

A COVID–19 patológiája

Halálok SARS-CoV-2-fertőzésben: vírusfertőzésben vagy vírusfertőzéssel?

Schaff Zsuzsa¹, Danics Krisztina², Pesti Adrián¹,
Lotz Gábor¹, Várkonyi Tibor¹, Dobi Deján¹, Vályi-Nagy István³,
Törő Klára², Glasz Tibor¹, Kiss András¹

¹Semmelweis Egyetem, 2. Sz. Patológiai Intézet, Budapest, Magyarország

²Semmelweis Egyetem, Igazságügyi és Biztosítás- orvostani Intézet, Budapest, Magyarország

³Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest, Magyarország

Beérkezett: 2021. április 22.; Elfogadva: 2021. május 10.

Összefoglalás

A SARS-CoV-2-pandémia óta a Semmelweis Egyetemen és egyéb intézményekben rendszeresen végeznek boncolásokat, melyek feltárták a COVID–19 jellegzetességeit. A legsúlyosabb kép a tüdőben mutatkozik, melynek légtelensége változó kiterjedésű, oka összetett, így tüdővízenyő, fehérjében gazdag izzadmány, az erek vérrög okozta elzáródása és gyulladás. A szív, a vese, az agy és a máj változó mértékben érintett, érrögösödés, elhalás, degeneratív elváltozások mutatkoznak. A SARS-CoV-2-vírus fehérjei (tüske, nukleokapszid) és a vírus genetikai anyaga (RNS) kimutatható az egyes szervekben, leginkább a tüdőben. Klinikopatológiai elemzéssel megállapítható, hogy a halál a SARS-CoV-2-fertőzés mint közvetlen kórok következménye, vagy egyéb krónikus megbetegedés, melyet súlyosbított a SARS-CoV-2-fertőzés, vagy a halál a vírusfertőzéstől függetlenül következett be.

Kulcsszavak: SARS-CoV-2, COVID–19, patológia, tüdő, immunhisztokémia

Pathology of COVID-19

Cause of death in SARS-CoV-2 infection: viral infection or other chronic diseases with SARS-CoV-2 (death “in” or “with” COVID-19)

Zsuzsa Schaff¹, Krisztina Danics², Adrián Pesti¹, Gábor Lotz¹, Tibor Várkonyi¹,
Deján Dobi¹, István Vályi-Nagy³, Klára Törő², Tibor Glasz¹, András Kiss¹

¹Semmelweis University 2nd Department of Pathology, Budapest, Hungary

²Semmelweis University, Department of Forensic and Insurance Medicine, Budapest, Hungary

³Central Hospital of Southern Pest – Institute of Hematology and Infectious Diseases, Budapest, Hungary

Summary

Since the beginning of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pandemic with substantial mortality, serial autopsies at the Semmelweis University Budapest Hungary and other institutions revealed the most characteristic pathological changes and cause of death of patients in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). The virus primarily affects the respiratory system and the most severe alterations can be seen in the lungs. The most characteristic changes, however, are non-specific, as the atelectasis of various extents and severe congestion. The alveoli are filled with edema fluid, protein-rich alveolar exudates, often forming hyalin membranes. Diffuse alveolar damage (DAD) can be noted, which have exudative and fibroproliferative forms. The desquamated alveolar epithelial and inflammatory cells which fill the alveolar spaces further block the oxygen transportation, causing hypoxia and induces ventilation problems. Vascular thrombosis and emboli coming from thrombotic vessels from other organs, might involve the small and larger vessels are common findings in COVID-19 sometimes associated with vasculitis. Extended

hemorrhages and giant cells are common findings too. Superimposed bacterial infection might cause purulent bronchopneumonia. Aspiration pneumonia, in which remnant of food and parts of filters etc might be present in the bronchi, causing acute bronchopneumonia, occurs specially in intubated patients. Other organs such as the heart, kidneys, the central nervous system and the liver are similarly, though less severely involved by thrombosis, necrotic and degenerative changes. Myocardial fibrosis is common, however usually associated with previous chronic diseases similarly to the findings in the kidneys. Liver steatosis is common, partly as the result of infection, however treatment and previous liver diseases could be in the background too. Smaller and larger cerebral bleedings, cerebral infarcts of various sizes are detected often. The protein components (spike and nucleocapside) of the SARS-CoV-2 could be demonstrated by immunohistochemical methods and the RNA genome of the SARS-CoV-2 by in situ hybridization in several organs, with highest amounts in the lungs. Clinicopathological analyses effectively determine whether the cause of death in SARS-CoV-2 infection had been the direct result of the infection, or any other previously known chronic disease, which had been superposed by the viral infection. However, in certain cases, the death might not be associated with the SARS-CoV-2 infection. The correct determination of the cause of death of the patients with COVID-19 is by consultation between clinicians and pathologists.

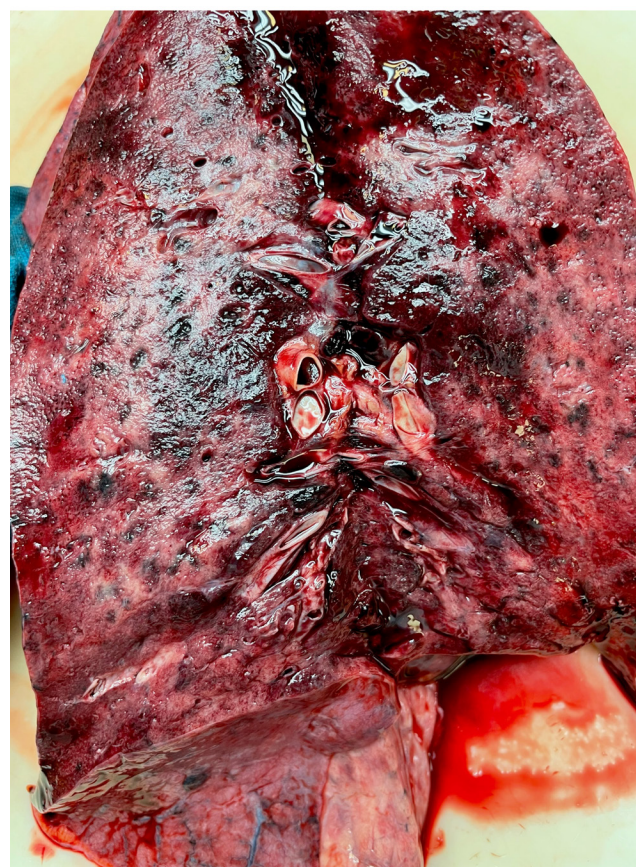
Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, pathology, autopsy, immunohistochemistry

Bevezetés

A koronavírusok új törzsét, a SARS-CoV-2-t (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) 2019 decemberében izolálták (Zhu et al. 2020), majd a vírus okozta megbetegedés, a COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) rohamos terjedése miatt az Egészségügyi Világszervezet (WHO) pandémiává nyilvánította a kórt (Cucinotta–Vanelli 2020). Sajnálatosan az első megbetegedési hullámot (Merkely et al. 2020) második, majd harmadik követte, de remélhetőleg a vakcináció eredményeként a további hullámok elkerülhetők. A klinikailag és képkalkító vizsgálatokkal kimutatható és jól jellemzett megbetegedés számos sajátossága ismert, azonban az egyes szervekben jelentkező elváltozások pontos megjelenése jelenleg még nem teljesen tisztázott (Hanley et al. 2020; Pápay 2020; Székely et al. 2021). Ennek egyik oka, hogy szemben Magyarországgal, az országok többségében csak igen limitáltan végeznek boncolásokat, így a megbetegedés számos jellemzője rejtve maradhat, melyhez hozzájárult a még ismeretlen fertőzéstől való félelem is. A COVID-19-ben elhunytak boncolási eredményeit bemutató korai közleményekben csupán néhány elhunyt adatai alapján ismertették az elváltozásokat, így az ismereteink sokáig korlátozottak voltak, kivéve néhány közlést több eset bemutatásával (Edler et al. 2020; Hooper et al. 2021; Lax et al. 2020; Vasquez-Bonilla et al. 2020).

Hazánkban a SARS-CoV-2-járvány indulását követő első hullám során hatósági és igazságügyi orvosszakértői boncolásokat lehetett csak végezni, azóta azonban a nem egyértelmű kórokú, tisztázatlan lefolyású COVID-19-ben elhunytak boncolása a patológiai osztályokon is megtörténik. Ennek megfelelően számos patológiai/igazságügyi orvostani osztályon sajnálatosan nagyszámú COVID-19-ben elhunyt anyaga áll rendelkezésre, tanulmányozásra és a betegség jellegzetességeinek megismerésére. Ezen adatok elemzéséből várható, hogy a vírusfertőzés mechanizmusát jobban megértjük, mely esetenként a terápia módosításának is az alapját képezheti.

A következőkben a legjellegzetesebb patológiai elváltozásokat ismertetjük, melyek magyarázzák, hogy miért veszítünk el oly sok beteget ezen pandémia során, gyakran a rendelkezésre álló lélegeztetőgépek megfelelő használata ellenére is. Ugyanakkor rá szeretnénk mutatni arra, hogy nem minden SARS-CoV-2-fertőzött elhunyt halál oka feltétlenül a vírusfertőzés, lehetséges, hogy „rásegítő”, együttható tényezőként szerepel a vírusfertőzés



1. ábra | A tüdő képe COVID-19-ben. A tüdő metszészlapja egyenetlen, kiterjedt vérzések láthatók

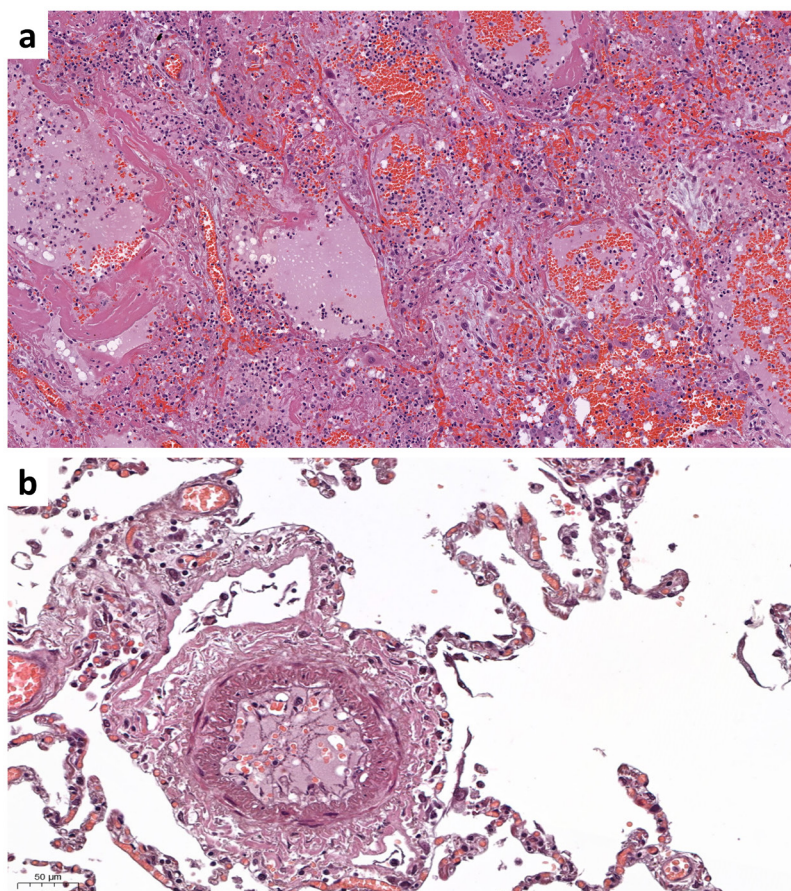
a beteg egyébként súlyos, krónikus, halálhoz vezető alapbetegsége mellett. Végül vannak olyan halálesetek is, melyekben a vírusfertőzésnek nincs oki szerepe a halál bekövetkezésében. Erről részletesen egy jelenleg benyújtott közleményünkben számolunk be, 100 elhunyt esetének elemzése alapján (Danics et al. 2021). Egyes szerzők mesterséges intelligencia segítségével prognosztikai modellt is felállítottak, melyben retrospektív analízis alapján, a betegek laboratóriumi és mortalitási adatait elemezve igyekeznek meghatározni a COVID-19-ben szenvedő betegek túlélésének esélyeit (Booth et al. 2021).

A következőkben az egyes szervekben észlelt makroszkópos (szabad szemmel látható) és mikroszkópos, valamint immunhisztokémiai elváltozásokat ismertetjük, áttekintő jelleggel, saját eseteinkből származó ábrákkal.

Tüdő

A klinikai és radiológiai képpel összhangban, a legsúlyosabb elváltozásokat, melyek leggyakrabban a halál bekövetkeztét is magyarázzák, a tüdőben látjuk. Mindkét tüdőfél lényegesen súlyosabb az egészségesnél, foltosan sötétvörös színű a tüdőhólyagocskákat (alveolusok) kitöltő anyag miatt, mely a levegő helyét foglalja el, tehát a

tüdő kiterjedten légtelen (1. ábra). A hörgők nyálhártyája is károsodott, gyakran levált, gyulladt, amihez a lélegeztetés is hozzájárult. Szövettanilag az alveolusok üregét változó fehérjetartalmú folyadék tölti ki, mely néha hígabb, más esetekben besűrűsödve vastkos, denz, összefüggő réteggént béleli azok falát, amit hyalin membránnak nevezünk (2.a ábra). Gyakori az alveolusokat bélelő sejtek leválása, melyek gyulladással sejtekkel összekeveredve ugyancsak eltömeszelik a hólyagocskák üregét, tehát mintegy lezárják a légzőfelületet (2.a ábra). A közlemények többsége összefoglalóan mint „diffúz alveoláris disease” (DAD) jellemzi a tüdőben észlelhető képet, mely ún. „akut respiratorikus distress” szindrómához (ARDS) vezet. Ennek alapján érthető, hogy miért nem lehet egyes betegeket intenzív lélegeztetés esetén sem jelentősen oxigenizálni, hiszen az oxigén nem juttatható el az alveolusok falán keresztül a vérerekbe, tehát a légcsere nem tud bekövetkezni. Ezen alveoláris károsodás jelentőségére többen felhívták a figyelmet (Bussani et al. 2020; Borczuk et al. 2020; Calabrese et al. 2020; Carsana et al. 2020; Székely et al. 2021). Hasonlóan igen súlyos képet láthatunk a tüdő ereiben is. Gyakori a nagyobb ereket elzáró thrombus vagy embolus, mely helyileg képződve, vagy más szervből érkező tömeszeli el a tüdőereket (2.b ábra). Emellett azonban a kiserekben jelentős a



2. ábra

Tüdő szövettani képe

- a. A tüdőhólyagocskák (alveolusok) üregét savó, sejttermék tölti ki. A belfelső felület homogén vöröses membrán (ún. hyalin) béleli ki.
b. Elzáródott tüdőér szövettani képe. A lumenben a savón kívül fibrinszálasák láthatók.

vérbőség és mikrothrombusok képződése észlelhető. A microthrombusok jelentős része ún. fibrinthrombus, azaz a véralvadásban fontos szerepet játszó vérfehérje „kicsapódása”, mely változó vastagságú szálcák formájában látható. Az érelzáródás a megfelelő tüdőterület ún. vérzéses elhalásához (infarktus) vezethet. Ezen képet súlyosbíthatja, vagy kombinálhatja, ha bakteriális felülfer-tőződés is történik, ami az antibiotikum profilaxis ellené-re is bekövetkezhet, kiterjedt gennyes bronchopneumo-niát okozva. A tüdő súlyos állapota természetesen minden egyéb szervre hatással van, elsősorban a szívre, melynek főleg a jobb kamráját terheli meg, de a légtelen-ség és a következményes oxigénhiány a szíven kívül más szervekben is változó mértékű károsodást okoz.

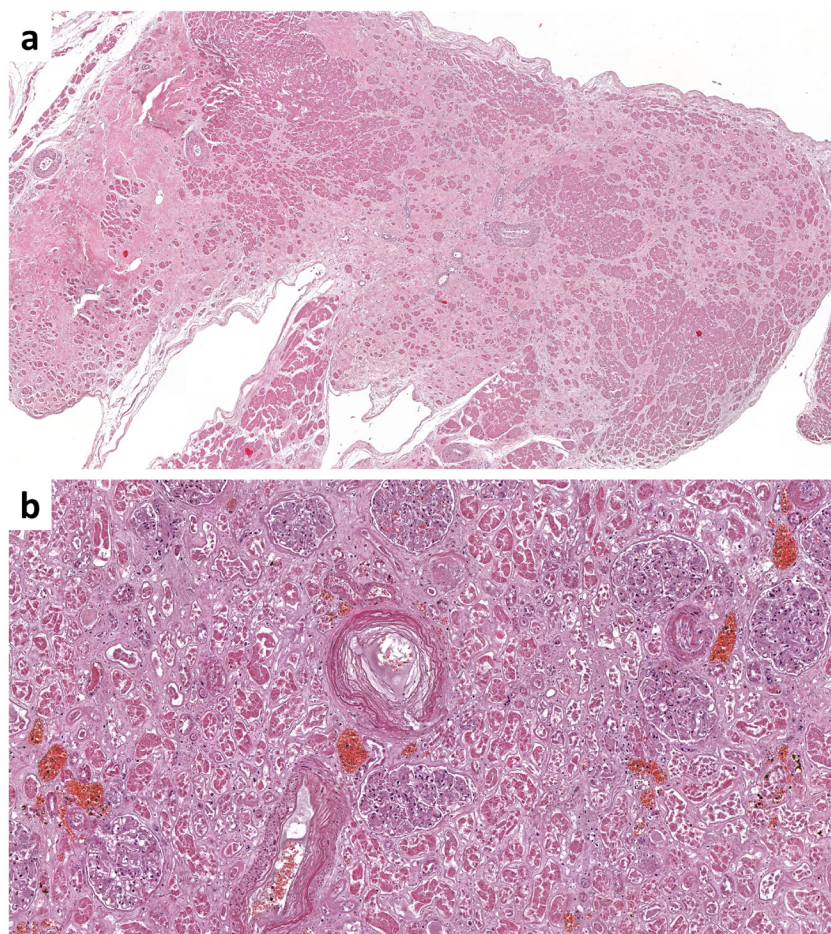
Szív

A tüdő mellett az ún. cardiovascularis rendszer, tehát a szív- és az érrendszer a legsúlyosabban érintett COVID-19-ben, amelyre több szerző is felhívja a figyelmet (*Banner et al. 2021; Bermejo-Martin et al. 2020*). Az elváltozások elemzésénél feltétlenül figyelembe kell venni, hogy az elhunytak többsége idős beteg, akik gyakran már vál-

tozó súlyosságú szív- és érbetegségben, elsősorban az atherosclerosis különböző fokozatában, krónikus tüdő-betegség miatti jobb szívfél elégtelenségben stb. szenvednek (*Moccia et al. 2020*). Gyakori a változó méretű hegek jelenléte a szívizomban, a kamrák tágulata, a szív-izomrostok változó kiterjedésű elhalása (*3.a ábra*). Egyes közlésekben a szívizom és a szív ereinek gyulladá-sát is leírták (*Kawakami et al. 2021*), de ezt többek kö-zött magunk sem észleltük. Többen hangsúlyozzák, hogy a COVID-19 az érbelhártya, az endothel beteg-sége is, melynek központi szerepe van a szervekben ki-alakuló károsodásokban (*Bermejo-Martin et al. 2020*), és jelentősen hozzájárul a thrombosis létrejöttéhez az erek-ben, valamint a vérplazma extracelluláris térbe történő kiáramlásában (*Bussani et al. 2020*).

Vese

A COVID-19-fertőzöttekben észlelt veseelváltozások többsége a beteg krónikus alapbetegségével kapcsolatos. Mivel a diabetes az egyik leggyakoribb társbetegség a megbetegedettek és az elhunytak között, a cukorbeteg-séggel kapcsolatos veseelváltozások igen gyakran észlel-



3. ábra

Szív és vese szövettani képe COVID-19-ben
 a. Szívizom szövettani képe. A rostok között kiterjedt heges területek láthatók.
 b. A vesecsek fala megvastagodott, felrostozódott magas vérnyomás betegségben.

hetők. Emellett a másik gyakori társbetegség, a magas vérnyomás okozta, az ereket érintő elváltozások ugyancsak gyakran megfigyelhetők (3.b ábra). Közvetlen SARS-CoV-2-hatásnak tartják a vesetubulusok károsodását (Benedetti et al. 2020).

Máj

A COVID-19-ben észlelt májváltozások közül a zsírmáj (steatosis hepatitis) a leggyakoribb kóros eltérés (4.a ábra). Ez többnyire nem túl súlyos, a hármas skálán 1–2 fokozatú. Néha, elsősorban a szívérintettség miatt a májsejtek zonális elhalása is bekövetkezhet. Emellett enyhe hegesedést (fibrosis) és gyulladást is megfigyeltek (Lagana et al. 2020). A májváltozások elemzése során ugyancsak nehéz elkülöníteni a már korábban meglévő, valamint a beteg kezelése során a gyógyszerek hatására kialakuló májkárosodás képét a SARS-CoV-2 okozta károsodásokról.

Agy

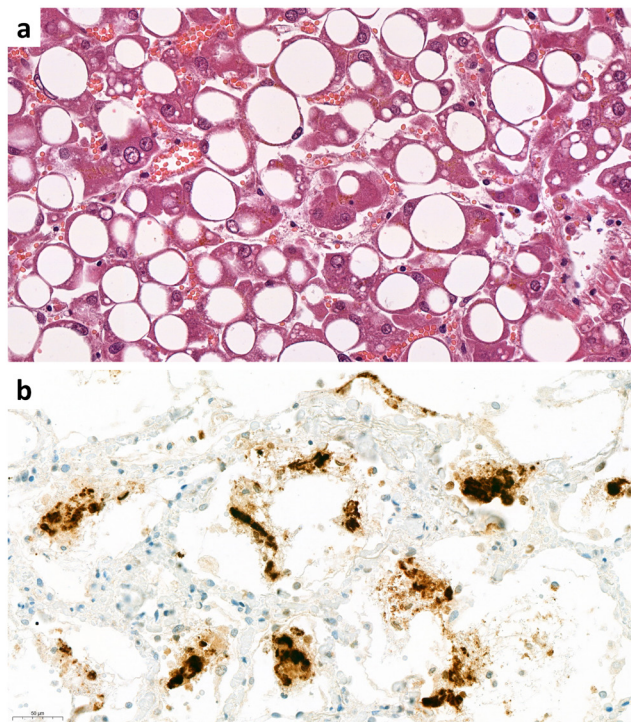
A COVID-19 idegrendszeri elváltozásai az akut fertőzés szakaszában többnyire másodlagosak, a tüdőbetegség okozta oxigénhiány és az érrelváltozásokkal függnek össze (Matschke et al. 2020). Az agyszövet gyulladását (encephalitis) nem észlelték (Bussani et al. 2020). A nemritkán előforduló kisebb vérzések, lágyulások góccok elsősorban korábbi krónikus megbetegedésekkel, valamint a betegek hypoxiás állapotával hozhatók összefüggésbe.

A SARS-CoV-2 és receptorainak kimutatása patológiai módszerekkel

A SARS-CoV-2-proteinjei, így a tüske (spike) és az RNS vírusgenomot körülvevő nukleoprotein elleni antitestekkel a vírusfehérjék kimutathatók a fertőzött sejtekben (Edler et al. 2020; Dorward et al. 2021; Hanley et al. 2020; Lagana et al. 2020; Lax et al. 2020; Székely et al. 2021) (4.b ábra). Az egyes sejtek felszínén lévő vírusreceptorok, így elsősorban az ACE2 ugyancsak vizualizálhatók változó mértékben a szervek egyes sejtjeiben, a legmagasabb arányban a felső légutak hámsajtjein (Székely et al. 2021). Megfelelő módszerrel (RNAScope) a vírusgenom RNS is lokalizálható a fertőzött sejtekben. A fenti módszerekkel kimutatták, hogy a SARS-CoV-2 fő replikációs helye a tüdő parenchyma alveolaris sejtjei, de néhány egyéb szerv sejtjeiben, ha kisebb számban is, szaporodhat a vírus (Székely et al. 2021).

Klinikopatológiai értelmezés

A fentiek bemutatták, hogy a SARS-CoV-2-fertőzés milyen sejt- és szövetkárosodásokat okoz, melyek végül is a halálhoz vezetnek. A boncolási adatok elemzését



4. ábra
a. Zsírmáj szövettani képe. Kisebb-nagyobb zsírcseppek foglalják el a májsejteket.
b. SARS-CoV-2 tüske (spike) protein kimutatása immunhisztokémiai módszerrel. A sötétbarna területek jelzik a vírus tüskefehérje elhelyezkedését

összevetve a klinikai képpel, megismerve a betegség lefolyását, annak időtartamát, a lélegeztetőgépre helyezést szükségességét és annak időintervallumát, lehetséges annak megállapítása, hogy milyen okok/tényezők vezettek a COVID-19-ben szenvedő beteg halálához. Ennek során patológiai szempontból a tüdőelváltozások súlyosságának elemzése a legfontosabb. A klinikai és patológiai adatok egyértelműen igazolták, hogy a kiterjedten, bármi okból (folyadék, levált sejtek, gyulladás, vérzés stb.) légtelenné, a légcserére alkalmatlanná vált tüdőelváltozás áll a COVID-19 középpontjában, amely szorosan összefügg az érkárosodással is. Másrészt azonban a klinikopatológiai elemzés rámutat arra, hogy nem minden elhunyt, akiben a SARS-CoV-2-fertőzés kimutatható, halt meg egyértelműen a vírusfertőzés következményeként. A SARS-CoV-2 az esetek egy részében csak együtttható tényező, de lehetséges, hogy a kettő, azaz a halál bekövetkezése és a vírusfertőzés nem függ szorosan össze egymással, csak együttesen hatva erősítik egymás hatását. Végül lehetséges, hogy a vírusfertőzés kimutatása és a beteg halála között nincs oki összefüggés. Mindezek alapján minden COVID-19-ben elhunyt esetében a boncolási és klinikai adatok gondos elemzésével állapítható meg a halál oka és a SARS-CoV-2-fertőzéssel való összefüggés szorossága.

Irodalomjegyzék

- Banner, J., Basso, C., Tolkien, Z., Kholova, I., Michaud, K., & Gallagher P. J. (2021) Autopsy examination in sudden cardiac death: a current perspective on behalf of the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch.*, Vol. 478 No. 4. pp. 687–693. <https://dx.doi.org/10.1007/s00428-020-02949-8>
- Benedetti, C., Waldman, M., Zaza, G., Riella, L.V., & Cravedi, P. (2020) COVID-19 and the Kidneys: An Update. *Front Med (Lausanne)*, Vol. 7. No. 423. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00423>
- Bermejo-Martin, J. F., Almansa, R., Torres, A., Gonzalez-Rivera, M., & Kelvin, D. J. (2020) COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res.* Vol. 116. No. 10. e132–e133. <https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvaal40>
- Booth, A. L., Abels, E., & McCaffrey, P. (2021) Development of a prognostic model for mortality in COVID-19 infection using machine learning. *Mod Pathol.* Vol. 34. No. 3. pp. 522–531. <https://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-00700-x>
- Borcuk, A. C., Salvatore, S. P., Seshan, S. V., Patel, S. S., Bussel, J. B., Mostyka, M. et al. (2020) COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol.* Vol. 33 No. 11. pp. 2156–2168. <https://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-00661-1>
- Bryce, C., Grimes, Z., Pujadas, E., Ahuja, S., Beasley, M. B., Albrecht, R., et al. (2021) Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod Pathol.*, <https://dx.doi.org/10.1038/s41379-021-00793-y>
- Bussani, R., Schneider, E., Zentilin, L., Collesi, C., Ali, H., Braga, L., et al. (2020) Persistence of viral RNA, pneumocyte syncytia and thrombosis are hallmarks of advanced COVID-19 pathology. *EBioMedicine*, Vol. 61. 103104 <https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103104>
- Calabrese, F., Pezzuto, F., Fortarezza, F., Hofman, P., Kern, I., Panizo, A. et al. (2020) Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* Vol. 477. No. 3. pp. 359–372. <https://dx.doi.org/10.1007/s00428-020-02886-6>
- Carsana, L., Sonzogni, A., Nasr, A., Rossi, R. S., Pellegrinelli, A., Zerbi, P. et al. (2020) Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* Vol. 20. No. 10. pp. 1135–1140. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)
- Cucinotta, D., & Vanelli, M. (2020) WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* Vol. 91. No. 1. pp. 157–160. <https://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
- Danics, K., Pesti, A., Törő, K., Dobi, D., Várkonyi, T., Glasz, T. et al. (2021) Pathological findings in 100 patients with COVID-19 disease in a single-center, Budapest, Hungary. Manuscript; *Geroscience*
- Dorward, D. A., Russell, C. D., Um, I. H., Elshani, M., Armstrong, S. D., Penrice-Randal, R. et al. (2021) Tissue-Specific Immunopathology in Fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* Vol. 203. No. 2. pp. 192–201. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.202008-3265OC>
- Edler, C., Schroder, A. S., Aepfelbacher, M., Fitzek, A., Heinemann, A., Heinrich, F. et al. (2020) Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med.*, Vol. 134. No. 4. pp. 1275–1284. <https://dx.doi.org/10.1007/s00414-020-02317-w>
- Hanley, B., Naresh, K. N., Roufousse, C., Nicholson, A. G., Weir, J., Cooke, G. S. et al. (2020) Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*, Vol. 1. No. 6. e245–e253. [https://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30115-4](https://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30115-4)
- Hooper, J. E., Padera, R. F., Dolnikoff, M., da Silva, L. F. F., Duarte-Neto, A. N., Kapp, M. E. et al. (2021) A Postmortem Portrait of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: A Large Multiinstitutional Autopsy Survey Study. *Arch Pathol Lab Med.*, <https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2020-0786-SA>
- Kawakami, R., Sakamoto, A., Kawai, K., Gianatti, A., Pellegrini, D., Nasr, A. et al. (2021) Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* Vol. 77. No. 3. 314–325. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.031>
- Lagana, S. M., Kudose, S., Iuga, A. C., Lee, M. J., Fazlollahi, L., Remotti, H. E. et al. (2020) Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod Pathol.* Vol. 33. No. 11. pp. 2147–2155. <https://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-00649-x>
- Lax, S. F., Skok, K., Zechner, P., Kessler, H. H., Kaufmann, N., Koelblinger, C. et al. (2020) Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med.* Vol. 173. No. 5. pp. 350–361. <https://dx.doi.org/10.7326/M20-2566>
- Matschke, J., Lütgehetmann, M., Hagel, C., Sperhake, J. P., Schroder, A. S., Edler, C. et al. (2020) Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* Vol. 19. No. 11. pp. 919–929. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2)
- Merkely, B., Szabo, A. J., Kosztin, A., Berenyi, E., Sebestyen, A., Lengyel, C. et al. (2020) Novel coronavirus epidemic in the Hungarian population, a cross-sectional nationwide survey to support the exit policy in Hungary. *Geroscience*, Vol. 42. No. 4. pp. 1063–1074. <https://dx.doi.org/10.1007/s11357-020-00226-9>
- Moccia, F., Gerbino, A., Lionetti, V., Miragoli, M., Munaron, L. M., Pagliaro, P. et al. (2020) COVID-19-associated cardiovascular morbidity in older adults: a position paper from the Italian Society of Cardiovascular Researches. *Geroscience*, Vol. 42. No. 4. pp. 1021–1049. <https://dx.doi.org/10.1007/s11357-020-00198-w>
- Pápay J. (2020) A COVID-19 patológiai vonatkozásai. *Orvosképzés*, Vol. 95. No. 3. pp. 464–469.
- Siripanthong, B., Nazarian, S., Muser, D., Deo, R., Santangeli, P., Khanji, M. Y. et al. (2020) Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*, Vol. 17. No. 9. pp. 1463–1471. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>
- Szekely L, Bozoky B, Bendek M, Ostad M, Lavignasse P, Haag L, et al. Pulmonary stromal expansion and intra-alveolar coagulation are primary causes of COVID-19 death. *Heliyon*, 2021. Vol. 7. No. 5. e07134. <https://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07134>
- Vasquez-Bonilla, W. O., Orozco, R., Argueta, V., Sierra, M., Zamb-rano, L. I., Munoz-Lara, F. et al. (2020) A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. *Hum Pathol.*, Vol. 105. pp. 74–83. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hum-path.2020.07.023>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., et al. (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.*, Vol. 382. No. 8. pp. 727–733. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)