být také komplikovány intraalveolárním krvácením, často masivního charakteru, a bakteriální nebo mykotickou superinfekcí. Bakteriální nebo mykotická bronchopneumonie komplikující covidovou pneumonii je popisována až v 57% případů (4). K méně častým nálezům, především v pozdějších stadiích, patří bronchoal-

veolární dlaždicobuněčná metaplasie nebo intraalveolární tvorba vaziva připomínající organizující se pneumonii (1). Komplikace covidové pneumonie ukazuje obrázek 3.

K zánětlivým elementům podílejícím se na patogenезi onemocnění patří T-lymfocyty a méně plazmatické buňky lokalizované v interalveolárních septech nebo perivaskulárně. Roli hrají též intraalveolární makrofágy a neutrofilní granulocyty. Neutrofilní infiltrace představuje dominantní nález v časných stadiích při zánětu kapilár (kapilaritidě) (2). Na rozdíl od akutní bronchopneumonie, kde jsou neutrofilie lokalizovány uvnitř alveolů, v případě kapilaritidy jsou vázány na alveolární septa.

Plicní cévy

Nejdůležitější změny na úrovni plicních cév představují trombotické a trombembolické komplikace, které jsou při těžkém průběhu covid-19 důsledkem koagulopatie, jež pravděpodobně souvisí jednak s tropismem viru k endoteliálním buňkám s jejich poškozením a dysfunkcí, jednak s komplikacemi septického stavu s aktivací koagulační kaskády.

Makroskopický nález trombů či trombembolů ve větvích arteria pulmonalis bývá zastížen téměř v polovině případů zemřelých s těžkým průběhem. Neobvyklým nálezem je též přítomnost trombóz v plicních žilách. Destičkové mikrotromby (do velikosti 1 mm) v malých tepnách a kapilárách jsou popisovány ve více než 80 % případů – tyto časté mikrovaskulární změny jsou důležitým znakem covid-19 a pravděpodobně přispívají k hypoxemii, respirační insuficienci a akutnímu srdečnímu selhání (1, 2). Na snímcích kapilár pořízených elektronovým mikroskopem byly zachyceny duplikace bazálních membrán endotelu, vakuolizace cytoplazmy (odpovídající edému endoteliálních buněk) a virové partikule, potvrzující přítomnost viru v endoteliálních buňkách (1). Do popředí se také dostávají dříve opomíjené plicní megakaryocyty, u kterých není zcela jasné, zda se do plicní mikrocirkulace dostávají sekundárně embolizací z kostní dřeně nebo v plicním řečišti aktivně vznikají. Na rozdíl od megakaryocytů v kostní dřeni mají plicní megakaryocyty menší množství cytoplazmy, jejich jádro je tmavé, méně lobulované a často deformované (protáhlé) kvůli malému průměru lumen kapilár. Jejich

množství se zvyšuje při DAD (nejen však při covid-19) a je možné, že souvisí s mikrotrombotickými komplikacemi a rozvojem plicní fibrózy v pozdějším stadiu DAD (5). Morfologické změny plicních cév ukazuje obrázek 4.

Ačkoliv je spektrum morfologického obrazu při covidové pneumonii pestré, zahrnující změny na úrovni dýchacích cest, plicních alveolů a cév, žádný z nálezů není zcela specifický pro covid-19. Obdobné změny byly popsány i u jiných koronavirových infekcí (MERS, SARS-CoV), i u jiných příčin DAD (2). Obraz je též často modifikován případnou bakteriální nebo mykotickou superinfekcí, terapeutickými zásahy a hemoragickými komplikacemi, proto je vždy nutná důsledná klinicko-patologická korelace morfologických změn.

Patologie srdce

Dvěma hlavními patogenními vlivy koronavirovu na organismus jsou zánět a hyperkoagulační stav. Jak se tyto projevují na srdci? V prvních pracích čínští autoři ukázali, že 20–30 % nemocných s covid-19 mělo zvýšené hladiny troponinu, čímž byla naplněna kritéria akutního myokardiálního poškození, a tito pacienti měli horší prognózu. Bylo diskutováno, zda je poškození myokardu příčinou závažného průběhu nemoci, nebo zda je naopak důsledkem těžce probíhajícího onemocnění. V několika málo případech, kdy tehdy byla k dispozici histologie myokardu (EMB nebo sekční nález), byly

změny jen mírné – ojedinělé mononukleární buňky zánětlivého infiltrátu, bez poškození kardiomyocytů a bez přítomnosti viru (6, 7).

V dosud nejrozsáhlejší publikaci na toto téma (8) – v literárním přehledu 277 pitvaných srdcí covid-19 pozitivních pacientů z 22 publikací z 10 zemí ke konci září 2020 (62 % mužů, medián věku 75 r.; 98 % mělo jednu nebo více komorbidit) – byla funkčně významná myokarditida prokázána v méně než 2 % případů. Na druhou stranu byly téměř v 50 % srdcí patrné jiné makroskopické či histopatologické nálezy – kardiomegalie (průměrná hmotnost srdce 483 g), makrotromby (19 %), tromby drobných cév (11 %), ischemie jednotlivých kardiomyocytů (14 %), perikarditida (7 %) či akutní infarkt myokardu (5 %).

U námi pitvaných 18 pacientů s covid-19 jsme histologicky neprokázali myokarditidu ani u jednoho. Z dalších histopatologických nálezů jsme v jednom případě našli v myokardu aspergilové abscesy při pyemii pocházející z plic a v jiném jednom případě ischemické změny jednotlivých kardiomyocytů.

Současná data tak nepodporují teorii přímého poškození myokardu virem, tedy přítomnost specifické myokarditidy. Jako pravděpodobnější příčina myokardiálního poškození se jeví spíše toxický a kardiodepresorický vliv mediátorů zánětu, které jsou excesivně zvýšené v rámci cytokinové bouře doprovázející těžký průběh onemocnění.

Jak již bylo uvedeno, srdce je poměrně často postiženo v rámci hyperkoagulačního stavu – makrotromby na nástěnném endokardu komor a síní a v srdečních žilách a mikrotromby v drobných cévách myokardu. Sraženiny jsou tvořeny převážně fibrinem a destičkami. Je zajímavé, že se tromby tvoří v systémových tepnách. Kromě krevních sraženin se v mikrocirkulaci histologicky nacházejí i megakaryocyty, a to především v plicích (viz výše), ale i v systémovém řečišti, včetně myokardu. Tento nález je velmi neobvyklý a spolu s celkovým hyperkoagulačním stavem se vysvětluje systémovou aktivací virovou infekcí (9, 10).

Komplexní působení hyperkoagulačního stavu, zánětu, přítomné hypoxie, imobilizace i intervenčních postupů má za důsledek též trombembolickou žilní nemoc, která je prokazována u 25–30 % těžkých covidových pacientů, často s letálním následkem (11).

Bezprostředním mechanismem smrti u fatálních případů COVID-19 je většinou nedostatečnost srdce – buď systolickým selháním myokardu poškozeného celkovým infekčním a metabolickým stavem, nebo selháním pravé komory (akutní nebo chronické cor pulmonale) při plicní hypertenzi jako důsledku kondenzace plicního parenchymu (ARDS/DAD) a/nebo ucpání plicních cév emboly či tromby.

Autoři práce nemají v práci konflikt zájmu.

LITERATURA

1. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, et al. Covid-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol* 2020; 33: 2156–2168.
2. Bösmüller H, Matter M, Fend F, et al. The pulmonary pathology of Covid-19. *Virchows Arch* 2021; 478: 137–150.
3. Tabary M, Khanmohammadi S, Araghi F, et al. Pathologic features of covid-19: a concise review. *Pathol Res Pract* 2020; 216: Article 153097.
4. Skok K, Vander K, Setaffi L, et al. Covid-19 autopsies: Procedure, technical aspects and cause of fatal course. Experiences from a single-center. *Pathol Res Pract* 2021; 217: Article 153305.
5. Valdivia-Mazeyra MF, Salas C, Nieves-Alonso JM, et al. Increased number of pulmonary megakaryocytes in covid-19 patients with diffuse alveolar damage: an autopsy study with clinical correlation and review of the literature. *Virchows Arch* 2021; 478: 487–496.
6. Zhou F, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062.
7. Guan WJ, Ni ZY, HU Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–1720.
8. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in covid-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 post-mortem examinations. *Cardiovasc Pathol* 2021; 50: 107300.
9. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in covid-19: a case series. *Clinical Medicine* 2020; 24: 100434.
10. Tombolini A, Scendoni R. SARS-Cov-2-related deaths in routine forensic autopsy practice: histopathological patterns. *Int J Legal Med* <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02354-5>.
11. Karetová D, Bultas J. Koagulopatie provázející těžší formy koronavirové infekce (covid-19) – incidence trombotických komplikací, jak jim předcházet a jak je léčit. *Cor Vasa* 2020; 62(Suppl. 1): 22–26.