

Koronavirüs Hastalığında Histopatolojik Bulgular**Histopathological Findings in Coronavirus Disease****Melek ÜNÇEL*0000-0002-0203-2682****Özgür İlhan ÇELİK*0000-0002-3549-822X**

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Tıbbi Patoloji

Yazışma Adresi: Melek ÜNÇEL

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Tıbbi Patoloji

Öz

Koronavirus-2019 hastalığı günümüzde tüm dünyayı etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmış olup etiolojisi, patogenezi ve yol açtığı histopatolojik bulgulara dair veriler oldukça kısıtlıdır. Hastalığa dair patolojik bulgular kısıtlı postmortem otopsi verilerine dayanmaktadır. Ancak enfeksiyonun erken dönemlerinde de özellikle akciğerlerde spesifik olmayan değişiklikler görüldüğü bilinmektedir. Histopatolojik olarak diffüz alveolar hasar en karakteristik bulgu olarak kabul edilmektedir. Hastalığın özellikle ilk 2 haftalık döneminde hayatını kaybeden olgularda akut faz bulguları mevcut iken, daha uzun süreli tedavi sonrasında kaybedilenlerde organizasyon bulguları yanısıra fibrozis ve vasküler trombozlar gözlenmektedir. SARS hastalığında da olduğu gibi COVID-19 hastalarında da dalak ve lenf nodlarında lenfositlerin deprese olduğu ve hemorajik nekroz alanlarının görüldüğü bilinmektedir. Koronavirüse ait partiküller hücre içerisinde farklı yöntemlerle saptanabilmektedir. Nazofaringeal sürüntü örnekleri veya akciğer fırça biyopsileri tanı için daha sıklıkla tercih edilmekle birlikte postmortem örneklerde nCoV-19 varlığı immunohistokimyasal olarak antijeni saptayarak ya da PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) metoduyla gösterilebilmektedir.

Öte yandan bir başka açıdan ele alındığında Koronavirüs'ün inaktif hale gelmesi için kullanılan solüsyonların %70 alkol bazlı olması gerektiği bilinmektedir. Patoloji bölümü gibi taze halde gönderilen örneklerin de incelendiği tüm laboratuvarlarda biyopsi veya sitolojik materyallerin tespiti için kullanılan formalin solüsyonları ise ancak virüsü 56 derecede 90 dakikada inaktive etmektedir. Henüz tanı almamış asemptomatik hastalardan farklı amaçlarla alınan örneklerin taşınması, tespiti ve değerlendirme süreçleri bu nedenle ayrıca dikkat gerektirmektedir.

Abstract

Coronavirus-2019 disease has emerged as a global public health problem affecting the world today and the data on its etiology, pathogenesis and its histopathological findings are very limited. Pathological findings of the disease are based on limited postmortem autopsy data. However, it is known that there are nonspecific changes especially in the lungs in the early stages of infection. Histopathologically, diffuse alveolar damage is considered the most characteristic finding. While acute phase findings are present in cases that are lost in the first 2 weeks of the disease, in addition to organisation, fibrosis and vascular thrombosis are observed in those who are lost after longer treatment. As in SARS disease, it is known that lymphocytes are depressed and areas with hemorrhagic necrosis are seen in the spleen and lymph nodes in COVID-19 patients. Particles of Coronavirus can be detected in the cell by different methods. Although nasopharyngeal swab samples or lung brush biopsies are more frequently preferred for diagnosis, nCoV-19 can be detected by immunohistochemical antigenes or can be demonstrated in postmortem samples by PCR (polymerase chain reaction) method.

Geliş Tarihi:14.04.2020**Kabul Tarihi:20.04.2020**

On the other hand, when it is considered from another point of view, it is known that the solutions used to inactivate the Coronavirus should be 70% alcohol based. The formalin solution, which is used for the examination of fresh biopsies or cytological materials in all laboratories such as pathology department, only inactivates the virus at 56 centigrade degrees. The transportation, processing and evaluation stages of the samples taken for different purposes from asymptomatic patients who have not yet been diagnosed as COVID-19 require additional attention.

Keywords: COVID-19, Coronavirus, Pathology

Giriş

Koronavirus-2019 hastalığı günümüzde tüm dünyayı etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmış olup etiyojisi, patogenezi ve yol açtığı histopatolojik bulgulara dair veriler oldukça kısıtlıdır. Mevcut kısıtlı bilgiler ise postmortem otopsiler ve Covid-19 ile eş zamanlı akciğer tümörü ve parankim hastalıkları gibi patolojileri bulunan hastalardan alınan akciğer biyopsilerinin histopatolojik olarak incelenmesi yolları ile elde edilmiştir. Bildirilen yayınlarda ise genel olarak benzer bulgular rapor edilmiştir.

Tartışma

İlk olarak 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde rapor edilen Yeni Koronavirus (COVID-19) günümüzde artık neredeyse tüm ülkeleri etkilemiş bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Farklı ülkelerde farklı vaka sayıları ve oranlar görülmekle birlikte benzer şekilde % 2 dolayında fatal seyrettiği bilinmektedir.

Dünyanın karşı karşıya kaldığı bu pandemide olgulara ait histopatolojik verilerimiz postmortem non invaziv otopsiler ve akciğer tümörü gibi başka nedenlerle alınan biyopsilerde elde ettiğimiz insidental bulgulara dayanmaktadır. Bu nedenle hastalığa ait histopatolojik bilginiz kısıtlı düzeydedir.

Ancak yeni Koronavirus enfeksiyonu etkeninin, daha önceki yıllarda daha az sayıda olguyu etkileyen bir diğer beta-koronavirus enfeksiyonu olan SARS ile benzer aileye dahil olduğu bilinmektedir. Bu yüzden bazı açılardan ortak patogenetik, klinik ve patolojik bulgulara yol açmaktadır. Her iki etkenin yol açtığı hastalıkta benzer şekilde en sık klinik şikayetler öksürük ve ateş iken COVID-19'da bulaştırmak riskinin çok daha yüksek olması, bu hastalığın dünyada daha çok kişiyi enfekte etmesini ve bir pandemi oluşturmalarını açıklayıcı niteliktedir.

Hem Koronavirus hem SARS enfeksiyonunda kaybedilen olgularda yüksek mortalite oranlarına yol açan en ciddi komplikasyon "Akut Solunum Distres Sendromu" (ARDS) olarak saptanmıştır. Tanı koyulduktan sonraki ilk iki haftada (genellikle 10-14 günlerde) ölen hastalarda bilateral akciğerlerde akut fazda diffüz alveolar hasar bulguları izlenmiştir (1). Zhe XU ve arkadaşlarının yayınladığı bir olguda hastalığın ilk görüldüğü yer olan Çin'in Wuhan kentine seyahat öyküsü olan 50 yaşında bir erkek hasta üst solunum yolu semptomları sonrası tanı aldıktan sonra tedaviden yanıt alınamayıp kaybedilmiş ve postmortem biyopsileri alınarak incelenmiştir (2).

Bu olguda sağ akciğere ait örneklerde pnömositlerde belirgin deskuamasyon ve hiyalin membran oluşumları saptanmış iken sol akciğere ait örneklerde benzer şekilde hiyalin membranlarla birlikte pulmoner ödem görülmüştür. Tanımlanan bulguların tümü akut solunum yolu distress sendromu ile uyumlu olup bazı bulgular erken döneme ait niteliktedir. Ayrıca her iki akciğerde lenfositlerden zengin mononükleer inflamatuvar alanlar yanısıra amfofilik granuler sitoplazmalı iri nükleuslu geniş atipik pnömositler ile multinükleer sinsityal hücreler izlenmiştir. Bu bulgular ARDS için tipik bulgular olmakla birlikte COVID-19 veya diğer viral enfeksiyonlar dışında da görülebilmektedir. SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) ve MERS (Middle East Respiratory Syndrome) enfeksiyonlarında görülen birçok bulgu aynı şekilde COVID-19 hastalığında da görülmektedir. Aynı yayında hastanın ekstrapulmoner organlarından da örnekler alınmış olup karaciğerde hafif şiddette portal ve lobuler aktivite ile orta şiddette mikrovaziküler steatoz (yağlanma) izlenmiştir. Bu bulgular da COVID-19 hastalığı için spesifik özellik taşımamaktadır. Daha sıklıkla ilaç ilişkili karaciğer hasarında benzer bulgular görülebilmektedir. Kalp dokusunda ise seyrek interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu dışında anlamlı bulgu görülmemiştir.

Başka bir yayında Zhang Ting ve arkadaşları benzer şekilde postmortem incelemelerde Koronavirüs'e ait parçacıkları sıklıkla pnömositlerde, daha az oranda da bronş epitelinde ve makrofajlarda saptamışlar (3). Diffüz alveolar hasara eşlik eden küçük damar yapılarında tromboz yanısıra diğer ekstrapulmoner organlarda da mikrotrombozlar görülmüş. Ancak COVID-19 olgularında bu bulgu, SARS enfeksiyonu ile kıyaslandığında daha az olarak bulunmuş. Akciğer dışı organlara ait örneklerde Koronavirüs partikülleri saptanmamakla birlikte çoğu organda özellikle viral enfeksiyonun yol açtığı hipoksemi, iskemi ve sitokin fırtınası aracılığı ile gelişen immunolojik hasara ait bulgular mevcuttur.

Bu bulgulardan yola çıkarak COVID-19 enfeksiyonunda; viral enfeksiyonun yanısıra immunolojik reaksiyonların yol açtığı çoklu organ yetmezliğinin hastaların tedavisinde ciddi zorluklar yarattığı dikkati çekmektedir.

Yao XH ve arkadaşları üç vakada minimal invaziv otopsi tekniği ile akciğer ve akciğer dışı organlardan örnekler elde ederek rutin boyama işlemleri yanısıra, immunohistokimyasal olarak Antijen varlığını değerlendirilmiş ve real time PCR ile 2019-nCoV RNA varlığını araştırmışlar (1). Akciğerdeki yagısal hücre infiltrasyonu içerisinde yoğunluğu makrofajların oluşturduğunu daha az sıklıkla da multinükleer dev hücrelerin, lenfositlerin, eozinofil ve nötrofillerin izlendiğini saptamışlar. Immunohistokimyasal olarak bu lenfositlerin çoğunluğunun CD4 pozitif T lenfositler olduğu görülmüş. Ayrıca tip 2 alveolar epitel hücrelerinde belirgin proliferasyon ve alveolar epitelde fokal deskuamasyonlar izlenmiş. Alveolar septumdaki damarlar ödemli genişlemiş ve kalınlaşmış olmakla birlikte mikrovasküler yapıların bir kısmında hiyalin trombüsler izlenmiştir. Ayrıca çalışmaya dahil olan olguların çoğu postmortem incelemeler niteliğinde olmakla birlikte bu açıdan ele alındığında; dünyanın son 5 aydır karşı karşıya kaldığı bu pandemi sürecinde biz patologların nazofaringeal sürüntü, bronşial lavaj, biyopsi veya eksizyon materyalleri ile temasımızın kısıtlı olduğu düşünülebilir.

Ancak asemptomatik olarak virüsü taşıyan çok sayıda olgunun var olduğu gerçeği göz önünde bulundurulduğunda tümör gibi başka nedenlerle üst ve alt solunum yolu örnekleri ile tüm laboratuvarlarda COVID-19 pozitif numuneler ile yakın temas içerisinde olacağımız aşikardır (4). Yapılan araştırmalarda beta koronavirus ailesi içerisinde yer alan bir RNA virüsü olan 2019-nCoV'un inaktive edilmesinde en etkili solusyonların %70 alkol bazlı veya %0,1 Sodyum Hipoklorit içeriyor olması gerektiği bilinmektedir. Bunun dışında patoloji laboratuvarlarında rutin tespit işlemi için kullanılan Formalin içerisinde 56 derecede 90 dakikada, 67 derecede 60 dakikada ve 75 derecede ise 30 dakikada virüs inaktive olmaktadır. Çoğu patoloji laboratuvarında kullanılan yöntem ise 2 saat boyunca 60-65 derece sıcaklık şeklindedir. Bu açıdan bakıldığında parafin bloklarda viral bulaştırmacılık riskinin düşük olduğu şeklinde yorum yapılabilir (5,6).

Sonuç

Tüm dünyayı etkileyen COVID-19 pandemisinde kısıtlı vakalardan oluşan yayınların tümü göz önüne alındığında; çalışmaya dahil edilen olguların çoğunun postmortem otopsi örneklerinden oluştuğu ve bununla birlikte özellikle akciğerde izlenen bulguların benzer özellik taşıdığı dikkat çekmektedir.

Ayrıca mevcut bulguların nonspesifik olmasına rağmen Akut Solunum Distres Sendromu (ARDS) için tipik özellik taşıdığı gözlenmektedir. 2019-nCoV virüsü ile ilgili kısıtlı bilgilerimize dayanarak günümüzde ve ileriki zamanlarda benzer epidemi ve pandemi süreçleri ile karşı karşıya kalılabileceğimizi öngörememektedir. Bu nedenle nonspesifik bulguları olmasına rağmen viral pnömoni ve ARDS'nin histopatolojik bulgularını akılda tutmakta fayda olduğu düşünülmektedir.

Henüz tanı almamış asemptomatik hastalardan farklı amaçlarla alınan örneklerin taşınması, tespiti ve değerlendirme süreçleri bu nedenle ayrıca dikkat gerektirmektedir. Aynı şekilde bulaş riski oldukça yüksek olan ve ciddi solunum yolu problemlerine yol açan, yüksek mortalite oranları izlenen COVID-19 enfeksiyonuna karşı tüm sağlık çalışanları olduğu gibi laboratuvarlarımızda koruyucu önlemlerin ciddiyetle uygulanması gerektiği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

- 1-Yao XH, Li TY, He ZC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally in-vasive autopsies]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020 Mar 15;49(0):E009. doi: 10.3760/ cma.j.cn112151-20200312-00193.[
- 2- Zhe Xu, Lei Shi, et al. Pathological Findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020 Feb 18. pii: S2213-2600(20)30076-X. Doi:10.1016/ S2213-2600(20)30076-X.
- 3- Zhang Ting, Sun Luxi, et al. Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronaviruse disease 2019. 2020 Apr 3;43(0):E040. Doi: 10.3760/cma. J. Cn112147-20200311-00312.

4. Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2020 Feb 28. pii: S1556-0864(20)30132- 5. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
- 5- Duan SM, Zhao XS, Wen RF, et al. Stability of SARS coronavirus in human specimens and environment and its sensitivity to heating and UV irradiation. Biomed Environ Sci. 2003 Sep;16(3):246–255.
- 6- Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect. 2020. DOI:10.1016/j.jhin.2020.01.022