

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Τα «αποτυπώματα» της COVID-19 στους ιστούς Μόνο στους πνεύμονες;

Η νόσος COVID-19 αναγνωρίστηκε στα τέλη του 2019 και εξαπλώθηκε γρήγορα σε πανδημία. Αιτιολογικός παράγοντας είναι ο RNA-ιός SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), ο οποίος προσβάλλει κυρίως την αναπνευστική οδό, εισερχόμενος στα κυψελιδικά κύτταρα των πνευμόνων του ξενιστή μέσω του υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2). Κατά τη λοίμωξη, εκτός από την ανώμαλη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, παρατηρείται οξεία μείωση των επιπέδων έκφρασης του ACE2, με επακόλουθα την πρόκληση ARDS (acute respiratory distress syndrome) και την οξεία πνευμονική βλάβη. Παθολογοανατομικά, αναγνωρίζεται διάχυτη κυψελιδική βλάβη, ενώ σημαντική είναι η προσβολή των αγγείων, με την ιστολογική ανάλυση των πνευμονικών αγγείων να αναδεικνύει εκτενή θρόμβωση με μικροαγγειοπάθεια και στοιχεία ενδοθηλίτιδας. Η έκθεση στον ιό έχει βρεθεί ότι προσβάλλει και τον καρδιακό ιστό, ενώ μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν οξύ καρδιαγγειακό σύνδρομο. Διαπιστώθηκε ακόμη ενδοθηλίτιδα σε καρδιά, νεφρούς, σπλήνα, ήπαρ και λεπτό έντερο και θρομβογόνο αγγειοπάθεια στο δέρμα. Σε πλακούντες από COVID-19 θετικές μητέρες παρατηρήθηκαν φλεγμονή και έμφρακτα. Η αγγειακή προσβολή επηρεάζει και τον εγκέφαλο. Σκοπό της παρούσας ανασκόπησης αποτελεί η σύνοψη των αναδυόμενων δεδομένων σχετικά με την παθοφυσιολογία της νόσου στους πνεύμονες, αλλά και στα υπόλοιπα όργανα-στόχους του ιού, με έμφαση στα μικροσκοπικά ευρήματα στους ιστούς. Η πρόοδος στην αναγνώριση της παθοφυσιολογίας της νόσου είναι σημαντική για την κατανόηση της κλινικής της εικόνας και για την αντιμετώπισή της.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος του νέου κορωνοϊού (COVID-19) εμφανίστηκε για πρώτη φορά τον Δεκέμβριο του 2019 στην πόλη Wuhan της Κίνας. Η έξαρση της νόσου ήταν αποτέλεσμα της μετάδοσης του SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), ενός ιού που αποτελεί το έβδομο μέλος της οικογένειας των κορωνοϊών. Μελέτες ανέδειξαν ως συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις των ασθενών που είχαν διαγνωστεί θετικοί στον SARS-CoV-2 τον πυρετό και τον βήχα, ενώ πιο σπάνια παρατηρήθηκαν διάρροια, ναυτία και έμετος. Ωστόσο, μεγάλο ποσοστό των νοσούντων ήταν ασυμπτωματικοί. Σημαντική θεωρήθηκε η διαπίστωση των τριών συχνότερων συννοσηροτήτων μεταξύ των επιβεβαιωμένων ασθενών, με την υπέρταση να προεξάρχει και να ακολουθεί ο διαβήτης και η παχυσαρκία. Η μεγάλη ταχύτητα μετάδοσης του SARS-CoV-2 οδήγησε στην ανα-

κήρυξη της νόσου ως πανδημικής, οδηγώντας στη λήψη αυστηρών μέτρων με στόχο τον περιορισμό και τον έλεγχο της εξάπλωσης, με αποτέλεσμα την εγκατάσταση μιας νέας πραγματικότητας στην παγκόσμια καθημερινότητα.<sup>1,2</sup>

Η είσοδος του ιού στα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού πραγματοποιείται με το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2), το οποίο φαίνεται να λειτουργεί ως ειδικός υποδοχέας για τον SARS-CoV-2.<sup>3</sup> Δεδομένου ότι η έκφραση του ACE2 συναντάται σε ποικίλους ιστούς, πολυάριθμα όργανα αποτελούν στόχο και μολύνονται τελικά από τον ιό. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, λοιπόν, παρουσιάζει η διερεύνηση των ιστοπαθολογικών ευρημάτων στον πνεύμονα, στα αγγεία, στην καρδιά, στο δέρμα, στο νευρικό σύστημα, στους νεφρούς, στο γαστρεντερικό σύστημα, στον σπλήνα, καθώς και στον πλακούντα. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2023, 40(1):9-18  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2023, 40(1):9-18

Α. Μπαρμπέρης,  
Κ. Γιαννουκάκου,  
Π. Γκεσούλης,  
Ε.Α. Παλούκη,  
Ε. Ρομποτής,  
Α. Μπατιστάτου

Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα  
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,  
Ιωάννινα

The “footprints” of COVID-19  
in the tissues: Only in the lungs?

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρητηρίου

COVID-19  
Παθολογία  
SARS-CoV-2

Υποβλήθηκε 4.1.2022  
Εγκρίθηκε 29.1.2022

νεφρικές, οι δερματικές, οι καρδιακές, οι νευρικές και οι γαστρεντερικές εκδηλώσεις προκαλούνται μάλλον από δευτερεύοντα φαινόμενα της νόσου COVID-19, δηλαδή από ακατάλληλες ή υπερβολικές ανοσιακές απαντήσεις, ενώ σημαντική είναι και η προσβολή των αγγείων. Συνεπώς, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση αποσκοπεί στη συγκεκριμένη παρουσίαση των βασικότερων ιστοπαθολογικών ευρημάτων στην πλειονότητα των ιστών των ασθενών που νόσησαν από την COVID-19. Πραγματοποιήθηκε έλεγχος της διεθνούς βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων MEDLINE, με λέξεις-κλειδιά: "COVID-19", "SARS-CoV-2", «Παθολογία».

## 2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο SARS-CoV-2 εισέρχεται στα κύτταρα του ξενιστή μέσω του υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης 2 (ACE2), ο οποίος εντοπίζεται σε μεγάλη ποικιλία κυττάρων και ιστών, μεταξύ των οποίων τα κυψελιδικά κύτταρα τύπου 2 των πνευμόνων, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, καθώς και τα κύτταρα της καρδιάς, των νεφρών, του εντέρου και του εγκεφάλου. Το ένζυμο ACE2 είναι ομόλογο της ACE-καρβοξυπεπτιδάση αγγειοτασίνης I, που είναι υπεύθυνη για τη μετατροπή της αδρανούς αγγειοτασίνης I στη δραστική της μορφή, την αγγειοτασίνη II, προκαλώντας ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης (renin-angiotensin system, RAS).<sup>3</sup> Κάποια από τα άμεσα αποτελέσματα της ενεργοποίησης του συστήματος είναι η αγγειοσυσπασση, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, καθώς και η επαγωγή της φλεγμονής. Από την άλλη πλευρά, το ένζυμο ACE2 εμφανίζει διαφορετική λειτουργική δραστηριότητα, επιτελώντας τρεις βασικές λειτουργίες στα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού. Αρχικά, σε αντιδιαστολή με το ACE συνιστά αρνητικό ρυθμιστή του RAS, διασπώντας τη δραστική αγγειοτασίνη II σε ένα αδρανές επταπεπτιδίο, λειτουργώντας ως πεπτιδάση, με αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή και τη μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης, παρέχοντας έτσι προστασία στο καρδιαγγειακό σύστημα. Παράλληλα, προστατευτική είναι η δράση του στο αναπνευστικό και σε άλλα συστήματα του οργανισμού, αναστέλλοντας την παραγωγή κολλαγόνου και κατά συνέπεια την ίνωση, που αποτελεί απάντηση του κυττάρου στην υποξία. Μια ακόμη λειτουργία του ACE2 είναι ο ρόλος του ως ρυθμιστή των μεταφορέων ουδέτερων αμινοξέων (σερίνη, θρεονίνη, ασπαραγίνη, γλουταμίνη), στην οποία συμβάλλει και η κολεκτρίνη, μια ομόλογη με αυτό πρωτεΐνη. Η συγκεκριμένη ιδιότητα του ενζύμου δεν ταυτίζεται με τη λειτουργία του ως πεπτιδάση αλλά στηρίζεται στην πρόσδεσή του στους συγκεκριμένους μεταφορείς, συμβάλλοντας στην ομαλή έκφραση αυτών στην επιφάνεια των κυττάρων που συμμετέχουν στην απορρόφηση των αμινοξέων, κυρίως

στο έντερο. Στους νεφρούς, τη συγκεκριμένη λειτουργία επιτελεί η κολεκτρίνη προσδεδεμένη στους μεταφορείς στα εγγύς σωληνάρια. Τέλος, η τρίτη λειτουργία του σχετίζεται με τον ρόλο του ως υποδοχέα εισόδου του SARS-CoV-2 στα κύτταρα. Σειρά πειραμάτων απέδειξαν ότι η εν λόγω λειτουργία του ACE2 επίσης δεν σχετίζεται με τη λειτουργία του ως πεπτιδάση, αλλά οφείλεται σε μια διαμεμβρανική υπομονάδα του μορίου του, καθώς μελέτες έδειξαν ότι ο SARS-CoV-2 μολύνει και κύτταρα στα οποία εντοπίζεται μια καταλυτικά αδρανής μεταλλαγή του ACE2. Συνεπώς, γίνεται σαφές ότι κύτταρα που εκφράζουν στην επιφάνειά τους το ACE2 αποτελούν άμεσο στόχο του SARS-CoV-2.

Αρχικά, ο SARS-CoV-2 μέσω των πολυάριθμων μορίων της επιφανειακής πρωτεΐνης-ακίδας (spike protein) προσδένεται στο άκρο της πρώτης υπομονάδας της καταλυτικής περιοχής του ACE2 με τη συνδρομή μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης σερίνης του κυττάρου-στόχου. Στη συνέχεια, η εξωκυτταρική υπομονάδα του ACE2 απομακρύνεται, ενώ η διαμεμβρανική υπομονάδα του εσωτερικεύεται για περαιτέρω σύντηξη του ιού με τα κύτταρα του ξενιστή. Κατά τη λοίμωξη του οργανισμού από τον SARS-CoV-2, εκτός από την ανώμαλη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού, παρατηρείται μια οξεία μείωση των επιπέδων έκφρασης του ACE2 στα κύτταρα και κατά συνέπεια απώλεια της προστατευτικής του δράσης.<sup>3</sup> Ακολουθεί ραγδαία αύξηση των επιπέδων της αγγειοτασίνης II και ενεργοποίηση του RAS, με επακόλουθα την πρόκληση ARDS και την οξεία πνευμονική βλάβη, που οδηγεί σε υποξαιμία.<sup>4</sup> Η γενίκευση της υποξαιμίας, η απ' ευθείας ενδοχόμενος μόλυνση των κυττάρων που εκφράζουν τους υποδοχείς ACE2, όπως είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, τα μυοκαρδιακά, τα νεφρικά, τα εντερικά και τα εγκεφαλικά κύτταρα, καθώς και μια συστηματική ανοσιακή απάντηση του οργανισμού στη λοίμωξη, συμβάλλουν από κοινού στην εμφάνιση μορφολογικών και λειτουργικών ανωμαλιών που δεν περιορίζονται μόνο στο αναπνευστικό σύστημα, αλλά αφορούν στα περισσότερα όργανα του ξενιστή.

### 2.1. Πνεύμονες

Οι πνεύμονες είναι ίσως το πλέον χαρακτηριστικό όργανο το οποίο προσβάλλεται από τη νόσο COVID-19, γεγονός που οδήγησε τους επιστήμονες να τη χαρακτηρίσουν αρχικά ως μια νόσο των πνευμόνων. Από βιοψίες που διενεργήθηκαν σε ασθενείς με COVID-19 τα ευρήματα ήταν ποικίλα.<sup>5</sup> Στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα και συγκεκριμένα στην τραχεία έχει παρατηρηθεί ένα φυσιολογικό περίβλημα, ενώ στις περισσότερες των περιπτώσεων η τραχεία φαίνεται ήπια ερυθριματώδης.<sup>6</sup> Υπάρχει εναπόθεση λευκής βλέννας στους πνεύμονες και άφθονη ποσότητα λευκόφαιου κολλώ-

δους υγρού, καθώς και παρουσία ροδόχρωων αφρών στους αεραγωγούς. Το βάρος των πνευμόνων είναι αυξημένο, ενώ στο παρέγχυμα ανευρίσκονται ανομοιόμορφες περιοχές πύκνωσης και συμφόρησης, οίδημα και πλευρίτιδα. Στο πνευμονικό παρέγχυμα παρατηρούνται οιδηματώδεις περιοχές διάχυτα σε όλο το μήκος του, ενώ χαρακτηριστικό εύρημα σε ορισμένους ασθενείς αποτελούν κάποιες σκουρόχρωμες περιοχές αιμορραγίας τοπικά οριοθετημένες, ενώ έχουν επίσης παρατηρηθεί μικροί, σταθεροί θρόμβοι σε τομές αγγείων στην περιφέρεια του παρεγγύματος.

Μακροσκοπικά, οι πνεύμονες έχουν μια «μαρμάρινη» όψη συνοδευόμενη από αιματική υπεζωκοτική διάχυση.<sup>7</sup> Σύμφωνα με μελέτες, διακρίνονται δύο κύριοι φαινότυποι: type L (low) και type H (high). Ο πρώτος (L) χαρακτηρίζεται από μειωμένη ελαστικότητα, μειωμένο λόγο αερισμού-αιμάτωσης V/Q (ventilation to perfusion), μειωμένο βάρος και μειωμένη ικανότητα πρόσληψης του πνεύμονα, ενώ ο δεύτερος (H) χαρακτηρίζεται από αυξημένη ελαστικότητα, αυξημένη αρτηριοφλεβική παράκαμψη από δεξιά προς τα αριστερά (shunt), αυξημένο βάρος πνεύμονα, καθώς και αυξημένη ικανότητα πρόσληψης, με τον φαινότυπο αυτόν να συνδέεται συνήθως με βαρύτερη πρόγνωση.<sup>8</sup>

Το κυριότερο μικροσκοπικό εύρημα που έχει περιγραφεί είναι η διάχυτη κυψελιδική βλάβη (DAD, diffuse alveolar damage) με κυτταρικό ινομοιοειδές εξίδρωμα, που χαρακτηρίζεται από ενδοκυψελιδική εναπόθεση ινώδους περιβαλλόμενη από ινοβλάστες, χαλαρό συνδετικό ιστό εντός των κυψελιδικών πόρων και των βρογχιολίων, ιογενή σωματίδια στα πνευμονοκύτταρα τύπου II και σχηματισμό υαλώδους μεμβράνης.<sup>5,8</sup> Στις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρούνται χαρακτηριστικά της εξιδρωματικής και πολλαπλασιαστικής φάσης της DAD και όχι τόσο της ινωτικής φάσης, όπως τριχοειδική συμφόρηση, νέκρωση πνευμονοκυττάρων, διάμεσο και ενδοκυψελιδικό οίδημα, ενώ συχνή είναι και η υπερπλασία των πνευμονοκυττάρων τύπου II και η πλακώδης μετάπλαση με ατυπία. Συνήθως είναι επίσης η παρουσία αιμοπεταλιακού θρόμβου με ινική σε μικρές περιφερικές αρτηρίες με θρομβοπάθεια στους COVID-19 ασθενείς. Αυτά τα χαρακτηριστικά σχετίστηκαν τοπικά με μοτίβα διάμεσης πνευμονίας λόγω παρουσίας λεμφοκυτταρικών και μονοκυτταρικών διηθήσεων μεταξύ των ελαφρώς παχυσμένων ενδοκυψελιδικών διαφραγμάτων, οργανωμένης πνευμονίας λόγω χαλαρών βυσμάτων ινώδους ιστού στις κυψελίδες και οξείας ινώδους οργανωμένης πνευμονίας, γιατί μερικοί κυψελιδικοί χώροι περιέχουν κοκκιοκύτταρα και ινική, σχηματίζοντας σακοειδείς δομές. Επιπρόσθετα, έχουν εντοπιστεί διεσταλμένοι κυψελιδικοί πόροι, κατεστραμμένες κυψελίδες, κυτταρική ατυπία, η οποία διακρίνεται από ενδιάμεση ινομοιώδη αντίδραση και παρουσία κοκκίων στις κυψελίδες, εναπόθεση κολλα-

γόνου στα διαφράγματα, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις φαίνεται να υπάρχει τοιχωματική ίνωση και μικροκύστες δίκην μελικηρήθρας, καθώς και ενδοθηλιακή νέκρωση.<sup>9</sup> Σε ορισμένους ασθενείς ανευρίσκονται εστίες αιμορραγίας, παχυσμένα τριχοειδή στις κυψελίδες λόγω περιφερικού οιδήματος, θρόμβοι ινικής εντός των τριχοειδών και των μικρών αγγείων, καθώς και αυξημένα μεγακαρυοκύτταρα εντός των τριχοειδών, που χαρακτηρίζονται από σημαντική υπερχρωμία και ατυπία.<sup>6,9</sup> Ένα ακόμη κύριο χαρακτηριστικό της COVID-19 είναι οι φλεγμονώδεις διηθήσεις. Συγκεκριμένα, παρατηρούνται μονοπύρρηνα φλεγμονώδη διάμεσα διηθήματα με άφθονα λεμφοκύτταρα, πολυπύρρηνα συγκύτια με άτυπα επιμηκυσμένα πνευμονοκύτταρα στους ενδοκυψελιδικούς χώρους, τα οποία διακρίνονται από μεγάλο πυρήνα, αμφίφιλο κοκκίωδες κυτταρόπλασμα και εμφανή πυρηνίσκο, ενώ συχνές είναι και οι ουδετεροφιλικές διηθήσεις στον κυψελιδικό χώρο και στον τραχειακό βλεννογόνο.<sup>5,7</sup> Όλα τα ανωτέρω συντείνουν στην εγκατάσταση βλαβών στους πνεύμονες και στους αεραγωγούς, όπως βρογχοπνευμονία (τοπική ή διάχυτη) σε συνδυασμό με άφθονες ενδοκυψελιδικές ουδετεροφιλικές διηθήσεις και υποβλεννογονία φλεγμονή σε βρόγχους και βρογχίολια, καθώς και τραχειίτιδα, αφού η τραχεία αποτελεί σημαντικό στόχο της νόσου.<sup>7,10,11</sup> Ο κυριότερος όμως στόχος της COVID-19 είναι ο δεξιός πνεύμονας και συγκεκριμένα ο κάτω λοβός, με αποτέλεσμα στα πρώιμα στάδια της νόσου να παρατηρείται στον δεξιό πνεύμονα εμφανής αύξηση μακροφάγων στις κυψελίδες και σχηματισμός υαλώδους μεμβράνης, η οποία συνίσταται από νεκρά κύτταρα και πρωτεΐνες στο τοίχωμα των κυψελίδων, ενώ στον αριστερό πνεύμονα διαπιστώνεται εκτεταμένο πνευμονικό οίδημα και σχηματισμός υαλώδους μεμβράνης.<sup>5</sup> Τέλος, πιθανή είναι η υπερπλασία των πνευμονοκυττάρων τύπου II και η εντόπισή τους κοντά σε πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα.<sup>8</sup>

Εξετάσεις σε ασθενείς ανέδειξαν ως κύριο χαρακτηριστικό τη λεμφοπενία, καθώς υπάρχει σημαντική μείωση των CD4 και CD8 T-λεμφοκυττάρων, ενώ επίσης φαίνεται να υπάρχει αύξηση των μακροφάγων. Ακόμη, έχουν παρατηρηθεί άτυπα πνευμονοκύτταρα τύπου II, πλακώδη μεταπλαστικά κύτταρα, πολυπύρρηνα κύτταρα και ουδετερόφιλα.<sup>5,7,10,11</sup>

Με τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων συνεπικουρείται η κλινική διάγνωση και έχουν αναδειχθεί ποικίλα ευρήματα. Κατά την εξέταση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρατηρούνται ιογενή σωματίδια σε κυψελιδικά κύτταρα τύπου II και σε ελάχιστες περιπτώσεις και σε κυψελιδικά μακροφάγα, όχι όμως σε πολυπύρρηνα κύτταρα, ενώ με αξονική τομογραφία (CT) τα ευρήματα διαφέρουν ανάλογα με το στάδιο της νόσου.<sup>5,9,12</sup> Όλοι όμως οι ασθενείς, είτε ασυμπτωματικοί είτε νοσηλευόμενοι σε μονάδες εντατι-

κής θεραπείας (ΜΕΘ), εμφανίζουν παθολογικές εικόνες, με κύρια προσβολή αυτή του δεξιού κάτω λοβού. Στους περισσότερους ασθενείς υπάρχει συμμετοχή και των δύο πνευμόνων, με περιφερική και διάχυτη κατανομή. Παρατηρούνται υάλινες επιφάνειες, διαλοβιακή διαφραγματική πάχυνση, καθώς και πάχυνση του υπεζωκότα, αέρας στους βρόγχους και πυκνώσεις. Συνήθως δεν ανευρίσκονται οζίδια, κυστικές βλάβες, βρογχεκτασία και υπεζωκοτική συλλογή.<sup>12</sup> Τέλος, από τις ακτινογραφίες μπορεί να μη λαμβάνονται πολλές πληροφορίες, ωστόσο τα κυριότερα ευρήματα είναι η ραγδαία εξέλιξη πνευμονίας και μερικές διαφορές μεταξύ των δύο πνευμόνων.<sup>5</sup>

**2.1.1. Πνευμονικά αγγεία.** Στους πνεύμονες των ασθενών με COVID-19 διαπιστώθηκαν διακριτά αγγειακά ευρήματα, συνιστάμενα από σοβαρή ενδοθηλιακή βλάβη σχετιζόμενη με την παρουσία ενδοκυτταρικού ιού και από διαρρηγμένες κυτταρικές μεμβράνες. Η ιστολογική ανάλυση των πνευμονικών αγγείων σε ασθενείς με COVID-19 ανέδειξε εκτενή θρόμβωση με μικροαγγειοπάθεια.<sup>13</sup> Επί πλέον, σε νεκροτομικές μελέτες βρέθηκαν μεγακαρυοκύτταρα με πολυπυρηνική εμφάνιση εντός των διακλαδισμένων μικρών αγγείων (σε εξιδρωματική φάση), πνευμονική μικροαγγειοπάθεια, ινδοειδείς θρόμβοι εντός μικρών τριχοειδών αγγείων, τριχοειδική συμφόρηση (σε εξιδρωματική φάση), θρόμβωση μικρών αγγείων με κυψελιδική αιμορραγία και πάχυνση των κυψελιδικών τριχοειδών.<sup>8</sup>

## 2.2. Καρδιά

Τη μόλυνση των κυττάρων του πνευμονικού παρεγχύματος ακολουθεί η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Αρχικά διεγείρεται η διαδικασία της φυσικής ανοσίας, με χαρακτηριστικά την αγγειοδιαστολή, την αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου και τη στρατολόγηση των λευκοκυττάρων. Η φλεγμονώδης αυτή απάντηση φαίνεται να μην περιορίζεται στον πνεύμονα, αλλά να επεκτείνεται και σε άλλους ιστούς μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας. Η μετατροπή της ανοσιακής απάντησης σε συστηματική φλεγμονή πιθανόν να οφείλεται στην αυξημένη ευαισθησία των ρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων (CD4<sup>+</sup> Τ-λεμφοκύτταρα) στη μόλυνσή τους από τα σωματίδια του ιού. Ως αποτέλεσμα, τα ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα καθίστανται ανίκανα να εμποδίσουν την υπέρμετρη εξέλιξη της φλεγμονής και κατ'επέκταση την ανεξέλεγκτη έκκριση των μεσολαβητών της. Η καταιγίδα κυτταροκινών και η έντονη φλεγμονή προξενούν βλάβες σε όργανα, όπως είναι η καρδιά. Ο καρδιακός ιστός υφίσταται τραυματική βλάβη, με αποτέλεσμα την παραγωγή και την κυκλοφορία στο αίμα δεικτών καρδιακής βλάβης, όπως είναι το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτιδίδιο και η τροπονίνη Ι. Οι αυξημένοι αυτοί δείκτες συνιστούν

προγνωστικό δείκτη της εξέλιξης ασθενών με COVID-19, καθώς συσχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα. Μετά από εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκαν σε ασθενή υψηλά επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, μυοσφαιρίνης, τροπονίνης Τ και αμινοτελικού proB-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου. Απεικονιστικά, αναδείχθηκε εικόνα οξέος μυοκαρδιακού τραυματισμού.<sup>14</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι μέχρι σήμερα υπάρχει περιορισμένη γνώση σχετικά με τις επιπλοκές της COVID-19 στην καρδιά των ασθενών.<sup>15</sup> Σύμφωνα με σχετικές μελέτες διαπιστώθηκαν τόσο μακροσκοπικές όσο και μικροσκοπικές αλλοιώσεις του καρδιακού ιστού. Η μακροσκοπική εικόνα της καρδιάς ορισμένων ασθενών περιλάμβανε καρδιομεγαλία, διάταση της δεξιάς κοιλίας με ταυτόχρονη ευθυγράμμιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, καθώς και καστανέρυθρη χροιά του μυοκαρδίου. Στις στεφανιαίες αρτηρίες δεν διαπιστώθηκε σημαντική στένωση, ενώ ο σχηματισμός θρόμβων ήταν περιορισμένος.<sup>6,15</sup> Όσον αφορά στα μικροσκοπικά ευρήματα, αξιοσημείωτη ήταν η διήθηση του καρδιακού ιστού από μονοπύρνα, μακροφάγα και σε μικρότερο βαθμό από λεμφοκύτταρα γύρω από νεκρωμένες περιοχές του μυοκαρδίου. Ειδικότερα, μελέτες έδειξαν ότι η νέκρωση του μυοκαρδίου δεν ήταν γενικευμένη, αλλά αφορούσε σε μεμονωμένα κύτταρα του μυοκαρδίου. Τα εκφυλισμένα μυοκύτταρα περιβάλλονταν από περιορισμένο αριθμό λεμφοκυττάρων. Η συγκεκριμένη παρατήρηση ενδέχεται να αποτελεί πρόωμη εκδήλωση ιογενούς μυοκαρδίτιδας, μολονότι η λεμφοκυτταρική διήθηση του καρδιακού ιστού δεν φάνηκε να είναι έντονη. Αξίζει να αναφερθεί μια υπόθεση που διατυπώθηκε από την επιστημονική κοινότητα, σύμφωνα με την οποία ο SARS-CoV-2 μολύνει τα περικύτταρα. Ως απόρροια της προσβολής των περικυττάρων από τον ιό τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών, όπως και τα μικρά αγγεία, υφίστανται βλάβη, με τελικό αποτέλεσμα τη νέκρωση μεμονωμένων κυττάρων του μυοκαρδίου. Ευρήματα άμεσης προσβολής των μυοκαρδιακών κυττάρων από τα σωματίδια του SARS-CoV-2 δεν έχουν αναφερθεί.<sup>15</sup> Η μοναδική σχετική αναφορά προέρχεται από μια μελέτη, όπου ασθενής με οξεία βλάβη του μυοκαρδίου και καρδιογενή καταπληξία υποβλήθηκε σε βιοψία ενδοκαρδίου, στην οποία βρέθηκαν μακροφάγα που είχαν φαγοκυτταρώσει σωματίδια του ιού. Συνεπώς, ενδέχεται ο ιός να εντοπίζεται στον καρδιακό ιστό χωρίς όμως να εισέρχεται στα κύτταρα του μυοκαρδίου.<sup>16</sup> Οι παραπάνω παρατηρήσεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με COVID-19 είναι πιθανόν να εμφανίσουν οξεία καρδιακή βλάβη οφειλόμενη σε οξεία μυοκαρδίτιδα. Η παθογένεια της μυοκαρδίτιδας τελεί ακόμη υπό διερεύνηση, με πιθανούς μηχανισμούς την άμεση προσβολή των κυττάρων του μυοκαρδίου από τον ιό και τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση.<sup>16</sup>

### 2.3. Νευρικό σύστημα

Υπάρχουν στοιχεία που καταδεικνύουν την πιθανή προσβολή και του νευρικού συστήματος από τον SARS-CoV-2, καθώς σε παθολογοανατομική εξέταση εγκεφάλου θανόντων από COVID-19 ανευρέθηκαν χαρακτηριστικές αλλοιώσεις, παράλληλα με ποικίλες κλινικές νευρολογικές εκδηλώσεις. Συγκεκριμένα, αναφέρθηκαν περιπτώσεις ασθενών που εκδήλωσαν αλλαγές στην ψυχική συμπεριφορά, αμνησία, παραλήρημα, ανοσμία, αγευσία, αταξία, επιληπτικές κρίσεις, καθώς επίσης εγκεφαλίτιδα και εγκεφαλικά επεισόδια. Τα ευρήματα αυτά έστρεψαν το ερευνητικό ενδιαφέρον στην εξέταση νεκρωτικών βιοπτικών υλικών αποθανόντων ασθενών και στη διαλεύκανση της αιτιολογικής προέλευσης των ανωτέρω κλινικών εκδηλώσεων.<sup>17</sup> Η επικρατέστερη θεωρία είναι ότι ο SARS-CoV-2 δεν μολύνει απ' ευθείας τον νευρικό ιστό, όπως συμβαίνει με άλλες ιογενείς εγκεφαλίτιδες, αλλά τα ευρήματα είναι αποτέλεσμα διάχυτης αγγειακής προσβολής, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως και σε άλλα όργανα, με δευτερογενή εκδήλωση την απώλεια μυελίνης. Συγκεκριμένα, παρά την παρουσία ιικών σωματιδίων του SARS-CoV-2 στον μετωπιαίο λοβό του εγκεφάλου, απουσιάζουν μικρογλοιακά οζίδια και διαπιστώνεται εκφυλισμός ή και φαγοκυττάρωση των νευρώνων, ανεπαρκής περιαγγειακή και μηνιγγική φλεγμονώδης απάντηση, ενώ ο θάλαμος, τα βασικά γάγγλια και ο νωτιαίος μυελός παραμένουν ανέπαφα, γεγονός που σε αντίθετη περίπτωση θα συνηγορούσε υπέρ της απ' ευθείας μόλυνσης του νευρικού ιστού από τον ιό.

Ειδικότερα, τα ιστολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν ήπιο οίδημα εγκεφάλου, αιμορραγική διήθηση της λευκής ουσίας των ημισφαιρίων με τραυματισμό νευραξόνων και παρουσία μακροφάγων γύρω από τις αιμορραγικές εστίες. Περιφερικότερα των αιμορραγικών εστιών εντοπίζεται φυσιολογικός ιστός. Στην υποφλοιώδη λευκή ουσία ανευρέθηκαν στοιχεία φλεγμονής και απώλεια μυελίνης των νευραξόνων, ευρήματα που δικαιολογούν συμπτώματα εγκεφαλομυελίτιδας (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM). Ωστόσο, η εντοπισμένη παρουσία απομυελίνωσης μόνο στη λευκή ουσία και όχι στον φλοιό, σε συνδυασμό με την απουσία ενεργοποίησης μικρογλοιακών κυττάρων, ως απάντηση στη φλεγμονή, την απουσία πυκνής λεμφοκυτταρικής διήθησης και την έλλειψη οξείας αξονικής βλάβης συνιστούν βασικές ενδείξεις που αντιστρατεύονται την αρχική θεωρία περί ανάπτυξης φλεγμονώδους απάντησης του ιστού σε απ' ευθείας μόλυνσή του από τον ιό. Εκτός των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, διασκορπισμένοι νεκρωτικοί νευρώνες εντοπίστηκαν στον νεοφλοιό, στον ιππόκαμπο και στην παρεγκεφαλίδα, πιθανότατα εξ αιτίας της προκληθείσας υποξίας και της ισχαιμίας. Αναφέρθηκαν επίσης πολυάριθμα μικρά έμφρακτα στον φλοιό, με

εξαίρεση το στέλεχος και τον νωτιαίο μυελό. Σπάνια μικρά έμφρακτα παρατηρήθηκαν και στον νεοφλοιό, στρέφοντας έτσι το ενδιαφέρον σε πιθανές παρασιτικές διεργασίες του SARS-CoV-2.<sup>18</sup>

### 2.4. Δέρμα

Στις εξωπνευμονικές οργανικές βλάβες που προκαλούνται από τη μόλυνση του οργανισμού από τον SARS-CoV-2 θα πρέπει –σύμφωνα με πρόσφατα ιστοπαθολογικά ευρήματα– να συμπεριληφθεί και το δέρμα. Αγνωστος ωστόσο παραμένει ο αιτιολογικός παράγοντας που οδηγεί στην εμφάνιση των δερματικών αλλοιώσεων. Έχει γίνει αναφορά τόσο σε εξανθηματικές καταστάσεις οι οποίες μοιάζουν με βλάβη λόγω άμεσης προσβολής του δέρματος από τον ιό, όσο και σε δερματικές εκδηλώσεις ως συνέπεια της διάχυτης αγγειακής βλάβης και της υποξίας δευτερογενώς από την COVID-19.<sup>8</sup> Πιο συγκεκριμένα, στην πρώτη από τις ανωτέρω ομάδες αναφέρεται η συνύπαρξη θρομβοκυτταροπενίας και εξανθήματος, το οποίο περιλαμβάνει πορφυρικές κηλίδες χρώματος ερυθρού έως πορφυρού, καθώς και κυστικές αλλοιώσεις που μοιάζουν σε σημαντικό βαθμό με κίρσοκηλες.<sup>19</sup> Φυσαλίδες εντοπίζονται κυρίως στην περιοχή του κορμού με τη μορφή μονομορφικών κυστιδίων, αλλά και στα άκρα, ενώ έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών με δερματικά κυστίδια μεγαλύτερου μεγέθους και με αιμορραγικό περιεχόμενο σε μια πιο διάχυτη κατανομή σε ολόκληρο το σώμα. Συχνά οι ασθενείς εμφανίζουν έντονη κνίδωση, είτε εντοπισμένη κυρίως στον κορμό είτε περισσότερο διάχυτη.<sup>20</sup> Στις περιπτώσεις ασθενών της δεύτερης ομάδας διαπιστώθηκαν σημεία εκτεταμένης αγγειοπάθειας που περιλάμβαναν περιφερική κυάνωση και ξηρή γάγγραινα, καθώς και περιοχές ερυθρήματος και οιδήματος σε συνύπαρξη με κυστίδια ή φλύκταινες, αλλοιώσεις οι οποίες μοιάζουν σε σημαντικό βαθμό με χείμετλα, που επηρεάζουν στην πλειοψηφία τα χέρια και τα πόδια με ασύμμετρη συνήθως κατανομή.<sup>19</sup>

Σε ιστοπαθολογικό επίπεδο, τα ευρήματα από δείγματα βιοψίας αναδεικνύουν στοιχεία εν τω βάθει περιαγγειακής δερματίτιδας με πυκνή και εντοπισμένη λεμφοκυτταρική διήθηση και εξαγγείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων. Εντοπίζονται κυρίως ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα, καθώς και αθροίσεις κυττάρων Langerhans. Παρατηρήθηκε απαλοιφή των κυττάρων της βασικής στοιβάδας και τοπικές σχισμές άνωθεν αυτής, καθώς και οίδημα της θηλώδους στοιβάδας του χορίου. Στα ευρήματα επίσης περιλαμβάνονται διόγκωση και νέκρωση κερατινοκυττάρων, καθώς και δυσκεράτωση. Στο χόριο αλλά και υποδερμικά σε αρκετές περιπτώσεις ασθενών ήταν χαρακτηριστική η εναπόθεση μυξοειδούς ουσίας, ενώ τα αγγεία του χορίου εμφανίζονταν

διατεταμένα. Τέλος, λόγω της γενικευμένης υποξίας και της νέκρωσης έχουν παρατηρηθεί πυρηνικά αποτρίμματα σε διάχυτη κατανομή.<sup>8,21</sup>

## 2.5. Νεφροί

Στους νεφρούς παρατηρήθηκε λεμφοκυτταρική ενδοθηλίτιδα, καθώς και ιικές δομές εγκλεισμένες στα ενδοθηλιακά κύτταρα.<sup>22</sup> Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα σε βιοψτικό υλικό ανέδειξαν οξεία βλάβη των εγγύς σωληναρίων (acute tubular injury, ATI), απόπτωση της ψηκτροειδούς παρυφής, σωληναριακή νέκρωση, διήθηση λεμφοκυττάρων (κυρίως CD8<sup>+</sup> T-κύτταρα) και παρουσία CD68<sup>+</sup> μακροφάγων στην περιοχή μεταξύ των σωληναρίων και στην υποκαψική ζώνη. Ακόμα, διάμεση ίνωση στο φλοιώδες παρέγχυμα, εναπόθεση συμπλέγματος προσβολής μεμβράνης (membrane attack complex, MAC) σε σωληνάρια, ήπια εστιακή σωληναριακή ατροφία, υπερτροφία και υπερπλασία σπειραματικών επιθηλιακών κυττάρων, κοκκία αιμοσιδηρίνης στο επιθήλιο των σωληναρίων και αλλοιώσεις των ποδοκυττάρων. Επιπρόσθετα υπήρξαν αλλοιώσεις και σε άλλες δομές, όπως κυτταρικό οίδημα σε μολυσμένους νεφρικούς ιστούς, με διόγκωση των μιτοχονδρίων και του λυσοσώματος, καθώς και διαστολή του λείου ενδοπλασματικού δικτύου (smooth endoplasmic reticulum, SER) και του αβρού ενδοπλασματικού δικτύου (rough endoplasmic reticulum, RER). Οι αγγειακές βλάβες περιλάμβαναν διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων στις τοξοειδείς αρτηρίες, διατεταμένα σπειραματικά τριχοειδή, τμηματικούς ινώδεις θρόμβους, ενδοθηλιακή υπερπλασία και φυσαλιδώδη εμφάνιση ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>8,23</sup>

## 2.6. Ήπαρ

Την προσβολή του ήπατος στους ασθενείς με COVID-19 υποδηλώνουν οι αυξημένες τιμές των ηπατικών ενζύμων, όπως η αμινοτρανσφεράση αλανίνης (alanine aminotransferase, ALT), η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (aspartate aminotransferase, AST) και η γαλακτική αφυδρογονάση (lactate dehydrogenase, LDH).<sup>8</sup> Έχει παρατηρηθεί ότι η συχνότητα ηπατικής βλάβης σε ασθενείς με COVID-19 ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα υψηλού κινδύνου.<sup>24</sup> Σε νεκροτομικό υλικό περιγράφεται μακροσκοπικά ηπατομεγαλία και σκούρο ερυθρό ήπαρ. Η ηπατική βιοψία ασθενών με COVID-19 ανέδειξε μέτρια μικροφυσαλιδώδη στεάτωση, εκφυλισμό των ηπατοκυττάρων με λοβιακή εστιακή νέκρωση, διήθηση μονοπύρηνων λευκοκυττάρων και ουδετεροφίλων στην περιοχή της πύλης, συμφόρηση των ηπατικών κολλοειδών με μικροθρόμβους, ίνωση της πυλαίας φλέβας, πολλαπλασιασμό των διακλαδώσεων της πυλαίας φλέβας και άτυπη διάταξη ενδοηπατικών αιμοφόρων αγγείων.<sup>8</sup> Η σήψη δεν είναι ασυνήθης σε σοβαρές

περιπτώσεις COVID-19, ειδικά σε ασθενείς με διαταραχή της εντερικής μικροχλωρίδας και συνυπάρχουσα κίρρωση του ήπατος.<sup>24</sup> Χαρακτηριστική ήταν η λεμφοκυτταρική ενδοθηλίτιδα, καθώς και η νέκρωση των ηπατοκυττάρων.<sup>22</sup> Οι υποκείμενοι μηχανισμοί ηπατικής βλάβης σε περιπτώσεις COVID-19 μπορεί να περιλαμβάνουν ψυχολογικό stress, συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, φαρμακευτική τοξικότητα και εξέλιξη προϋπάρχουσας ηπατικής νόσου, δηλαδή από απλό λιπώδες ήπαρ έως ηπατική στεάτωση.

## 2.7. Πεπτικό σύστημα

Ο SARS-CoV-2 μπορεί να προσβάλλει και τον πεπτικό σωλήνα, καθώς τόσο τα κλινικά ευρήματα, όπως η διάρροια και η δυσγευσία, όσο και τα ερευνητικά δεδομένα παρουσίας του υποδοχέα ACE2 σε ορισμένα κύτταρα του γαστρεντερικού βλεννογόνου θέτουν βάσιμες υποψίες για την προσβολή και του εν λόγω συστήματος από τον ιό. Συγκεκριμένα, υποδοχείς ACE2 βρέθηκαν κυρίως στο κυτταρόπλασμα των γαστρεντερικών επιθηλιακών κυττάρων, ενώ σπάνια εκφράζονται στο οισοφαγικό επιθήλιο, κατανέμονται όμως με αφθονία στα βλεφαρίδια του αδενικού επιθηλίου. Ιστολογική εκτομή λεπτού εντέρου ασθενούς με COVID-19 αποκάλυψε εμφανή ενδοθηλίτιδα των υποβλεννογόνιων αγγείων και αποπτωτικά σωμάτια.<sup>22,25</sup> Η ιική πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου παρατηρήθηκε στα αδενικά επιθηλιακά κύτταρα του στομάχου, του δωδεκαδακτύλου και του ορθού, αλλά όχι στο επιθήλιο του οισοφάγου. Επίσης, βρέθηκε διήθηση λεμφοκυττάρων στο πλακώδες επιθήλιο του οισοφάγου και στον βλεννογόνο χιτώνα του στομάχου, του δωδεκαδακτύλου και του ορθού, καθώς και διάμεσο οίδημα.<sup>8</sup> Ορισμένοι ασθενείς εμφάνισαν θετικά αποτελέσματα παρουσίας SARS-CoV-2 στα κόπρανα. Μικρότερο ποσοστό αυτών συνέχισαν να έχουν θετικά αποτελέσματα στα κόπρανα μετά την αρνητικοποίηση των αποτελεσμάτων σε δείγματα του αναπνευστικού συστήματος.<sup>25</sup> Έρευνες απέδειξαν την έντονη παρουσία του υποδοχέα του SARS-CoV-2, ACE2, καθώς και της πρωτεάσης σερίνης, η οποία επιτελεί επικουρικό ρόλο στην είσοδο του ιού στα κύτταρα, στην πλειονότητα των κυττάρων της στοματικής κοιλότητας, περιλαμβανομένων των πλακωδών επιθηλιακών κυττάρων της γλώσσας, των γευστικών καλύκων, των επιθηλιακών κυττάρων των ούλων, καθώς και των κυττάρων των υπογνάθιων αδένων.<sup>26</sup> Τα κυριότερα παθολογικά ευρήματα περιλάμβαναν αφθώδεις αλλοιώσεις που εμφανίζονταν ως ρηχά έλκη με ερυθρηματώδη περιφέρεια, καθώς και ερπητοειδείς αλλοιώσεις με τη μορφή πολλαπλών, μονόπλευρων, στρογγυλών ουλών με κιτρινωπή ή γκριζα χροιά και ερυθρηματώδη περιφέρεια. Συχνή ήταν και η καντιντίαση κυρίως εξ αιτίας της παρατεταμένης χρήσης αντιβιοτικών, η οποία εκδηλωνόταν με τη μορφή λευκωπών ή ερυθρών

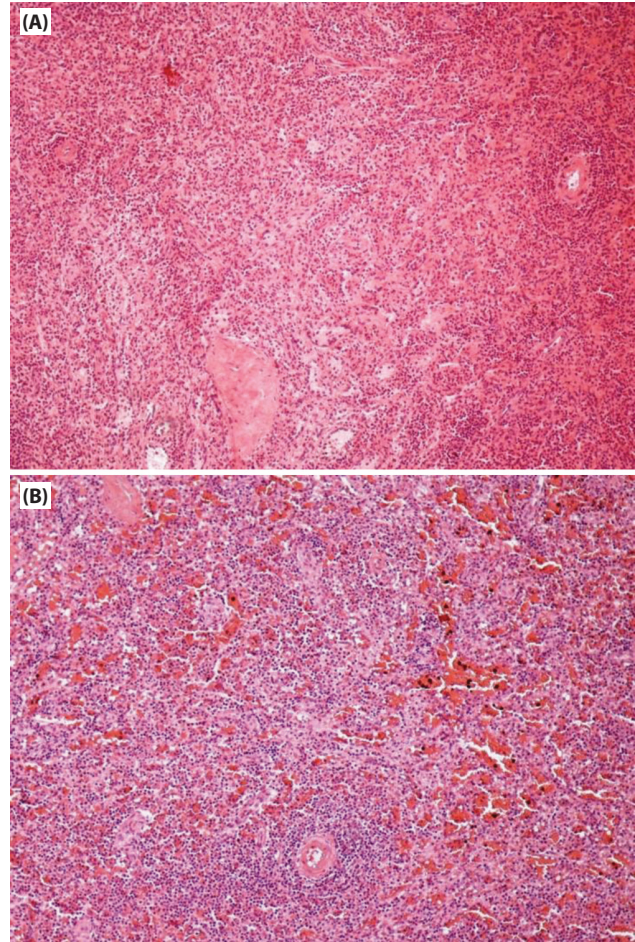
πλακών στον στοματικό βλεννογόνο. Τέλος, σε αρκετούς ασθενείς παρατηρήθηκε βλεννογονίτιδα, με κύρια χαρακτηριστικά τις ερυθματώδεις κηλίδες, τις βλατίδες και τις μεμβρανώδεις αλλοιώσεις σε γλώσσα, βλεννογόνο χειλέων, σκληρά υπερώα και φάρυγγα, καθώς επίσης χειλίτιδα ή και γλωσσίτιδα με ερυθρά και οίδηματώδη γλώσσα.<sup>26,27</sup>

## 2.8. Σπλήνας

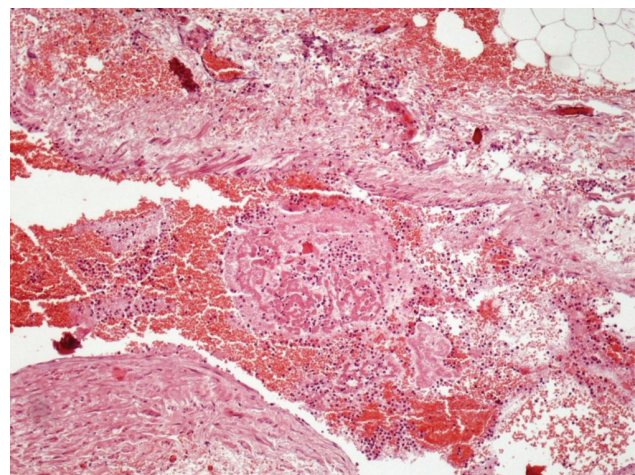
Ο σπλήνας ενδέχεται να είναι ένα από τα όργανα που δέχονται άμεση επίθεση από τον ιό σε ορισμένους από τους ασθενείς που πέθαναν από COVID-19. Τα αντιγόνα SARS-CoV-2 NP (nucleocapsid protein) βρέθηκαν σε αυτοψίες από σπλήνα ασθενών, ενώ απουσιάζουν από τον αντίστοιχο φυσιολογικό ιστό.<sup>28,29</sup> Λόγω της κυτταροτοξικότητας του ιού, η παρουσία του στα λεμφοειδή όργανα μπορεί να προκαλέσει λεμφοκυτταροπενία. Οι ιστοπαθολογικές εξετάσεις νεκροτομικού υλικού ανέδειξαν ελάττωση του κυτταρικού πληθυσμού, ατροφία φλοιού, διήθηση ουδετεροφίλων και πλασματοκυττάρων, μείωση ή απουσία λεμφοζιδίων, αύξηση της αναλογίας μυελού προς φλοιό, μείωση των T- και των B-κυττάρων λόγω νέκρωσης και απόπτωσης, σχεδόν φυσιολογικό αριθμό κυττάρων NK (κύτταρα «φυσικοί φονείς»), καθώς και ατροφία λευκού πολφού στον σπλήνα των ασθενών (εικόνες 1, 2). Κατά τη μικροσκοπική εξέταση των αγγείων παρατηρήθηκαν έμφρακτα του σπλήνα λόγω αρτηριακής θρόμβωσης. Επί πλέον, ο σπλήνας εμφάνισε συμφόρηση, αιμορραγική όψη, καθώς και έλλειψη λεμφοθυλακίων, ενώ παράλληλα σε προηγούμενες έρευνες είχε αναφερθεί μειωμένο βάρος και μέγεθος του οργάνου.<sup>8,28</sup> Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι οι παθολογικές μεταβολές δεν σχετίζονται με χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών, γεγονός που ίσως συνδέεται με την άμεση προσβολή του ιού και την επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος στους ιστούς του ίδιου του οργανισμού.<sup>29</sup>

## 2.9. Πλακούντας

Έλεγχος για παρουσία παθολογικών ευρημάτων πραγματοποιήθηκε και σε πλακούντες εγκύων ασθενών με COVID-19, όπου δεν αναγνωρίστηκε αξιοσημείωτη φλεγμονώδης διήθηση. Ο SARS-CoV-2 μπορεί να μολύνει τη συγκυτιοτροφοβλάστη και την κυτταροτροφοβλάστη του πλακούντα, αφού βρέθηκε σε λίγες ασθενείς ότι οι υποδοχείς του ACE2 εκφράζονται σε ένα μεμβρανώδες πρότυπο στη συγκυτιοτροφοβλάστη των χοριακών λαχνών. Υπάρχει επίσης έκφραση ACE2 στην κυτταροτροφοβλάστη. Γενικότερα, δεν διαπιστώθηκε συγκεκριμένη ιστοπαθολογία, αλλά υπήρχαν συχνά ενθετικές ανωμαλίες ομφάλιου λώρου (30%). Σε βιοψικό υλικό ανευρέθηκαν στοιχεία ινικής και θρόμβοι, καθώς και έμφρακτα (εικόνες 3, 4).<sup>8,17,30</sup> Η πλέον κοινή βλάβη

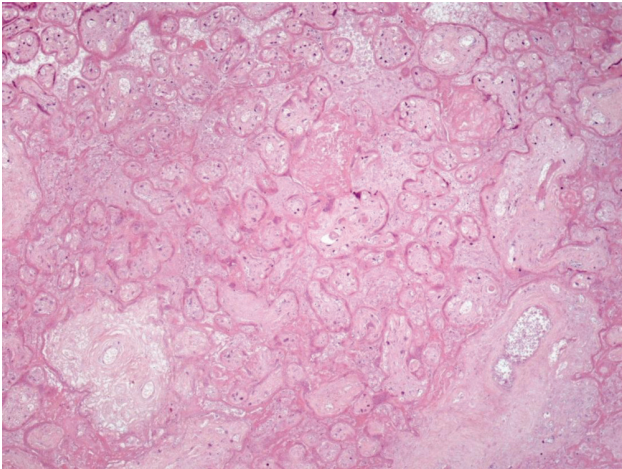


**Εικόνα 1 (Α) και (Β).** Σπλήνας. Αύξηση της αναλογίας ερυθρού προς λευκό πολφού, λόγω ατροφίας του λευκού πολφού με συνοδό απουσία δευτερογενών λεμφοζιδίων (αιματοξυλίνη-ηωσίνη,  $\times 100$ ).

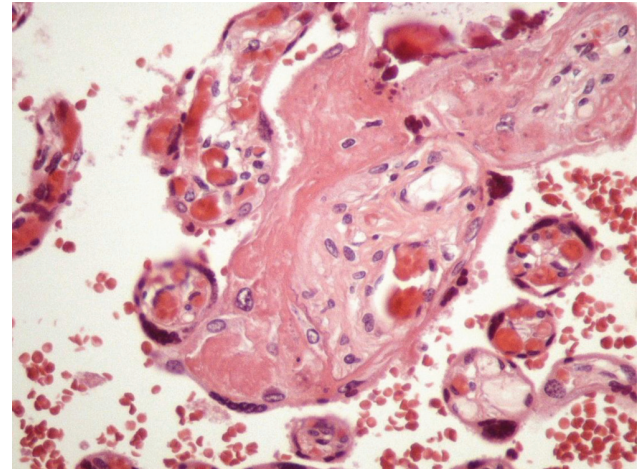


**Εικόνα 2.** Φλέβα στο περισπληνικό λίπος με θρόμβο ινικής (αιματοξυλίνη-ηωσίνη,  $\times 100$ ).

ήταν η εμβρυϊκή αγγειακή βλάβη που παρατηρήθηκε σε αρκετές περιπτώσεις. Στις περισσότερες, ήταν αποτέλεσμα



**Εικόνα 3.** Έμφρακτο πλακούντα (αιματοξυλίνη-ηωσίνη, ×100).



**Εικόνα 4.** Περιλαχνώδης εναπόθεση ινικής (αιματοξυλίνη-ηωσίνη, ×400).

της παρουσίας ενδομυϊκής εναπόθεσης ινώδους σε 1 ή 2 εστίες. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι παραπάνω αλλοιώσεις δεν είναι παθογνωμονικές της λοίμωξης από SARS-CoV-2, καθώς παρόμοια ευρήματα εντοπίζονται και σε πλακούντες γυναικών που δεν έχουν νοσήσει με COVID-19.

### 3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η COVID-19 προσβάλλει όχι μόνο τον πνεύμονα αλλά

πολύ περισσότερα όργανα. Η πρόοδος στην αναγνώριση της παθοφυσιολογίας της νόσου είναι σημαντική για την κατανόηση της κλινικής της εικόνας αλλά και για τη θεραπευτική προσέγγισή της.

### ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

*Ευχαριστούμε την κυρία Αθηνά Δαύρη για την κριτική ανάγνωση της εργασίας.*

### ABSTRACT

#### The “footprints” of COVID-19 in the tissues: Only in the lungs?

A. BARMERIS, K. GIANNOUKAKOU, P. GKESOULIS, E.A. PALOUKI, E. ROMPOTIS, A. BATISTATOU

*School of Health Sciences, Faculty of Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2023, 40(1):9–18*

COVID-19 was identified in late 2019 and spread rapidly to become a pandemic. The causative agent is the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) RNA-virus, which affects mainly the respiratory tract. SARS-CoV-2 enters the host's alveolar lung cells through the angiotensin converting enzyme (ACE2) receptor. During infection, in addition to abnormal activation of the immune system, an acute decrease in the ACE2 expression level occurs, resulting in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung damage. Histopathologically, diffuse alveolar damage is observed, and vascular injury appears to be very important, as the pulmonary vessels demonstrate extensive thrombosis with microangiopathy and endothelitis. The virus has also been shown to affect heart tissue, and some patients develop acute cardiovascular syndrome. Endothelitis has also been found in the heart, kidney, spleen, liver and small intestine, and thrombogenic angiopathy is observed in the skin. Vascular injury also affects the brain. In placentas from COVID-19 positive mothers, inflammation and infarcts have been observed. The aim of this literature review is to summarize emerging data on the pathophysiology of SARS-CoV-2 disease in the lungs and other target organs, with an emphasis on microscopic findings in the tissues. Progress in understanding the pathophysiology of COVID-19 is of great importance for comprehension of clinical condition and administration of optimal treatment.

**Key words:** COVID-19, Histopathology, SARS-CoV-2



## Βιβλιογραφία

1. RICHARDSON S, HIRSCH JS, NARASIMHAN M, CRAWFORD JM, MCGINN T, DAVIDSON KW ET AL. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020, 323:2052–2059
2. YUE H, BAI X, WANG J, YU Q, LIU W, PU J ET AL. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in Gansu province, China. *Ann Palliat Med* 2020, 9:1404–1412
3. KUBA K, IMAI Y, OHTO-NAKANISHI T, PENNINGER JM. Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther* 2010, 128:119–128
4. VADUGANATHAN M, VARDENY O, MICHEL T, McMURRAY JJV, PFEFFER MA, SOLOMON SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020, 382:1653–1659
5. XU Z, SHI L, WANG Y, ZHANG J, HUANG L, ZHANG C ET AL. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020, 8:420–422
6. FOX SE, AKMATBEKOV A, HARBERT JL, LI G, BROWN JQ, HEIDE RSV. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020, 8:681–686
7. CALABRESE F, PEZZUTO F, FORTAREZZA F, HOFMAN P, KERN I, PANIZO A ET AL. Pulmonary pathology, and COVID-19: Lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch* 2020, 477:359–372
8. TABARY M, KHANMOHAMMADI S, ARAGHI F, DADKHAHFAR S, TAVANGAR SM. Pathologic features of COVID-19: A concise review. *Pathol Res Pract* 2020, 216:153097
9. CARSANA L, SONZOGNI A, NASR A, ROSSI RS, PELLEGRINELLI A, ZERBIP ET AL. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: A two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020, 20:1135–1140
10. NICHOLSON AG, OSBORN M, DEVARAJ A, WELLS AU. COVID-19 related lung pathology: Old patterns in new clothing? *Histopathology* 2020, 77:169–172
11. SIDDIQI HK, MEHRA MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020, 39:405–407
12. SHI H, HAN X, JIANG N, CAO Y, AWALID O, GU J ET AL. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020, 20:425–434
13. ACKERMANN M, VERLEDEN SE, KUEHNEL M, HAVERICH A, WELTE T, LAENGER F ET AL. Pulmonary vascular endotheliitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020, 383:120–128
14. MANKA R, KAROLYI M, POLACIN M, HOLY EW, NEMETH J, STEIGER P ET AL. Myocardial edema in COVID-19 on cardiac MRI. *J Heart Lung Transplant* 2020, 39:730–732
15. AKHMEEROVA, MARBÁN E. COVID-19 and the heart. *Circ Res* 2020, 126:1443–1455
16. HENDREN NS, DRAZNER MH, BOZKURT B, COOPER LT Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation* 2020, 141:1903–1914
17. LAVI E, CONG L. Type I astrocytes and microglia induce a cytokine response in an encephalitic murine coronavirus infection. *Exp Mol Pathol* 2020, 115:104474
18. REICHARD RR, KASHANI KB, BOIRE NA, CONSTANTOPOULOS E, GUO Y, LUCCHINETTI CF. Neuropathology of COVID-19: A spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol* 2020, 140:1–6
19. SUCHONWANIT P, LEERUNYAKUL K, KOSITKULJORN C. Cutaneous manifestations in COVID-19: Lessons learned from current evidence. *J Am Acad Dermatol* 2020, 83:e57–e60
20. GALVÁN CASAS C, CATALÀ A, CARRETERO HERNÁNDEZ G, RODRÍQUEZ-JIMÉNEZ P, FERNÁNDEZ-NIETO D, RODRÍQUEZ-VILLA LARIO A ET AL. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020, 183:71–77
21. EL HACHEM M, DIOCIANTI A, CONCATO C, CARSETTI R, CARNEVALE C, CIOFI DELGIATTI M ET AL. A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric patients with chilblain-like lesions: Lights and shadows on the relationship with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020, 34:2620–2629
22. VARGA Z, FLAMMER AJ, STEIGER P, HABERECKER M, ANDERMATT R, ZINKERNAGEL AS ET AL. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020, 395:1417–1418
23. DIAO B, WANG C, WANG R, FENG Z, ZHANG J, YANG H ET AL. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun* 2021, 12:2506
24. LI J, FAN JG. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *J Clin Transl Hepatol* 2020, 8:13–17
25. XIAO F, TANG M, ZHENG X, LIU Y, LI X, SHAN H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020, 158:1831–1833.e3
26. SALAS OROZCO MF, NIÑO-MARTÍNEZ N, MARTÍNEZ-CASTAÑÓN GA, PATIÑO MARÍN N, SÁMANO VALENCIA C, DIPP VELÁZQUEZ FA ET AL. Presence of SARS-CoV-2 and its entry factors in oral tissues and cells: A systematic review. *Medicina (Kaunas)* 2021, 57:523
27. IRANMANESH B, KHALILI M, AMIRI R, ZARTAB H, AFLATOONIAN M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther* 2021, 34:e14578
28. FENG Z, DIAO B, WANG R, WANG G, WANG C, TAN Y ET AL. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *MedRxiv* 2020, doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427
29. XU X, CHANG XN, PAN HX, SU H, HUANG B, YANG M ET AL. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) by postmortem needle autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020, 49:576–582
30. HECHT JL, QUADE B, DESHPANDE V, MINO-KENUDSON M, TING DT, DESAI N ET AL. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not

associated with specific placental histopathology: A series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol* 2020, 33:2092–2103

*Corresponding author:*

A. Batistatou, Department of Pathology, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, University Campus, 451 10 Ioannina, Greece  
e-mail: abatista@uoi.gr

.....