

Neobvyklý histopatologický obraz akútneho poškodenia pľúc v rôznej fáze rezorpcie s prevahou organizujúcej sa pneumónie u jedinca s chrípkou A(H1N1)

Daniel Farkaš¹, Radoslav Matěj², Marián Švajdler ml.³, Marcela Sluková⁴, Jana Seligová⁵, Lucia Fröhlichová⁶, Silvia Farkašová Iannaccone⁷, Vlasta Vyhnáľková¹, Alžbeta Ginelliová^{1,7}

¹ Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou, SLaPA pracovisko, Košice

² Oddělení patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice, Praha

³ Šiklův ústav patologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

⁴ Oddelenie anesteziológie a intenzívnej medicíny, Univerzitná nemocnica Louisa Pasteura, Košice

⁵ Regionálny úrad verejného zdravotníctva, Košice

⁶ Oddelenie patológie, Univerzitná nemocnica Louisa Pasteura, Košice

⁷ Ústav súdneho lekárstva UPJŠ LF, Košice

SÚHRN

V kazuistike autori popisujú histomorfologické nálezy akútneho poškodenia pľúc s laboratórne potvrdenou vírusovou pneumóniou chrípky typu A(H1N1), ktoré po 27 dňovej hospitalizácii u 30-ročného neočkovaného muža viedlo k smrti. Histologicky boli prítomné neobvykle všetky tri druhy akútneho poškodenia pľúc (difúzne alveolárne poškodenie, akútna intersticiálna pneumónia, organizujúca sa pneumónia) v rôznej fáze rezorpcie a reparácie s prechodom do rozsiahlej fibrózy.

Kľúčové slová: chrípka – organizujúca sa pneumónia – fibróza – hyperregenerácia pneumocytov

Unusual histopathological picture of acute lung injury in different stages of resorption with predominance of organizing pneumonia in a young man with influenza A (H1N1)

SUMMARY

In this case report the authors describe histomorphological findings of acute lung injury with laboratory-confirmed influenza type A(H1N1) pneumonia leading to the death of a 30 year-old unvaccinated man after 27 days of hospitalisation. Histologically all three types of acute lung injuries were unusually present (diffuse alveolar damage, acute interstitial pneumonia, organizing pneumonia) in different phases of resorption and reparation with transition to extensive fibrosis.

Keywords: influenza – organizing pneumonia – fibrosis – pneumocytes hyperregeneration

Cesk Patol 2017; 53(1): 38-42

V marci 2009 v Mexiku došlo k prepuknutiu epidémie respiračného ochorenia, ktorého pôvodcom bol mutovaný vírus prasacej chrípky (1). Koncom decembra 2009 bolo ochorenie identifikované vo viac ako 208 krajinách, pričom spôsobilo smrť najmenej 12220 ľudí (2). Na Slovensku bolo na začiatku pandémie vykonávané vyšetrenie metódou Real-Time PCR v Národnom referenčnom centre pre chrípku v Bratislave, o niečo neskôr na oddelení lekárskej mikrobiológie na Regionálnom úrade verejného zdravia (RÚVZ) v Banskej Bystrici, od začiatku roka 2010 aj na RÚVZ v Košiciach. Na základe vyhodnotenia

chrípkovej sezóny 2014/2015 na Slovensku RÚVZ bolo možné konštatovať, že najčastejším etiologickým agensom akútneho respiračného ochorenia bol vírus chrípky typu A (83,5%). Akútne respiračné ochorenia vyvolané vírusom chrípky typu A mali miestami charakter okresných epidémií. Najčastejším subtypom chrípky typu A bol typ A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 – like, nasledovaný vírusom chrípky typu A bez bližšej špecifikácie a vírusom chrípky typu A/Texas/50/2012(H3N2)-like. Z celkového počtu 74 prípadov ťažkej akútnej respiračnej infekcie (Severe Acute Respiratory Infection – SARI) zomrelo 25 pacientov (33,8 %), pričom u 17 zomrelých (68 %) bol prítomný aj rizikový faktor (napr. onkologické a kardiologické ochorenie, diabetes, obezita, úraz). V dvadsiatich prípadoch išlo o úmrtie na infekčnú príčinu a v piatich prípadoch malo úmrtie inú príčinu. Vírus chrípky sa potvrdil u 19 zomrelých (76 %) na SARI. Ani jeden chorý, ktorý zomrel na SARI, nebol očkovaný proti chrípke. Z celkového počtu 74 prípadov SARI boli proti chrípke očkované tri osoby. Z uvedených 19 zomrelých s laboratórne dokázaným vírusom chrípky malo 14 osôb (75 %) potvrdený vírus chrípky typu A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 – like (3). V kazuistike popisuje

✉ Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Daniel Farkaš, PhD.

Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou

SLaPA pracovisko Košice

Letná 47, 041 01 Košice

tel.: +421552852660

e-mail: farkas.dany@gmail.com

jeme prípad 30-ročného muža, ktorý po 27 dňovej hospitalizácii podľahol akútnemu respiračnému zlyhaniu v dôsledku postihnúť vírusom chrípky A/California/7/2009/(H1N1)pdm-like, ktoré bolo potvrdené DNA analýzou.

POPIS PRÍPADU

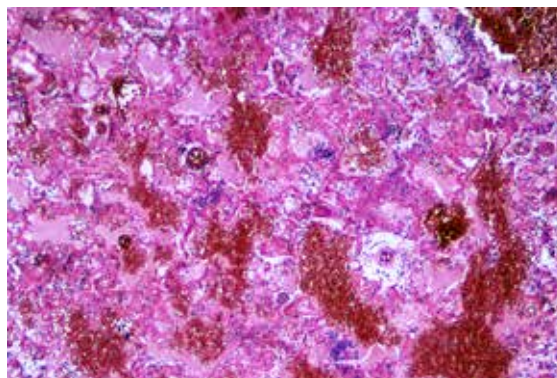
V danom prípade sa jednalo o 30-ročného muža, ktorý po štyroch dňoch nešpecifických prodromálnych symptómov v domácom prostredí bol prijatý na interné oddelenie pre vysoké teploty, bolesti kĺbov a svalov. Röntgenový nález pľúc, klinické a laboratórne prejavy multiorgánového zlyhávania hneď pri prijatí do nemocnice poukazyvali na rozvíjajúcu sa akútnu respiračnú insuficienciu. V dôsledku veľmi rýchleho priebehu ochorenia bol pacient na piaty deň hospitalizácie preložený na oddelenie anesteziológie a intenzívnej medicíny, bol zaintubovaný a napojený na umelú pľúcnu ventiláciu. Ešte v ten istý deň ho transportovali do špecializovanej nemocnice, kde bolo pokračované v analgosedácii, relaxácii, nasadená bola antibiotická, antivirotická (oseltamavir - Tamiflu) a antimykotická liečba. Po preklade pacienta do špecializovanej nemocnice na piaty deň hospitalizácie bola zahájená terapia kortikoidmi, na ktorú však pacient počas svojej hospitalizácie v zmysle zlepšenia oxygenácie vôbec nereagoval. Pre potrebu dlhodobej umelej pľúcnej ventilácie bola na deviaty deň hospitalizácie vykonaná perkutánna dilatačná tracheostómia. Celkový stav pacienta sa postupne zhoršoval, došlo k výstupu septických teplôt so zhoršením auskultačného nálezu. Vyšetrenie počítačovou tomografiou (CT) potvrdilo obojstranné masívne postihnutie pľúcnych krídiel. Vzhľadom k pretrvávajúcemu zlému stavu nebolo možné vykonať opakované CT vyšetrenie, ani biopsiu pľúc. Aj napriek agresívnej ventilačnej liečbe pretrvávala refraktérna hypoxémia a pacient na 27. deň hospitalizácie v ranných hodinách zomrel. Celkový stav pacienta sa počas hospitalizácie nepodarilo zlepšiť ani zmenou jeho polohy (pronačná poloha), ktorá sa využíva u pacientov s akútnym pľúcny poškodením. Pacient sa v minulosti neliečil na žiadne závažnejšie ochorenie v zmysle zápalového, onkologického alebo systémového postihnutia, ale posledné dva mesiace sa podroboval desenzibilizačnej liečbe (imunoterapii) pre alergiu na ambróziu. Na špecializovanom pracovisku regionálneho úradu verejného zdravotníctva bol pomocou PCR vyšetrenia dokázaný vírus chrípky A/California/7/2009/(H1N1)pdm-like. Pacient nebol očkovaný proti chrípke.

Pitva bola vykonaná v deň smrti. Pri vonkajšej obhliadke bola zistená obezita ľahkého stupňa (BMI 30,1) a ohraničené hojace sa zápalové defekty kože na tvári a bruchu. Najmarkantnejším vnútorným nálezom bolo postihnutie oboch pľúcnych krídiel (hmotnosť pravých pľúc 1256 g, ľavých pľúc 1202 g),

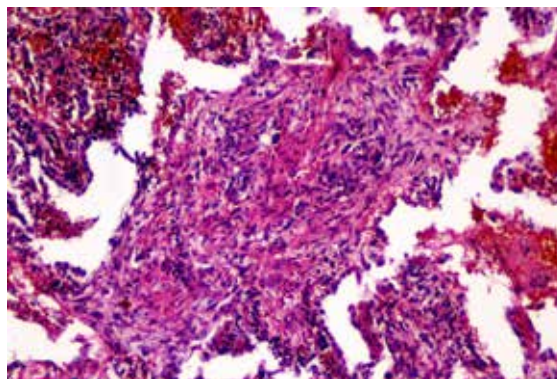


Obr. 2. Rezná plocha pľúcnych krídiel, kde žltoružové areály zodpovedajú fibróze.

s obojstranným hydrotoraxom (po 150 ml). Pľúca boli v celom rozsahu výrazne tuhé, nepoddajné, strakaté, pričom predné oblasti boli mierne povlečené povlakmi fibrínu (obr. 1). Na reznej ploche boli takmer v celom rozsahu tuhé, matné, nezvdušné, na tlak vytekalo iba minimálne množstvo nespenej tekutiny. Makroskopicky nebolo prakticky možné nájsť areál pľúc normálnej konzistencie. Svetlo žltoružovým sfarbeným areálom lokalizovaným na povrchu pľúc zodpovedali na rezných plochách areály väzivového tkaniva, červenofialovým areálom oblasti recentného krvácania (obr. 2). Ďalej bola pri pitve zistená výrazná kongescia orgánov, hepatosplenomegália (pečeň 3624



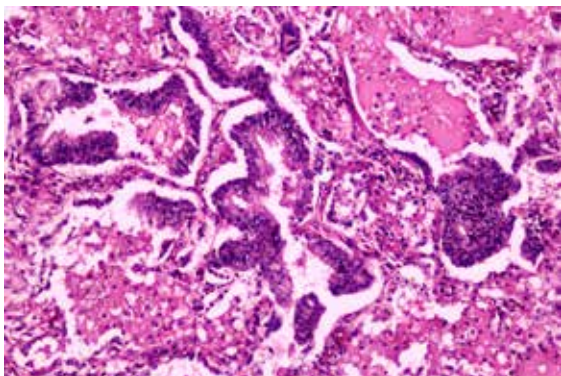
Obr. 3. Intraalveolárny edém s recentnými pneumorágiami a hyalínnymi membránami (hematoxylín-eozín, zväčšenie 40x).



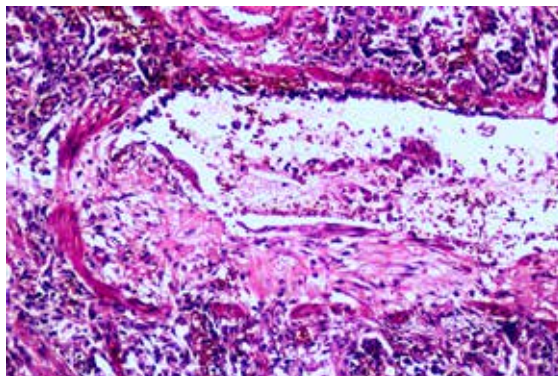
Obr. 4. Rozšírenie alveolárnych sept podmienečené fibrózou s lymfoplazmocytárnou infiltráciou (hematoxylín-eozín, zväčšenie 100x).



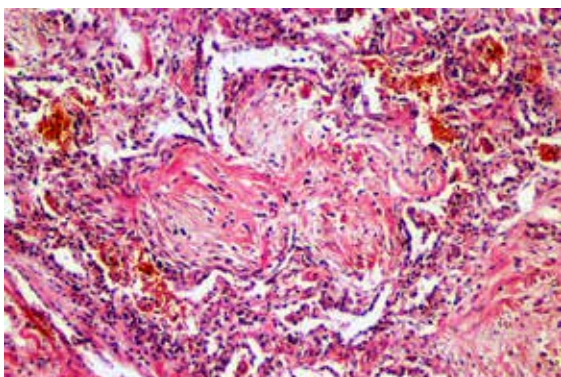
Obr. 1. Pohľad na predobčnú plochu pľúcnych krídiel.



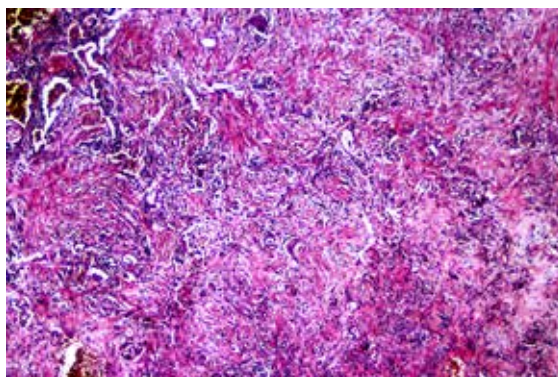
Obr. 5. Hyperregenerácia pneumocytov (hematoxylin-eozín, zväčšenie 100x).



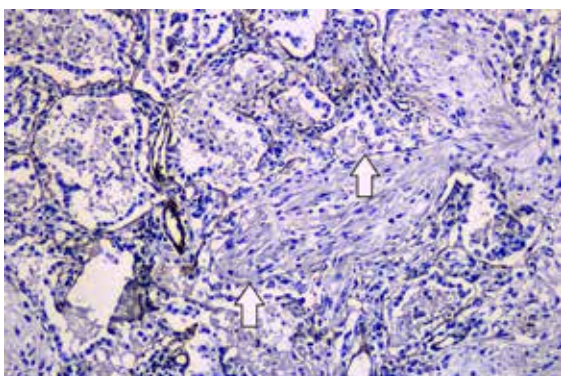
Obr. 6. Obráz obliterujúcej bronchiolitídy (hematoxylin-eozín, zväčšenie 100x).



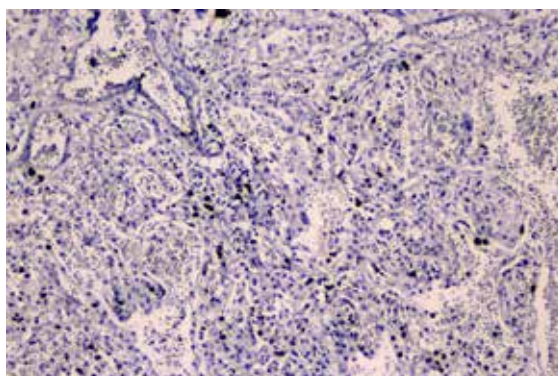
Obr. 7. Obráz organizujúcej sa pneumónie (tzv. Massonove teliesko) (hematoxylin-eozín, zväčšenie 100x).



Obr. 8. Rozsiahle areály pľúcnej fibrózy (hematoxylin-eozín, zväčšenie 40x).



Obr. 9. Imunohistochemický dôkaz výpadku laminínu (šípky) v mieste organizujúcej sa pneumónie (imunohistochemia anti-laminin, zväčšenie 100x).



Obr. 10. Imunohistochemický dôkaz Ki-67 so zvýšenou proliferačnou aktivitou takmer vo všetkých súčiastiach pľúc (imunohistochemia Ki-67, zväčšenie 100x).

g, slezina 406 g) a koncentrická hypertrofia ľavej komory srdca (494 g). Lymfatické uzliny boli bez zväčšenia. Mikroskopickým vyšetrením jednotlivých orgánov nebola zistená prítomnosť hematologického ochorenia. Skúškou zistený pravostranný pneumotorax ľahkého stupňa sa na príčine smrti nepodielal.

Mikroskopickým vyšetrením bola zistená výrazná polymorfia pľúcneho postihnutia charakteru akútneho pľúcneho poškodenia. Prítomné boli areály intraalveolárneho edému s ohraničenými recentnými pneumorágiami a hyalínymi membránami v rôznej fáze rezorpcie so zápalovou reakciou (obr. 3), únik fibrínu do alveol, pričom tieto zmeny predstavovali akútne aj neskoré štádium difúzneho alveolárneho poškodenia. Sporadicky boli prítomné areály rozšírených alveolárnych sept podmiernené fibrózou s hojným množstvom fibroblastov so zvýšenou lymfoplazmocytárnou infiltráciou interstícia (obr. 4), hyperregene-

rácia pneumocytov a počínajúca skvamózna metaplázia (obr. 5). Súbor týchto zmien je typický pre akútnu intersticiálnu pneumóniu. Najmarkantnejším a najdominujúcejším nálezom, ktorý prevládala takmer vo všetkých preparátoch boli intrabronchiolárne a intraalveolárne fibroblastické „zátky“ s kompletným alebo čiastočným vyplnením bronchiolárnych (obr. 6) a alveolárnych priesvitov (obr. 7) (tzv. Massonove telieska). Tieto zmeny sú charakteristické pre obraz organizujúcej sa pneumónie. Ložiskovo bolo nápadné zmnoženie penovitých makrofágov (miestami mnohojadrových), celkom ojedinele vaskulárne zmeny v zmysle proliferácie intimy (v iných orgánoch neprítomné) a trombózy periférnych ciev. Hematoxylin-eozínovým farbením, ako aj farbením na dôkaz kolagénu podľa van Giesona boli zistené areály pokročilej fibrotizácie, pričom v rozsiahlych oblastiach už nebolo možné rozpoznať pôvodné pľúcne tkanivo (obr. 8).

Imunohistochemickým farbením na dôkaz prítomnosti laminínu, ako súčasti bazálnej membrány alveol, sme prevažne v areáloch s fibroblastickými zátkami zistili ložiskový výpadok jeho farbenia (obr. 9), v miestach s hyperregeneráciou pneumocytov bola jeho vizualizácia zachovaná tak, ako v ojedinelých intaktných oblastiach. Laminín bazálnej membrány ciev v areáloch organizujúcej sa pneumónie a pokročilej fibrózy nebol prakticky prítomný. V areáloch s obrazom čerstvých krvácaní, hyalinných membrán s nekrózou bol kompletný výpadok laminínu, tak v stenách alveol ako aj v cievach. Imunohistochemickým farbením pomocou protilátky Ki67 bola zistená zvýšená proliferčná aktivita takmer vo všetkých súčiastiach pľúc (hyperregenerujúce pneumocyty, cylindrické bunky bronchiolov, fibroblasty zhrubnutých alveolárnych stien, endotel ciev) (obr. 10).

Bakteriálna superinfekcia dokazovaná pomocou špeciálnych farbení (Gram, Ziehl-Neelsen) nebola zistená. Taktiež nebola zistená prítomnosť plesní (farbenie PAS). V papilárnych svaloch ľavej komory myokardu boli hypoxické zmeny kardiomyocytov s leukocytárnym lemom.

Bezprostrednou príčinou smrti 30-ročného pacienta s 27 dňovou hospitalizáciou a s laboratórne potvrdenou chrípkovou A(H1N1) pneumóniou bolo respiračné zlyhanie pri komplexnom akútnom poškodení pľúc s prechodom do fibrózy.

DISKUSIA

V nami popisovanom prípade sa jednalo o chrípku vyvolanú vírusom chrípky typu A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 – like u 30-ročného muža s miernou obezitou, ktorý tesne pred prepuknutím ochorenia bol na desenzibilizačnej terapii pre alergiu na ambróziu. Ochorenie malo klinicky výrazne rýchly a ťažký priebeh, ktorý si vyžiadal umelú pľúcnu ventiláciu. Ani napriek opakovane vykonávanej pronačnej polohe pacienta, extenzívnej liečbe antibiotikami, antivirotikom (oseltamavir - Tamiflu) a antimykotikami nedošlo k zlepšeniu celkového stavu. CT vyšetrenie pľúc potvrdilo obojstranne difúzne poškodenie pľúcneho tkaniva charakteru ARDS. Vzhľadom k celkovému zlému klinickému stavu nebolo možné u pacienta realizovať mimotelovú membránovú oxygenáciu tak, ako ju je možné indikovať a vykonať v klinicky priaznivejších prípadoch (4). Taktiež nebolo možné vykonať ďalšie CT vyšetrenie, respektíve pľúcnu biopsiu, ktorá však nepatrí k štandardným vyšetreniam u pacientov s ARDS. Klinický stav pacienta sa zhoršoval, došlo k výstupu septických teplôt so zhoršením auskultačného nálezu a pacient na 27. deň hospitalizácie v dôsledku pľúcneho postihnutia zomrel. V popisovanom prípade je možné uvažovať, že výrazne nepriaznivý a rýchly priebeh ochorenia mohol byť potencovaný imunologickým stavom v čase začatia vírusového ochorenia, v zmysle jeho deficiencie pre približne dva mesiace prebiehajúcu desenzibilizačnú liečbu pre alergiu na ambróziu. Vzhľadom k tomu, že počas takejto terapie dochádza k zmenám dôležitých imunologických mechanizmov a odpovedí (5), nie je možné vylúčiť, že to ovplyvnilo aj nepriaznivú odozvu a nežiadúcu odpoveď organizmu na virózu.

Najpozoruhodnejším nálezom z histopatologického hľadiska bolo postihnutie pľúcneho tkaniva. Extenzívnym vyšetrením pľúc sme zistili obraz osobitého výrazne ťažkého a difúzneho postihnutia charakteru akútneho pľúcneho poškodenia. Akútnym pľúcny poškodením (acute lung injury – ALI) vo všeobecnosti rozumieme stav, ktorý vzniká ako následok akútneho poškodenia terminálnych dýchacích ciest (od niekoľkých dní po niekoľko týždňov). Hoci sú okolnosti vedúce k takýmto zmenám dýchacích ciest nešpecifické majú za následok relatívne charakteristický klinickopatologický kontext, akým sú difúzne alveolárne poškodenie (diffuse alveolar damage - DAD), akútna intersticiálna pneumónia (AIP, pôvodne Hammanov-Richov syndróm) a orga-

nizujúca sa pneumónia (OP) (6). Vo vyšetrenom prípade boli histologicky prítomné všetky tri druhy akútneho poškodenia pľúc (DAD, AIP, OP) v rôznej fáze rezorpcie s prevahou organizujúcej sa pneumónie. Veľmi premenlivý bol obraz reparácie a resorpcie zmien s miestami prominujúcou hyperregeneráciou pneumocytov. Tieto zmeny v konečnom dôsledku viedli k ireverzibilnej fibróze. Charakter postihnutia kolísal z jednej do druhej oblasti, celkovo bolo približne 10 % (DAD), 30 % (AIP) a 60 % (OP). S takýmto výrazne extenzívnym a polymorfným obrazom poškodenia pľúcneho parenchýmu, zahŕňajúcim všetky tri fenotypické typy poškodenia, sme sa na našom pracovisku za posledných minímálne 10 rokov v rámci nekroptickej činnosti nestretli ani raz, či sa už jednalo o postihnutie v dôsledku chorobného alebo úrazového poškodenia. DAD znamená, že sú poškodené prakticky všetky úseky alveol (epitelie, endotel a intersticiálna stróma), pričom medzi najčastejšie príčiny patria infekcie, inhalačná trauma, lieky, chemikálie, sepsa a šok.

Histologický obraz difúzneho alveolárneho poškodenia je neodlíšiteľný od postihnutia pri ARDS, ale klinicky AIP rovnako zodpovedá ARDS, pri ktorom nebola zistená príčina (7). Vo všeobecnosti však AIP ako súčasť akútneho pľúcneho poškodenia postihuje častejš mladších jedincov, ktorí boli zdraví. AIP má zo všetkých troch podjednotiek spadajúcich do akútneho pľúcneho poškodenia najhoršiu prognózu s mortalitou 70 % (6).

Zásadným histologickým znakom organizujúcej sa pneumónie je výskyt tzv. Massonových teliesok, t.j. polypoidného fibromyxoidného tkaniva v bronchiálnych priesvitoch, v alveolárnych duktoch a v distálnych alveolách (7). Podobne ako pri DAD medzi najčastejšie príčiny organizujúcej sa pneumónie patria organizujúce sa infekcie, systémové ochorenia spojiva, lieky (8,9) a inhalácia toxických látok. Vzhľadom k tomu, že obraz organizujúcej sa pneumónie môže byť prítomný len lokálne napr. v okolí nádorov, granulómov, abscesov je nutné pri podozrení na túto jednotku vykonať histologické vyšetrenie všetkých lalokov pľúc. V prípadoch s histologickým obrazom OP kedy etiologické agens nie je známe, hovoríme o kryptogénnej organizujúcej sa pneumónii (COP)(10). Niektorí autori poukazujú na rozdielne klinické prejavy BOOP (dyspnoe, suchý kašeľ, teplota) a COP (dlhšie trvajúce symptómy pred stanovením diagnózy), avšak u oboch jednotiek poukazujú na dobrú klinickú odpoveď pri liečbe kortikoidmi, alebo po prerušení podávania poškodzujúcej noxy (11), naviac, histopatologický obraz charakterizuje OP. V popísanej kazuistike sa jednalo o prípad, ktorý svojím klinickým obrazom (rapídne rýchlo vzniknuté dyspnoe s dlhotrvajúcou hypoxémiou a febrilitami) spadal do obrazu BOOP pri chrípkovom postihnutí. Obraz organizujúcej sa pneumónie pri postihnutí vírusom chrípky A (H1N1) bol popísaný vo viacerých prácach, pričom aj napriek mnohým kontroverziám bol v niektorých prípadoch v liečbe úspešne použitý metylprednizolón (12-14). V popísanom fatálnom prípade boli v liečbe použité aj kortikoidy, ale bez akéhokoľvek zlepšenia zdravotného stavu. To si vysvetľujeme simultánnou prítomnosťou všetkých troch fenotypov akútneho pľúcneho poškodenia s prechodom do ireverzibilnej fibrózy. So zreteľom na to, že k rozvoju organizujúcej sa pneumónie môže dôjsť aj po niekoľkotýždňovom období bez zjavných zdravotných problémov je nutné myslieť na túto jednotku nielen ako možnú povírusovú, ale tiež liečebnú komplikáciu nielen pri klinickom hodnotení stavu pacienta, ale aj v rámci diferenciálnej diagnostiky (13) pri výkone pitiev. Pri niektorých prípadoch akútneho pľúcneho poškodenia sa za diagnostickým účelom indikuje vykonanie pľúcnej biopsie (12), takže obraz hyperregenerácie pneumocytov ako je vidieť v tejto kazuistike v rámci akútneho pľúcneho poškodenia môže vo vyšetrovaných vzorkách veľmi ľahko imitovať obraz nádoru. Z tohto dôvodu do diagnostického spektra je nutné zahrnúť nielen malígne nádorové procesy, ale aj nenádorové zmeny vyskytujúce sa pri

akútnom pľúcnom vyšetrení. Obraz takejto hyperregenerácie a takejto extenzívnej fibrózy nebol popísaný ani v doposiaľ najrozsiahlejšom súbore s histopatologickým rozborom nálezov u 8 pacientov s chrípkovou (H1N1) pneumóniou (4) v Čechách a na Slovensku. V súlade s literárnymi údajmi o poškodení alveolárnej bazálnej membrány pri difúznom alveolárnom poškodení (15), aj náš prípad pri imunohistochemickom vyšetrení vykazoval v areáloch s obrazom hyalínnych membrán ložiskový výpadok laminínu, tak v stenách alveol ako aj v cievach. Laminín bazálnej membrány alveol a ciev v areáloch organizujúcej sa pneumónie a pokročilej fibrózy bol buď ložiskovo alebo kompletne neprítomný.

Vzhľadom k tomu, že pri vykonávaní pitiev nie je možné vylúčiť to, že sa napriek obsiahlym anamnestickým údajom, histologickým a genetickým vyšetreniam, stretáme s obrazom nevysvetliteľnej fibrózy pľúc je nutné myslieť aj na to, že fibróza môže byť následkom predchádzajúceho neúmyselného alebo vedomého toxikologického poškodenia pri trestnom čine (16,17). Z tohto dôvodu je v prípadoch podozrenia vhodné zabezpečiť nielen väčšie množstvo fixovaného, ale aj nefixovaného materiálu pľúc.

ZÁVER

V kazuistike sme prezentovali prípad 30 ročného, proti chrípke neočkovaného muža s výrazne variabilným akútnym poškodením pľúc pri chrípke typu A(H1N1), ktorá bola počas života dokázaná PCR metódou. V popísanom prípade boli histologicky prítomné vzácne všetky tri druhy akútneho poškodenia pľúc (DAD, AIP, OP) v rôznej fáze rezorpcie s prevahou organizujúcej sa pneumónie, ktoré v konečnom dôsledku viedli k ireverzibilnej fibróze pľúc a tým aj k smrti na 27. deň hospitalizácie pod klinickým obrazom respiračného zlyhania. Prítomná bola výrazná hyperregenerácia pneumocytov, ktorá do istej miery napodobňovala nádorovú proliferáciu.

PREHLÁSENIE

Autor práce prehlasuje, že v súvislosti s témou, vznikom a publikáciou tohto článku nie je v konflikte záujmov a vznik ani publikácia článku neboli podporené žiadnou farmaceutickou firmou. Toto prehlásenie sa týka i všetkých spoluautorov.

LITERATURA

1. **Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al.** INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680–689.
2. Pandemic (H1N1) 2009 - update 81 http://www.who.int/csr/don/2009_12_30/en/
3. Vyhodnotenie chrípkovej sezóny 2014/2015 v Slovenskej republike http://www.uvzsr.sk/docs/info/epida/Vyhodnotenie_chripkovej_sezony_2014_2015.pdf
4. **Skálová H, Povýšil C, Hofmanová J, Goldová B, Jakša R, Jandová K, Galko J.** Histopathological autopsic findings in 8 patients with pandemic influenza A (H1N1) pneumonia. *Cesk Patol* 2012; 48(3): 161-164.
5. **Petrů V.** Postavení specifické alergénové imuniteryapie v léčbě alergií *Remedia* 2007; 17: 21–25.
6. **Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM.** Modern Surgical Pathology (2nd ed.). Saunders, Elsevier 2009: 409-414.
7. **Vašáková M, Polák J, Matěj R.** Intersticiální plicní procesy. Praha: Maxdorf; 2011: 77-161.
8. **Banka R, Ward MJ.** Bronchiolitis obliterans and organising pneumonia caused by carbamazepine and mimicking community acquired pneumonia. *Postgrad Med J* 2002; 78: 621-622.
9. **Taus-García A, Sánchez-Font A, Servitja-Tormo S, Pijuan L, Maiques-Llácer JM, Cullull V.** Organizing pneumonia associated with the use of trastuzumab. *Arch Bronconeumol* 2010; 46(8): 442-444.
10. **Cordier JF.** Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28(2): 422-446.
11. **Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, Sharma D, Weibel SB, Kane GC.** Clinical and Radiologic Distinctions Between Secondary Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia and Cryptogenic Organizing Pneumonia. *Respir Care* 2009; 54(8): 1028–1032.
12. **Cornejo R, Llanos O, Fernández C, et al.** Organizing pneumonia in patients with severe respiratory failure due to novel A (H1N1) influenza. *BMJ Case Rep* 2010; 2010: bcr0220102708.
13. **Torrego A, Pajares V, Mola A, Lerma E, Franquet T.** Influenza A (H1N1) organising pneumonia. *BMJ Case Rep* 2010; 2010: bcr1220092531.
14. **Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, Thiébaud AC, Brochard L; REVA-SRLF A/H1N1v 2009 Registry Group.** Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(9): 1200-1206.
15. **Matsubara O, Tamura A, Ohdama S, Mark EJ.** Alveolar basement membrane breaks down in diffuse alveolar damage: an immunohistochemical study. *Pathol Int* 1995; 45(7): 473-482.
16. **Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sánchez-Navarro A, Remião F, Bastos ML, Carvalho F.** Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. *Crit Rev Toxicol* 2008; 38(1): 13-71.
17. **Emsley J.** Molecules of Murder. Criminal Molecules and Classic Cases. RSC Publishing, Cambridge, UK; 2008: 187-188.