

Radiologisk och histologisk bild för en ökad förståelse vid covid-19

Ann Mari Svensson, biträdande överläkare, ME radiologi KS Solna, Karolinska universitetssjukhuset

Tomas Hansen, med dr, överläkare, Uppsala universitet; Bild- och funktionsmedicinskt centrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Sven Nyrén, docent, överläkare, Karolinska institutet; ME Radiologi KS Solna, Karolinska universitetssjukhuset

Martin Csatlós, överläkare, Rättsmedicinalverket, Stockholm

Hans Brunnström, docent, specialistläkare, Lunds universitet; Klinisk patologi, Lund; Karolinska universitetssjukhuset, Solna
 ● hans.brunnstrom@med.lu.se

På kort tid har covid-19, sjukdomen som orsakas av sars-cov-2-viruset, haft en mycket stor spridning och påverkan på vårt samhälle, vilket medfört både oro och intresse för viruset. Som uppföljning till tidigare artikel i Läkartidningen om klinisk bild och behandling vid covid-19 [1] sammanfattar vi här det aktuella kunskapsläget om radiologisk och histologisk bild. Båda modaliteter ger ögonblicksbilder, men kan bidra till förståelse av patofysiologin och kompletterar varandra genom att ge delvis olika information.

Radiologisk bild

Covid-19 har på datortomografi (DT) ett mönster som särskiljer den från många andra pulmonella infektioner, vilket kan vara vägledande vid misstanke om covid-19 - utan att ersätta polymeraskedjereaktion (PCR) som alltså eftersträvas för diagnos [2]. Mest utmärkande är den i huvudsak perifera distributionen av förändringar, se Fakta 1. Distributionen korrelerar väl mot patofysiologin som tidigare beskrivits i Läkartidningen [1] och speglar sars-cov-2-virusets förmåga till invasion av de nedre luftvägarna.

Tidigt i förloppet ses så kallade »ground glass«-förändringar (opaka förändringar) som typiskt är perifera, subpleurala och bilaterala [2-5]. Se Figur 1 för exempel samt Fakta 2 för terminologi. Periferit belägna ground glass-förändringar har påvisats med DT hos patienter redan innan symtom uppstått från lungorna [6, 7]. Allteftersom sjukdomen fortskrider anses förtätningar periferit även på lungröntgen. Lungröntgen har dock generellt en sämre sensitivitet [8], och fynden är här inte lika specifika. I tidigt skede kan förändringarna vara unilaterala för att senare (ofta 1/2-1 vecka efter symtomdebut [7, 9]) bli bilaterala, vilket

HUVUDBUDSKAP

- Covid-19 har på datortomografi ett mönster som skiljer sig från många andra pulmonella infektioner.
- Tidigt ses »ground glass«-förändringar som är typiskt perifera och bilaterala, mer i posteriora delar av lungorna och underlober, och motsvarande ses histologiskt ödem.
- Senare i förloppet ses perifera rundade konsolideringar med luftbronkogram och perilobulärt mönster som vid organiserande pneumoni, och histologiskt inslag av lucker (potentiellt reversibel) fibros inklusive organiserande pneumoni.
- Vid kliniskt akut andningssviktsyndrom tillkommer förtjockade septa och »crazy paving«-mönster i allt större del av lungorna och motsvaras histologiskt av ödem, hyalina membran, reaktivt epitel, inflammation och fibros.

FAKTA 1. Radiologisk bild (DT) vid covid-19

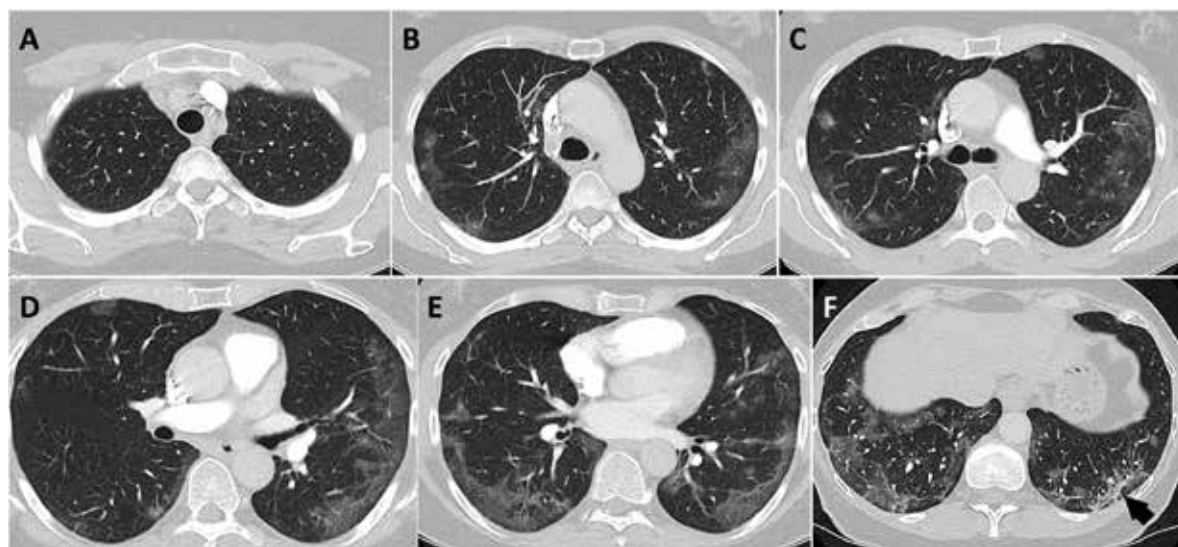
- I typiska fall ses tidigt övervägande perifer, subpleural distribution av multifokala bilaterala ground glass-förändringar som över tid ökar i antal och storlek.
- Senare framträder, alltså vanligtvis perifert belägna, rundade konsolideringar med luftbronkogram och perilobulärt mönster som vid organiserande pneumoni, ofta med inslag av lucker (potentiellt reversibel) fibros.
- Posteriora delar av lungorna drabbas oftare än anteriora.
- Höger och vänster lunga drabbas i lika stor utsträckning.
- Främst underlob och till viss del mellanlob drabbas tidigt i förloppet, och om ovanloberna är engagerade sker detta vanligen senare i förloppet.
- Utbredda konsolideringar är associerade med sämre prognos.
- Vid akut andningssviktsyndrom, ARDS, tillkommer förtjockade septa och crazy paving-mönster i allt större del av lungorna. Mönster av organiserande pneumoni kan föreligga parallellt.

Lobära konsolideringar, slemluggar, lymfadenopati, centrilobulära noduli eller betydande mängder pleuravätska är atypiska fynd vid covid-19 och bör föranleda misstanke om annan sjukdom, som till exempel pålagrad bakteriell infektion eller hjärtsvikt.

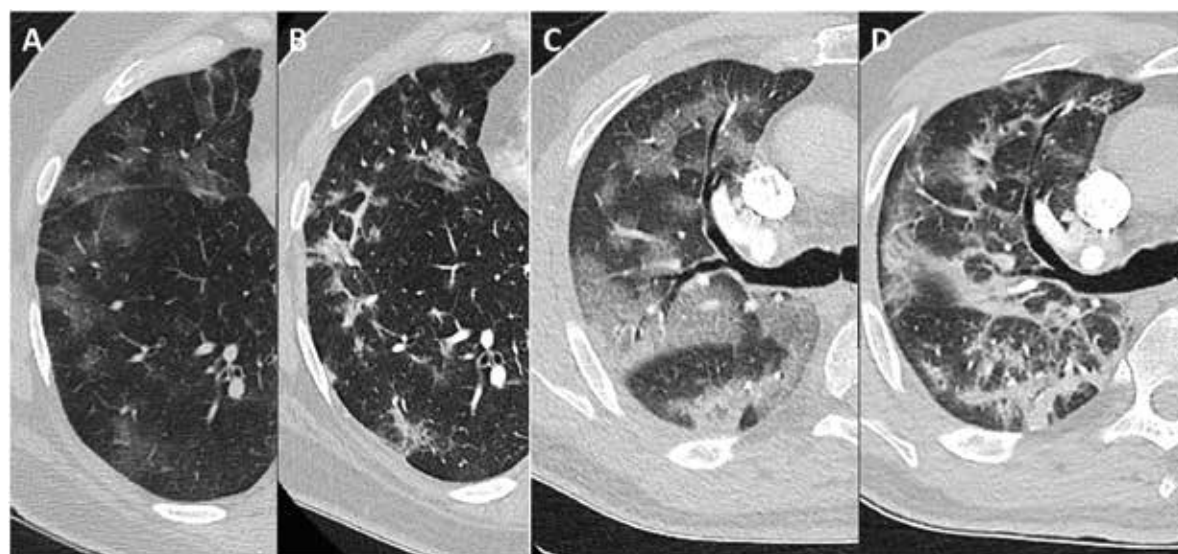
FAKTA 2. Terminologi

För flera radiologiska fynd saknas svensk term. Termerna är deskriptiva och inte patognomna. **Ground glass** beskriver ett område med lätt ökad attenuering genom vilken kärl och bronker kan ses. Ett **luftbronkogram** är en luftfylld bronk som framträder genom en konsolidering. **Retikulärt mönster** är linjära förtätningar som bildar nätverksmönster till följd av förtjockade inter- och intralobulärsepta. **Crazy paving** är en kombination av ground glass och retikulärt mönster. **Reverse halo sign** innebär central ground glass-förändring med ring- eller skärformad förtätning runt.

Akut andningssviktsyndrom (ARDS, acute respiratory distress syndrome) är den kliniska termen för ett akut inflammatoriskt tillstånd med respiratorisk svikt, nyttillkomna bilaterala lunginfiltrat och hypoxi. Patologiskt används termen **diffus alveolär skada** (DAD, diffuse alveolar damage). Inom radiologin, som lånat terminologin från patologin, används både termen **akut lungskada** (ALI, acute lung injury) och diffus alveolär skada för detta tillstånd [17].



Figur 1. DT-bilder från en patient som visar karaktäristiskt utseende av tidiga förändringar vid covid-19 med perifer utbredning av bilaterala ground glass-områden som ökar i kraniokaudal riktning (A-F). I det mest kaudala snittet (F), där förtätningarna sannolikt initialt uppträdde, ses perilobulärt mönster och dilatation av perifera bronkioler (markerat).



Figur 2. Bilder som visar hur fynd förändras över tid hos två patienter (A-B resp C-D) med bekräftad covid-19. A: En drygt 60-årig man med 7 dagars symtom. På DT ses perifera ground glass-förändringar och ett perilobulärt mönster kan anas. B: Vid dag 16 visar förnyad DT att ground glass övergått i konsolideringar och att det perilobulära mönstret nu är mer framträdande. Enstaka luftbronkogram noteras. C: En drygt 50-årig man med 11 dagars symtom. DT visar utbredda perifera ground glass-förändringar som deklivt börjar bli konsoliderade. D: Efter ytterligare 14 dagar visar DT att samma grundmönster kvarstår, men att förtätningarna har minskat i utbredning och blivit tätare. Nu framträder ett perilobulärt mönster och luftbronkogram.

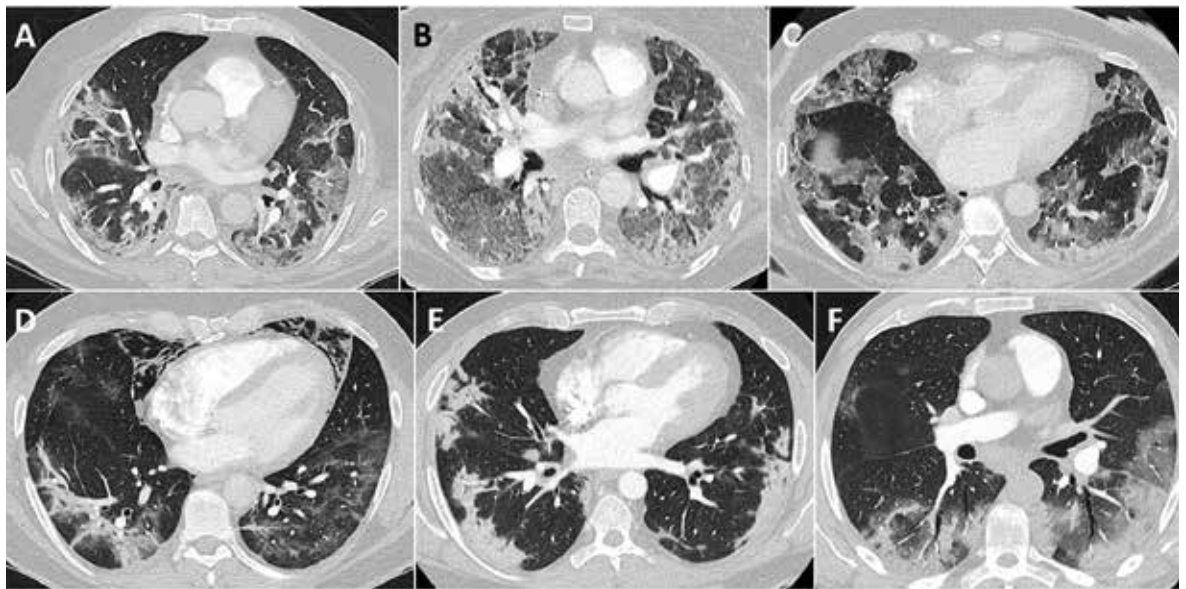
derigenom kan bli indikativt för var i sjukdomsförloppet patienten befinner sig.

Senare i förloppet (ofta 1-2 veckor efter symtomdebut [7, 9]) tätar dessa ground glass-områden och blir helt eller delvis konsoliderade. De ofta rundade konsolideringarna har karaktäristiska luftbronkogram. Dilatation av bronker är vanligt förekommande och indikerar inslag av fibros, se Figur 2. Histologiskt ses i detta skede lucker fibros, vilken är potentiellt reversibel. Ofta framträder ett perilobulärt mönster som kan liknas vid arkader som sträcker sig mot pleuran. Mer sällan ses rundade ground glass-områden omgivna av ring- eller skärformad förtätning, så kallade »reverse halo sign«. Dessa fynd liknar radiologiskt dem vid organiserande pneumoni [10-12], vilket har uppmärksammat vid covid-19 av bland andra Wu et al [13], och stöds även av den histologiska bilden [14]. Detta

är lungans försök till reparation genom profibrotiskt svar, med bildande av fibroblastpluggar i alveolarrummen och ibland fibroblastökning interstitiellt, vilket ytterligare försvårar syresättningen hos patienter.

Invasionen av de nedre luftvägarna kan i de svårare fallen inducera ett hyperreaktivt immunologiskt svar (cytokinstorm) och genom destruktion av alveolarväggen leda till akut lungskada (ALI, acute lung injury) eller till akut andningssviktssyndrom (ARDS, acute respiratory distress syndrome) [15-17]. På DT ser man i detta stadium ground glass-områden där det framträder ett överlagrande retikulärt mönster. De sekundära lunglobuli blir då möjliga att avgränsa till följd av förtjockning av interlobulära septa och ground glass i parenkymet som avgränsas av dessa. Kombinationen av ground glass och retikulärt mönster kallas »crazy paving« och motsvaras radiologiskt

Figur 3. DT från olika patienter med uttalade typiska lungförändringar vid bekräftad covid-19. Samtliga är vårdade på intensivvårdsavdelning, A-C är intuberade, D-F är syrgaskrävande men inte intuberade. Dominerande fynd: A: crazy paving och perilobulärt mönster. B: traktionsbronkiektasier, konsolideringar, ground glass-områden och inslag av crazy paving. C: perilobulärt mönster och crazy paving. D: perilobulärt mönster samt pneumomediastinum. E: perifera konsolideringar med luftbronnogram. F: reverse halo sign.



och histopatologiskt av diffus alveolär skada (DAD, diffuse alveolar damage) [18]. Se Figur 3 för exempel på DT-fynd vid uttalad sjukdom samt Fakta 2 för terminologi.

Histologisk bild

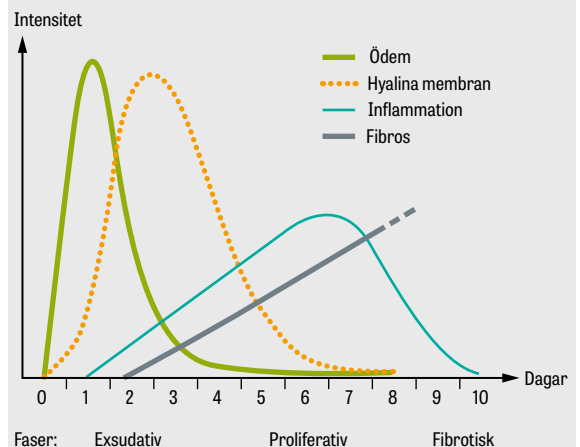
Kunskap om histologiska fynd i lunga vid tidig fas eller lättare covid-19-sjukdom baseras på ett par asymtomatiska patienter som opererades för lungcancer, och där det i efterförloppet konstaterades att covid-19 också förelagat [14].

Hos båda patienterna rapporterades ödem i alveolarrummen, vilket typiskt är det första tecknet som är synligt i vanligt ljusmikroskop. Detta ödem uppstår genom ökad permeabilitet genom barriären av kapilläret endotel och alveolärt epitel i alveolarsepta och motsvarar bilden av ground glass på DT. Det syns också i båda fallen fokal fibrinutfällning i alveolarrummen, i typiskt rundade formationer som fibrinpluggar. Mononukleära celler (lymfocyter och monocyter/makrofager) rapporterades fokalt i fibrinet. Även inslag av lätt förtjockning av alveolarsepta med lindrig kronisk inflammation (företrädesvis lymfocyter) interstitiellt förekom. Patientfallen visade lätt till uttalad reaktiv hyperplasi av typ II-pneumocyter, visa med misstänkta virusinklusioner.

I ett av fallen förekom fibroblastökning i alveolarsepta samt fokala rundade formationer med lucker fibroblast- och kärlik fibros i alveolarrummen, så kallade fibroblastpluggar. Detta benämns mer korrekt organiserande pneumoni och motsvarar granulovävnad (och konsolidering på DT). Tillståndet representerar en fibrotisk läkningsprocess som sannolikt inte alltid uppstår vid infektioner. Normalförloppet i senare skede är successiv resorption av den luckra fibrosen, men om detta inte sker så kommer kollagena fibrer att bildas och fibrosen kan förmodligen inte längre tillbakabildas.

Enstaka multinukleära jätteceller rapporteras också i covid-19-fallen, men ingen granulombildning. Jätteceller av histiocytär typ är, om de förekommer isole-

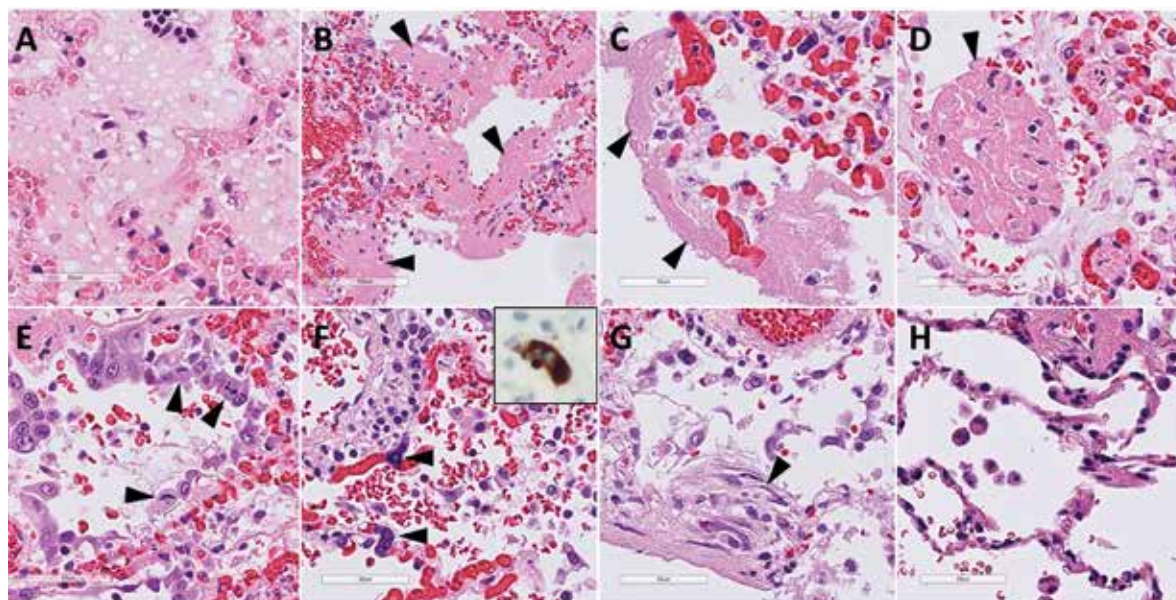
FIGUR 4. Histologi och tidsförlopp vid diffus alveolär skada



► Histologiska fynd och tidsförlopp generellt vid diffus alveolär skada. Förmodligen stämmer förloppet även för covid-19, och kan föregås av flera dagar med symtom före utveckling av diffus alveolär skada. Lucker fibros utvecklas sannolikt alltid, men omfattningen samt hur stor andel som i senare skede resorberas respektive förtätas varierar. Bilden är modifierad från Katzenstein A, Askin F (editors). Katzenstein and Askin's Surgical pathology of non-neoplastic lung disease, 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1997.

rade, ett ospecifikt fynd och ses vid ett stort antal tillstånd, bland annat vissa virusinfektioner (till exempel morbilli, adenovirus, herpes simplex, varicella zoster, sars-cov-1, respiratoriskt syncytialvirus och Nipahvirus). För de opererade patienterna visas inte bilder på jättecellerna, men beskrivningen passar med histiocytära jätteceller (se dock även nedan).

Lungvävnad från patienter som avlidit i allvarlig covid-19 har kunnat undersökas genom postmortala lungbiopsier [16, 19-21] eller obduktion [22-26]. Makroskopiskt har lungorna varit tunga och »fasta« med ödem och skummig vätska eller (i några fall) slem



Figur 5. Lungvävnad med diffus alveolär skada orsakad av covid-19. A: Ödem, i mikroskopet som rosa vätska. I bilden ses även lite makrofager och avstötta epitelceller. B-C: Hyalina membran (markerade) med B i mindre förstoring än övriga bilder i figuren. D: Fibrinplugg (markerad). E: Reaktiva typ II-pneumocyter med flera celler i mitos (markerade). F: Två små multinukleära jätteceller intrakapillärt (markerade) med positiv färgning för CD61 (infälld) som vid megakaryoter. Utsvämning av erythrocyter (röda) i alveolarrummet (ses även i E) utöver stas i kapillärerna. G: Litet rundat område med fibroblaster och små kärl (markerat) samt närliggande reaktiva celler. H: Väsentligen normal lungvävnad för jämförelse (inte från aktuellt fall) med enstaka alveolarmakrofager och arterioler.

i luftvägar samt blödning i lungparenkymet, förekomst av perifer tromber/embolier och serös pleuravätska [21, 25, 26].

Mikroskopiskt uppstår vid akut lungskada initialt alveolärt ödem och fibrinutfällningar. Uppkommer hyalina membran, vilka är rester av nekrotiskt epitel och endotel samt fibrin (i mikroskopet strukturellt »glasartade«, härav termen hyalin), så definieras tillståndet som diffus alveolär skada. Detta rapporteras i de flesta fall av allvarlig covid-19. Typiskt vid infektionen är också fläckvis kronisk inflammation (lymfocyter och monocyter/makrofager), avlossat epitel, reaktiva typ II-pneumocyter (där misstänkta virusinklusioner ibland diskuterats) och skivepitelmetaplasti. Fokala blödningar har rapporterats i vissa av covid-19-fallen, liksom cirkulatorisk stas och fibrintromber i arterioler [22, 23, 26]. Fokalt minimalt inslag av neutrofiler har visats i ett par rapporter [26, 27], medan uttalad neutrofil infiltration, som vid sekundär bakteriell infektion, också förekommit [26]. Både histiocytära jätteceller i alveolarrum och jätteceller i form av megakaryocyter har påvisats [22, 23].

Vid övergång från exsudativ (akut) till proliferativ (reparativ/organiserande) fas tillkommer lucker fibros, som vid diffus alveolär skada kan vara rundade formationer i alveolarrummen (motsvarande organiserande pneumoni) eller mer oregelbundna formationer som även är interstitiellt eller subpleuralt belägna. Se Figur 4 för typiskt förlopp vid diffus alveolär skada oavsett orsak, vilket även förefaller passa med utvecklingen vid covid-19. Som beskrivits ovan motsvaras detta radiologiskt av crazy paving. I den proliferativa fasen har ödemet typiskt försvunnit, och hyalina membran och senare inflammation brukar också försvinna efter hand (Figur 4). Efter fullt utvecklade dif-

fus alveolär skada resorberas sannolikt inte all fibros, utan delar kan kvarstå med successiv förtätning (kollageninlagring). Här finns emellertid ännu inget underlag beträffande covid-19.

I en fallserie rapporteras avsaknad av hyalina membran, men fibrin i lucker intraalveolär fibros, så kallad akut fibrinös organiserande pneumoni [21], vilket är ett sällsynt och relativt nyligen definierat tillstånd med flera olika etiologier [28].

Utifrån de presenterade fallen verkar det vid covid-19, precis som vid andra infektioner med diffus alveolär skada, vara vanligt med varierande stadier i olika områden inom lungorna. Vissa områden visar ödem och hyalina membran medan andra visar fibros, och motsvarande variation ses också radiologiskt.

Fallrapport

Hittills har få personer med covid-19 obducerats inom sjukvården. Vi presenterar här patologin från ett fall från Rättsmedicinalverket (med medgivande från anhöriga). Den avlidna var en 31-årig kvinna med potentiella riskfaktorer i form av juvenil artrit med immunsuppressiv behandling, tablettbehandlad hypertoni och obesitas. Två månader före insjuknandet behandlades hon med antikoagulantia för djup ventrombos i vänster underben. Hon avled i hemmet (varför ingen radiologisk bild finns för jämförelse) efter drygt 10 dagars förlopp med hosta, andnöd och feber. Makroskopiskt var lungorna ödematösa, tunga och »fasta« med en grovkullrig yta. I trakea och bronker sågs rikligt med skummig rödrosa vätska. Pleura var glatt och glansig och innehöll 30 ml klar rödrosa vätska på vardera sida. I perikardiet fanns 50 ml klar rödrosa vätska. Generellt noterades koagulerat blod i merparten av stora blodkärl.

Mikroskopiskt sågs ett varierande och relativt lätt inslag av ödem (Figur 5A) och utbredda hyalina membran i samtliga undersökta vävnadsbitar från de olika lungloberna (Figur 5B-C). Det fanns även fibrinpluggar i alveolarrummen (Figur 5D) och diffust spridda alveolarmakrofager, varav en del atypiska. Det fanns rikligt med reaktiva epitelceller (Figur 5E) men inga tydliga virusinklusioner. Vidare sågs cirkulatorisk stas (synligt i Figur 5A-G) och utsvämning av erytro-

»Histologiskt förefaller lungreaktionsmönstret vid allvarlig covid-19 vara närmast identiskt med andra orsaker till diffus alveolär skada.«

cyter i parenkymet (Figur 5E-F), men ingen järninlagring (som brukar ses inom 2-3 dagar från att blödning uppstått). På flera ställen sågs enstaka små flerkärniga celler i kapillarlumen förenliga med megakaryocyter (Figur 5F), men inga histiocytära jätteceller i alveolarrummen. Inga säkra mikroembolier kunde detekteras. Det fanns en generell gles monocytär inflammation, men ingen signifikant akut inflammation i lungparenkymet som vid samtidig bakteriell infektion (endast enstaka neutrofiler på något ställe). Ingen inflammation i bronker eller bronkioler sågs, och endast något enstaka mycket litet område med tillkomst av fibroblaster (Figur 5G) men ingen utbredd fibrosbildning. Fynden motsvarar dag 2-3 i Figur 4 och visar på ett fulminant förlopp med utbredd undergång av lungparenkymet utan tecken till organisation/reparativ respons.

Sammanfattning och framtiden

Vi har här sammanfattat nuvarande kunskapsläge avseende radiologiska och histologiska fynd och korrelationen mellan dessa. Detta kan öka förståelsen för tolkning av olika bildfynd, inklusive vad dessa kan stå för histologiskt och hur de indikerar var i processen av lungskada och läkning patienten befinner sig. Genom denna ökade förståelse kan bildfynd lättare klassificeras som typiska, ospecifika respektive atypiska för manifestation av covid-19.

Kliniskt har en ökad benägenhet för tromboemboliska händelser noterats med ökad frekvens av lungembolier, ischemisk stroke och eventuell förekomst av mikroembolisering. Detta röner forskningsmässigt ökad uppmärksamhet och påverkar handläggningen av denna patientgrupp. Bland andningspåverkade covid-19-patienter som genomgått DT-undersökning med intravenösa kontrastmedel har förekomst av lungartärembolier påvisats hos 23 procent [29], varför man vid DT bör överväga bildtagning i en kontrastfas som möjliggör bedömning av lungartärerna.

Histologiskt förefaller lungreaktionsmönstret vid allvarlig covid-19 vara närmast identiskt med andra orsaker till diffus alveolär skada. Variation i förekomst,

omfattning och utbredning av olika fynd, liksom korrelation till kliniskt förlopp och olika riskfaktorer, är av intresse bland annat då flera publicerade fall, inklusive det ovan beskrivna, har visat fulminant diffus alveolär skada med relativt mycket hyalina membran medan andra visat få eller inga hyalina membran.

Förekomst av multinukleära jätteceller är relativt ovanlig, medan mängd eller typ av inflammatoriska celler (mest histiocyter/makrofager och CD4-positiva T-lymfocyter) inte verkar skilja sig åt mellan covid-19 och annan virusorsakad diffus alveolär skada. Vidare är rapporterad förekomst av inflammation i små kärl [30], neutrofilers eventuella roll i sjukdomsförloppet [27] och huruvida det finns en koppling mellan histologisk bild och mängden cytokiner (som kan vara omfattande vid covid-19 [31, 32]) forskningsmässigt intressant.

Vävnadsbaserade undersökningar är av potentiellt stort värde för bättre förståelse av covid-19 utöver ljusmikroskopiska fynd, till exempel genom molekylära undersökningsmetoder. Förhoppningsvis kan ökad tillgång till skyddsutrustning leda till att fler obduktioner genomförs och förutsättningar för vävnadsbaserad forskning optimeras genom ett utökat nationellt samarbete. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2020;117:20086*

SUMMARY

Covid-19 – radiologic and histologic features

We here describe the current knowledge about the radiologic and histologic pulmonary features of covid-19, caused by SARS-CoV-2, and present lung histology from a case with fatal disease. Initial findings on computed tomography (CT) typically include peripheral multifocal bilateral ground-glass opacities, and correspondingly microscopic alveolar edema. This is followed by peripheral consolidations with air bronchogram and perilobular pattern on CT, signs of organizing pneumonia, corresponding to loose (potentially reversible) fibrosis. The posterior parts of the lungs and the lower lobes are typically more markedly affected. In severe disease with acute respiratory distress syndrome, thickened interlobular septa and crazy paving pattern appear on CT, which corresponds to histologic diffuse alveolar damage with, depending on the stage of the disease, features such as edema, hyaline membranes, reactive epithelium, inflammation, and fibrosis.

REFERENSER

- Glans H, Sönerborg A, Aleman S. Covid-19 - uppdatering om klinisk bild och behandling. *Läkartidningen*. 2020;117:F3HW.
- Revel MP, Parkar AP, Prosch H, et al; European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). COVID-19 patients and the radiology department - advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *Eur Radiol*. Epub 20 apr 2020. doi: 10.1007/s00330-020-06865-y.
- Ye Z, Zhang Y, Wang Y, et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. Epub 19 mar 2020. doi: 10.1007/s00330-020-06801-0.
- Wu J, Wu X, Zeng W, et al. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Invest Radiol*. 2020;55(5):257-61.
- Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(5):1072-7.
- Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship »Diamond Princess« with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2:e200110.
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-34.
- Kim JY, Choe PG, Oh Y, et al. The first case of 2019 novel coronavirus pneumonia imported into Korea from Wuhan, China: implication for infection prevention and control measures. *J Korean Med Sci*. 2020;35(5):e61.
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*. 2020;295(3):715-21.
- Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, et al. »Crazy-paving« pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics*. 2003;23(6):1509-19.
- Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics*. 2013;33(7):1951-75.
- Kay F, Abbara S. The many faces of COVID-19: spectrum of imaging manifestations. *Radiol Cardiothorac Imaging*. Epub mar 2020. doi: 10.1148/rct.2020200037.
- Wu Y, Xie Y, Wang X. Longitudinal CT findings in COVID-19 pneumonia: case presenting organizing pneumonia pattern. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2:e200031.
- Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):700-4.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2.
- Obadina ET, Torrealba JM, Kanne JP. Acute pulmonary injury: high-resolution CT and histopathological spectrum. *Br J Radiol*. 2013;86(1027):20120614.
- De Wever W, Meersechaert J, Coolen J, et al. The crazy-paving pattern: a radiological-pathological correlation. *Insights Imaging*. 2011;2(2):117-32.
- Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies [artikel på kinesiska]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):E009.
- Zhang H, Zhou P, Wei Y, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):629-32.
- Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, et al; Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. Epub 23 apr 2020. doi: 10.1007/s00134-020-06057-8.
- Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *Medrxiv*. Epub 10 apr 2020. doi: 10.1101/2020.04.06.20050575.
- Carsana L, Sonzogni A, Nasr A. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *Medrxiv*. Epub 22 apr 2020. doi: 10.1101/2020.04.19.20054262.
- Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, et al. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(6):725-33.
- Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with Covid-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. Epub 6 maj 2020. doi: 10.7326/M20-2003.
- Menter T, Haslbauer JD, Nienhold D, et al. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. Epub 4 maj 2020. doi: 10.1111/his.14134.
- Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200652.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48.
- Grillet F, Behr J, Calame P, et al. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography. *Radiology*. Epub 23 apr 2020. doi: 10.1148/radiol.2020201544.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-8.
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the »cytokine storm« in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-13.