

ASPECTE CLINICE ȘI HISTOPATOLOGICE ALE SINDROMULUI DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ ÎN CADRUL INFECȚIEI CU VIRUSUL GRIPAL A (H1N1)

Tatiana Dumitraș¹ – dr. în șt. med., conf. univ., Cornelia Guțu-Bahov^{2,4} – dr. în șt. med., conf. univ., Sergiu Matcovschi¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Eudochia Țernă¹ – dr. în șt. med., conf. univ.,
Grigore Dumitraș³ – dr. în șt. med. vet., conf. univ.,

¹Departamentul Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice,

²Catedra anesteziologie și reanimatologie nr. 2,

³Catedra histologie, citologie și embriologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

⁴IMSP SCM „Sfânta Treime”

e-mail: tatiana.dumitras@usmf.md, tel. + 37369652245

Rezumat

Articolul reprezintă un reviu al literaturii și datele proprii ale autorilor referitoare la particularitățile clinice și histopatologice ale sindromului de detresă respiratorie acută în cadrul infecției cu virusul gripal A (H1N1)/09. La internare pacienții au fost hemodinamic stabili, starea lor subiectivă nu corespundea deteriorării severe a SaO_2 și indicelui oxigenării $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Evoluție pozitivă a fost obținută în cazurile, în care dinamica radiologică pozitivă a coincis cu creșterea limfocitelor. Toate cazurile letale s-au caracterizat printr-o evoluție fulminantă și progresarea rapidă a modificărilor pe radiografia toracelui, au fost cauzate de spitalizarea tardivă și prezența comorbidităților. Histopatologic, în cazurile de deces au fost observate membrane hialine, edem al septurilor interalveolare, denudarea epiteliului traheobronșic și conținut hemoragic intraalveolar.

Cuvinte-cheie: detresa, respiratorie, virusul, gripal, evoluție

Summary. Clinical and histopathological aspects of acute respiratory distress syndrome due to infection with flu A (H1N1)

The article represents a literary review and authors own data on clinical and histopathological peculiarities of acute respiratory distress syndrome due to H1N1/09 flu. All the patients included were haemodynamically stable on admission, this did not correspond to a severe deterioration of SaO_2 and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio. A completely positive evolution was obtained in cases where improvement of chest X-ray coincided with the increase of lymphocyte count. All lethal cases were characterized by a fulminant course with rapid progression of chest X-ray, they were due to late hospital admission and comorbidities. Histopathologically in all cases with fatal outcome hyaline membranes, edema of interalveolar septa, denudation of tracheobronchial epithelium and haemorrhagic intraalveolar content were observed.

Key words: distress, respiratory, virus, flu, evolution

Резюме. Клинические и гистопатологические аспекты острого респираторного дистресс-синдрома при инфекции вирусом гриппа А (H1N1)

Данная статья представляет собой обзор литературы и собственные данные авторов о клинических и гистопатологических особенностях острого респираторного дистресс-синдрома при инфекции вирусом гриппа А (H1N1)/09. При поступлении пациенты были гемодинамически стабильны, их субъективное состояние не соответствовало серьезному ухудшению SaO_2 и индекса оксигенации PO_2/FiO_2 . Положительное течение наблюдалась в тех случаях, когда рентгенологически положительная динамика совпадала с ростом лимфоцитов. Смертельные случаи характеризовались молниеносным развитием и быстрым прогрессированием изменений на рентгенограмме грудной клетки, были вызваны поздней госпитализацией и наличием сопутствующих заболеваний. Гистологически в летальных случаях наблюдались гиалиновые мембраны, отечность межальвеолярных перегородок, обнажение трахеобронхиального эпителия и геморрагическое внутриальвеолярное содержимое.

Ключевые слова: дистресс, респираторный, вирус, грипп, развитие

Actualitatea temei

Sindromul de detresă respiratorie acută a adulțului (SDRA) a fost pentru prima dată descris în literatura de specialitate în 1967. Definiția de SDRA cuprinde insuficiența respiratorie acută cu hipoxemie refractară (indicele oxigenării $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mai mic de

200 mmHg) și infiltrate bilaterale pe radiografia postero-anterioară a toracelui, care nu pot fi explicate prin presiunea crescută în atriul stâng (presiunea de inclavare în artera pulmonară sub 18 mmHg) [1, 6].

Mortalitatea prin SDRA raportată până în prezent este în medie de 50%. Această cifră a putut fi

redusă până la 31% datorită noilor strategii de tratament, inclusiv ventilației cu volume mici cu presiune pozitivă la sfârșitul expirului, fapt demonstrat în trialul ARDS Network [2]. Totodată, referindu-ne la detresa respiratorie în cadrul infecției cu virusul gripal A (H1N1) 2009, remarcăm că datele din literatura de specialitate denotă o evoluție extrem de severă a injuriei pulmonare acute în pofida terapiei intensive ce corespunde tuturor exigențelor contemporane [3]. Toate cele expuse și propria experiență acumulată în perioada noiembrie 2009 - februarie 2015 au impulsionat prezentarea datelor proprii prin prisma literaturii de specialitate.

Scopul studiului. Analiza particularităților clinice și histopatologice ale sindromului de detresă respiratorie acută în cadrul infecției cu virusul gripal A (H1N1).

Material și metode. Am analizat retrospectiv 12 cazuri de infecție confirmată cu noul virus gripal A (H1N1) complicată cu sindromul de detresă respiratorie acută, pacienții fiind spitalizați în secția Reanimare a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” în perioada noiembrie 2009 –februarie 2015. Vârsta pacienților a variat de la 23 până la 59 ani, dintre care 5 erau femei. Pacienții au fost examinați clinic, li s-a efectuat radiografia toracelui în dinamică, zilnic au fost evaluate hemoleucograma, analiza biochimică a sângelui, gazele sanguine, parametrii echilibrului acidobazic. Definiția de caz confirmat de gripă pandemică cu virusul de tip nou A (H1N1) a fost în conformitate cu *Ghidul practic de management al complicațiilor severe ale gripei pandemice cu virusul de tip nou A (H1N1)* din 2009 [4] și a presupus o persoană, la care infecția cu virusul gripal de tip nou A (H1N1) a fost confirmată prin metode de laborator. În studiul nostru prezența infecției cu virusul A (H1N1)/09 a fost confirmată prin efectuarea Real-time RT-PCR (reacției de polimerizare în lanț) a frotiului nasofaringian și orofaringian. În cazuri de deces la necropsie din plămâni au fost prelevate fragmente pentru efectuarea preparatelor histopatologice.

Rezultate și discuții. Modalitatea de debut în cazurile incluse în studiu a corespuns datelor din literatura de specialitate: tuse seacă chinuitoare, subfebrilitate, mialgii, artralгии, cefalee, astenie marcată [5]. În același timp, nici unul din pacienți n-a primit tratament antiviral la etapa prespital. Ca și factorii de risc ai evoluției severe în cadrul infecției cu A (H1N1) au fost descrise adresarea tardivă a pacienților, obezitatea, sarcina, diabetul zaharat, bronhopneumopatia cronică obstructivă, patologia cardiacă, prezența neoplaziilor [10]. Aceasta este în concordanță cu datele noastre, astfel că în două cazuri a avut loc o adresare tardivă, în patru cazuri am observat obezitate, două

cazuri - de cardiopatie hipertensivă, un caz - de valvulopatie cardiacă congenitală, un caz - de bronhopneumopatie cronică obstructivă, un caz - de sindrom al apneei în somn și un caz - de cancer al glandei mamare.

Auscultația plămânilor la internare în 2 cazuri a pus în evidență sindromul bronhoobstructiv, în celelalte cazuri fiind atestată doar respirația aspră. Ulterior, la toți pacienții am observat progresarea dispneei, cianozei, apariția ralurilor buloase mici și medii în ariile inferioare cu răspândirea rapidă pe toată aria pulmonară. Fiind internați în secția reanimare, inițial pacienții au fost hemodinamic stabili ceea ce era în dezacord cu deteriorarea severă a saturației sângelui cu oxigen SaO_2 și a indicelui oxigenării $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

Referindu-ne la datele paraclinice la internare, menționăm, ca și particularitate, lipsa leucocitozei, leucocitele variind de la 4,0 până la $6,9 \times 10^9/\text{l}$, VSH – de la 26 până la 52 mm/oră și prezența limfopeniei. Tendința spre limfopenie sesizată de noi este în concordanță cu datele Jain S. și coaut [5]. În șapte cazuri de evoluție nefavorabilă am atestat progresarea limfopeniei și, dimpotrivă, în două cazuri cu evoluție cert pozitivă limfocitele au crescut concomitent cu ameliorarea tabloului radiologic.

Tratamentul administrat pacienților a fost în conformitate cu *Ghidul practic de management al complicațiilor severe ale gripei pandemice cu virusul de tip nou A (H1N1)* [4]. În toate cazurile a fost efectuată cateterizarea venei subclavia și a unei vene periferice. Tuturor pacienților li s-a administrat tratament etiologic cu oseltamivir, profilaxia suprainfecției bacteriene s-a efectuat cu imipenem, fluorochinolone respiratorii sau vancomicină, iar pentru profilaxia micozelor s-a aplicat fluconazol.

Tuturor pacienților li s-a administrat oxigenoterapie. Odată cu apariția necesității ventilației asistate, aceasta a fost efectuată cu volume mici și presiunea pozitivă la sfârșit de expir. Profilaxia pneumoniei asociate ventilatorului s-a realizat prin reintubări zilnice, lavaj traheobronșic. La toți pacienții extubați pentru protejarea neuronală s-au administrat doze adecvate de difosfocină.

A fost realizată nutriția parenterală a pacienților (aminoacizi, lipofundină) în asociere cu cea enterală prin sondă nasogastrală. Suportul inotrop a fost efectuat prin intermediul dopaminei, nitratilor. Analizând posibilitatea instalării sindromului de insuficiență multiplă de organe (MODS) susținem că în defavoarea acestui fapt este menținerea tensiunii arteriale în aproape toate cazurile pe doze renale de dopamină. Excepție reprezintă cazul unui pacient în vârstă de 39 ani, care a dezvoltat MODS inclusiv meningoencefalită cu hipertermie necontrolabilă.

Actualmente beneficiul corticosteroizilor în tratamentul SDRA rămâne discutabil [7]. În toate 12 cazuri din studiu au fost aplicate doze mici de corticosteroizi, care, în opinia noastră, nu au influențat evoluția detresei.

În pofida tratamentului aplicat în șapte cazuri a avut loc o evoluție fulminantă a detresei respiratorii cu progresarea rapidă a tabloului radiologic, lipsa de răspuns la terapia intensivă, soldată cu sfârșit letal prin insuficiență respiratorie hipoxică.

Referitor la cazurile cu dinamică pozitivă, aceasta a fost completă în ziua a cincea de terapie intensivă, sesizată prin răspunsul pozitiv la imipenem, vancomicină, infuzii cu coloizi, ședințe de plasmafereză cu substituție de volume mari paralel cu heparină și administrarea diureticelor (sub controlul presiunii venoase centrale și a diurezei).

Diagnosticul clinic de pneumonie virală complicată cu sindromul de detresă respiratorie acută stabilit în toate 12 cazuri a găsit confirmare morfologică în 7 cazuri letale supuse examenului necropsic. Prezența membranelor hialine și a edemului septurilor interalveolare, cunoscute ca și elemente patognomonice ale detresei respiratorii acute [8, 9, 10], au fost observate în toate cazurile de deces, în favoarea infecției virale a pledat, de asemenea, denudarea epiteliului traheobronșic și conținut hemoragic intraalveolar.

Concluzie:

Datele noastre demonstrează o evoluție extrem de severă a sindromului de detresă respiratorie acută a adultului în cadrul infecției cu virusul gripal de tip nou A (H1N1) în pofida terapiei intensive aplicate. Spitalizarea tardivă și prezența comorbidităților au avut o contribuție majoră în cazurile cu sfârșit letal. Histopatologic în cazurile de deces au fost observate membrane hialine, edem al septurilor interalveolare,

denudarea epiteliului traheobronșic și conținut hemoragic intraalveolar.

Bibliografie

1. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., et al., *Acute respiratory distress in adults*, Lancet, 1967; 2: 319-323.
2. Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., et al., *Ventilation with low tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*, N Engl J Med, 2000; 342, p. 1301-1308.
3. Dawood F.S., Jain S., Finelli L. et al., *Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans*, N Engl J Med, 2009; 360, p. 2605-15.
4. *Ghidul practic de management al complicațiilor severe ale gripei pandemice cu virusul de tip nou A (H1N1)*, Chișinău, 2009, 20 p. (www.ms.gov.md).
5. Jain S., Kamimoto L., Bramley A.M., et al., *Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009*, N Engl J Med, 2009; 361, p.1935-1940.
6. Moloney E.D., Evans T.W. *Pathophysiology and pharmacological treatment of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome*, Eur Respir J, 2003; 21, p. 720-727.
7. Myers K.P., Olsen C.W., Gray G.C., *Cases of swine influenza in humans: a review of the literature*, Clin Infect Dis, 2007; 44, p.1084- 1088.
8. Nakajima N., Sato Y., Katano H., et al., *Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection*, Mod Pathol, 2012; 25(1), p.1-13.
9. Nin N., Sanches-Rodrigues C., Ver L.S., et al., *Lung histopathological findings infatal pandemic influenza A (H1N1)*, Med Intensiva, 2012; 36 (1), p. 24-31.
10. Soto-Abraham M.V., Soriano-Rosas J., Diaz-Quinonez A., et al., *Pathological changes associated with the 2009 H1N1 virus*, N Engl J Med, 2009; 361, p. 2001-2009.