



GAMBARAN HISTOPATOLOGI PARU PADA PASIEN COVID-19

Suly Auline Rusminan

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin,
Palembang

Email : suly.auline@gmail.com; aulinez@yahoo.com

ABSTRAK

COVID-19 adalah penyakit sistemik akibat virus SARS-CoV-2. Penyebab utama kematian pasien COVID-19 adalah jejas paru akibat ARDS. *Diffuse alveolar damage* (DAD) adalah pola histopatologi utama yang ditemukan pada autopsi organ paru COVID-19. DAD terbagi menjadi 3 fase bergantung pada waktu kapan biopsi dikerjakan selama perjalanan penyakit. Fase akut/eksudatif terjadi selama minggu pertama sejak dimulainya jejas paru yang diikuti fase subakut/organizing dan beberapa kasus DAD masuk ke fase kronis/fibrotik. Gambaran histologi lain yaitu berupa jejas vaskuler paru berupa trombus dan mikrotrombus, inflamasi vaskuler, serta reaksi endotel.

Kata kunci: COVID-19, histopatologi, paru

ABSTRACT

COVID-19 is a systemic disease caused by SARS-CoV-2 virus. The leading cause of death in COVID-19 patients is lung injury from ARDS. *Diffuse alveolar damage* (DAD) is the main histopathologic pattern seen at autopsy in COVID-19 lung. DAD is divided into 3 phases depending on when the biopsy is obtained during the course of the disease. The acute/exudative phase occurs during the first week after the initial pulmonary injury followed by subacute/organizing phase and some cases of DAD will evolve into a chronic/fibrotic phase. Other additional features are pulmonary vascular injury such as thrombi and microthrombi, vascular inflammation, and endothelial reaction.

Key words: COVID-19, histopathology, lung

PENDAHULUAN

Virus SARS-Cov-2 (2019 *Novel Coronavirus*) adalah virus korona baru pada manusia yang pertama kali dilaporkan di akhir Desember 2019 di Wuhan, provinsi Hubei, Cina. Berawal dari 5 pasien pneumonia misterius yang dirawat dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), kasusnya meningkat pesat menjadi 7734 kasus di Cina dan 90 kasus tersebar di berbagai negara Asia, Eropa, dan Amerika di akhir Januari 2020.¹ WHO mengumumkan nama baru penyakit ini pada 11 Februari 2020 sebagai *Coronavirus disease* (COVID-19) dan pada 12 Maret 2020, WHO mendeklarasikan COVID-19 sebagai pandemi global dikarenakan sangat cepatnya penyakit ini menyebar ke seluruh dunia.^{2,3} Kasus konfirmasi COVID-19 di Indonesia pertama kali dilaporkan pada 2 Maret 2020 sebagai transmisi lokal pada 2 orang pasien.⁴ Per 23 September 2022, terdapat 611.421.786 kasus konfirmasi dan 6.512.438 kematian di seluruh dunia. Dari jumlah ini, Indonesia menyumbang 6.419.394 kasus konfirmasi dan 157.986 kasus kematian.⁵

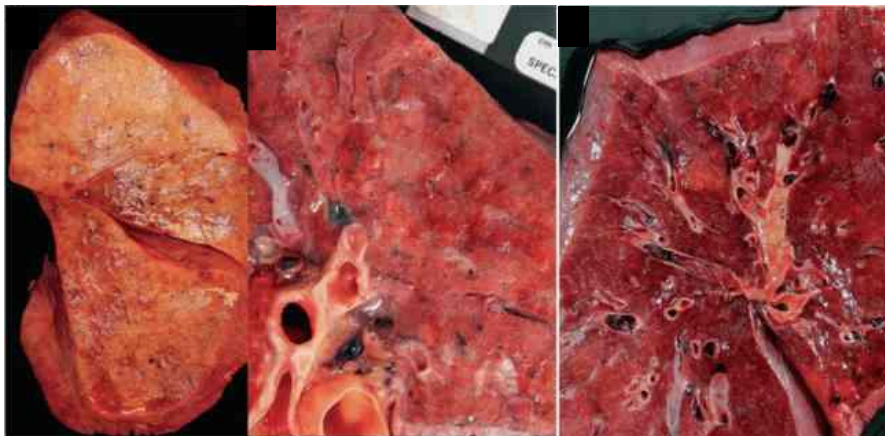
COVID-19 adalah penyakit sistemik yang dapat mengenai berbagai sistem organ tubuh. Namun, penyebab utama kematian pada kebanyakan pasien COVID-19 gejala berat adalah jejas pada sistem respirasi yaitu akibat ARDS.⁶ Akibatnya, histologi jejas paru menjadi fokus utama pemeriksaan dalam beberapa seri autopsi.⁷ Temuan lebih baru melaporkan adanya spektrum lesi histologi yang lebih luas melibatkan komponen epitel dan vaskuler di paru serta organ-organ lainnya termasuk gangguan koagulasi yang mempredisipasikan pasien dengan penyakit trombotik. Hasil yang didapat dari autopsi ini bernilai penting dalam identifikasi patomekanisme kematian pada COVID-19 dan memberikan informasi berharga untuk pendekatan tatalaksana pengobatan.⁶ Artikel ini mencoba meringkas kembali pengetahuan

terbaru mengenai patologi paru pada COVID-19.

PEMBAHASAN

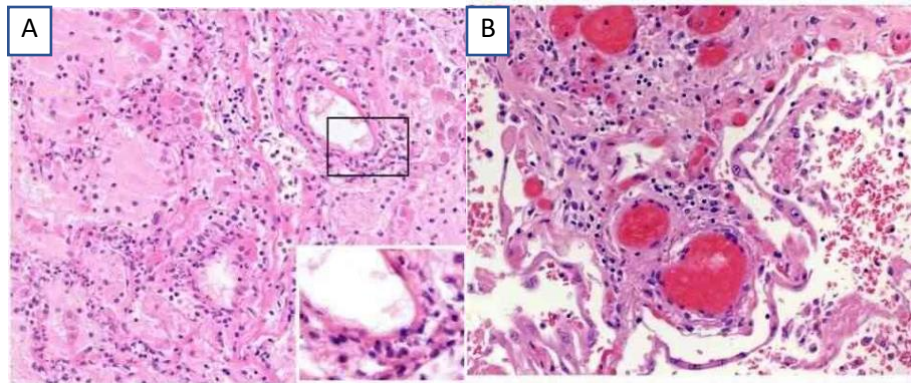
Di awal infeksi, virus SARS-CoV-2 menyerang sel nasal, epitel bronkial, dan pneumosit. Protein *spike* (S) virus berikatan dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) dari sel pejamu. Ikatan ini mengaktivasi protein *spike* S virus yang memperantarai masuknya virus ke dalam sel. Reseptor ini diekspresikan terutama di sel pneumosit tipe 2. Di stadium lanjut infeksi, virus menginfeksi sel endotel kapiler paru dan perisit. Proses ini kemudian mencetuskan reaksi inflamasi dan aliran monosit dan neutrofil sehingga menghasilkan jejas alveolar difus/*diffuse alveolar damage* (DAD). Pada infeksi yang berat, terjadi aktivasi kaskade koagulasi berlebihan yang menimbulkan terbentuknya mikrotrombus, emboli paru, serta infark paru dalam berbagai ukuran pada pasien dengan penyakit kritis.⁸ Secara morfologis, parenkim paru selalu merespon dalam bentuk yang sama terhadap jejas paru akut/*acute lung injury* (ALI). ALI dapat terjadi sekunder akibat sejumlah besar peristiwa yang merusak (*insult*) baik secara langsung maupun tidak langsung yang kemudian berkembang menjadi hipoksemia akut.⁸

Pemeriksaan *gross* makroskopik organ paru dari seluruh pasien COVID-19 menunjukkan adanya penambahan volume dan berat paru akibat edema dan kongesti paru.⁹ Efusi pleura tidak sering dijumpai pada COVID-19.¹⁰ Permukaan potong paru memperlihatkan adanya konsolidasi difus atau *patchy* disertai area merah kongesti, penebalan septum interstitial, edema paru, dan area hemoragi atau infark yang sering tidak memperlihatkan bentuk khas baji (*wedge*).^{6,10,11} Pada beberapa kasus ditemukan juga emboli/trombus makroskopik di paru (Gambar 1). Temuan *gross* lain pada traktus respiratorius yaitu sekresi mukoid di dalam trakhea dan bronkus yang paten, edema mukosa, kongesti *tracheobronchial tree*, dan pleuritis.⁹



Gambar 1. Patologi *gross* parenkim paru COVID-19 berupa konsolidasi difus dengan penambahan berat paru (A), konsolidasinya berpola *patchy* putih-abu abu (B) dan trombus multipel (C).⁶

Deskripsi histologi stadium awal COVID 19 di paru sangat terbatas dan berasal dari temuan tidak sengaja dari spesimen lobektomi pasien kanker paru. Gambarannya berupa edemafokal, jejas epitel, hiperplasia pneumosit, deskuamasi makrofag alveolar, dan kapilaritis/endotelialitis. Dalam beberapa kasus dilaporkan juga adanya kapilaritis netrofilik, mikrotrombosis kapiler, edema paru masif, dan jejas epitel awal dengan sedikit inflamasi interstitial atau alveolar (Gambar 2A dan B). Perubahan mikrovaskuler paru ini adalah tanda penting COVID-19 dan mungkin berperan pada terjadinya hipoksemia dan gagal jantung akut.¹⁰



Gambar 2. Jejas paru pada stadium awal COVID-19 berupa edema intra-alveolar, nekrosis endotel, mikrotrombosis, dan endotelialitis. Insert: jejas inflamasi vaskuler dengan debris nukleus dan granulosit (A). Trombosis di pembuluh darah kecil dan menengah (B).¹⁰

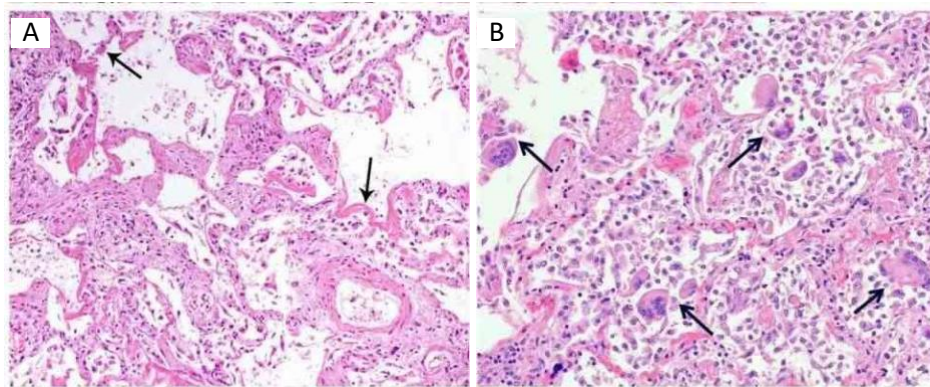
Diffuse alveolar damage

Pola histopatologi utama yang ditemukan pada autopsi organ paru COVID-19 adalah DAD.⁷ Penelitian autopsi pada pasien yang meninggal dengan COVID-19 gejala berat selalu menyebutkan adanya DAD.⁸ DAD berada di akhir spektrum ALI dan berhubungan khas dengan ARDS secara klinis. DAD disebabkan jejas pada endotel dan sel pembatas alveoli yang berakibat eksudasi cairan dan sel sehingga merusak *blood-air barrier*. Gambaran histologi DAD berbeda-beda bergantung pada waktu kapan biopsi dikerjakan selama perjalanan penyakit. DAD dibagi menjadi 3 fase histopatologi yang secara umum berhubungan dengan waktu sejak dimulainya jejas di paru yaitu (1) fase akut/eksudatif, (2) fase subakut/*organizing*, dan (3) fase kronis/fibrotik.¹² Dalam artikel lain ditambahkan fase awal (hari 0-1) yang mendahului fase akut eksudatif dimana terdapat gambaran edema, kerusakan epitel awal, dan kapilaritis/endotelialitis.¹⁰ Pembagian lain yaitu menurut Polak dkk dimana jejas paru pasien COVID-19 dibagi menjadi 3 pola histologi yaitu (1) pola epitelial yang ditandai khas dengan DAD, berbagai derajat organisasi, hiperplasia dan denudasi pneumosit, metaplasia skuamosa pada epitel alveoli, serta adanya sel raksasa multinukleus; (2) pola vaskuler yang ditandai khas dengan adanya kongesti kapiler, fibrin intra-alveolar difus, trombus fibrin mikrovaskuler, dan jejas endotel; serta (3) pola fibrotik yang ditandai khas dengan DAD fibrotik dan fibrosis interstisial.¹³

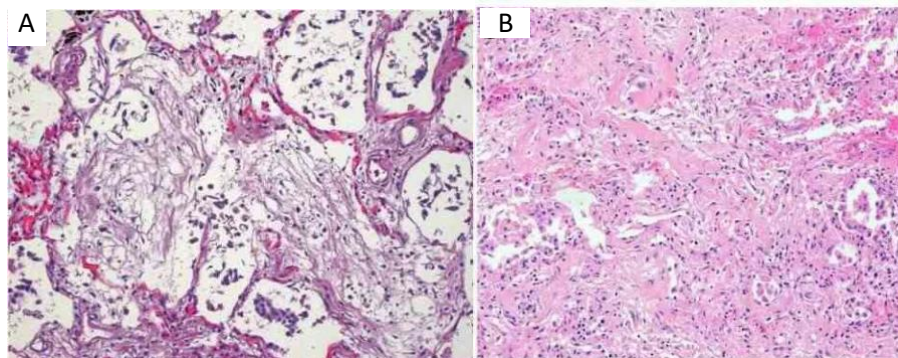
Fase akut/eksudatif terjadi dalam 1 minggu sejak dimulainya jejas dan ditandai khas dengan adanya membran hialin intra-alveolar, edema intra-alveolar dengan cairan yang kaya akan fibrin, serta penebalan dinding alveolar tanpa adanya inflamasi yang signifikan terkecuali dibarengi oleh pneumonia akut.¹² Edema intra-alveolar dan pelebaran interstisial terlihat pada hari ke-2 fase akut. Membran hialin juga dijumpai di alveoli pada masa ini dan mencapai puncaknya pada 4-5 hari sejak dimulainya *insult* (Gambar 3A). Membran hialin umumnya bersifat difus tetapi bisa juga dijumpai secara fokal. Tampak penambahan makrofag disertai sel raksasa multinukleus yang berasal dari epitel tetapi tidak mengandung inklusi virus (Gambar 3B).¹⁰ Trombosis vaskuler dan mikrotrombosis sering dijumpai bahkan tanpa adanya kondisi hiperkoagulasi secara sistemik dan kemungkinan keduanya disebabkan perubahan jalur koagulasi secara lokal akibat inflamasi yang bersifat lokal.⁸ Perdarahan intra-alveolar sering dijumpai dan biasanya berhubungan dengan oklusi trombotik pembuluh darah atau superinfeksi.¹⁰

Fase subakut/*organizing* (dalam artikel yang lain juga disebut sebagai fase DAD akhir) terjadi sekitar 1 minggu sejak terjadinya jejas paru awal dan ditandai khas dengan adanya organisasi fibrin diikuti migrasi dan proliferasi miofibroblas interstisial serta sekresi kolagen “longgar” dengan gambaran mikroid (Gambar 4A). Membran hialin perlahan menghilang dan bergabung dengan jaringan fibrotik yang mengalami organisasi yang mulai tampak terdistribusi di rongga

alveoli, duktus alveolaris, serta dinding alveoli (*mural fibrosis*) (Gambar 4B). Seringjuga terlihat perubahan reaktif tidak khas berupa hiperplasia pneumosit tipe II serta metaplasia bronkopulmoner dengan sel skuamosa (Gambar 5A). Atipia sitologi dan gambaran mitotik dapat sangat menonjol pada pneumosit tipe 2 serta pada metaplasia skuamosa sehingga gambaran-gambaran ini dapat menyebabkan salah interpretasi sebagai gambaran malignansi (Gambar 5B).^{8,12} Metaplasia skuamosa ditemukan pada kasus COVID-19 dengan durasi penyakit yang lebih lama dengan kisaran 5-32 hari.⁶



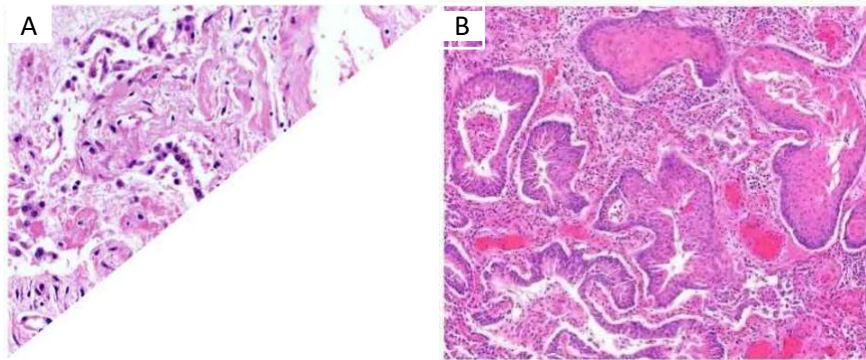
Gambar 3. Membran hialin pada DAD fase eksudatif (A). Sel raksasa intra-alveolar (B)¹⁰



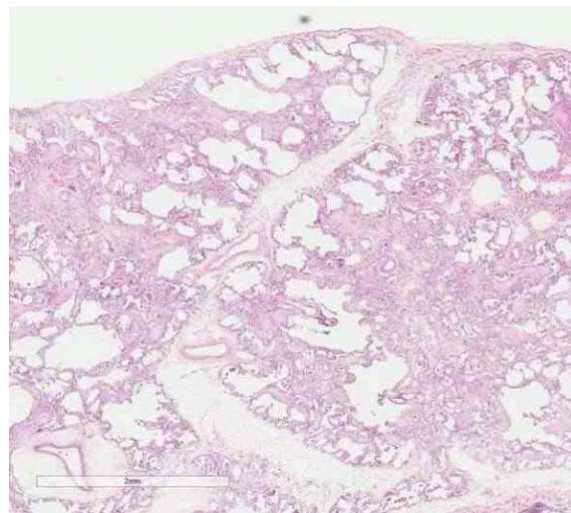
Gambar 4. Gambaran kolagen longgar pada fase subakut/*organizing* (A). Fibrosis interstitial dan intramural serta sumbat (*plug*) jaringan ikat longgar (B).^{6,10}

Pada beberapa kasus, DAD pada akhirnya mengalami resolusi sedangkan yang lainnya berkembang masuk ke fase kronis fibrotik (hitungan minggu sampai beberapa bulan sejak jejas awal) dibarengi *remodelling* arsitektural secara progresif dan fibrosis interstitial (Gambar 6). Pada kondisi ekstrim, perubahan ini dapat menyerupai *usual interstitial pneumonitis* dimana gambaran histopatologinya berhubungan dengan *idiopathic pulmonary fibrosis*.¹² Satu hal yang perlu dicatat yaitu ketiga fase di atas dapat terjadi di waktu yang sama di area paru yang berbedaan tidak menggambarkan perjalanan yang konsisten secara kronologi.¹⁰

Data mengenai komposisi komponen sel inflamasi sebagian masih simpang siur, kemungkinan akibat kurangnya pemeriksaan sistematis yang terstandarisasi dan sifat heterogenitas respon dari pejamu. Fase eksudatif didominasi limfosit CD3-positif dan sedikit sel plasma yang menginfiltrasi ruang interstitial sedangkan sejumlah besar makrofag positif CD68, CD163, dan CD206 terutama terlokalisasi di lumen alveolar. Granulosit biasanya terlibat dalam tromboinflamasi vaskuler dan pembentukan neutrophilic extracellular traps (NET) tetapi bukan merupakan populasi dominan di alveoli terkecuali terdapat superinfeksi.¹⁰



Gambar 5. Hiperplasia pneumosit tipe 2 (A). Metaplasia skuamosa bronkopulmoner (B).¹⁰



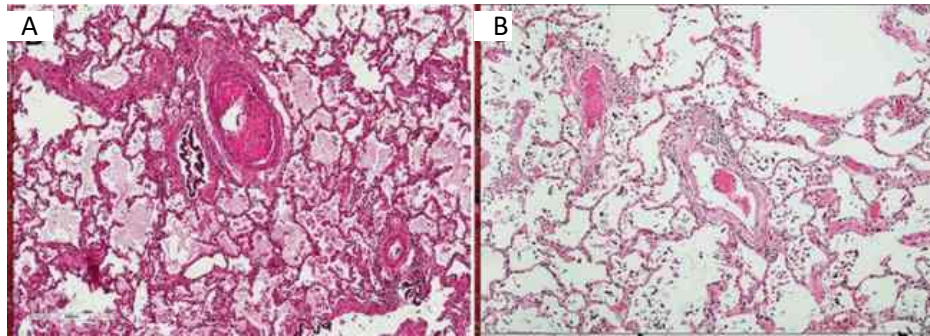
Gambar 6. Remodelling interstitial pada ALI.⁸

Gambaran histologi lain dari DAD yaitu berupa adanya multinukleasi yang tidak berhubungan secara konsisten dengan perubahan sitopatik akibat virus. Bahkan, karakteristik inklusi virus belum ditemukan secara pasti meskipun dijumpai *eosinophilic bodies* atau inklusi basofilik. Dalam beberapa kasus, dijumpai gambaran *organizing pneumonia* (Gambar) yang ditandai khas dengan adanya sumbatan (*plug*) fibroblastik intra-alveolar. Gambaran ini dijumpai pada 50% kasus dalam satu laporan disertai adanya metaplasia skuamosa di jalan napas bagian distal dan di zona alveoli. Dalam kasus lain juga dijumpai gambaran *acute fibrinous and organizing pneumonia* tetapi pola ini jarang dilaporkan dan mungkin merupakan kombinasi dari gambaran *organizing pneumonia*, perdarahan alveolar, serta membran hialin.⁶

Jejas vaskuler paru

Gambaran trombus platelet-fibrin di pembuluh kapiler dan arteri kecil kadang disertai megakariosit intravaskuler dan inflamasi vaskuler bermakna adalah gambaran histologi yang sering dijumpai pada COVID-19. Temuan ini tidaklah spesifik milik COVID-19 dan juga dapat dijumpai pada DAD oleh sebab yang lain. Menurut satu penelitian, mikrotrombus ditemukan pada 57% kasus COVID-19, 58% kasus SARS, dan 24% kasus infeksi H1N1. Trombosis pada pembuluh darah ukuran besar dan sedang, terutama arteri, yang berhubungan dengan jejas endotel difus adalah gambaran histologi yang menonjol tetapi tidak spesifik untuk COVID-19 (Gambar 7A dan B). Sebagai tambahan, emboli paru akibat trombosis vena dalam sebagai dampak kondisi prokoagulasi pada COVID-19 telah ditemukan pada 20% pasien dan mungkin menjadi penyebab langsung dari kematian.¹⁰

Pada beberapa pasien, jejas vaskuler dapat ditemukan tanpa adanya gambaran DAD yang menonjol. Gambarannya berupa peningkatan neutrofil alveolar atau reaksi endotel dengan atau tanpa fibrin. Analisis ultrastruktur dengan mikroskop elektron pada pembuluh darah kecil memperlihatkan beberapa perubahan berupa pembengkakan sitoplasma disertai vakuolisasi dan reduplikasi membran basalis.⁶



Gambar 7. Trombus besar dan trombus fibrin di arteri lebih kecil (A). Trombus di arteri kecil dan saluran prekapiler (B).⁶

KESIMPULAN

COVID-19 adalah penyakit infeksi akibat virus SARS-CoV-2 dengan penyebab utamakematian adalah jejas pada sistem respirasi akibat ARDS. Gambaran histopatologi utama dari hasil autopsi paru pasien COVID-19 yaitu DAD yang bisa dibagi menjadi 3 fase histopatologi yaitu akut, subakut, dan kronis dan 3 pola yaitu epitel, vaskuler, dan fibrotik. Jejas yang menonjol pada epitel yaitu formasi membran hialin, edema intra-alveolar, organisasi fibrin, deposisi fibrotik alveoli, hiperplasia pneumosit tipe II, dan respon inflamasi yang disertai jejas vaskuler paru berupa trombus dan mikrotrombus, inflamasi vaskuler, serta reaksi endotel. Pada beberapa kasus, DAD akan mengalami resolusi dan sisanya akan masuk ke fase kronik fibrotik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Vol. 109, Journal of Autoimmunity. Academic Press; 2020.
2. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 25]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
3. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 25]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-----11-march-2020>
4. Susilo A, Martin Rumende C, Pitoyo CW, Djoko Santoso W, Yulianti M, Sinto R, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini [Internet]. Vol. 7, Jurnal Penyakit Dalam Indonesia |. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/>



5. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 25]. Available from: https://covid19.who.int/?gclid=EAIaIQobChMIyLLa6b7X-QIVvp1LBR1ZMgmEEAAYASABEgJ4w_D_BwE
6. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan S v., Patel SS, Bussel JB, Mostyka M, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Modern Pathology*. 2020 Nov 1;33(11):2156–68.
7. Borczuk AC. Pulmonary pathology of COVID-19: a review of autopsy studies. Vol. 27, *Current opinion in pulmonary medicine*. NLM (Medline); 2021. p. 184–92.
8. Montero-Fernandez A, Pardo-Garcia R. Histopathology features of the lung in COVID-19 patients [Internet]. Available from: www.who.int
9. Palo S, Mishra D. Pathology of COVID-19: A Review of Emerging Evidences from Autopsy Studies. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2021;
10. Bösmüller H, Matter M, Fend F, Tzankov A. The pulmonary pathology of COVID-19. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03053-1>
11. Falasca L, Nardacci R, Colombo D, Lalle E, di Caro A, Nicastri E, et al. Postmortem Findings in Italian Patients with COVID-19: A Descriptive Full Autopsy Study of Cases with and without Comorbidities. *Journal of Infectious Diseases*. 2020 Dec 1;222(11):1807–15.
12. Hariri LP, North CM, Shih AR, Israel RA, Maley JH, Villalba JA, et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza: A Systematic Review. *Chest*. 2021 Jan 1;159(1):73–84.
13. Polak SB, van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. Vol. 33, *Modern Pathology*. Springer Nature; 2020. p. 2128–38.