

# COVID-19 i pneumonija

## COVID-19 and Pneumonia

GORDANA PAVLIŠA<sup>1,2</sup>, LIDIJA LJUBIČIĆ<sup>1</sup>, LANA TURK<sup>2</sup>, MATIJA HALAR<sup>2</sup>, MIROSLAV SAMARŽIJA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb; <sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Bolest uzrokovana novim koronavirusom 2019 (COVID-19) postala je prijetnja cijeloj svjetskoj populaciji. Njena česta komplikacija je upala pluća. Najčešći simptomi bolesti su povišena tjelesna temperatura, suhi kašalj, umor, iskašljavanje, zaduha. Rjeđi simptomi su glavobolja, suho grlo, probavne tegobe, simptomi gornjega dišnog puta, promjene u osjetu njuha i okusa. Starija dob i komorbiditeti kao što je visoki krvni tlak, šećerna bolest, kronične plućne bolesti, kardiovaskularne bolesti, srčane bolesti, pretilost predstavljaju značajni rizični faktor za bolesnike inficirane koronavirusom SARS-CoV-2. Uobičajeni laboratorijski nalazi uključuju limfopeniju, povišenu razinu C-reaktivnog proteina, feritina, aminotransferaza, laktat dehidrogenaze. Bolesnici koji razviju tešku kliničku sliku obično imaju brojne laboratorijske poremećaje što sugerira da SARS-CoV-2 infekcija može uzrokovati ozljedu stanične imunosti, aktivaciju koagulacije, oštećenje miokarda, jetre i bubrega. Najčešće komplikacije su akutni respiratorni distress sindrom, šok, aritmije, akutna ozljeda miokarda, akutno oštećenje bubrežne funkcije. Kompjuterizirana tomografija (CT) može biti korisna kao komplementarna metoda polimeraznoj lančanoj reakciji u realnom vremenu za dijagnozu COVID-19 pneumonije. Njezine glavne CT karakteristike su infiltrati tipa mliječnog stakla periferne i subpleuralne distribucije. Ova područja uzorka mliječnog stakla mogu se miješati s područjima žarišne konsolidacije i/ili se na njih superponiraju zadebljale intralobularne septe, što daje uzorak ludog popločenja.

**KLJUČNE RIJEČI:** bolest uzrokovana koronavirusom-2019, COVID-19, teški akutni respiratorni sindrom, SARS-CoV-2, pneumonija

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has become a clinical threat to the general population worldwide. Pneumonia is a common complication of COVID-19. Most common symptoms include fever, dry cough, fatigue, sputum production, dyspnea. Less common symptoms include headaches, sore throat, gastrointestinal symptoms, upper airway symptoms, alterations in smell or taste. Higher age and comorbidities, such as hypertension, diabetes mellitus, chronic lung disease, cardiovascular disease, cerebrovascular disease and obesity, pose significant risk for patients infected with SARS-CoV-2. Common laboratory findings include lymphopenia, elevated C-reactive protein, ferritin, aminotransferase levels and lactate dehydrogenase levels. Patients who develop severe disease typically have numerous laboratory abnormalities, which suggests that SARS-CoV-2 infection may be associated with cellular immune deficiency, coagulation activation, myocardial, hepatic and kidney injury. The most frequent complications include acute respiratory distress syndrome, shock, arrhythmias, acute cardiac injury and acute renal failure. Computed tomography (CT) may prove useful as a complementary method to real-time polymerase chain reaction for diagnosing COVID-19 pneumonia. The main CT feature of COVID-19 pneumonia is the presence of ground-glass opacities (GGO), typically with peripheral and subpleural distribution. These areas of GGO may be admixed with areas of focal consolidation and/or associated with superimposed intralobular reticulations, resulting in a crazy-paving pattern.

**KEY WORDS:** Coronavirus disease 2019, COVID-19, severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV-2, pneumonia



### Uvod

U prosincu 2019. uočeno je grupiranje oboljelih od upale pluća u gradu Wuhan, u provinciji Hubei u Kini. Oboljeli su se u početku uglavnom epidemiološki povezivali s boravkom na gradskoj tržnici Huanan Seafood Wholesale Market, veleprodajnoj tržnici morskih i drugih živih životinja. Prepoznato je da bolest uzrokuje novi koronavirus (CoV). Međunarodni odbor za taksonomiju virusa (engl. *International Committee on Taxonomy of Viruses*, ICTV) nazvao je virus SARS-CoV-2, a Svjetska zdravstvena organizacija (SZO, engl. *World Health Organization*, WHO) nazvala je bolest COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*) (1, 2). SARS je engleska kratica za teški akutni plućni sindrom (engl. *Severe Acute Respira-*

*tory Syndrome*). Virus pripada porodici  $\beta$ -koronavirusa, velikoj klasi virusa rasprostranjenoj u prirodi. Sekvenciranje cijelog virusnog genoma pokazalo je da pripada istoj podgrupi kao i SARS-CoV koji je izazvao teški akutni plućni sindrom 2002. godine. U skupinu betakoronavirusa spada i MERS-CoV koji je 2012. uzrokovao bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. *Middle East Respiratory Syndrome*, MERS).

SARS-CoV-2 karakterizira visoka stopa transmisije i visoka infektivnost. Vrlo brzo postao je prijetnja svjetskom zdravlju te je SZO u ožujku 2020. proglasio pandemiju. Prema izvješću SZO-a, u periodu od šest mjeseci bolest je zahvatila više od 4 500 000 ljudi i uzrokovala više od 300 000 smrtnih ishoda (3).

## Kliničke karakteristike

Kliničke karakteristike COVID-19 značajno se podudaraju s karakteristikama SARS-a i MERS-a. U većine bolesnika simptomi su blagi i spontano prolaze unutar dva tjedna. U bolesnika s teškom kliničkom slikom simptomi brzo progrediraju s razvojem akutnoga respiratornog distres sindroma (ARDS), septičkog šoka i bolesnici umiru u slici multiplog organskog zatajenja. Prema izvješću Kineskog centra za kontrolu bolesti i prevenciju, koji je obuhvatio više od 44 000 bolesnika, 81 % bolesnika je imalo blagi oblik bolesti. To znači da ovi bolesnici nisu imali pneumoniju ili je ona bila blaga. Tešku bolest koja je bila karakterizirana zaduhom, hipoksijom ili zahvaćenošću više od 50 % plućnog parenhima imalo je 14 % bolesnika. Kritičnu bolest sa znakovima respiratornog zatajenja, septičnog šoka ili multior-ganskog zatajenja imalo je 5 % bolesnika. Ukupna smrtnost je bila 2,3 % (4). Naravno, smrtnost je veća što je bolest teže kliničke slike.

Uobičajeni početni simptomi su vrućica, suhi kašalj i nedostatak zraka. Nacionalna epidemiološka analiza kineskih autora koja je obuhvatila više od 1 500 bolesnika liječenih u 575 bolnica u 31 provinciji pokazala je da je najčešći simptom febrilitet (88,0 %), potom slijede suhi kašalj (70,2 %), umor (42,8 %), produktivni kašalj (36,0 %), nedostatak zraka (20,8 %) (5). Opisuju se i glavobolja, suho grlo i rinorea (6). Rijetko bolesnici imaju dominantno simptome probavnog trakta kao što su proljev (13 %), mučnina/povraćanje (10 %) ili abdominalna bol (9 %) (7). Često se opisuje i poremećaj njuha i okusa. U studiji koja je uključila 202 bolesnika s COVID-19 infekcijom, 64 % je opisalo promjenu njuha ili okusa, a 24 % je izvijestilo da ima vrlo teške poremećaje (8). Iako je febrilitet najčešći simptom COVID-19, on ne mora biti izražen od početka bolesti. Prema studiji Guana i sur. svega je 43,8 % bolesnika pri prezentaciji bolesti bilo febrilno, ali je febrilitet razvilo 87,9 % tijekom hospitalizacije (6). O tome treba voditi računa jer ako se pri otkrivanju novih bolesnika vodimo febrilitetom kao osnovnim simptomom, veliki broj bolesnika može ostati nedetektiran.

## Rizik za infekciju

Isto kao i za SARS-CoV i MERS-CoV, muškarci su podložniji SARS-CoV-2 infekciji (4, 5). To se objašnjava time što je nekoliko gena koji su odgovorni za prirodenu imunost smješteno na X kromosomu, a spolni hormoni moduliraju diferencijaciju, sazrijevanje, životni vijek i funkcionalnost neutrofila, makrofaga, prirodnih stanica ubojica i dendritičkih stanica (9). SARS-CoV i SARS-CoV-2 za ulazak u stanicu koriste isti receptor, angiotenzin konvertirajući enzim-2 (ACE-2) (10). Pokazano je da muškarci imaju višu ACE-2 izraženost u stanicama nego žene. Uzorci tkiva Azijata imaju i do pet puta višu ekspresiju ACE-2 nego ljudi bijele ili crne rase. To bi djelomično moglo objasniti povećanu osjetljivost muške

populacije te zašto su COVID-19 pandemija, a prije SARS i MERS, bili koncentrirani u Azijata iako su za to još potrebna dodatna istraživanja (10).

Kronični komorbiditeti kao što je arterijska hipertenzija, cerebro-vaskularna bolest i šećerna bolest mogu povećati rizik COVID-19 infekcije (6). Pušenje je negativni prognostički znak za COVID-19 (11).

## Laboratorijski nalazi

SARS-CoV-2, kao i SARS-CoV, uzrokuje promjene u imunološkim stanicama, primarno T-limfocitima. U bolesnika s COVID-19 najčešći je laboratorijski nalaz limfopenija, a bolesnici koji nisu preživjeli češće su imali tešku limfopeniju (12, 13). Značajan pad ukupnog broja limfocita upućuje na to da koronavirus konzumira imunološke stanice i inhibira imunološku funkciju stanica domaćina. Oštećenje T-limfocita važan je faktor koji vodi progresiji bolesti. U bolesnika koji je preminuo zbog ARDS-a, analiza periferne krvi protočnom citometrijom pokazala je značajno reduciran broj CD4 i CD8 T-limfocita. Limfociti su bili hiperaktivirani, što se očitivalo visokim udjelom HLA-DR (CD4 3,47 %) i CD38 (CD8 39,4 %) dvostruko pozitivnih frakcija. Također, nađena je povišena koncentracija proupalnih CCR6+ Th17 unutar CD4 T stanica. CD8 T-limfociti imali su visoku koncentraciju citotoksičnih granula. To ukazuje na tešku imunološku ozljedu u kasnim fazama COVID-19 (14).

Virus se širi kroz respiratornu sluznicu, inficira stanice i pokreće brojne imunološke odgovore, što rezultira citokinskom olujom. Inicijalna koncentracija proinflammatoryh citokina u plazmi viša je u COVID-19 bolesnika nego u zdravih. U bolesnika liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) registrirane su značajno više vrijednosti IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIPIA i TNF $\alpha$  u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni na otvorenim odjelima (12).

U bolesnika hospitaliziranih zbog SARS-CoV-2 uzrokovane pneumonije nađene su povišene vrijednosti serumskih upalnih markera, laboratorijski pokazatelji oštećenja funkcije bubrega, jetre. U radu koji je objavio epidemiološke i kliničke karakteristike bolesnika hospitaliziranih zbog SARS-CoV-2 uzrokovane pneumonije izviješteno je da je 86 % bolesnika inicijalno imalo povišeni CRP, 63 % feritin, a 6 % prokalcitonin. Različiti stupanj oštećenja funkcije jetre nađen je u 45 % bolesnika. Povišena razina LDH nađena je čak u 76 % bolesnika, što je i očekivani nalaz u bolesnika sa značajnom afekcijom plućnog parenhima. Različiti stupanj težine oštećenja bubrežne funkcije izražen porastom serumske razine ureje ili kreatinina registriran je u 9 % bolesnika (11).

## Tijek bolesti i komplikacije

U nekih bolesnika inicijalno blagi simptomi progrediraju. U studiji koja je prikazala kliničke karakteristike 138 bolesnika hospitaliziranih zbog pneumonije navodi se da je od inicijal-

nih simptoma prosječno trebalo 5 dana do nastupa zaduhe, a prosječno 8 dana do razvoja ARDS-a. Bolesnici s pneumonijom koji su zahtijevali liječenje u JIL-u bili su u prosjeku starije dobi u odnosu na one blaže kliničke slike (66 u usporedbi s 51 godinom,  $p < 0,001$ ) i češće su imali neku kroničnu bolest kao što je arterijska hipertenzija (58,3 %), šećerna bolest (22,2 %), kardiovaskularna bolest (25 %), cerebrovaskularna bolest (16,7 %) (12). Također, bolest je nepovoljnijeg tijeka u osoba koje boluju od kroničnih plućnih bolesti, karcinoma, kroničnih bubrežnih bolesti, pretilih (13).

Laboratorijske abnormalnosti upućuju na to da SARS-CoV-2 infekcija, osim što je povezana s deficijencijom staničnog imunološkog odgovora, može rezultirati aktivacijom koagulacije, ozljedom miokarda, jetre i bubrega. U bolesnika koji su preminuli kontinuirano se pratio porast leukocita, neutrofila, D-dimera, ureje, kreatinina, aminotransferaza, a pad limfocita. Neutrofilija može biti posljedica citokinske oluje kao posljedice virusne invazije. Aktivacija koagulacije se također može objasniti aktivacijom upalnog odgovora. Akutna ozljeda bubrega može biti posljedica direktnog učinka virusa, hipoksije i šoka. U većine teško bolesnih nalazi se poremećaj koagulacije karakteriziran povišenom razinom D-dimera, produženim protrombinskim vremenom, a u nekih su nađeni znakovi diseminirane intravaskularne koagulacije (11, 12). U bolesnika čija zaduha progredira, a bez progresije infiltrata na plućima, treba razmišljati i o akutnom plućnom tromboembolizmu kao mogućoj komplikaciji (15). Time se može objasniti neke iznenadne smrti bolesnika koji su bili u procesu oporavka od infekcije. Među bolesnicima hospitaliziranih zbog SARS-CoV-2 upale pluća najčešće su komplikacije bile šok (8,7 %), ARDS (19,6 %), aritmije (16,7 %) i akutna kardijalna ozljeda (7,2 %). Naravno, u ovih bolesnika očekuju se i bakterijske i gljivične sekundarne infekcije (16). Sve su komplikacije značajno teže u bolesnika s težom upalom.

## Ishod

Prema WHO-u prosječno vrijeme oporavka za blagu infekciju iznosi oko dva tjedna, a u bolesnika s teškom kliničkom slikom tri do šest tjedana.

Ishod ovisi o težini kliničke slike. Dok je prosječna smrtnost nešto veća od 2 %, ona se značajno pogoršava u bolesnika koji su bolnički liječeni zbog pneumonije. U studiji koja je uključila 138 bolesnika hospitaliziranih zbog pneumonije, ukupna je smrtnost bila 4,3 %, dok je u studiji koja je uključila 99 bolesnika ona bila 11 % (11, 12). U studiji američkih autora koja je uključila 2 634 bolesnika bolnički liječenih zbog COVID-19, 14,2 % je liječeno u jedinici intenzivnog liječenja, 12,2 % invazivno mehanički ventilirano, a 3,2 % je trebalo nadomjesnu bubrežnu terapiju. Smrtnost među bolesnicima koji su trebali invazivnu mehaničku ventilaciju bila je 88,1 % (17). Prema podacima iz bolnice Kaiser Per-

manente Northern California od 1 299 ukupno pozitivnih bolesnika, 377 (29,0 %) je liječeno na otvorenim bolničkim odjelima, a 113 (8,7 %) u JIL-u. U analizu smrtnosti uključili su 321 bolesnika koji su u trenutku statističke analize završili liječenje. Među 321 analiziranih bolesnika, smrtnost liječenih na odjelu bila je 6,3 %, a među onima liječenim u JIL-u 50 %. Pri razmatranju ovih podataka treba uzeti u obzir da je u trenutku statističke analize tek 68 od 113 ukupno liječenih u JIL-u završilo liječenje. Dakle, još je gotovo polovica bolesnika bila u procesu liječenja i nije bio jasan njihov ishod (18).

## Patohistološki nalaz

Podatke o ranim promjenama na plućima u COVID-19 dobili smo iz nalaza histološke analize uzoraka plućnog tkiva dva bolesnika koji su operirani zbog adenokarcinoma, a koji nisu imali simptome infekcije u trenutku operacije. Te rane promjene sastojale su se od edema, proteinskog eksudata, fokalne hiperplazije pneumocita s grupiranim upalnim stanicama bez značajnog stvaranja hijalinih membrana (19).

U bolesnika koji su preminuli zbog posljedica COVID-19 pneumonije, patološke promjene na plućima jako su slične onima uzrokovanim virusima SARS-CoV i MERS-CoV i odgovaraju patohistološkim karakteristikama ARDS-a. Makroskopski dominiraju eksudativne lezije s manjim područjima fibroze. Mikroskopski se nalazi bilateralna, difuzna ozljeda alveola, vaskularna kongestija, intra-alveolarni edem, hemoragija, deskvamacija i reaktivna hiperplazija pneumocita, intersticijski mononuklearni infiltrati. Formiranje hijalinih membrana nije jako izraženo. Intersticijskim mononuklearnim upalnim infiltratima dominiraju limfociti. Multinuklearne sincicijske stanice s atipično uvećanim pneumocitima pokazuju virusne citopatične promjene bez jasnih intranuklearnih ili intracitoplazmatskih virusnih inkluzija (20).

Patohistološke promjene objašnjavaju hipoksemiju ovih bolesnika. Ona je direktno posljedica smanjenoga difuzijskog kapaciteta zbog parenhimne destrukcije i zadebljanja difuzijske membrane kao posljedice intra-alveolarnog edema, fibrina, hijalinih membrana, nakupina upalnih stanica, zadebljanja alveolarnih septa zbog edema i upale, krvožilnih promjena zbog kongestije kapilara i tromboze, te intrabronhiolarne, intraalveolarne i intersticijske fibroze. Intraalveolarne i intersticijske fibroze su ireverzibilne promjene koje su razlogom kronične respiracijske insuficijencije, restriktivnim poremećajem ventilacije, a ako su jako izražene, mogu biti i razlogom nemogućnosti odvajanja od respiratora (20). Uz to, virusni se proteini mogu vezati za 1-beta lanac hemoglobina te induciraju disociranje željeza i stvaranje porfirina. Ovime se smanjuje kapacitet hemoglobina za prijenos kisika i ugljičnog dioksida čime se produbljuje respiracijska insuficijencija (21).

## Radiološke karakteristike SARS-CoV-2 pneumonije

Standardni način potvrde COVID-19 su mikrobiološki testovi kao što je polimerazna lančana reakcija u realnom vremenu (engl. *Real-Time Polymerase Chain Reaction*, PCR) ili sekvencioniranje. Ipak, da bi se dobili rezultati tih testova, potrebno je i nekoliko sati, a ako je virusno opterećenje nisko, rezultat može biti lažno negativan. Kako bismo postavili sumnju na COVID-19, vodimo se podacima o izloženosti i kliničkim simptomima. Također, u postavljanju sumnje na ovu infekciju može nam pomoći i radiološka dijagnostika. CT pluća može sugerirati postojanje COVID-19 pneumonije. U velikoj studiji koja je uključila preko 1000 bolesnika s pneumonijom pokazano je da CT ima 97 % senzitivnost u dijagnosticiranju COVID-19 pneumonije (22).

Glavna CT karakteristika COVID-19 pneumonije je uzorak zrnatog stakla (engl. *ground glass opacities*, GGO) koji je tipično subpleuralne lokalizacije. Prema preglednom članku koji je obuhvatio 919 bolesnika s dokazanom SARS-CoV-2 infekcijom, najčešći nalaz na CT-u je: GGO (88,0 %), bilateralna zahvaćenost (87,5 %), periferna distribucija (76,0 %), multilobarna zahvaćenost (78,8 %) (23). U većine bolesnika zahvaćeni su donji režnjevi. Uz područja GGO mogu se naći i zone fokalnih konsolidacija, a ako se zadebljanja inter i intralobularnih septi superponiraju na GGO uzorak, dobivamo sliku ludog popločenja (engl. *crazy paving pattern*). Nekoliko dana nakon nastupa bolesti može se naći tzv. obrnuti halo znak (engl. *reverse halo sign*), područja konsolidacije okružena GGO zonom. Kako infekcija traje, CT karakteristike COVID-19 pneumonije se mijenjaju. Na početku infekcije dominira GGO, ali između 6 – 11 dana sve više GGO prelaze u konsolidacije sa zadebljanjem septa i razvojem uzorka ludog popločenja. Zahvaćenost pluća povećava se do desetog dana hospitalizacije, potom u povoljnom tijeku bolesti postepeno opada. Nakon 14 dana dolazi do smanjenja broja zahvaćenih lobula, rezolucije

uzorka ludog popločenja i konsolidata (24). U bolesnika s lošim tijekom, kako bolest napreduje, razvijaju se retikulacije kao posljedica zadebljanja septi (25). Diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi bakterijska pneumonija, ali nju primarno karakterizira konsolidacija u plućnom parenhimu koja je ograničena na jedan segment ili lobus i dobro je ograničena pleurom. U izvanbolničkoj bakterijskoj pneumoniji, uz konsolidaciju parenhima možemo naći i GGO, centrilobularne noduluse, zadebljanje bronhalnog zida i mukoidne impakcije. U COVID-19 pneumoniji ne nalazimo centrilobularne nodule niti mukoidne impakcije ako nije došlo do bakterijske superinfekcije. Teže je razlikovati COVID-19 pneumoniju u odnosu na druge virusne pneumonije iako COVID-19 pneumonija češće zahvaća periferna područja plućnog parenhima, rjeđe ima limfadenopatiju i pleuralne izljeve.

Naravno, GGO mogu biti i neinfektivne etiologije. Ovaj uzorak nalazimo u bolesnika s plućnim edemom, ali tada je centralne distribucije. Tada obično postoje i drugi pridruženi znakovi kongestije kao što su velike plućne vene, pleuralni izljevi, zadebljane septe. Lijekovima izazvan pneumonitis može također izazvati sliku GGO. Izloženost lijekovima i pošteđenost subpleuralnih prostora pomažu u postavljanju dijagnoze (26).

## Zaključak

Novi koronavirus SARS-CoV-2 predstavlja prijetnju cijelom čovječanstvu i zdravstvenim radnicima. Iako se intenzivno istražuje, znanja o ovom novom virusu su ograničena. Ulažu se veliki naponi kako bi se razvio učinkovit antivirusni lijek i cjepivo, ali oni još uvijek nisu dostupni. Za sada je jedina dostupna strategija liječenja pažljiva suportivna njega. Trenutni pristup bolesti je kontrola izvora infekcije, osobne mjere zaštite kako bi se smanjio rizik transmisije, rana dijagnoza, izolacija pozitivnih bolesnika i suportivne mjere liječenja oboljelih.

## LITERATURA

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536–44. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z.
2. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Dostupno na: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. Datum pristupa: 18. 5. 2020.
3. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Dostupno na: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Datum pristupa: 18. 5. 2020.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;10.1001/jama.2020.2648. DOI:10.1001/jama.2020.2648
5. Liang WH, Guan WJ, Li CC i sur. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicenter) and outside Hubei (non-epicenter): A Nationwide Analysis of China. *Eur Respir J* 2020;55:2000562. DOI: 10.1183/13993003.00562-2020.
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y i sur. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
7. Cheung KS, Hung IF, Chan PP i sur. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;159:81–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
8. Spinato G, Fabbris C, Polesel J i sur. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA* 2020;323:2089–90. DOI: 10.1001/jama.2020.6771.
9. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56:308–21. DOI: 10.1007/s12016-017-8648-x.
10. Zhou P, Yang XL, Wang XG i sur. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270–3. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
11. Chen N, Zhou M, Dong X i sur. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
12. Wang D, Hu B, Hu C i sur. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–9. DOI:10.1001/jama.2020.1585.
13. Zhou F, Yu T, Du R i sur. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
14. Xu Z, Shi L, Wang Y i sur. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–2. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
15. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020;41:1858. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
16. Guo L, Wei D, Zhang X i sur. Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Front Microbiol* 2019;10:2752. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02752.
17. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M i sur. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323:2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
18. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA* 2020;323:2195–8. DOI: 10.1001/jama.2020.7202.
19. Qian L, Rongshuai W., Guoqiang Q., Yunyun W., Pan L., Yingzhi Z. A report on the general observation of a 2019 novel coronavirus autopsy. *J Forensic Sci* 2020;36:1–3. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.00..
20. von der Thüsen J, van der Eerden M. Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia. *Eur J Clin Invest* 2020;e13259. DOI: 10.1111/eci.13259.

21. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. Preprint. ChemRxiv 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173.v9.
22. Ai T, Yang Z, Hou H i sur. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology 2020;296:E32-E40. DOI: 10.1148/radiol.2020200642.
23. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. AJR Am J Roentgenol 2020;215:87-93. DOI: 10.2214/AJR.20.23034.
24. Pan F, Ye T, Sun P i sur. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. Radiology 2020;295:715-21. DOI: 10.1148/radiol.2020200370.
25. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. Eur Radiol 2020;30:4381-9. DOI: 10.1007/s00330-020-06801-0.
26. Hani C, Trieu NH, Saab I i sur. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. Diagn Interv Imaging 2020;101:263-8. DOI: 10.1016/j.diii.2020.03.014.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

doc. dr. sc. Gordana Pavliša, dr. med.  
Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Klinički  
bolnički centar Zagreb  
Jordanovac 104, 10 000 Zagreb  
e-mail: gordanapavlisha11@gmail.com

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

18. svibnja 2020./May 18, 2020

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

26. lipnja 2020./June 26, 2020

