

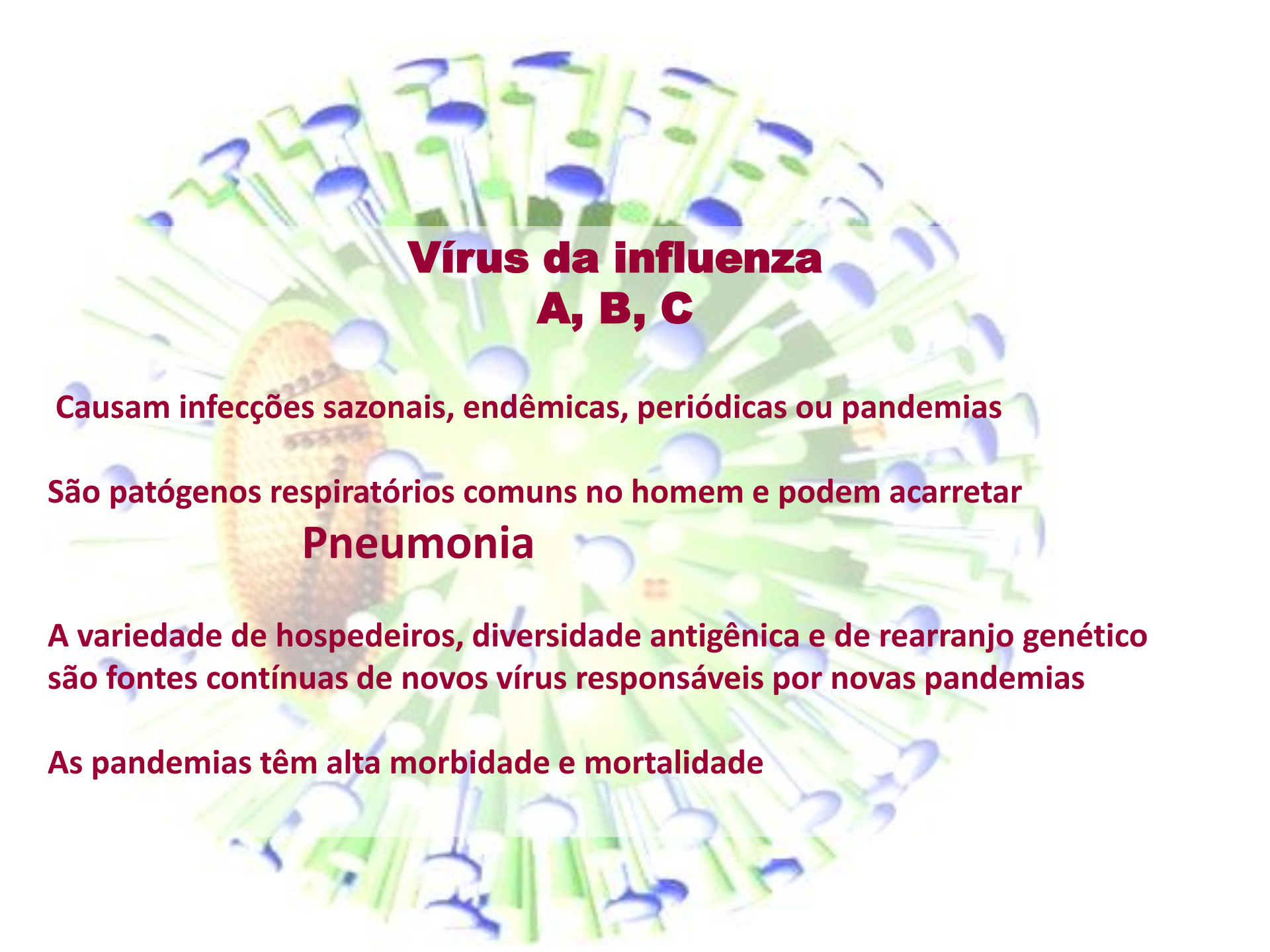
Patologia da Influenza e infecções virais severas pulmonares



Maria Irma Seixas Duarte
H.F.Andrade Jr.

Patogenese das infecções virais respiratórias

- Duas patogenias básicas
 - Epitélio como alvo direto
 - O vírus tem uma célula exposta diretamente no epitélio ou mucosa, como alvo e se reproduz nela e se dissemina por contiguidade.
 - Influenza
 - Rinovirus, outros
 - Mixta, os dois processos por transmissão bronquial
 - SARS
 - MERS
 - Epitélio como alvo secundário
 - O vírus atinge uma célula que serve de ampliadora, onde cresce e alcança a via hematogênica para a seguir se disseminar no corpo.
 - Respiratório sincicial
 - Sarampo
 - Outros



Vírus da influenza A, B, C

Causam infecções sazonais, endêmicas, periódicas ou pandemias

São patógenos respiratórios comuns no homem e podem acarretar

Pneumonia

A variedade de hospedeiros, diversidade antigênica e de rearranjo genético são fontes contínuas de novos vírus responsáveis por novas pandemias

As pandemias têm alta morbidade e mortalidade

Influenza



- **Clínica** → **ALI e ARDS**

As **alterações histológicas** dos casos fatais de **influenza** nos últimos 120 anos não são diferentes nem específicas de cada tipo de vírus infectantes.

- *estudos de necrópsia*
- *Seleção de gravidade*
- *Seleção de carga infectante*

**Pulmões pesados, consolidados, edematosos
com hemorragia**

**Padrões
histopatológicos
de lesão pulmonar direta**



ALI - acute lung injury

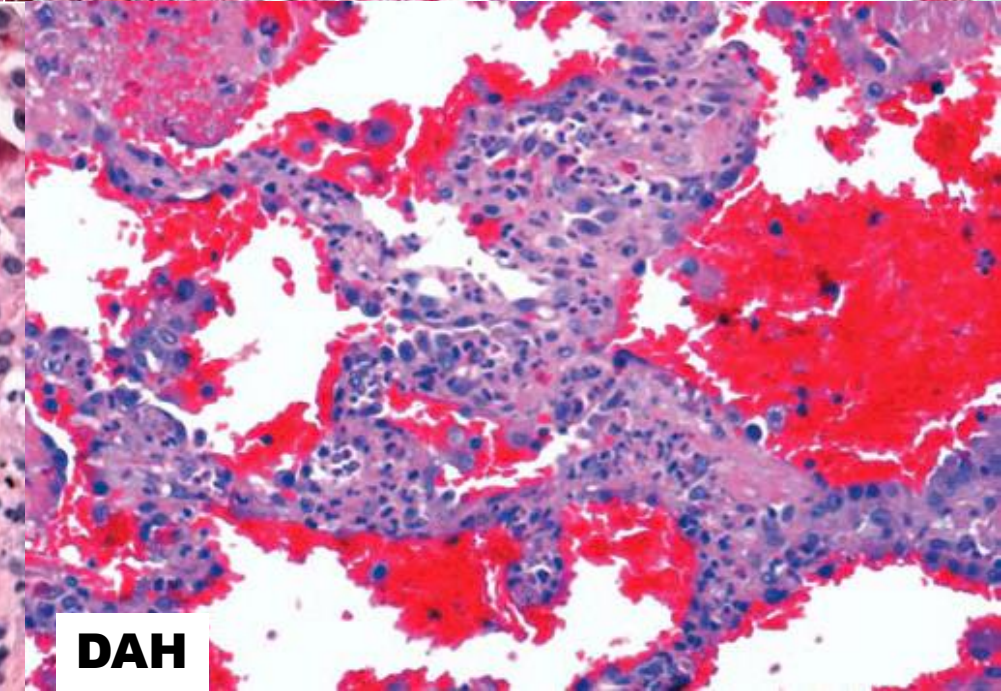
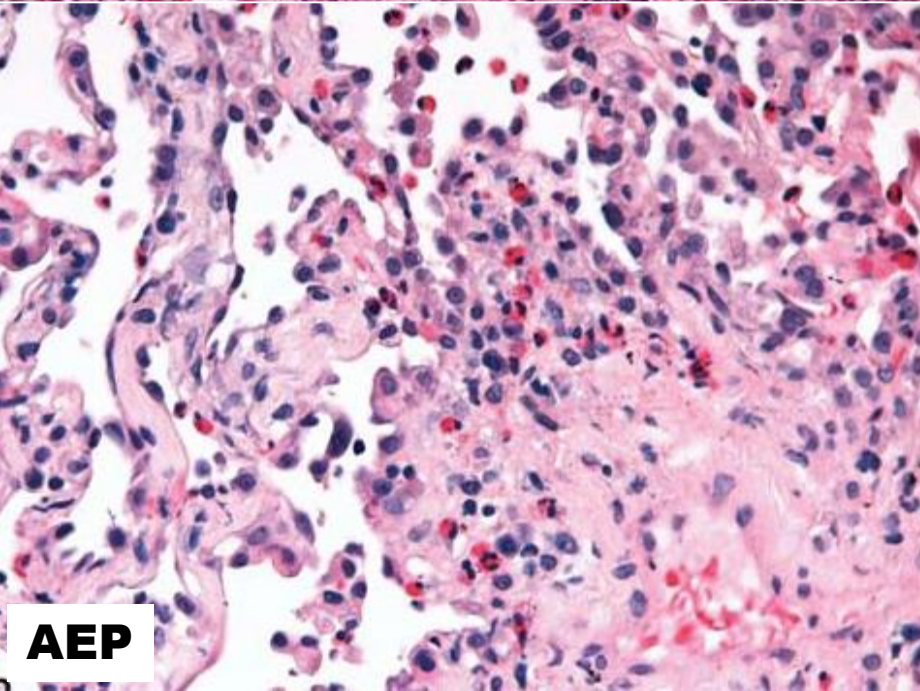
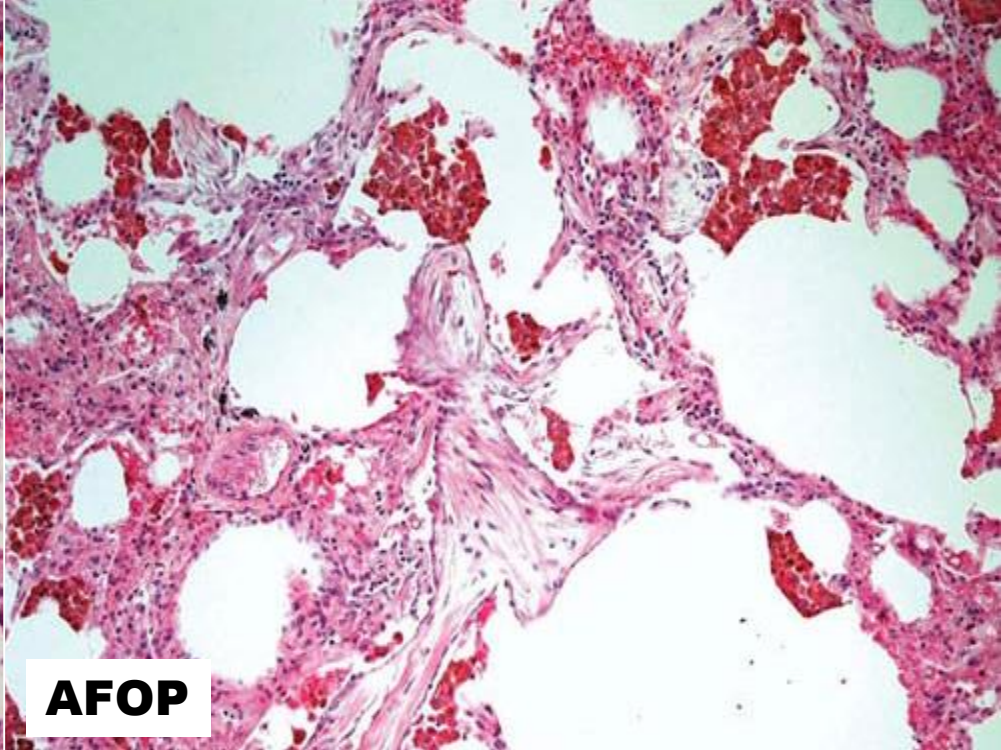
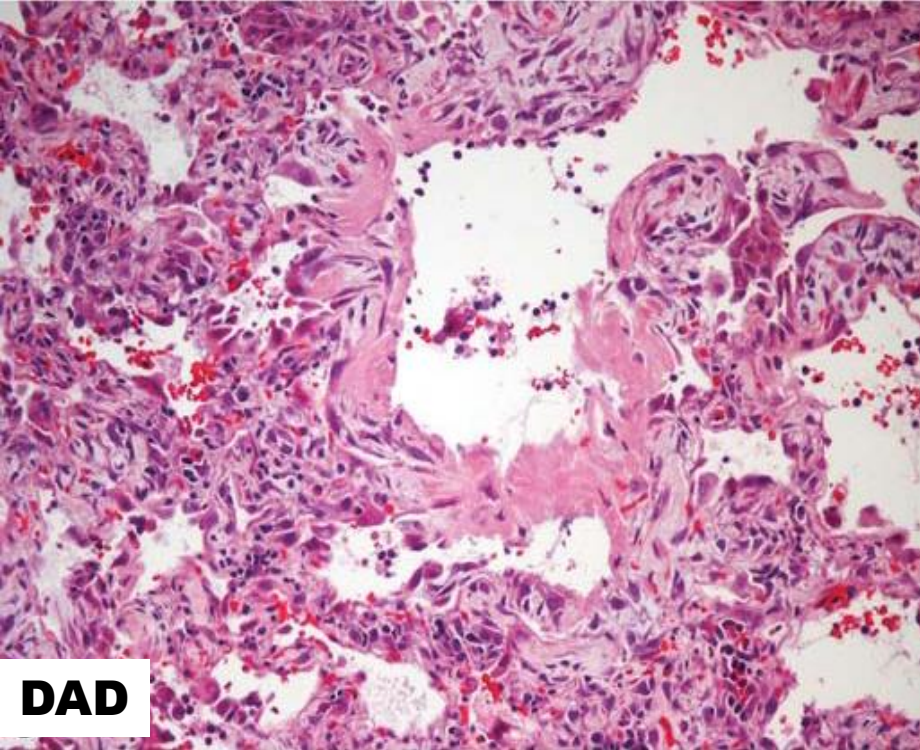
**ARDS - acute respiratory
distress syndrome**

Dano alveolar difuso (Diffuse alveolar damage - DAD)

**Pneumonia fibrinosa em organização (Acute fibrinous and organizing pneumonia
- AFOP)**

Pneumonia eosinofílica aguda (Acute eosinophilic pneumonia -AEP)

Hemorragia difusa com capilarite (Diffuse hemorrhage with capillaritis - DAH)





Influenza, uma lesão direta do epitélio respiratório

Replicação viral nos epitélios

Faringite, traqueobronquite, bronquiolite

Destruição e descamação do epitélio respiratório

Congestão e edema da sub-mucosa das vias aéreas

Pneumonia com DAD

Regeneração epitelial metaplasia escamosa

Reparo com fibrose

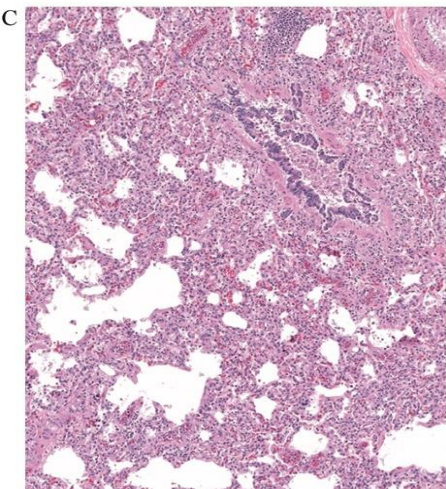
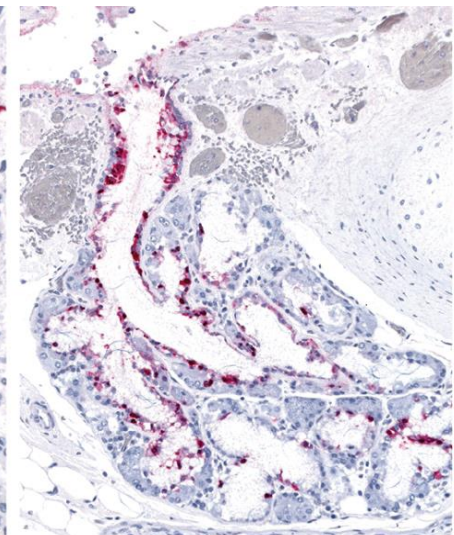
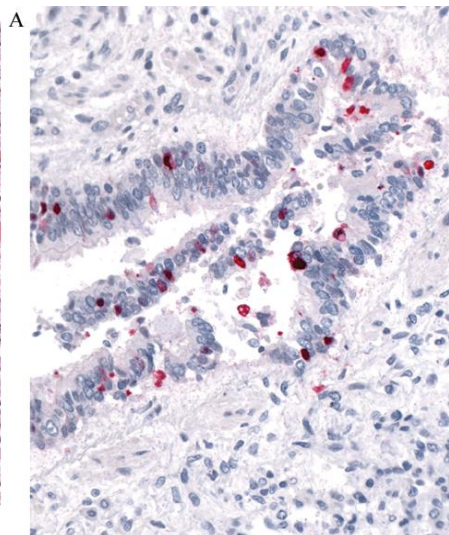
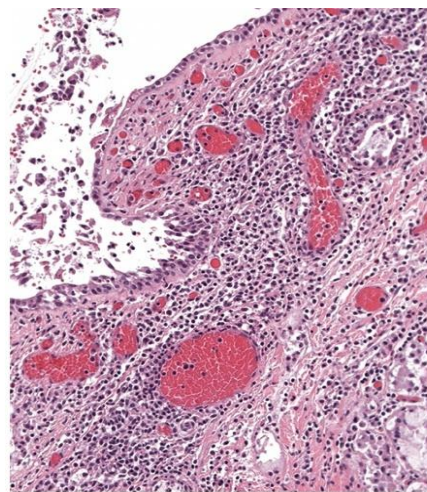
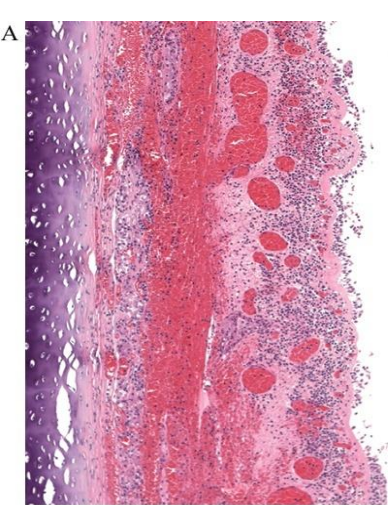
As alterações histológicas não são específicas

Influenza A

Alterações histológicas

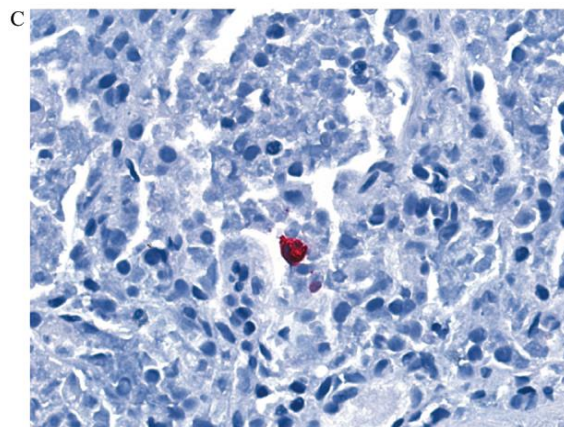


Influenza A sazonal



Influenza grave

DAD
Hemorragia intra-alveolar,
Pneumonia viral
Pneumonia bacteriana 2ª



Antígeno

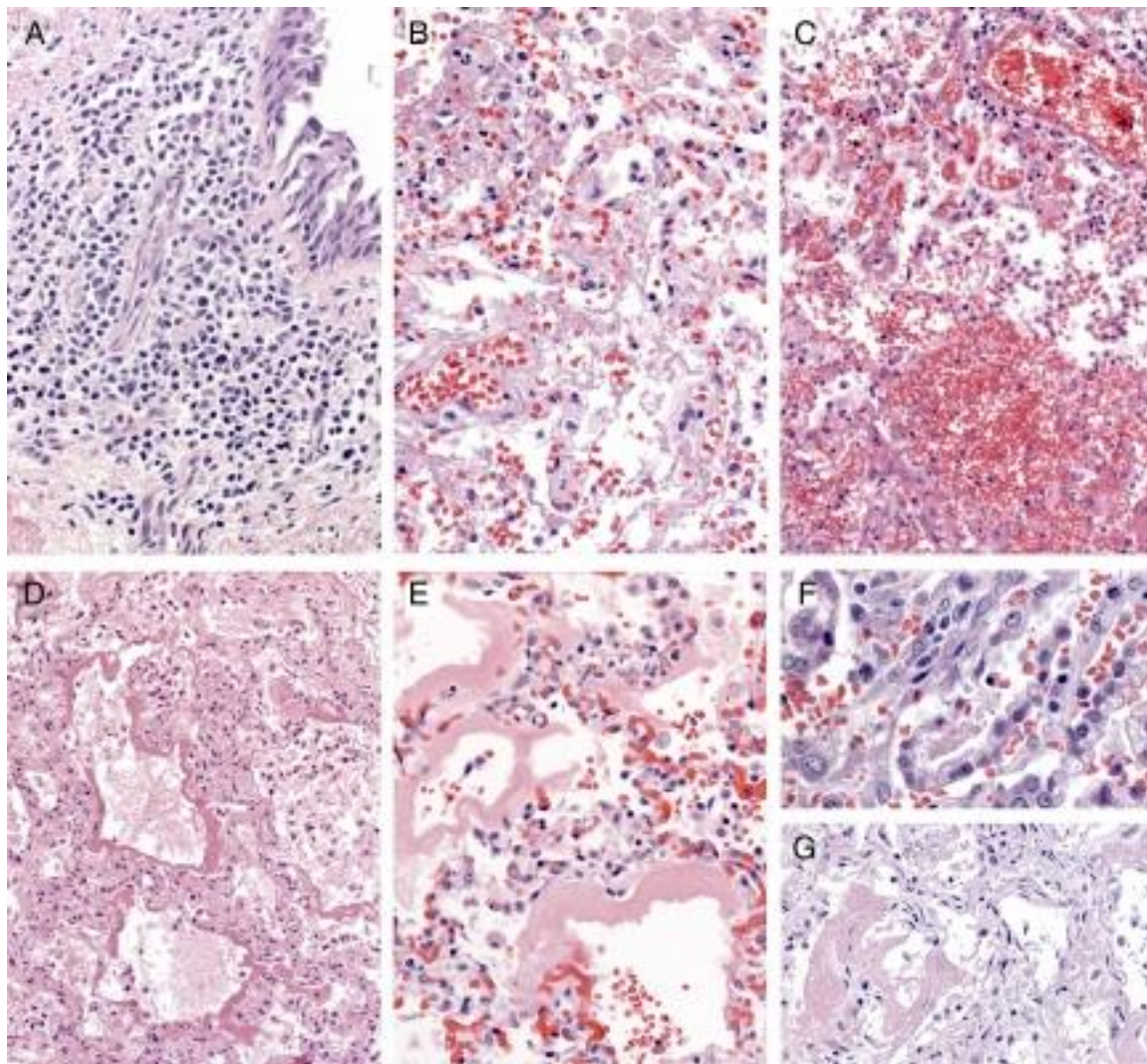
Traqueia
Epitélio brônquico
Glândulas mucosas
Células intersticiais dos
alvéolos

Influenza não complicada: inflamação aguda difusa de laringe, traqueia, brônquios. Vacuolização das células ciliadas, edema, perda dos cílios, necrose, descamação, espessamento e hialinização da membrana basal, mitose das células basais e regeneração

Guarner J - Am J Clin Pathol 2000;114:227-233

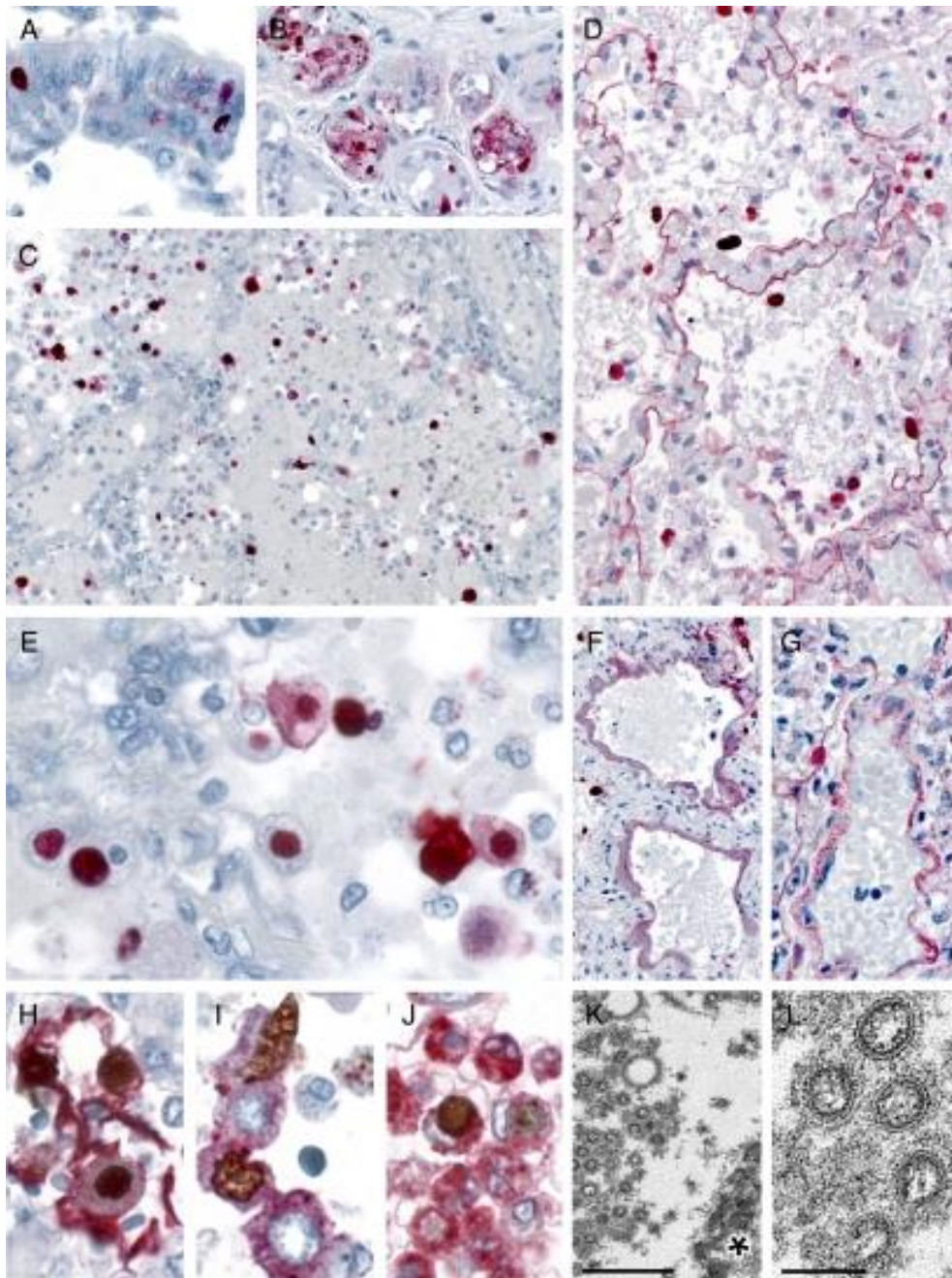
Guarner, J et al CID 2006: 43 (15 July)

Taubenberger JK and Morens DM =Annu Rev Pathol. 2008 ; 3: 499-522.



Achados histopatológicos in vias aéreas e pulmões ; H&E Aumentos: $\times 50$ (**A, B, E e G**); $\times 25$ (**C e D**); $\times 100$ (**F**). **A:** Inflamação na via aérea é usualmente leve e predominantemente por células mononucleares. **B-G:** Pulmões mostrando várias fase do dano alveolar difuso, incluindo inflamação fibrinosa (**B**), hemorragia intra alveolar (**C**); edema intra-alveolar (**D**); formação de membrana hialina (**E**); hiperplasia de pneumócitos tipo II (**F**) e fibrose em organização(**G**).

Shieh WJ et al 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. Am J Pathol. 2010 Jul;177(1):166-75.



Imunolocalização do vírus da influenza H1N1 de 2009 e seus antígenos. **(A–G)**: Imunohistoquímica com naphtol fast red(vermelho) e contracoloração com hematoxilina; **(H–J)**: dupla marcação com imunoperoxidase(marron) e imunofosfatase(vermelho) com hematoxilina de fundo; **(K e L)**: Microscopia eletrônica. Aumentos originais: $\times 50$ (**A, D, and F**); $\times 25$ (**B**); $\times 12.5$ (**C**); $\times 100$ (**E and G**); $\times 158$ (**H–J**). Escala = 500 nm (**K**); 100 nm (**L**).

A: Antígenos virais no núcleo de células epiteliais infectadas das vias aéreas.

B: Antígenos virais em glândulas submucosas.

C–E: antígenos virais estão presentes nos núcleos de células do revestimento alveolar, incluindo pneumócitos I e II, muitos estão descolados da membrana basal no espaço alveolar.

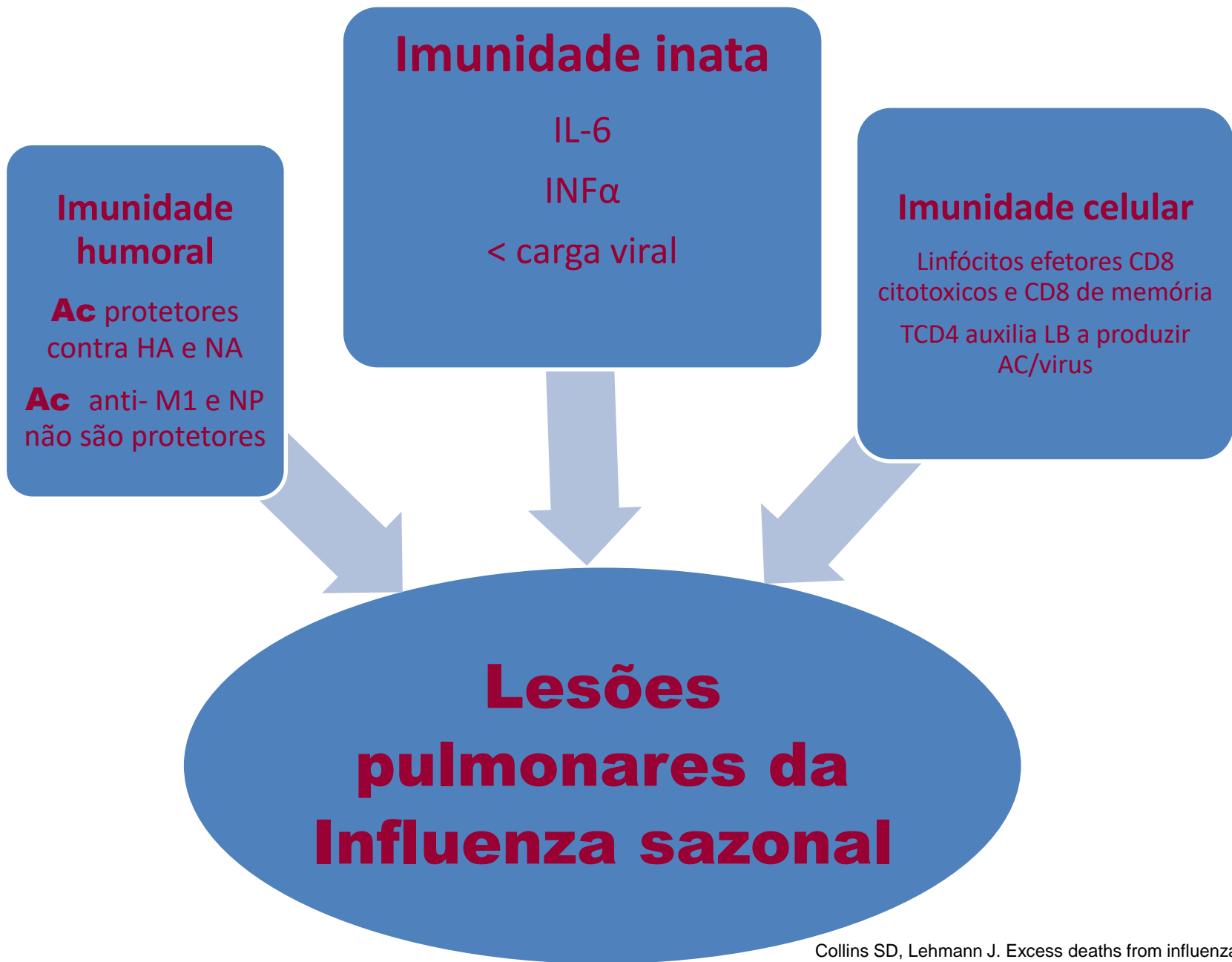
F: Antígenos virais(vermelho) em membranas hialinas revestindo o alvéolo.

G: Antígenos virais em células endoteliais.

H–J: Dupla marcação mostrando antígeno virais(marrons) em pneumócitos (vermelho = citoqueratina[**H**]) especificamente pneumócitos tipo II (vermelho = surfactante[**I**]). Antígeno viral também foi encontrado ocasionalmente em macrófagos(vermelho = CD68[**J**]).

K: Microscopia eletrônica mostrando células infectadas(asterisco) com vírus extracelulares associados a material denso.

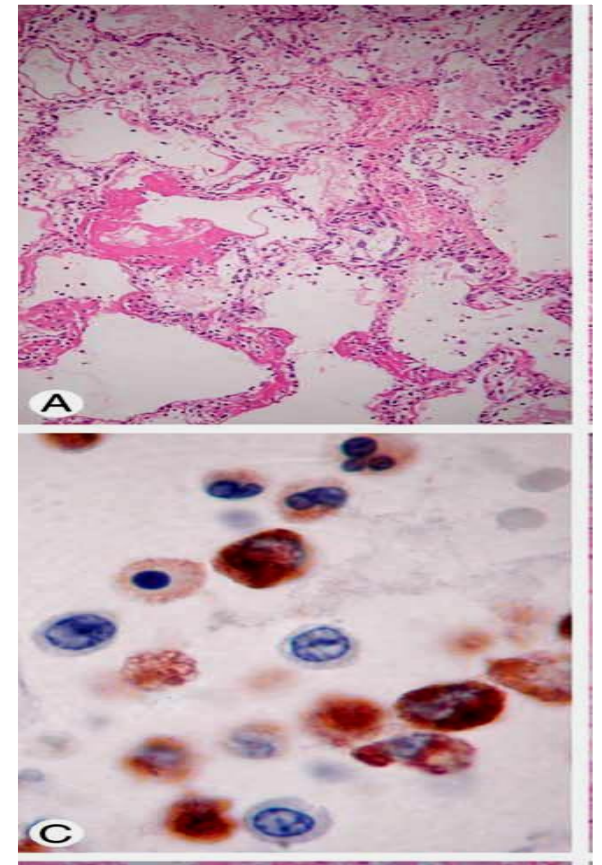
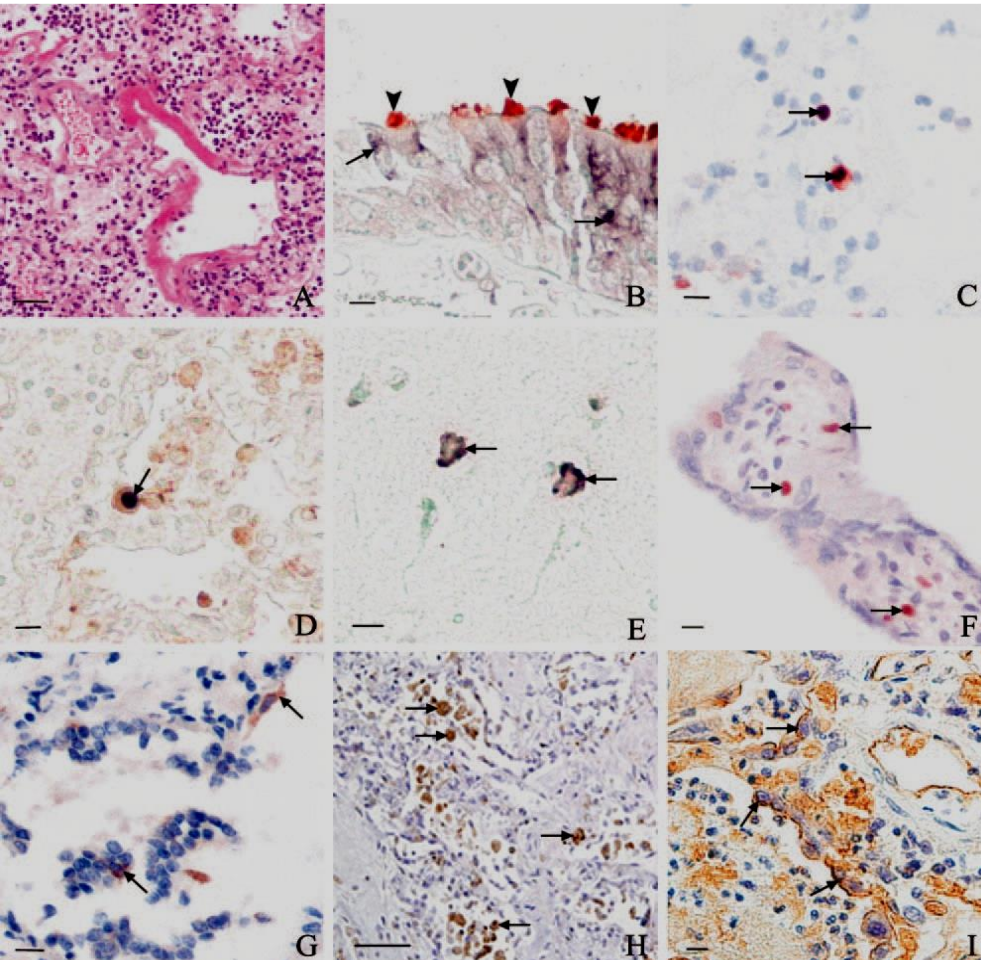
L: Os virions consistem de nucleocapsídios internos envolvidos por um envelope lipídico com projeções na superfície.



Influenza A H5N1

Patologia

➤ de peso,
áreas de
consolidação
hemorragia



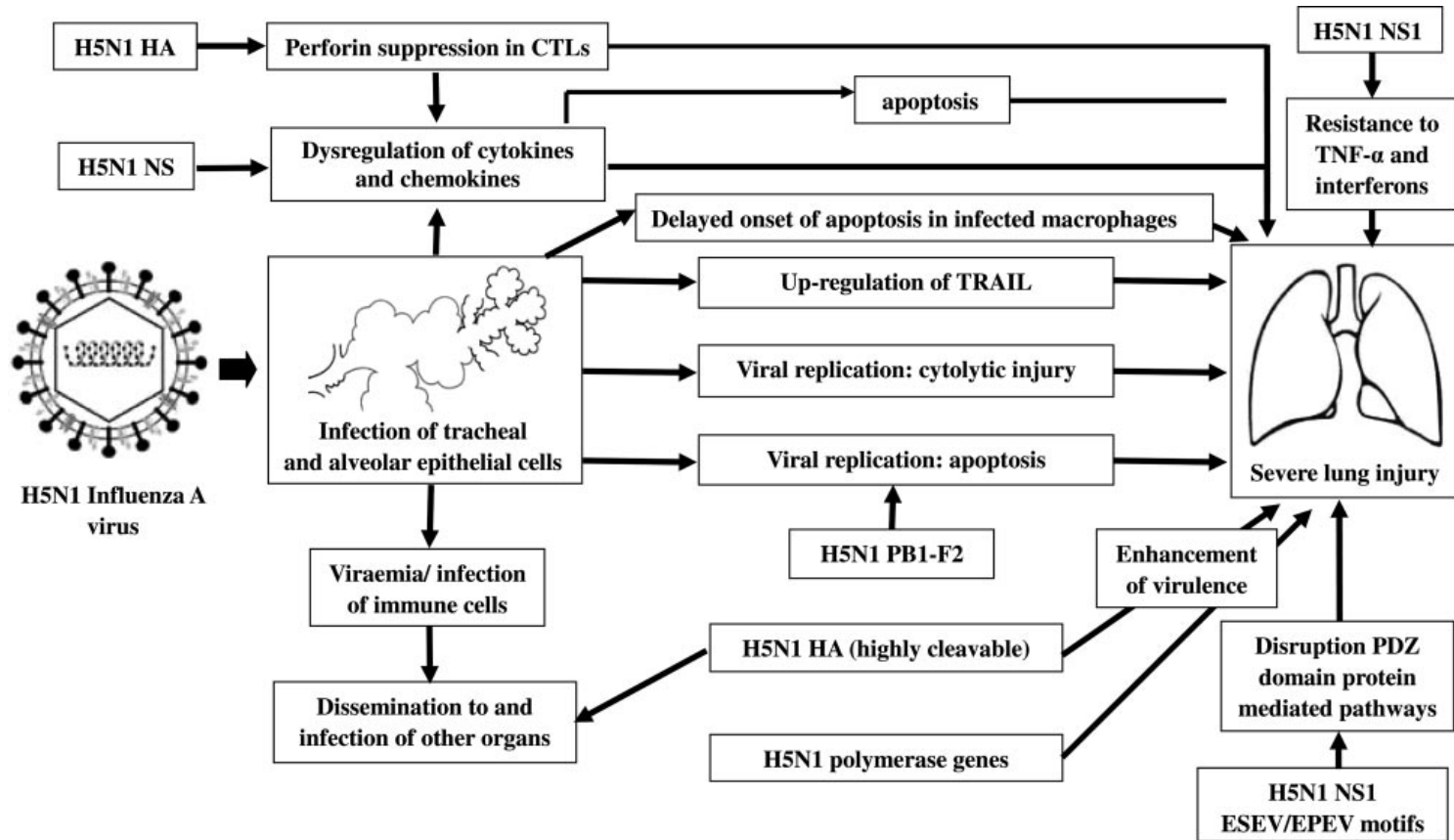
- DAD em fase exsudativa ou em organização
- Inflamação: macrófagos, PMN, linfócitos ativado. Alvo:PII
- Necrose de alvéolos, focos de fibrose sem regeneração, sem BOOP
- Hemorragia
- Hiperplasia reativa de pneumócitos, sem inclusões



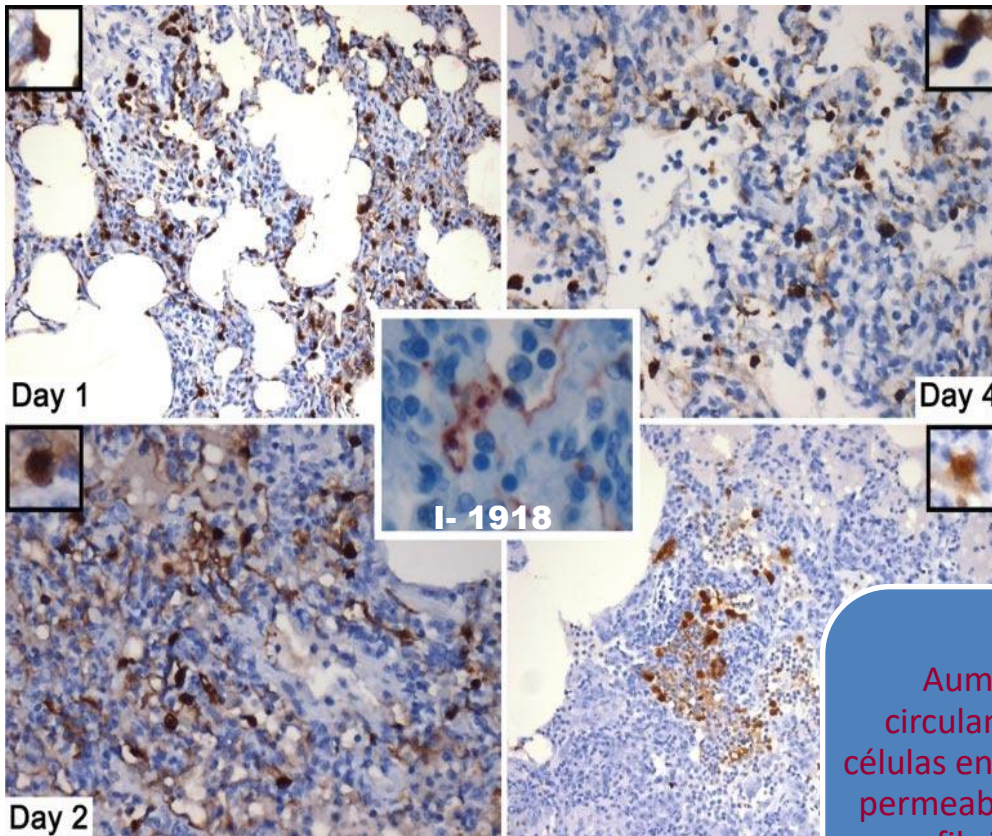
Influenza A - H5N1

Patogênese

Korteweg and Gu *AJP* May 2008, Vol. 172, No. 5



- **Aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos**
 - Excessiva produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6) e IFN γ em consequência da estimulação antigênica sustentada
- **O vírus suprime a expressão de perforina nos LT citotóxicos**
 - < do clearance do vírus e da HA (H5) e das APC



Baskin et al. PNAS March 3, 2009 vol. 106 no. 9 3457

de Jong MD, et al. Nat Med 2006, 12:1203–1207

Zhou J, Law HK, Cheung CY, Ng IH, Peiris JS, Lau YL: J Infect Dis 2006, 193:945–953

To KF, Chan PKS, : Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. J Med Virol 2001, 63:242–246

Kuiken, Tand, Taubenberger JK. Vaccine 26S (2008) D59–D66

Influenza A

H5N1: infecção preferencial **P11** leva ao comprometimento de suas propriedades como stem cells, fonte de surfactante, antimicrobicidas, imunomodulatórias e anti-inflamatórias

Virulência parece ser um traço poligênico com vários genes cooperando juntos para aumentar a patogenicidade (HA, polimerase, PB1-F2., NS1

Aumento de citocinas circulantes leva a dano das células endoteliais, aumento da permeabilidade, deposição de fibrina nos alvéolos

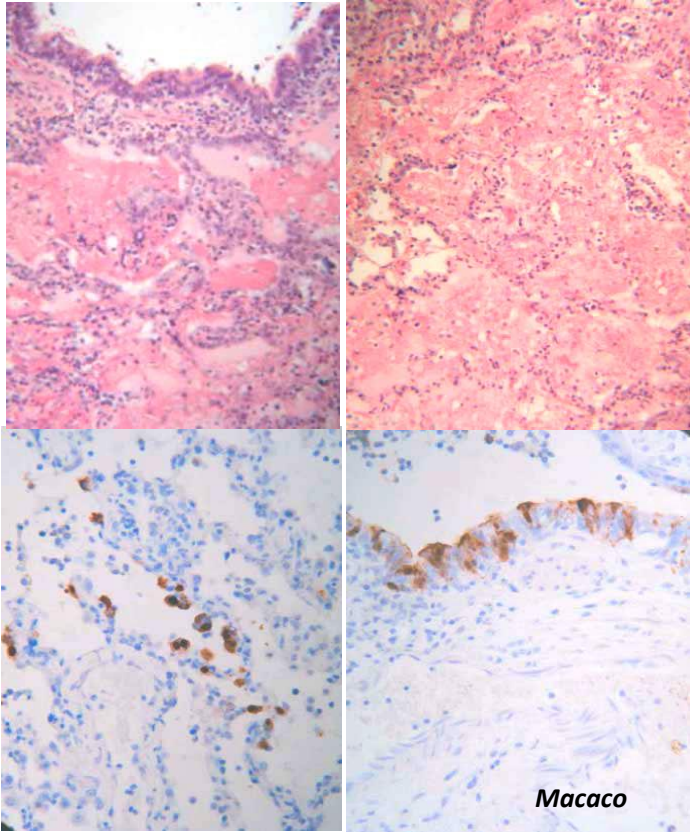
IL-6 tem sido sugerido como o mediador chave na injúria pulmonar aguda em camundongos
> de TNF α

H5N1

> de INF 1 induz marginação vascular de TCD4 e TCD8, tornando-os indisponíveis no ponto de infecção

Apoptose de leucócitos, células epiteliais e **DCs** compromete a apresentação de Ag e outras funções imunoregulatórias e a indução da resposta adaptativa

Influenza A H1N1 – Pandemia de 1918



Darwyn Kobasa D et al Nature 2007, 445: 319-323, 18 January

Pappas C, Aguilar PV, Basler CF, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:3064-9.

Dano alveolar difuso
Trombose de capilares e pequenos vasos
Edema e infiltrado inflamatório intersticial
Membranas hialinas nos alvéolos e ductos
Edema e hemorragia intra-alveolar
Bronquite e bronquiolite necrotizante

Taubenberger JK, et al. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2001;356:1829-39.

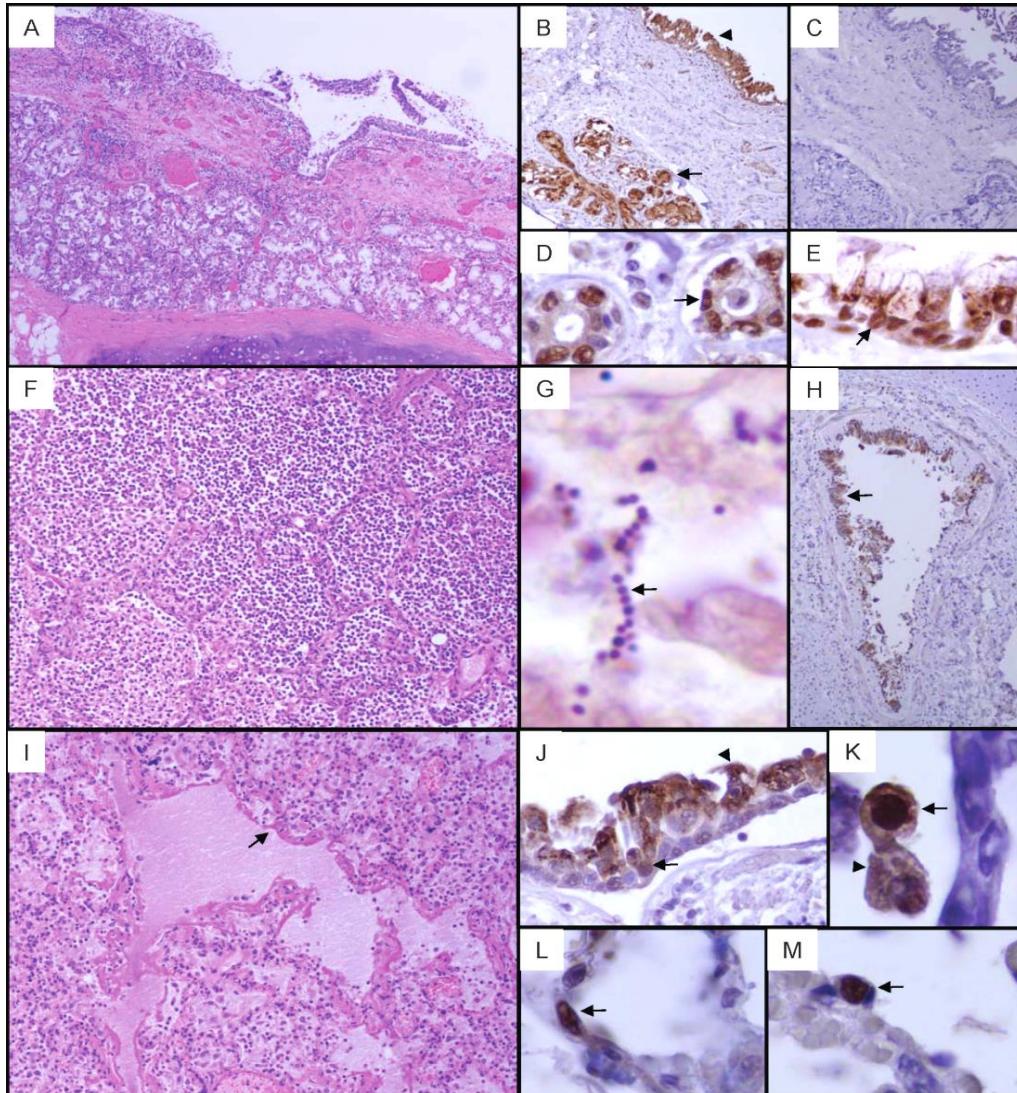
Ativação de mRNA IL6
Retardo ativação IL-8
UP regulação de CXCI-6 CXCL-1

A NS1 pode modular a resposta antiviral mediada por IFN
< gens de IFN α

Expressão atípica da resposta imune inata pode ser determinante da severidade da infecção

Influenza A H1N1 SOIV

Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans N Engl J Med 2009;360:2605-15.

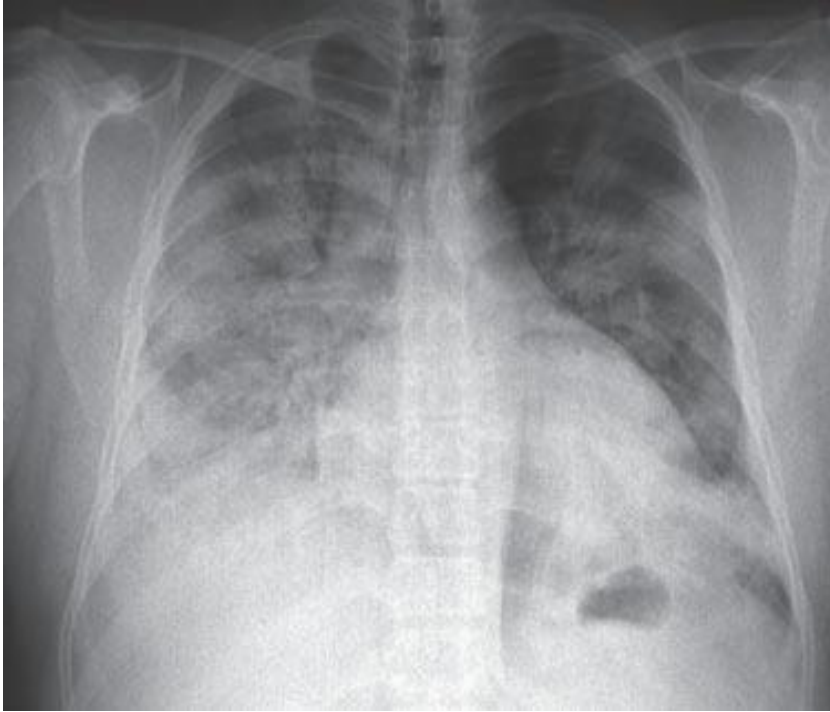


**Março 2009: novo tipo de Influenza
H1N1 SOIV**

**Ag viral: epitélio respiratório
e macrófagos**

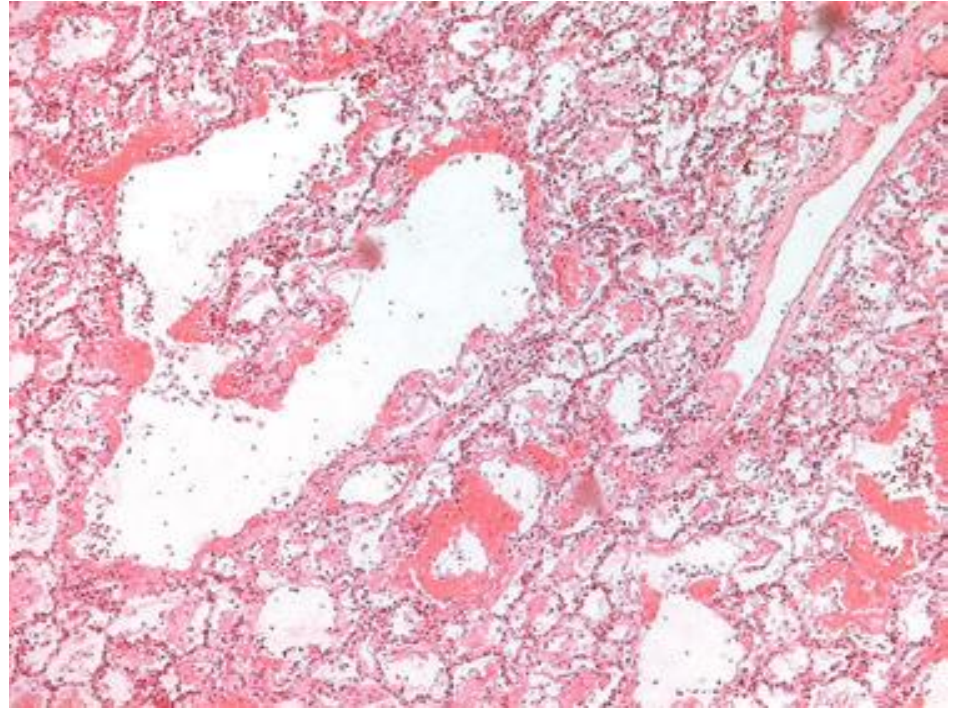
**Traqueite,
Bronquiolite,
DAD,
Pneumonia viral,
Pneumonia bacteriana (55/34)
Co-morbidades (91%)**

Influenza A H1N1 SOIV



Raio X dos pulmões

Opacidades alveolares bilaterais em ambos os pulmões que se tornaram confluentes

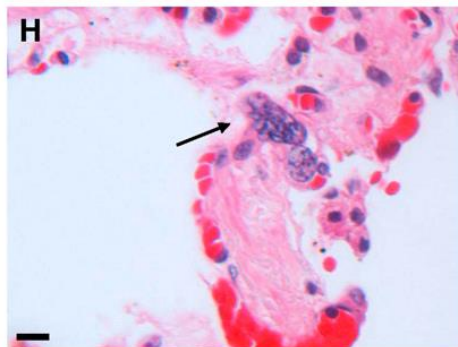
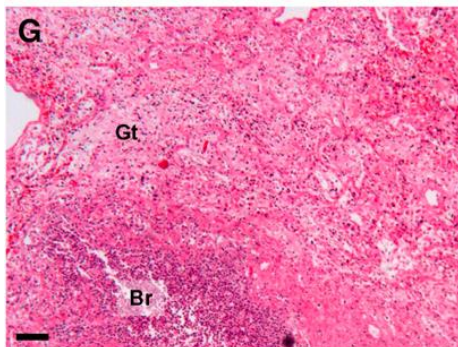
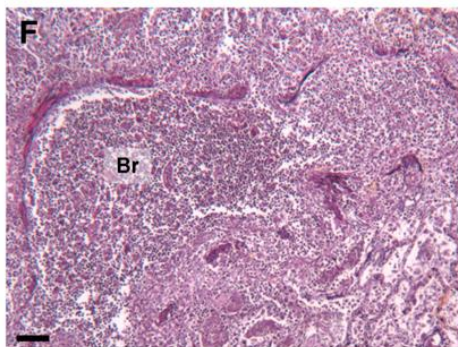
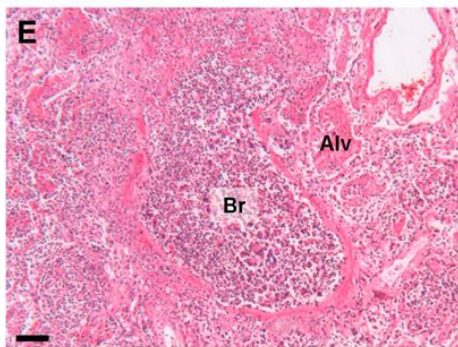
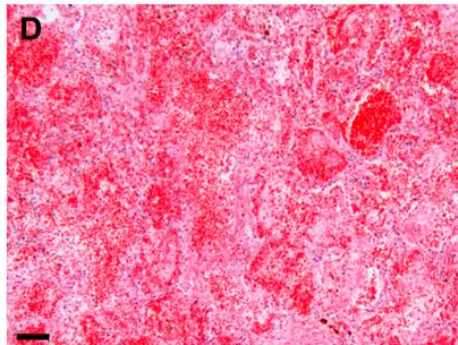
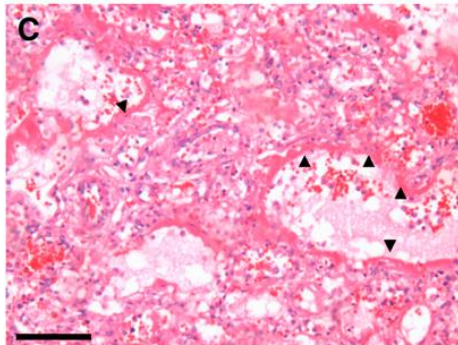
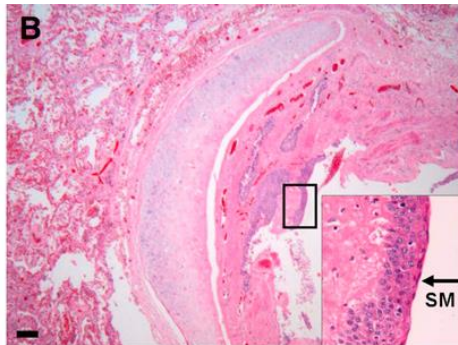
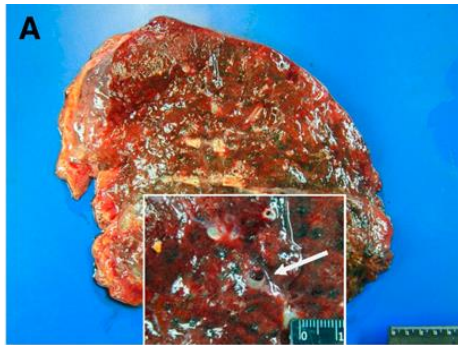


Aspecto microscópico

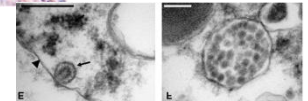
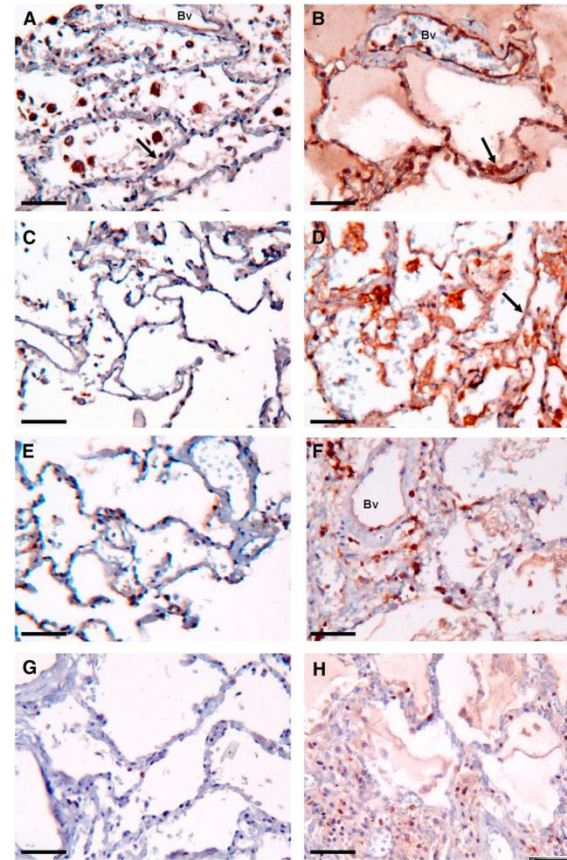
Necrose de paredes dos brônquios
Infiltrado de neutrófilos
DAD
Membranas hialinas

Chowell, G . N Engl J Med 10.1056/nejmoa0904023

Perez-Padilha R et al n engl j med 361;7 august 13, 2009



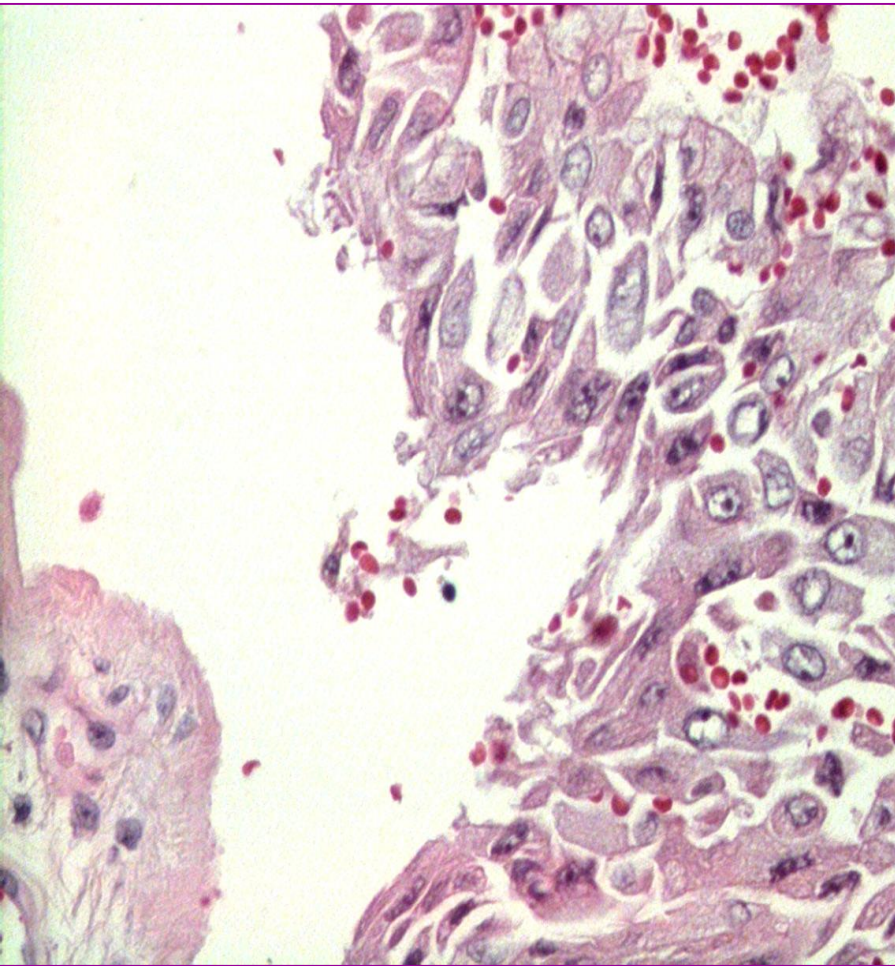
Influenza A H1N1 SOIV



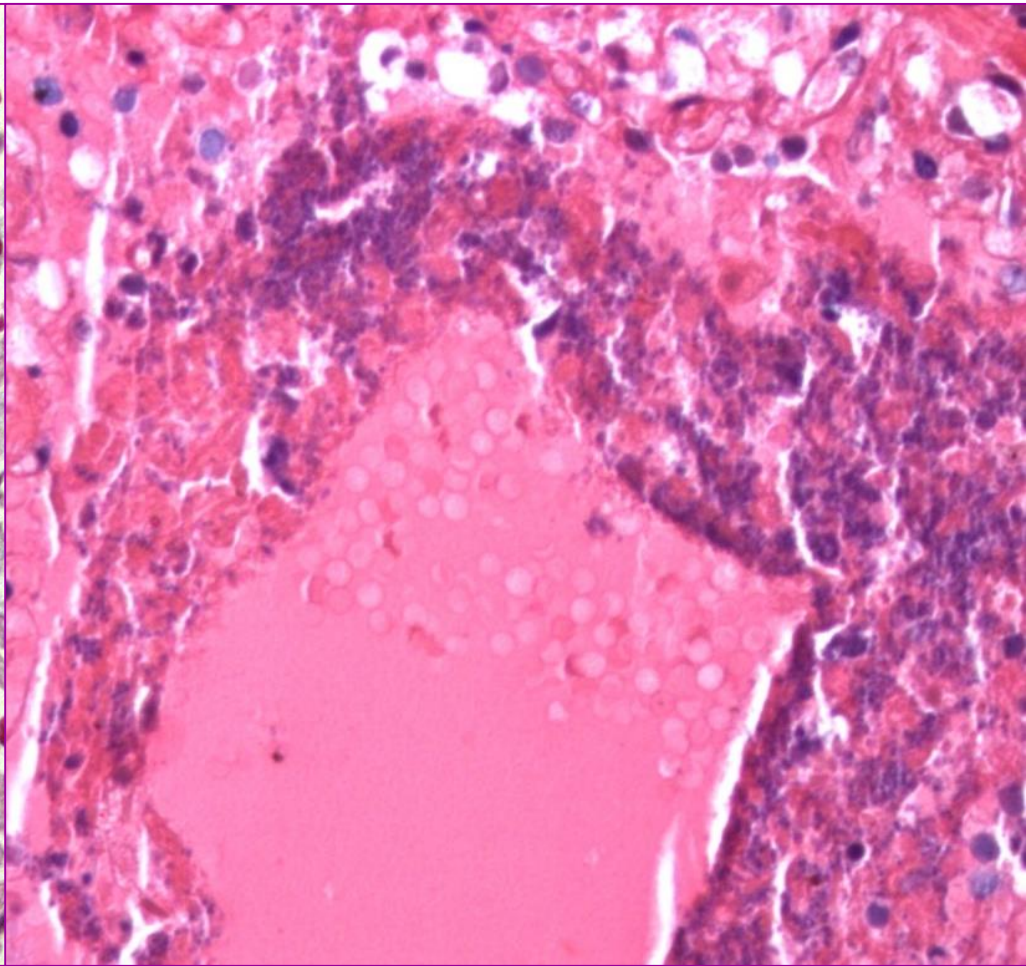
Alteração da resposta imune inata com ativação sustentada de TLR3 e aumento da inflamação com > de TCD8, granzima e IFN γ

Influenza A (H1N1-SOIV)

Lesão de brônquio



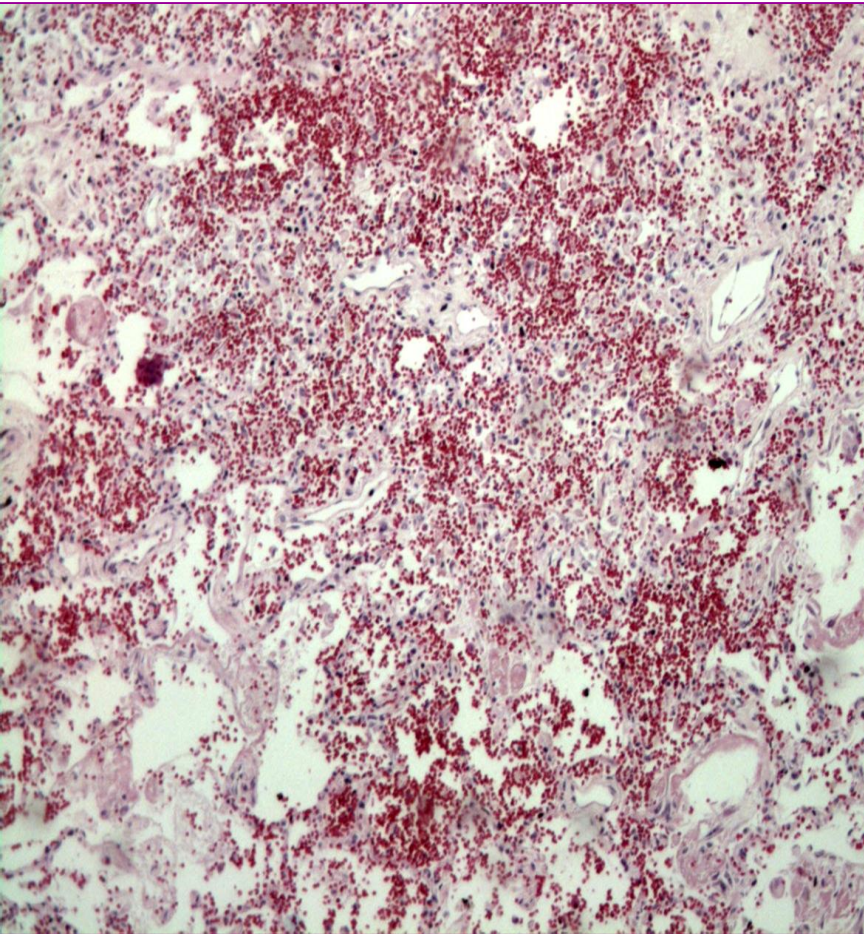
Caso 423



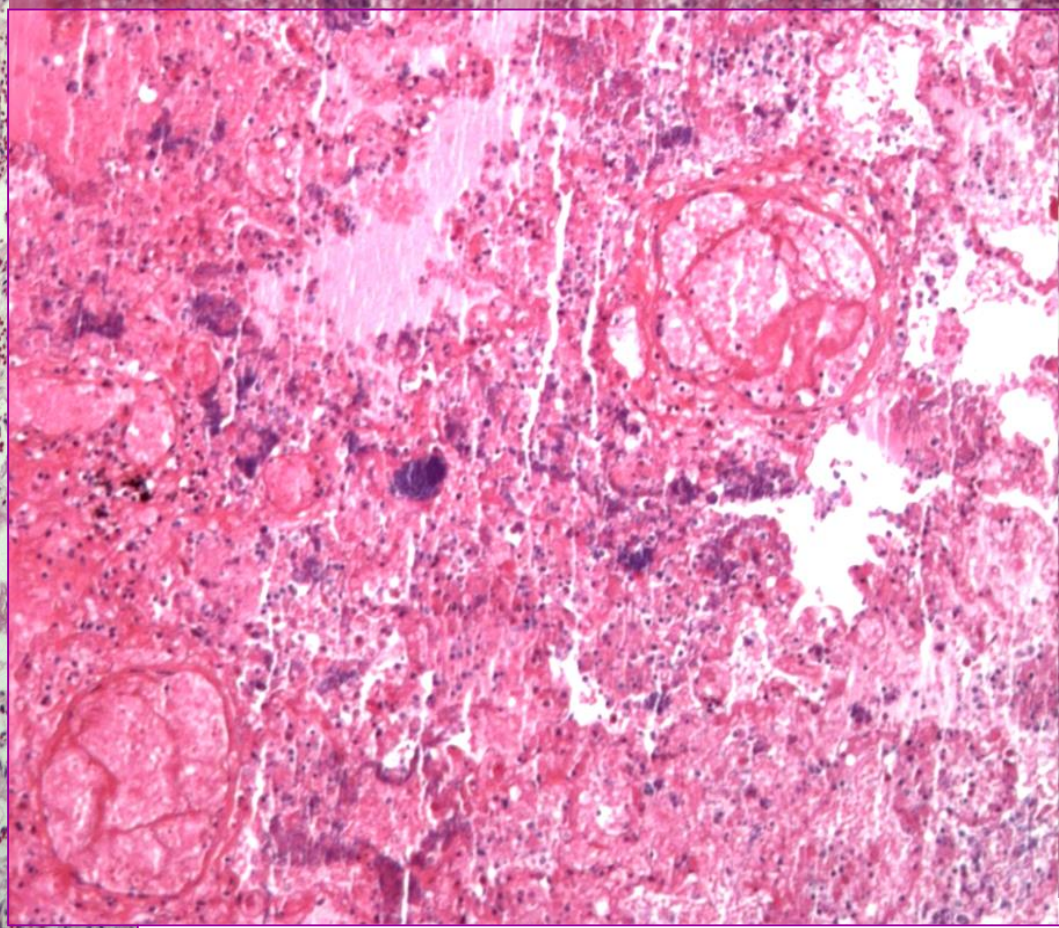
Caso 551

Influenza A (H1N1-SOIV)

Alterações alveolares

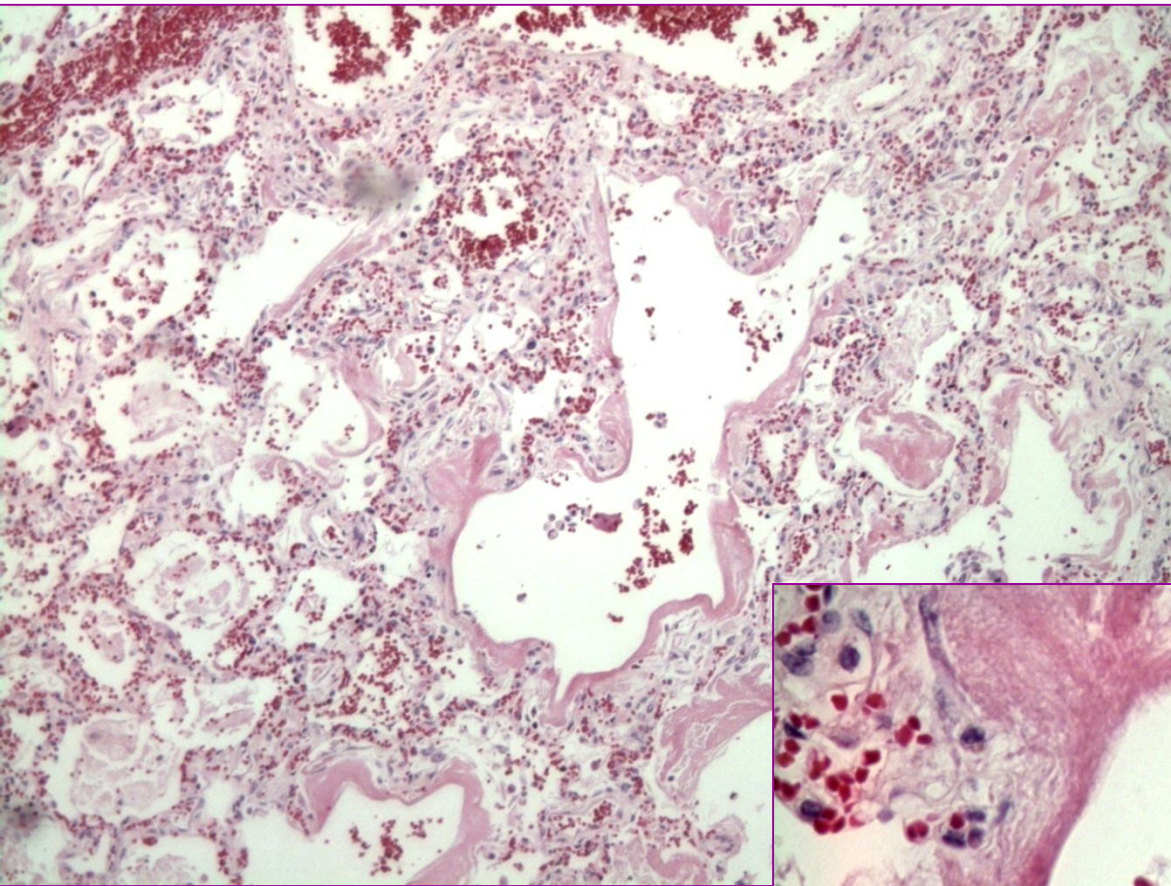


Caso 423



Caso 551

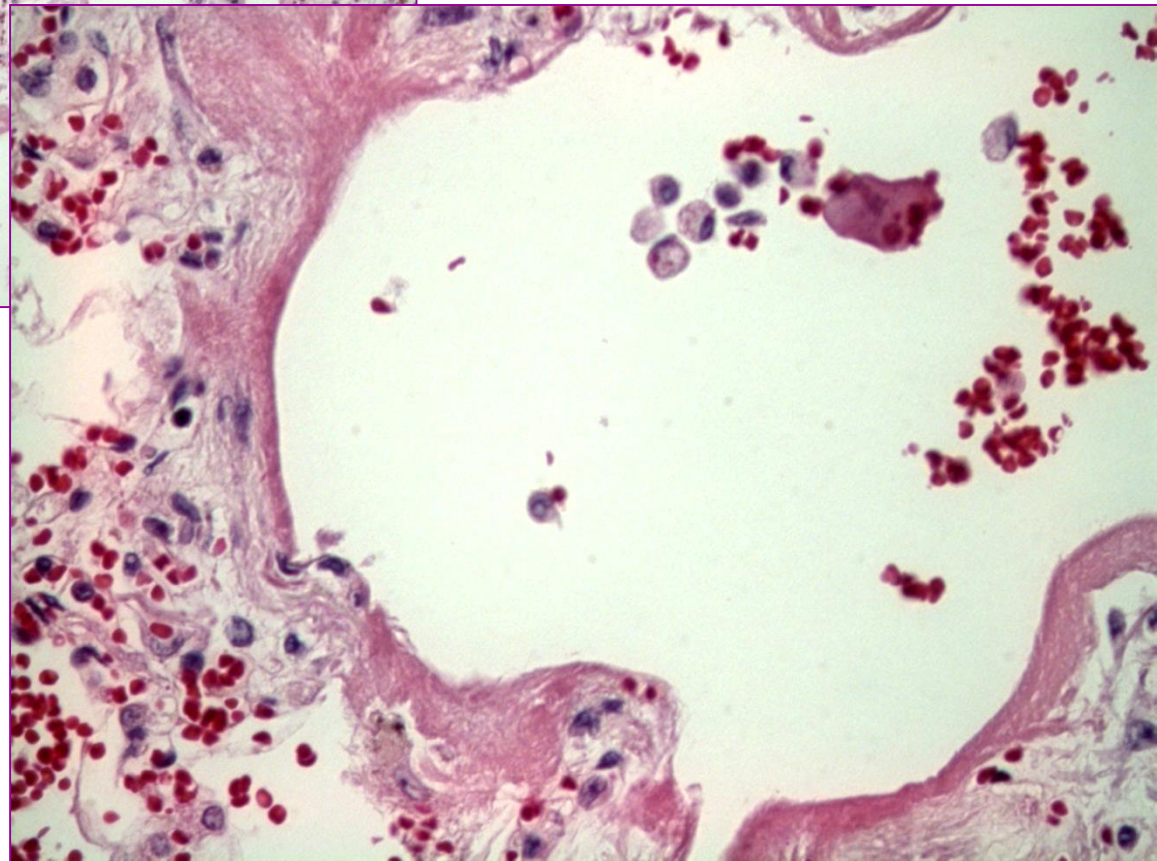
Influenza A (H1N1-SOIV)



Caso 423

**Necrose Pneumócitos
Membrana hialina**

Caso 551



**A resposta imune aos desafios não
a mesma nos diferentes tecidos**

**A respostas imune
é **ORGÃO-ESPECÍFICA**
e adaptada para manter
a fisiologia do órgão**

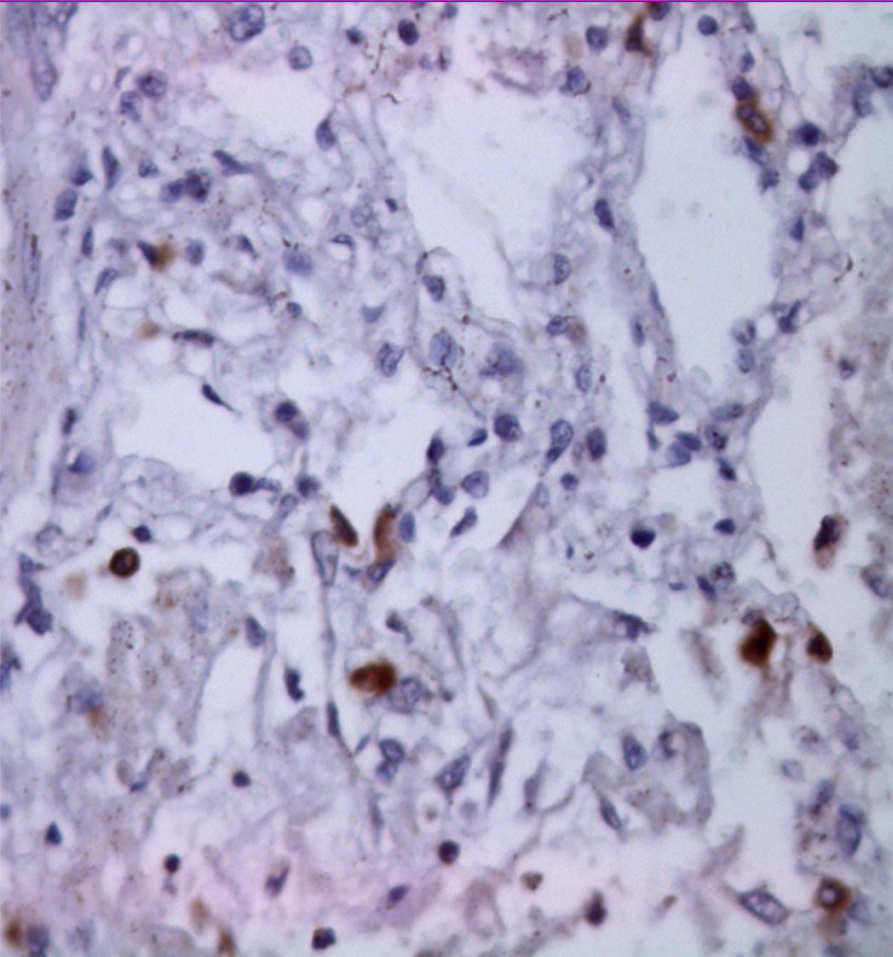
**Compartimentalização da resposta às
diferentes agressões**

**Conhecimento e mensuração da
resposta individual**

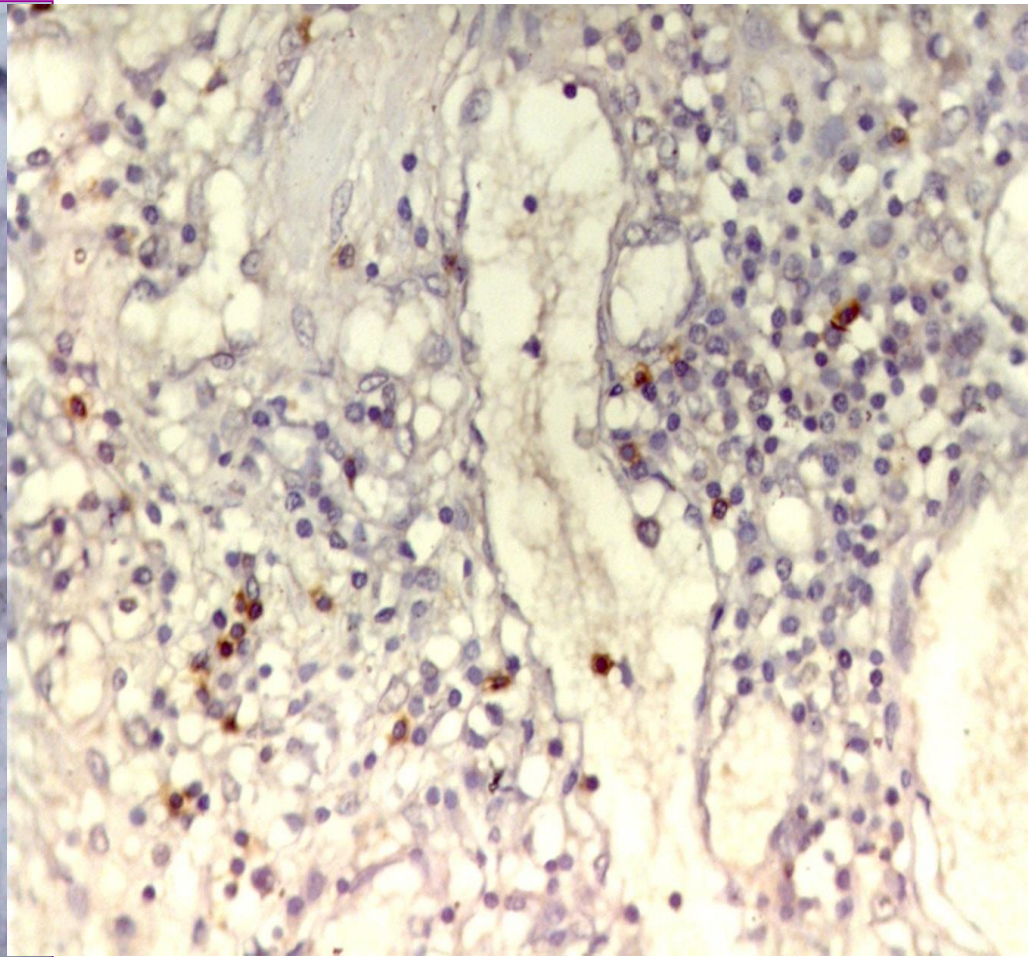


Influenza A (H1N1-SOIV)

LTCD8 no Balt



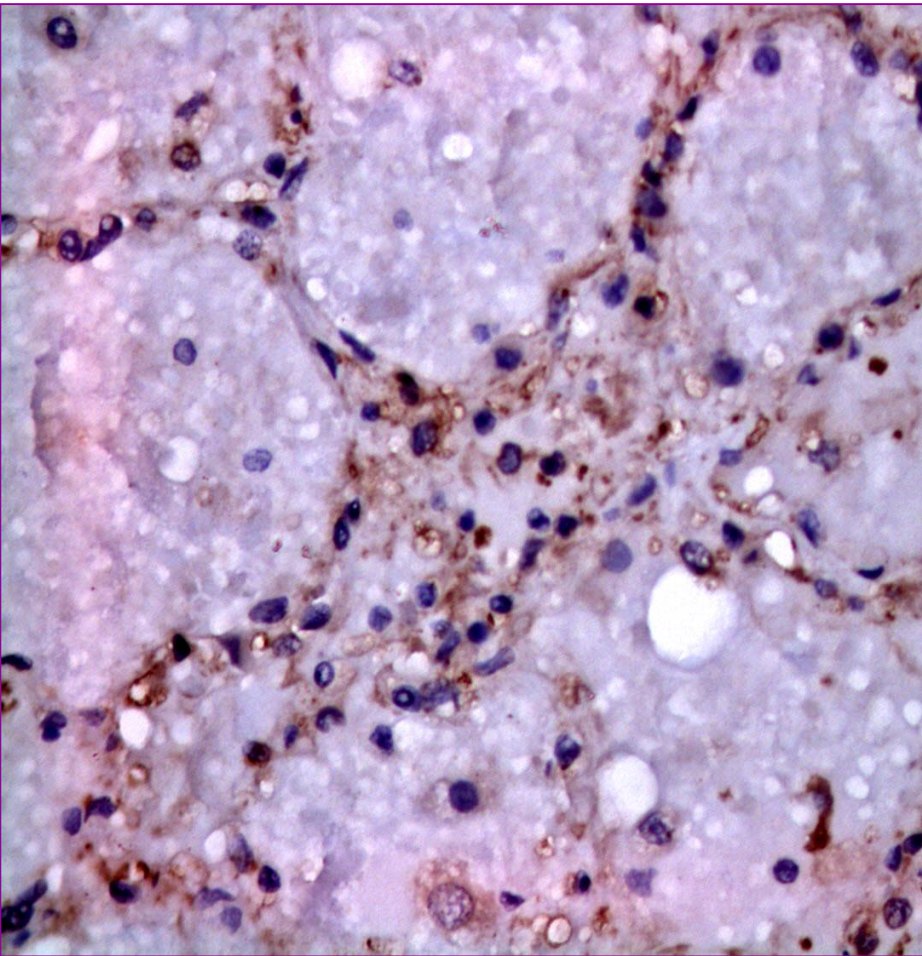
Caso 423



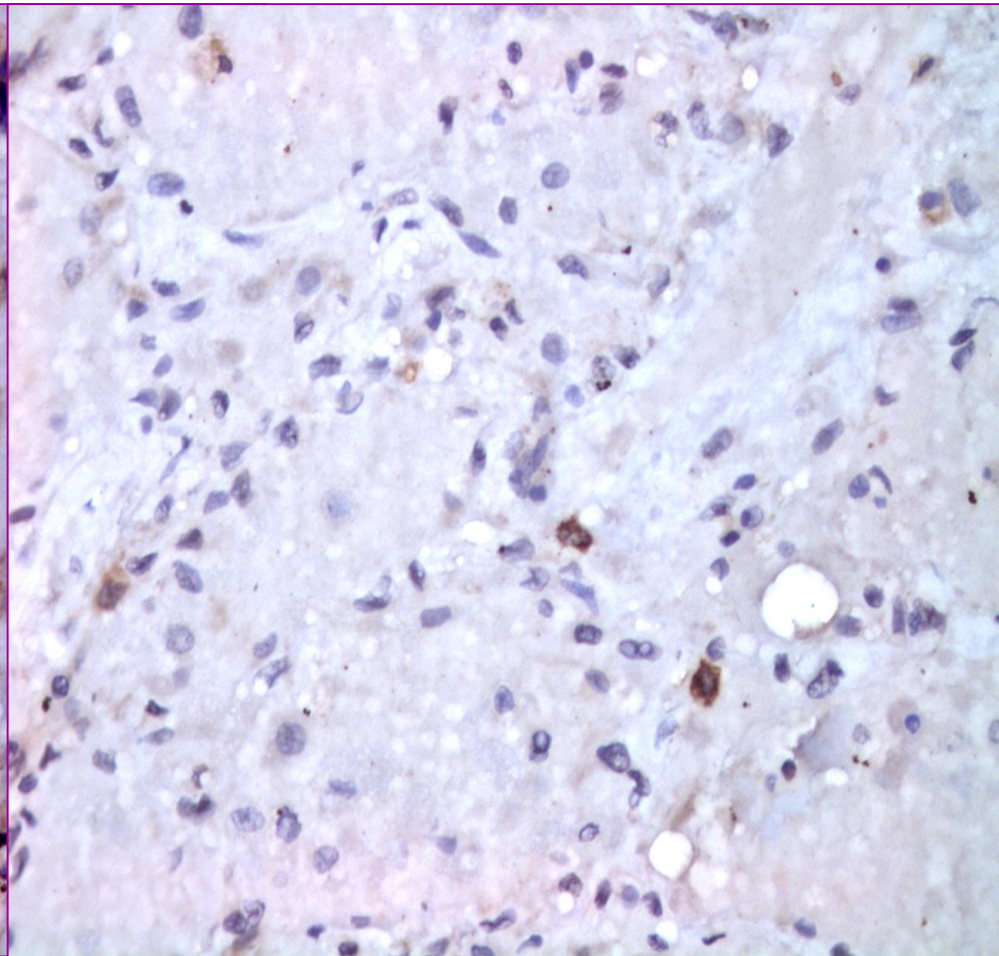
Caso 551

Influenza A (H1N1-soiv)

TGF β



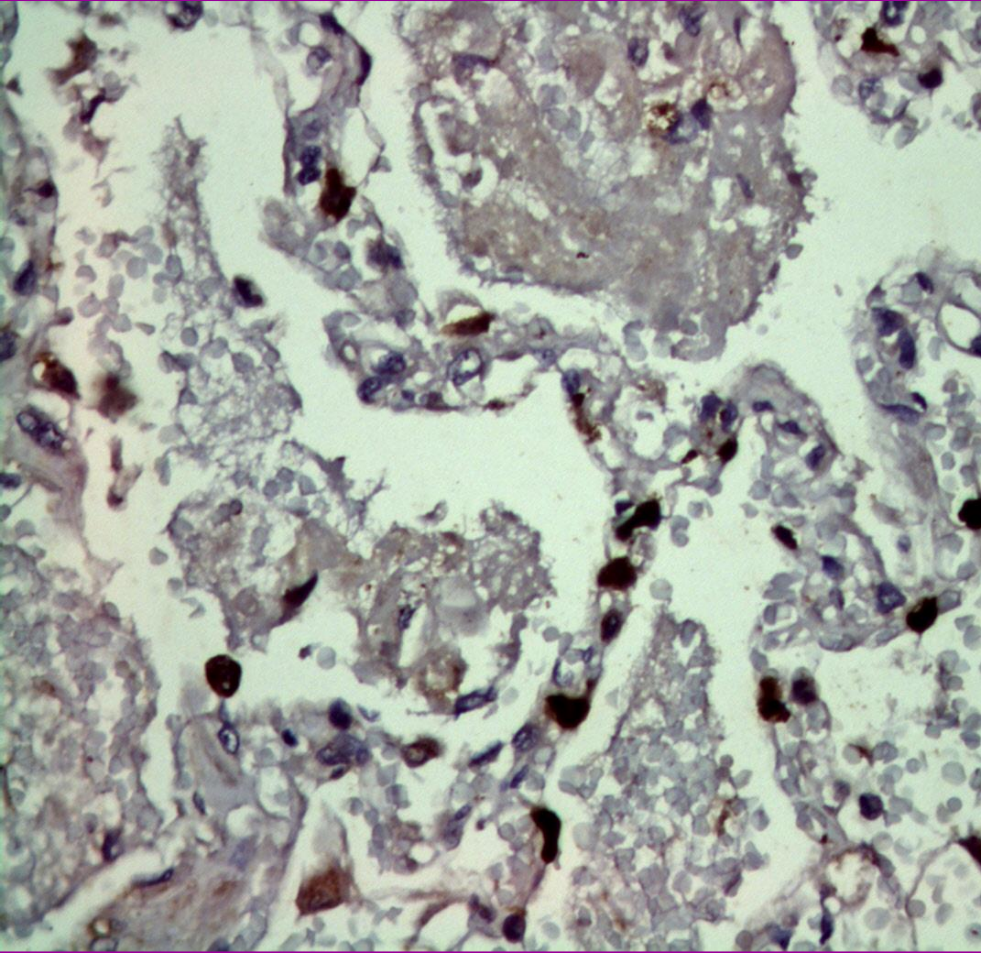
Caso 423



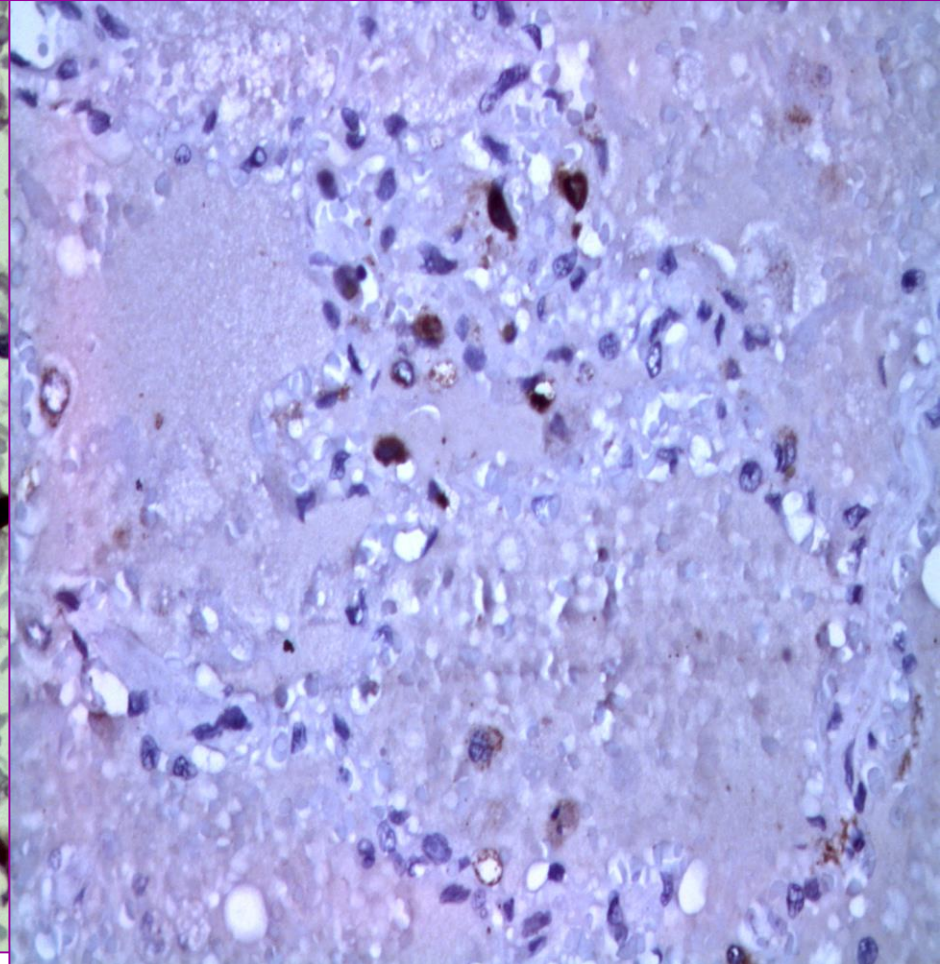
Caso 551

Influenza A (H1N1-SOIV)

Gramzima



Caso 423



Caso 551

Influenza A (H1N1-SOIV)

Cenário fenotípico e citocínico

Depleção

NK
CDs
IL-1
TNF α
IFN γ
Toll 4
NFk β

Aumento

CD8/Gramzima
IL-6
TGF β
IL-4
IL-10

Não concordância

423 > Macrófagos < 551
< CD4 ~
~ LB ~

Desregulação de Imunidade inata \rightarrow Adaptativa

- 1- expressão alterada dos PRR e moléculas co-estimulatórias
- 2- secreção alterada de **citocinas**
- 3- decréscimo da função de **NK, macrófagos e PMNN**

Influenza: integração de dados

Influenza H5N1 # Influenza sazonal

> níveis séricos de
macrófagos, PNM, CXCL10, 2,
IL-18, IL-6, IL-10, IFN γ

Influenza A H1N1 1918

Ativado padrão de apoptose,
IL-6, IL-1, INF 1, Toll R associado
a severo comprometimento
pulmonar

< IFN γ

Influenza A H1N1 SOIV

Informações sobre a
patogênese estão ainda
emergindo

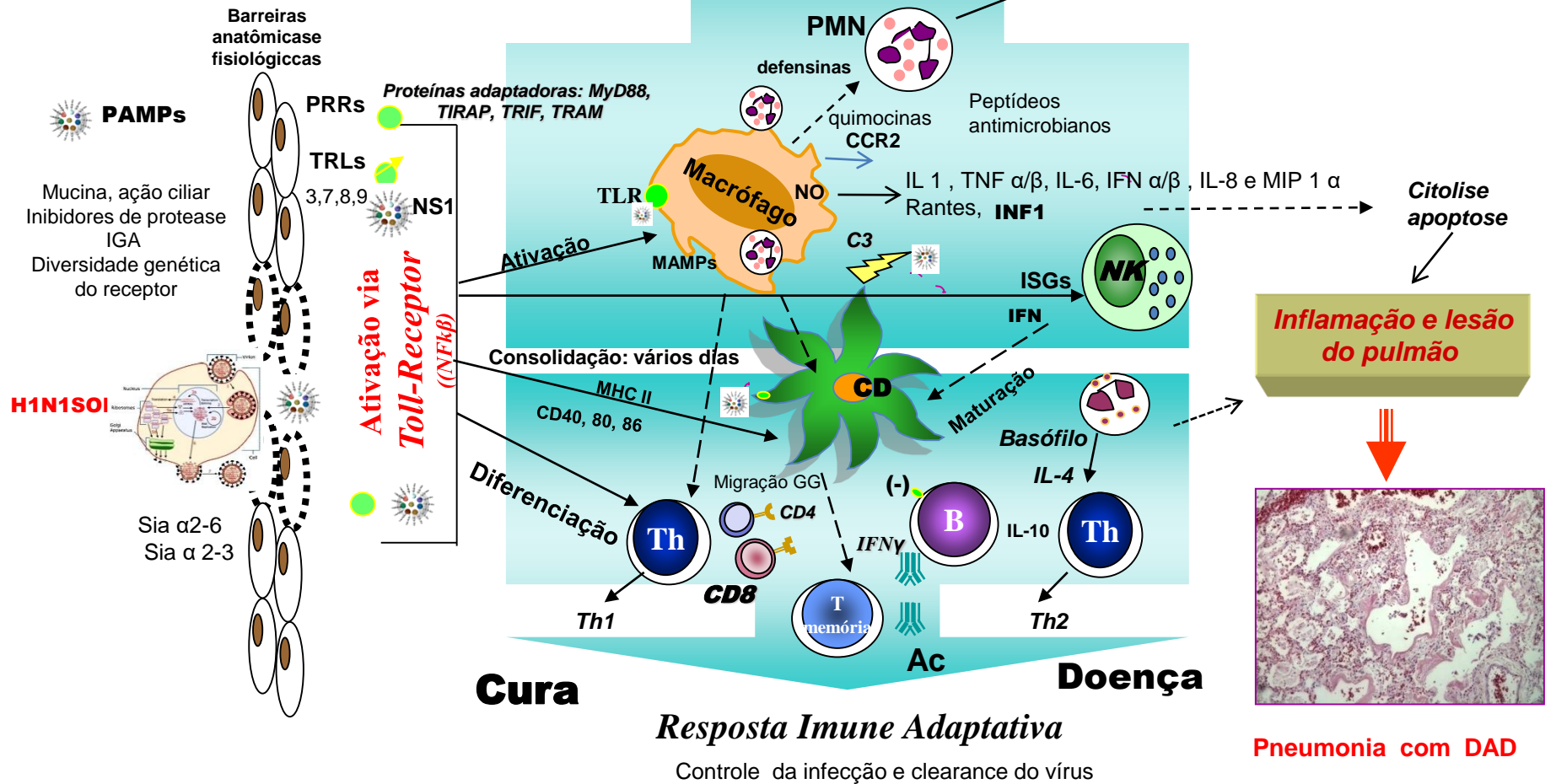
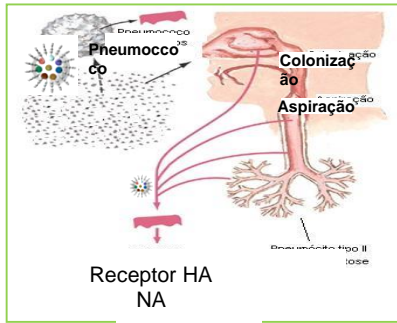
Desregulação da resposta imune

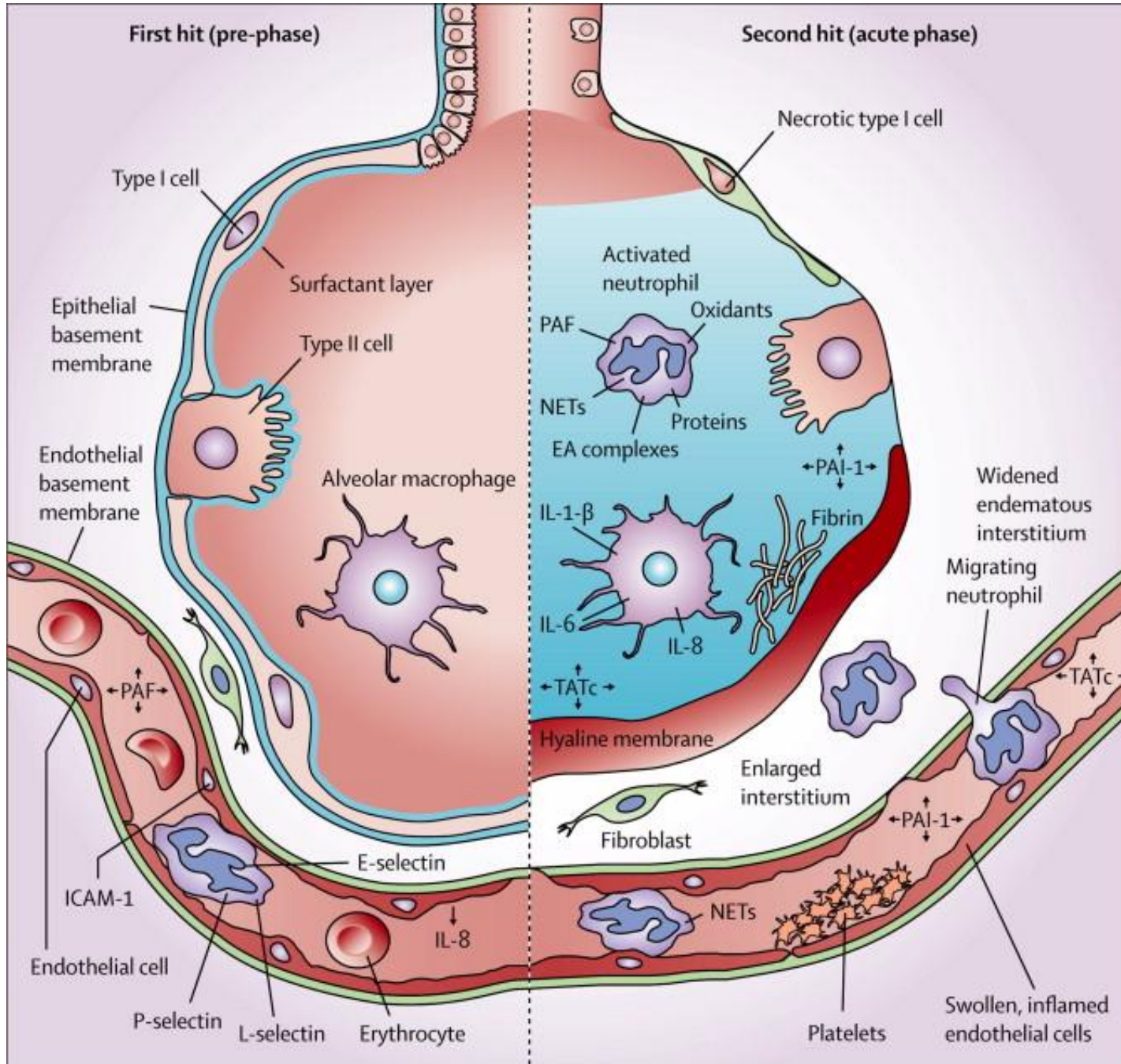
Rambaut A, Pybus OG, Nelson MI, Viboud C, Taubenberger JK, Holmes EC. The genomic and epidemiological dynamics of human influenza A virus. *Nature* 2008;453:615-9.

Nelson MI, Viboud C, Simonsen L, et al. Multiple reassortment events in the evolutionary history of H1N1 influenza A virus since 1918. *PLoS Pathog* 2008;4(2):e1000012

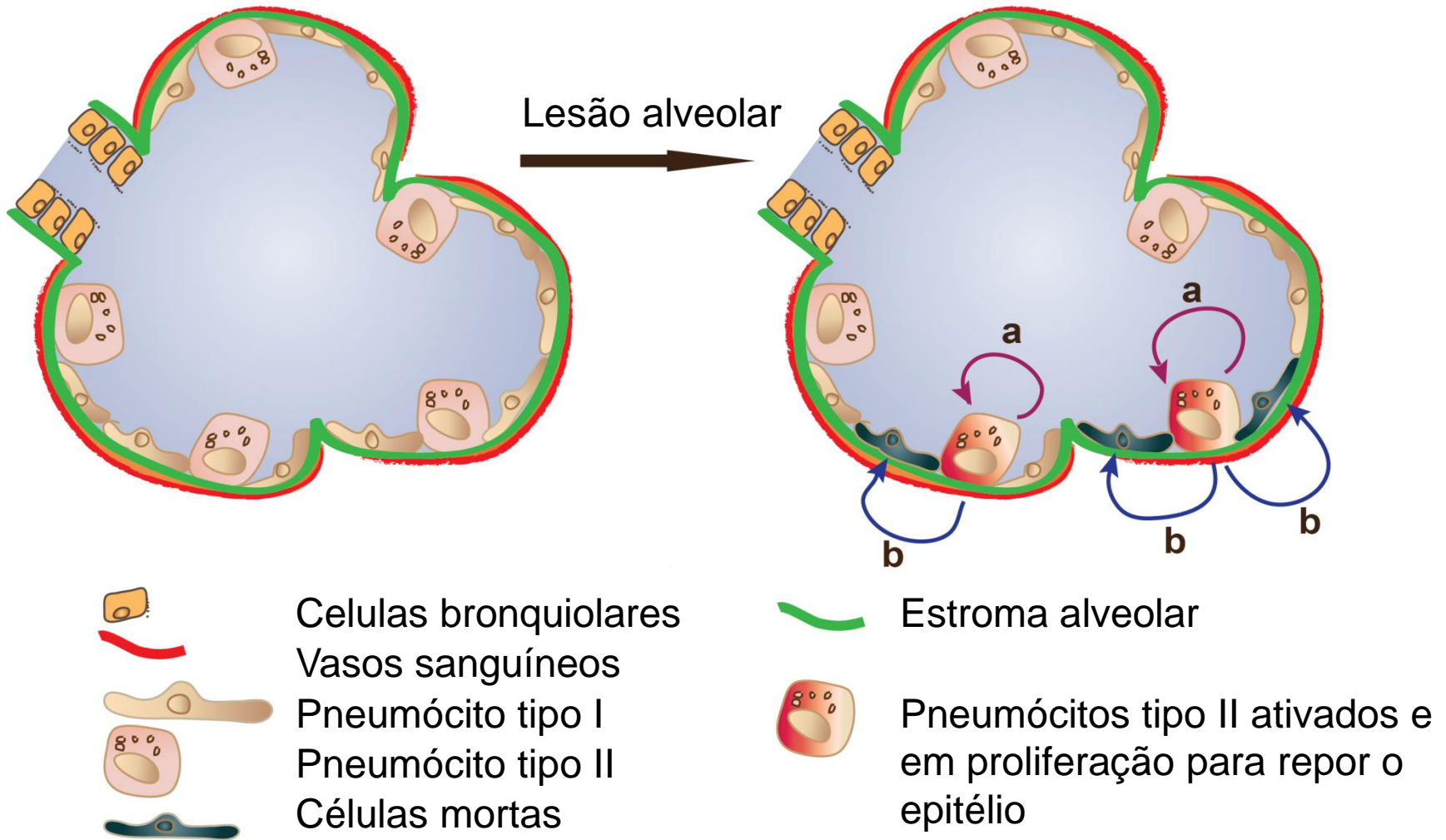
Taubenberger JK, Reid AH, Janczewski TA, Fanning TG. Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:1829-39.

Patogênese da influenza H1N1 SOIV



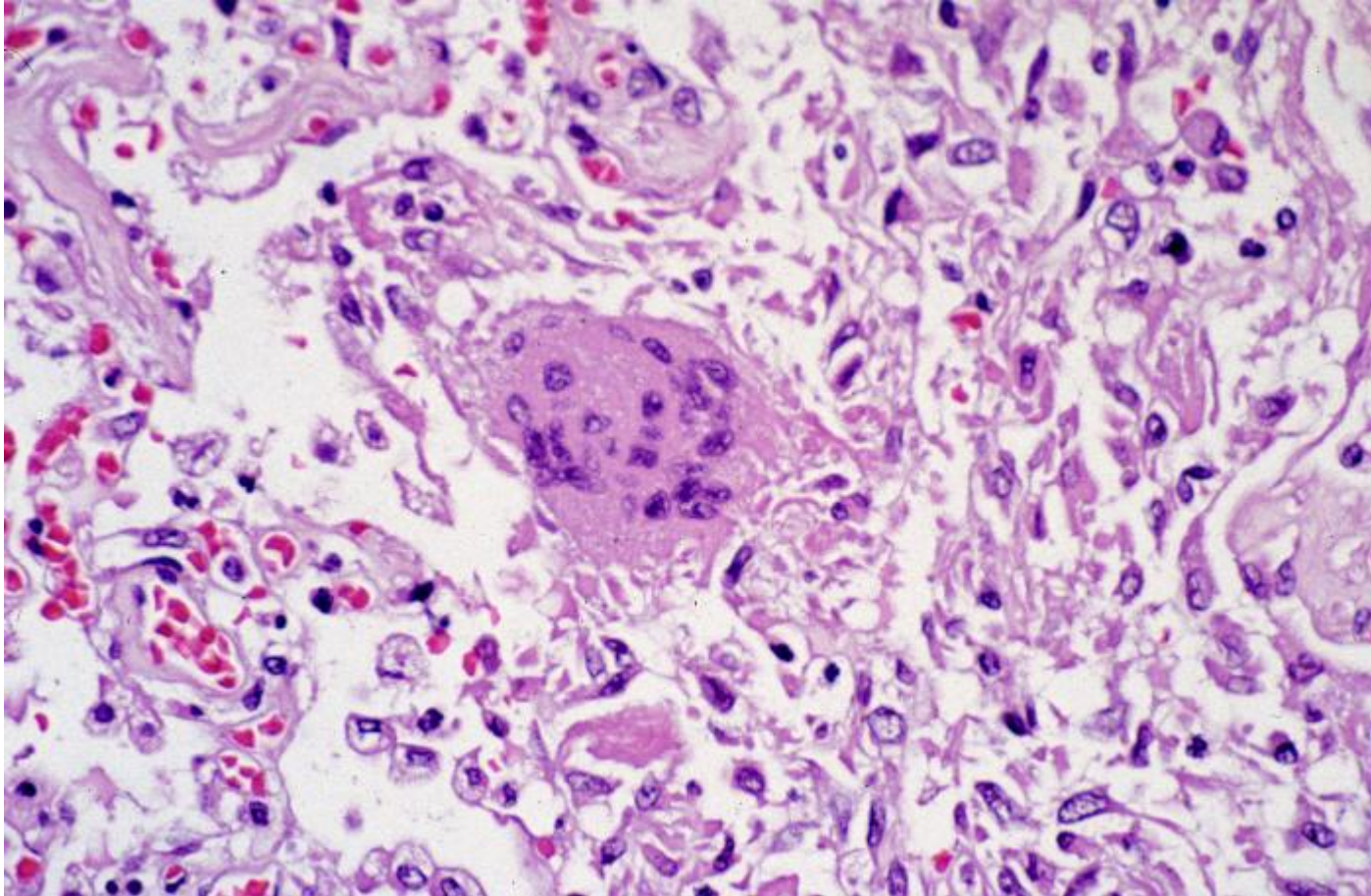


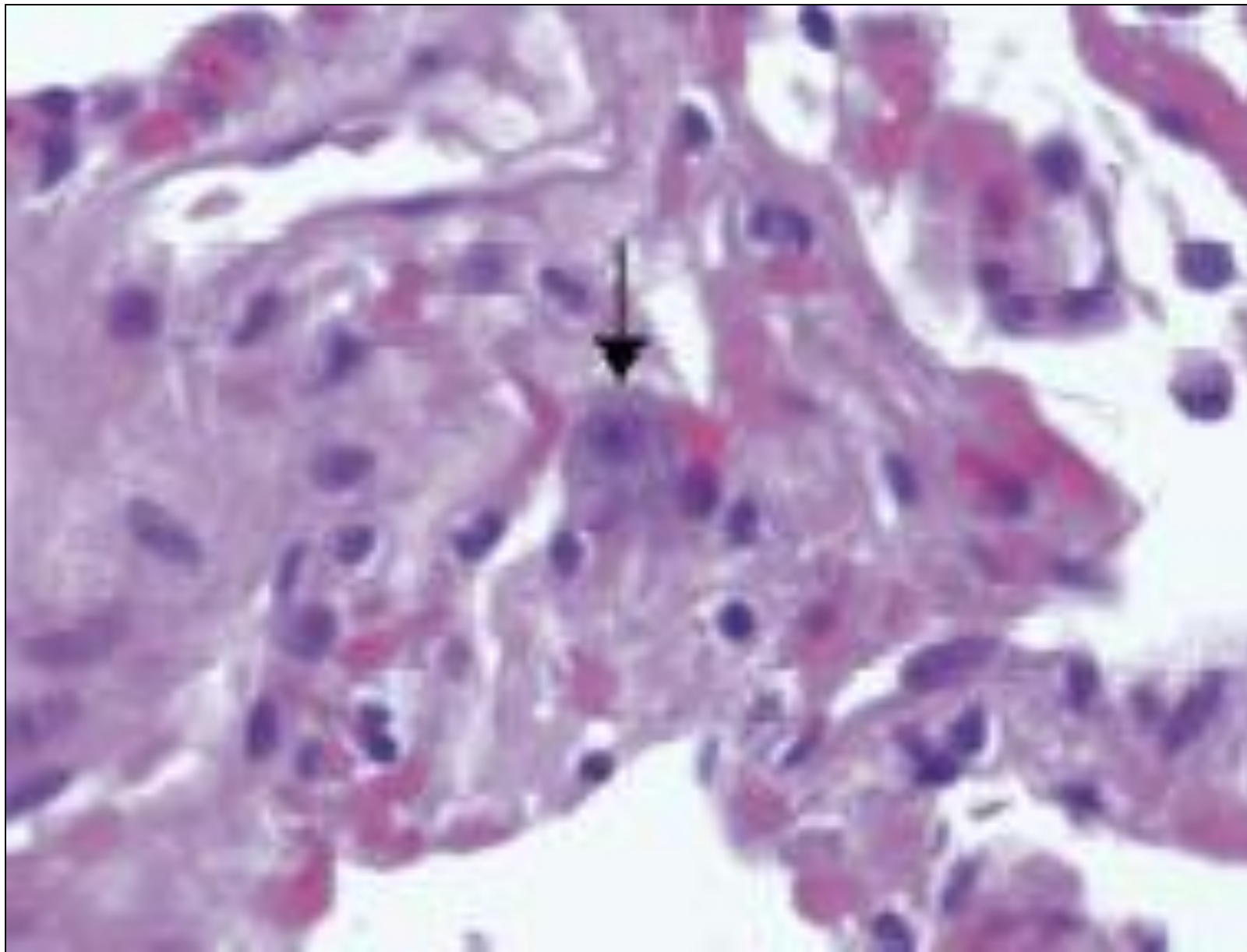
Graças a manutenção do estroma alveolar não há evolução para doença pulmonar crônica



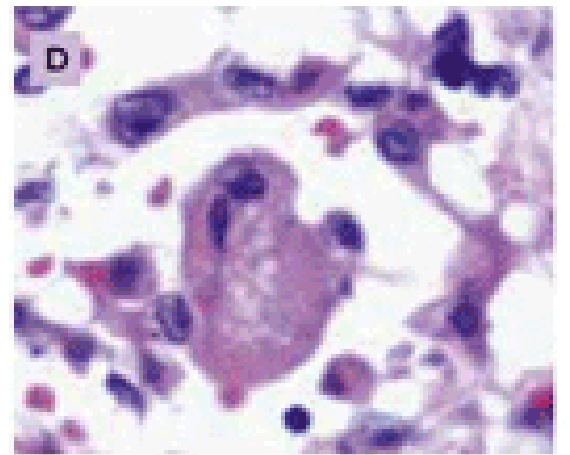
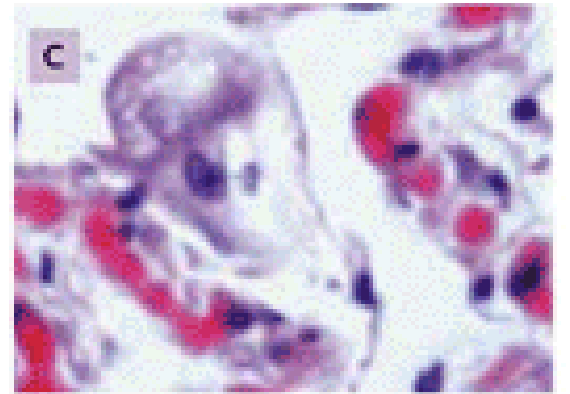
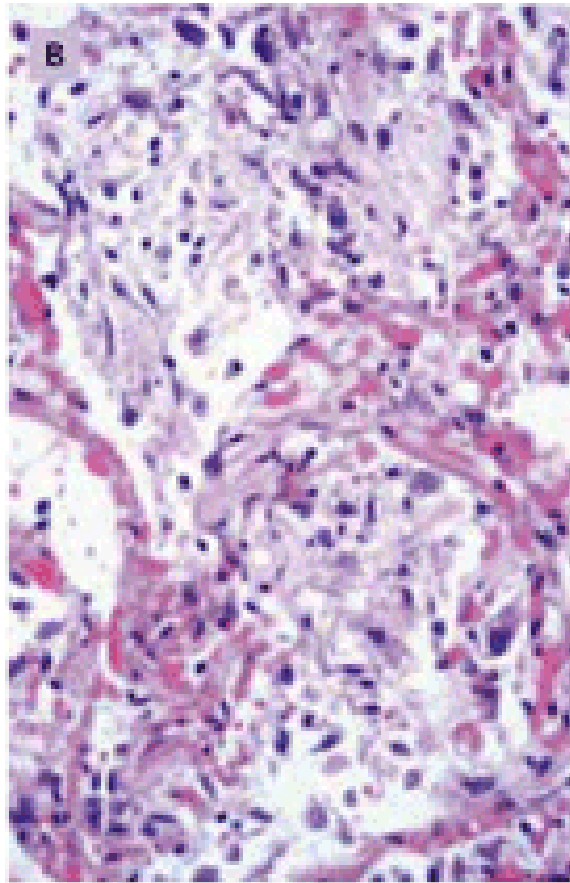
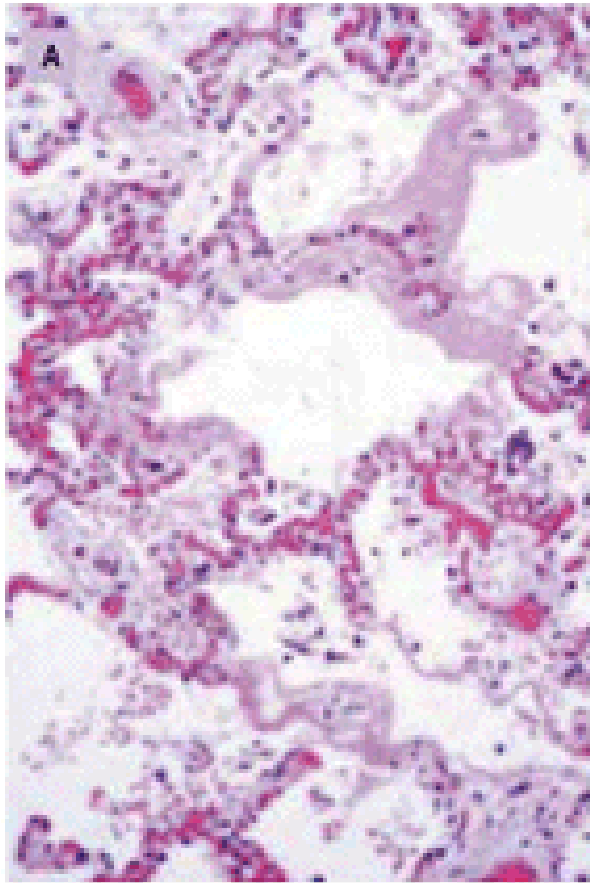
a. Proliferação b. transdiferenciação em pneumócitos tipo I

Coronavirus – SARS e MERS



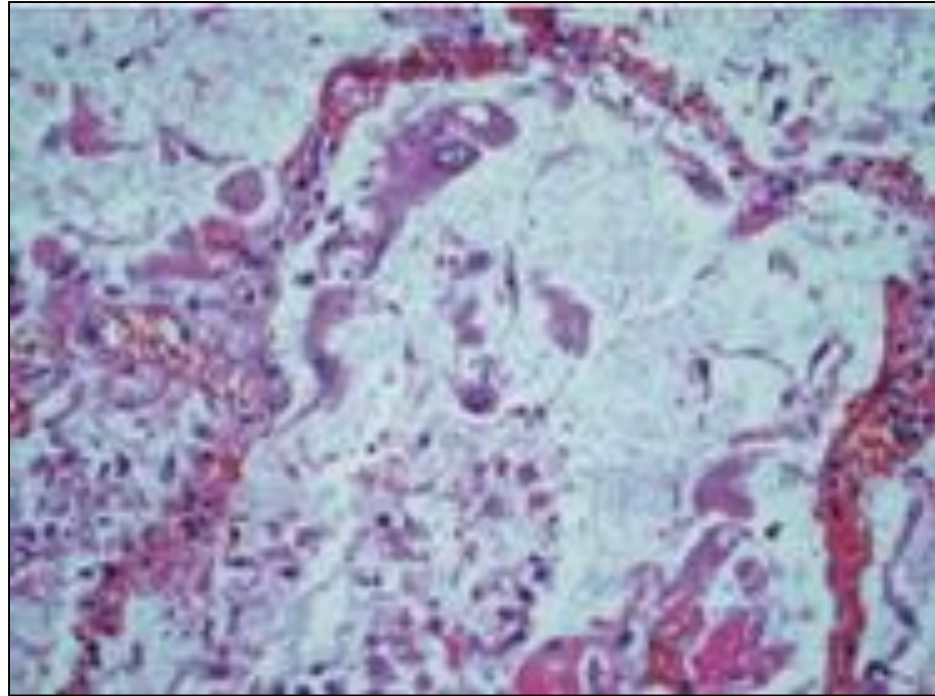


Pulmão: SARS

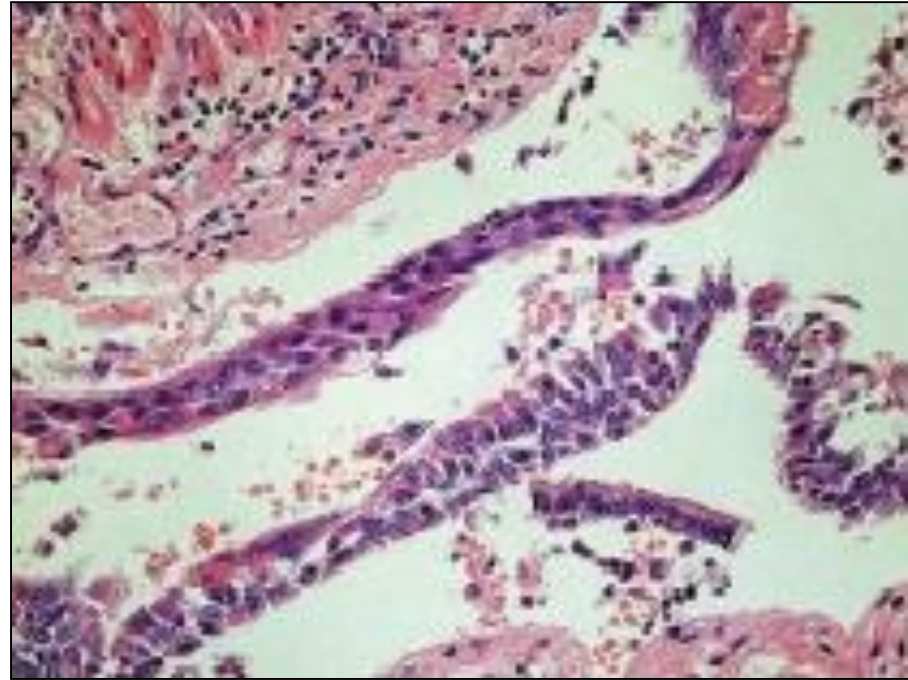


Pulmão: SARS

SARS



célula gigante



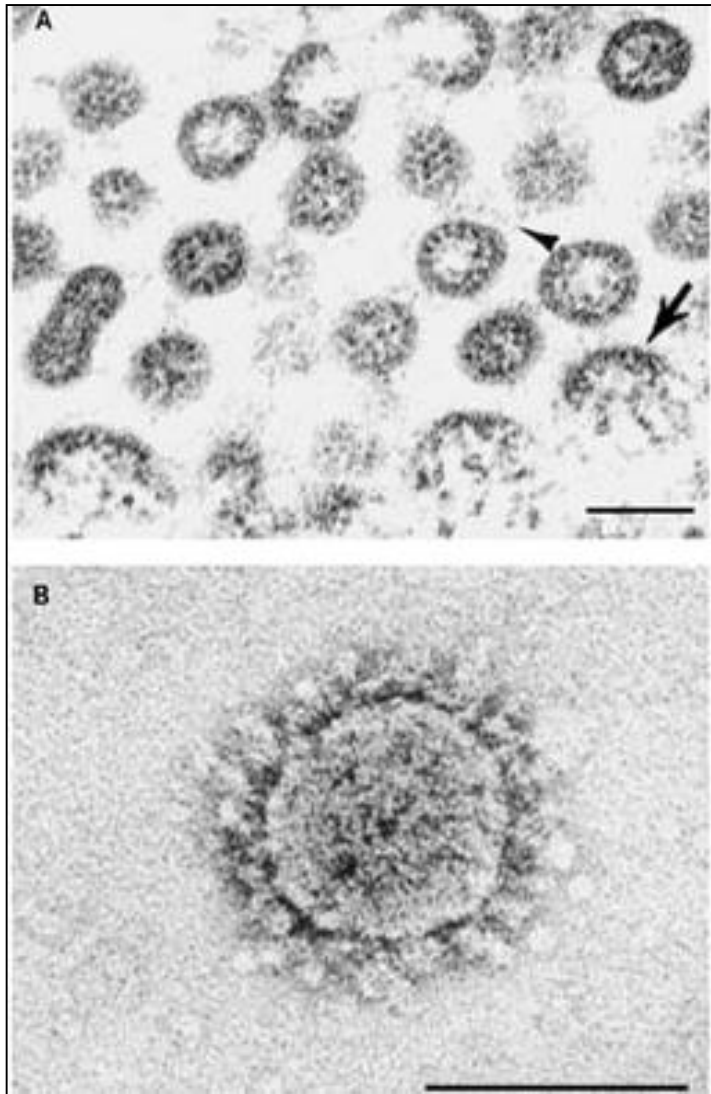
Metaplasia escamosa

SARS/Cov

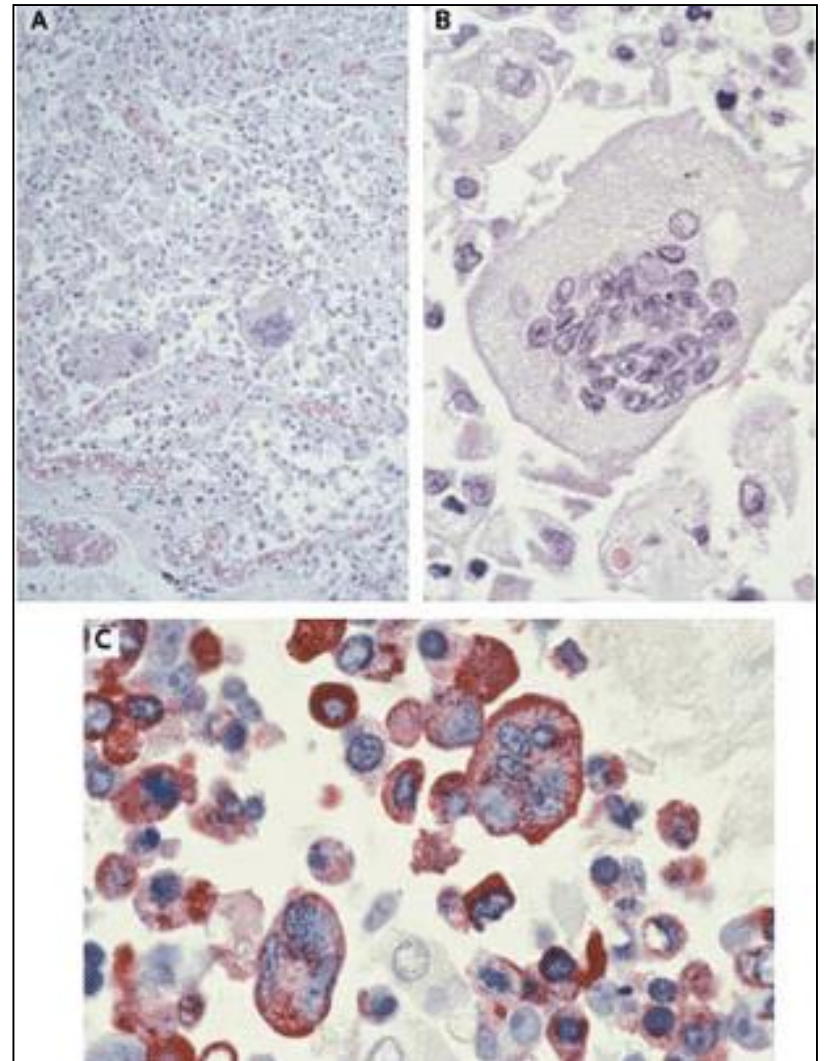
**Pneumonia viral
por coronavirus**



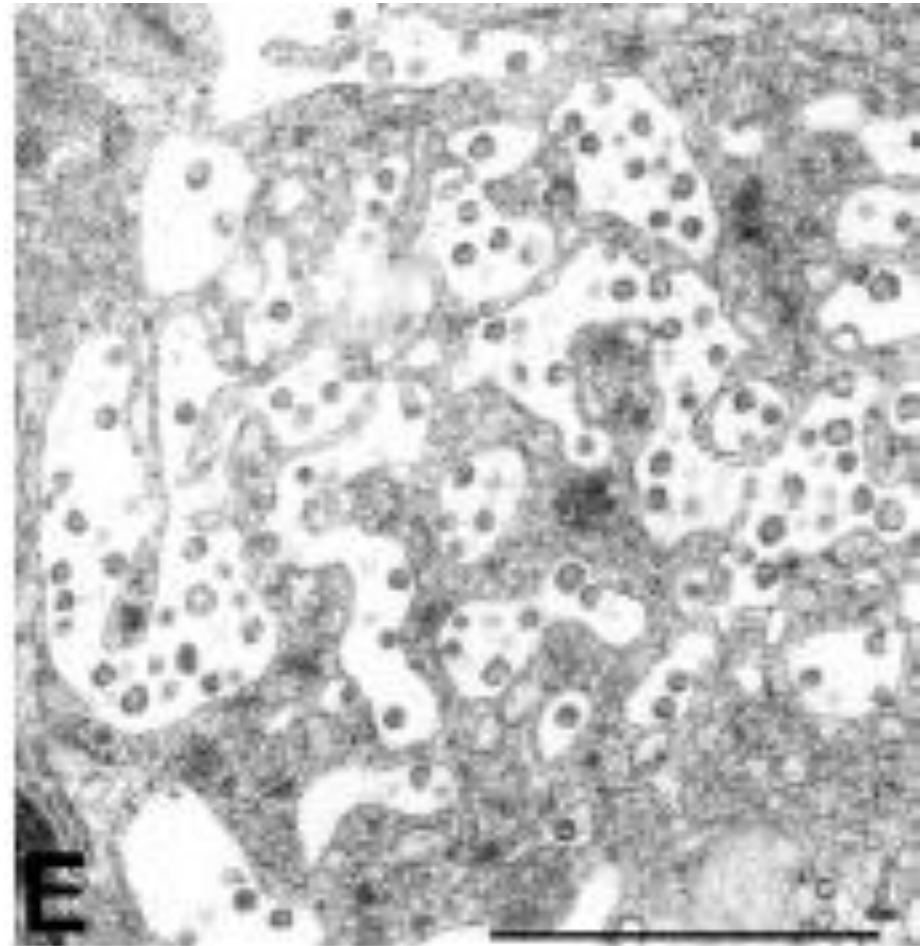
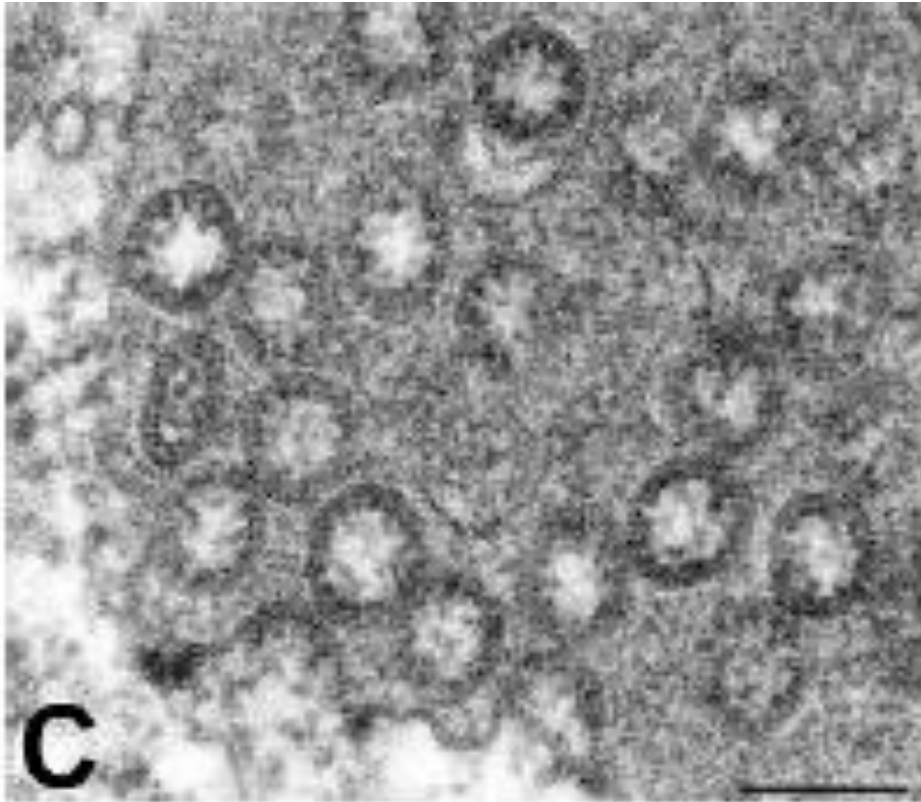
SARS



Corona vírus

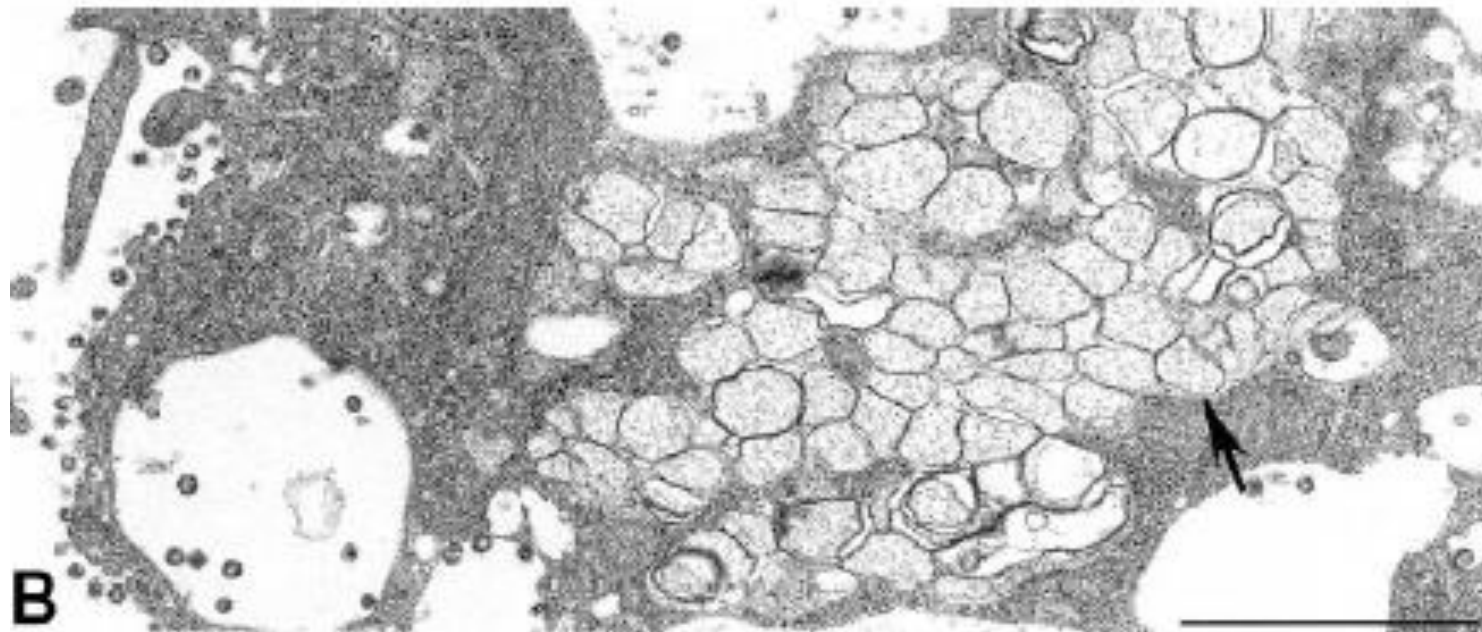
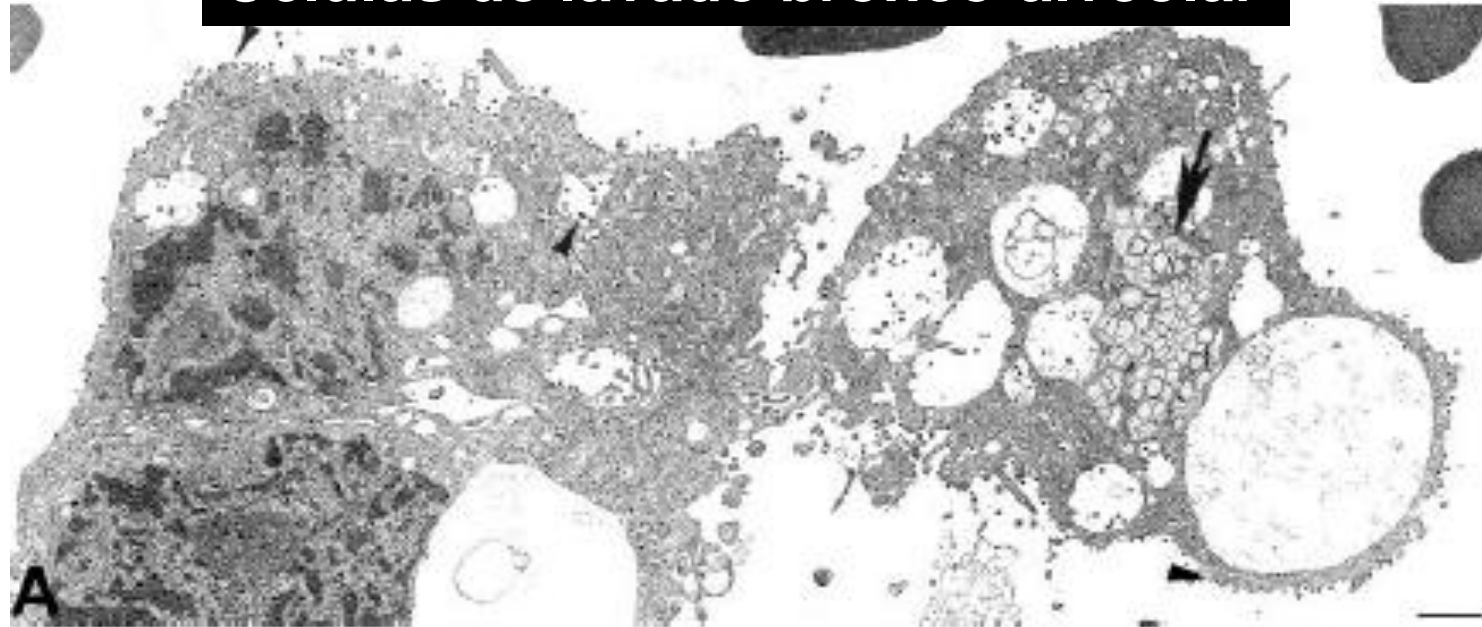


Goldsmith et al. (2004)

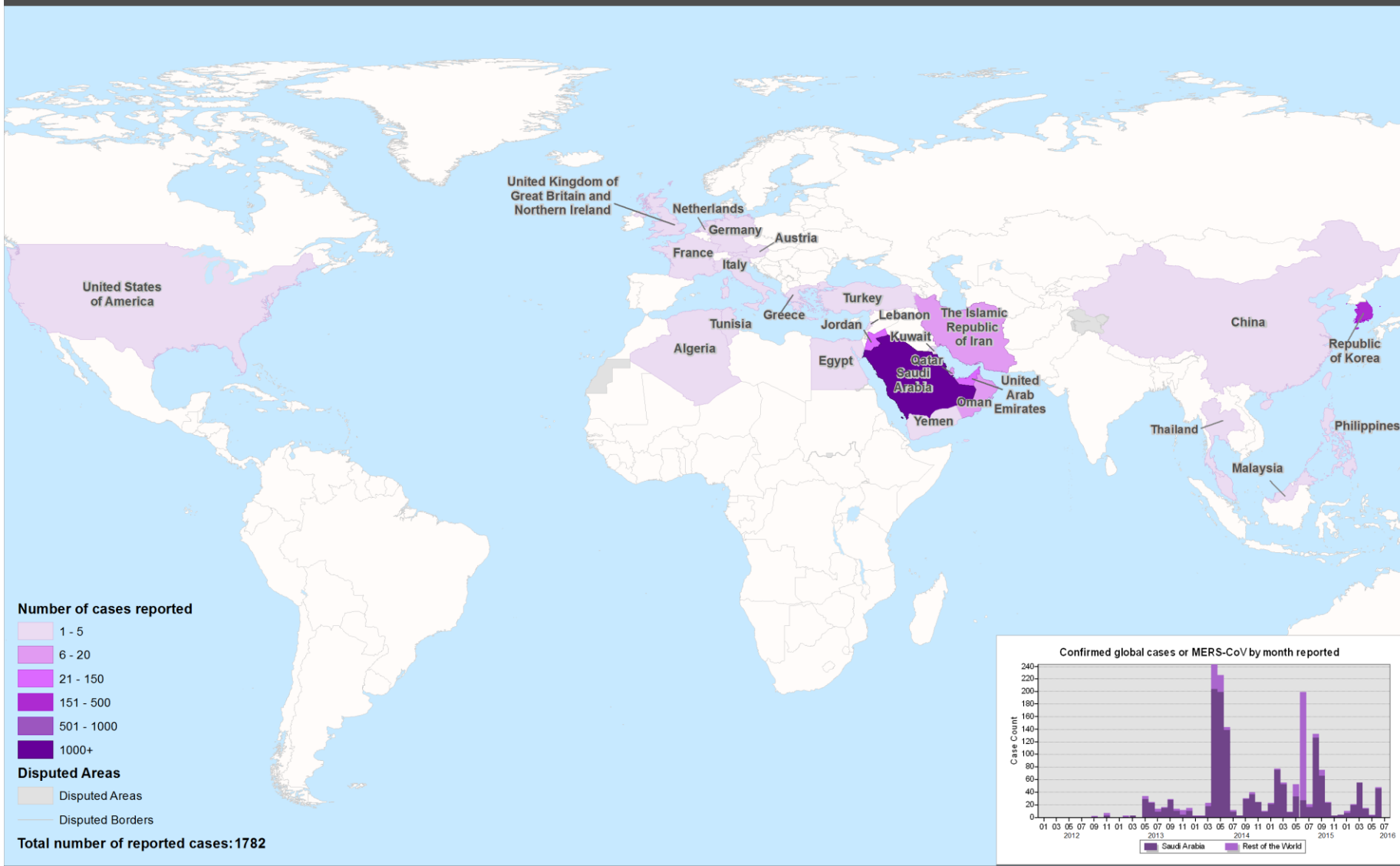


**Fusão de vesículas contendo
vírions com a membrana celular**

Células de lavado bronco-alveolar



CONFIRMED GLOBAL CASES OF MERS-COV 2012 - 2016



Map Scale (A3): 1:1,109,175,783
 1 cm = 11,092 km
 Coordinate System: GCS WGS 1984
 Datum: WGS 1984
 Units: Degree

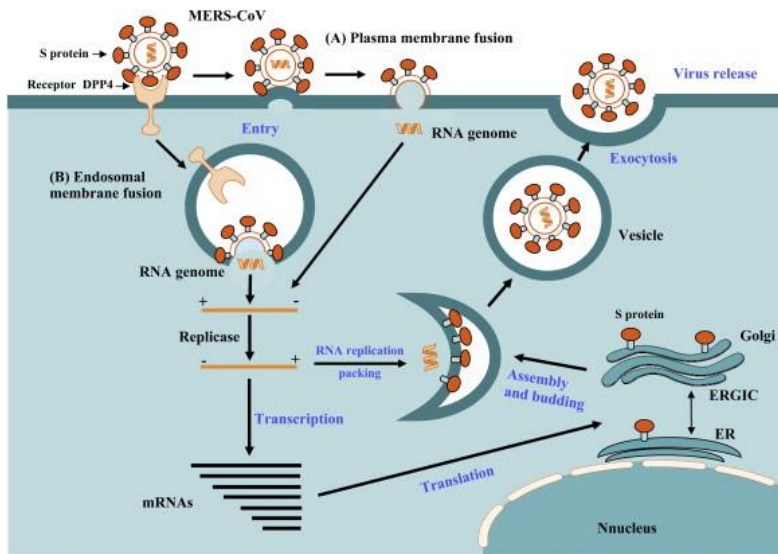
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
 © WHO 2016. All rights reserved.
 Map date: 08/07/2016

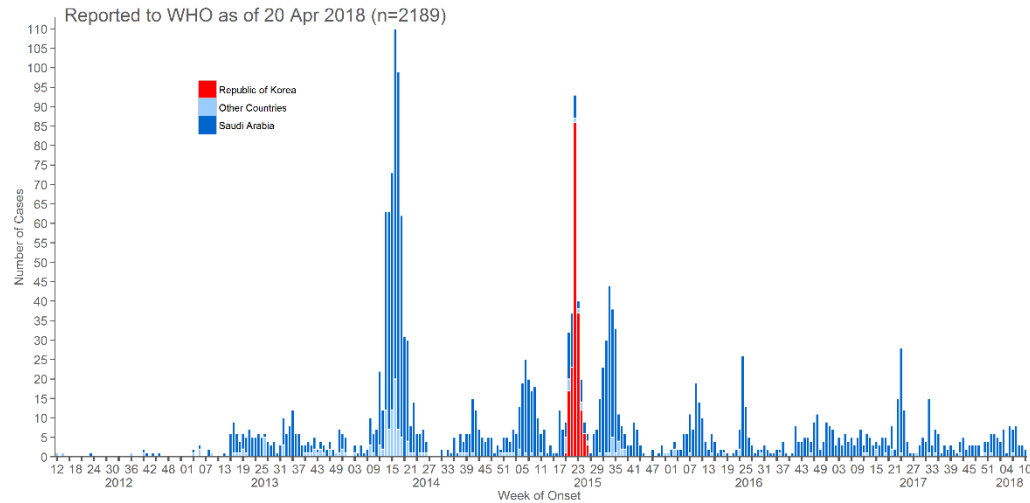


A MERS ou infecção respiratória grave do oriente médio é uma síndrome respiratória grave causada por um coronavírus parente do vírus causador da SARS, que circula basicamente no Oriente Médio, provavelmente em camelos(?).

Há uma grande preocupação de que o vírus tenha adquirido a capacidade de transmitir homem-homem, pela curva epidêmica.



Confirmed global cases of MERS-CoV



Other countries: Algeria, Austria, Bahrain, China, Egypt, France, Germany, Greece, Iran, Italy, Jordan, Kuwait, Lebanon, Malaysia, Netherlands, Oman, Philippines, Qatar, Thailand, Tunisia, Turkey, United Arab Emirates, United Kingdom, United States of America, Yemen
Please note that the underlying data is subject to change as the investigations around cases are ongoing. Onset data estimated if not available.

