



ARTICOL DE SINTEZĂ

Manifestări clinice și particularități evolutive în infecția COVID-19 (review)

Tiberiu Holban^{1*}, Stela Cojocaru¹, Liviu Iarovoi¹, Ina Bîstrichi¹, Irina Russu¹, Valentina Potâng-Raşcov¹

¹Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 30.05.2020

Data acceptării spre publicare: 30.06.2020

Autor corespondent:

Tiberiu Holban, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală

Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: tiberiu.holban@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Clinical manifestations and evolutionary peculiarities of COVID-19 infection (review)

Tiberiu Holban^{1*}, Stela Cojocaru¹, Liviu Iarovoi¹, Ina Bistrichi¹, Irina Russu¹, Valentina Potang-Rascov¹

¹Chair of infectious diseases, tropical and medical parasitology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 30.05.2020

Accepted for publication on: 30.06.2020

Corresponding author:

Tiberiu Holban, PhD, assoc. prof.

Chair of infectious diseases, tropical and medical parasitology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: tiberiu.holban@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Cu toate că, până în prezent, se continuă studierea noului virus COVID-19, totuși, rămân multe neclarități despre virusul care cauzează COVID-19 și particularitățile de manifestare clinică a acestuia.

Ipoteza de cercetare

Rezumarea dovezilor științifice recent publicate ce abordează și explică prezentarea clinică a noului coronavirus ce vor fi binevenite în înțelegerea și managementul infecției COVID-19.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul însumează o sinteză a cercetărilor științifice recent publicate și pune la dispoziția clinicienilor informații despre ce este la moment cunoscut referitor la manifestările clinice a COVID-19.

What is not known yet, about the topic

While more is learned every day about the novel coronavirus, there is still a lot that is unknown about the virus that causes COVID-19 and the clinical manifestation of this.

Research hypothesis

Available scientific evidence addressing to explain the clinical presentation of the novel coronavirus that would be helpful for the understanding and management of COVID-19.

Article's added novelty on this scientific topic

The article below represents a summary of recently published scientific researches and provide clinicians with information on what is presently known about the clinical features of COVID-19.

Rezumat

Introducere. La 31 decembrie 2019, autoritățile chineze au stabilit un nou coronavirus, denumit nCoV-2019, care s-a dovedit a fi agentul patogen a Sindromului Acut Respirator Sever, abreviat SARS-CoV-2. COVID-19 aparține familiei de coronavirusi responsabili de declanșarea pneumoniei virale. Aceasta din urmă răspândindu-se rapid, cauzând epidemie pe întreg teritoriul Chinei, care ulterior a trecut într-o formă pandemică la nivel global. Pneumonia este cea mai frecventă manifestare clinică a infecției cu COVID-19, dintre care apro-

Abstract

Introduction. Since December 31, 2019, Chinese authorities reported about an outbreak caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). COVID-19 belongs to the family of CoV that causes viral pneumonia. It rapidly spread, resulting in an epidemic throughout China, followed by a global pandemic. Pneumonia is the most frequent serious manifestation of infection, of which approximately 15% developing severe illness with hypoxia, dyspnea, or extensive pulmonary involvement.

ximativ 15% trec în forme severe de hipoxie, dispnee sau implicare pulmonară extinsă.

Material și metode. Au fost analizate 72 de articole actuale, relevante la tema cercetată, utilizând următoarele baze de date: *Google Scholar, PubMed, NCBI*.

Rezultate. Datorită spectrului larg de manifestare clinică a infecției COVID-19, adulții diagnosticați cu SARS-CoV2 pot fi grupați în mai multe categorii de severitate a bolii: asimptomatici, forme ușoare, moderate, severe și critice. Formele severe pot fi întâlnite atât la pacienții, eventual, sănătoși, de orice vârstă, însă totuși s-a observat o predominare a formelor severe la pacienții cu vârstă înaintată sau cu comorbidități adiacente. Cea mai frecventă și severă manifestare a COVID-19 pare a fi pneumonia, ce se caracterizează prin apariția primară a simptomelor, cum ar fi, febra, tusea, dispnea. Cu toate acestea pot fi prezente și simptome ce nu implică sistemul respirator, și anume, mialgia, artralgia, manifestări gastro-intestinale, stări de hipercoagulabilitate, dereglări olfactive și/sau gustative, semne cutanate, neurologice sau oftalmologice. O serie de complicații des întâlnite în infecția cu COVID-19 sunt: (1) insuficiența respiratorie – o complicație majoră fii sindromul acut de detresa respiratorie (ARDS); (2) complicații cardiovasculare, ce includ infarctul miocardic și șocul cardiac; (3) complicații trombotice (4) infecții secundare – și anume, co-infecția bacteriană și fungică. Există o evidență de date paraclinice care, de asemenea prezintă informații esențiale despre severitatea infecției COVID-19. Cele mai concludente date de laborator fiind: limfopenia, niveluri de transaminaze, lactat-dehidrogenază crescute, valori crescute a markeri inflamatori (de exemplu, feritina, proteina C reactivă, viteza de sedimentare a hematiilor), cât și dereglările factorilor de coagulare. Dintre parametrii paraclinici asociați cu mortalitate crescută se enumeră: D-dimerii, limfopenia severă.

Concluzii. Cercetarea dată pune la dispoziție o caracterizare mai amplă a manifestărilor clinice a infecției COVID-19, a factorilor de risc și a comorbidităților subiacente responsabile de o evoluție severă și o rată a mortalității înalte printre pacienții cu COVID-19.

Cuvinte cheie: nCoV, Coronavirus nou 2019, 2019-nCoV, COVID-19.

Introducere

La sfârșitul lunii decembrie 2019, un grup de pacienți au fost internați în spitale cu diagnosticul inițial de pneumonie de etiologie necunoscută, fiind asociați epidemiologic cu o piață de fructe de mare și animale marine din Wuhan, provincia Hubei, China [1, 2]. Rapoartele primare au estimat apariția unui potențial focar de coronavirus, având în vedere apariția unui număr semnificativ de cazuri noi de infecție cu Coronavirus (CoV) de tip nou în 2019, numită de OMS la 11 februarie 2020 – COVID-19. Virusul aparține familiei de CoV, care provoacă pneumonii virale, inclusiv febră, dificultate de respirație și afectarea țesutului pulmonar. CoV-urile, sunt vi-

Material and methods. We analysed a total of 72 relevant publications that was selected from the following databases: *Scholar Google, PubMed, NCBI*.

Results. By the wide spectrum of clinical presentation of COVID-19 infection, adults with SARS-CoV-2 infection can be grouped into the following severity of illness categories: asymptomatic, mild, moderate, severe and critical illness. Severe illness can occur in otherwise healthy individuals of any age, but it predominantly occurs in patients with advanced age or underlying medical comorbidities. The most frequent serious manifestation of COVID-19 appears to be pneumonia that is characterized primarily by fever, cough, dyspnea. However, it includes and other common symptoms that not include the respiratory tract, like myalgias, gastrointestinal disorders, hypercoagulable state, olfactory and/or taste disorder, dermatological manifestation, neurological and ophthalmological symptoms. Several complications of COVID-19 infection have been described to be: (1) respiratory failure – with the major complication of acute respiratory distress syndrome (ARDS); (2) cardiovascular complications that includes acute cardiac injury and shock; (3) thromboembolic complications; (4) secondary infections – that include bacterial and fungal coinfections. There is evidence that laboratory findings may also provide essential information about the severity of COVID-19 infection. The common laboratory findings among patients with COVID-19 include: lymphopenia, elevated aminotransaminase, lactate dehydrogenase levels, increased inflammatory markers (eg. ferritin, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate) and abnormalities in coagulation tests. Several laboratory parameters, including high D-dimer levels, severe lymphopenia have been associated with critical illness mortality.

Conclusions. The review provides a comprehensive characterization of clinical features among COVID-19 patients, the risk factors and medical comorbidities tend to have more severe clinical evolution and higher fatality.

Key words: nCoV, new Coronavirus 2019, 2019-nCoV, COVID-19.

Introduction

By the end of December 2019, a group of patients was admitted to hospitals with an initial diagnosis of pneumonia of unknown etiology. These patients were epidemiologically associated with a wholesale market for seafood and marine animals in Wuhan, Hubei Province, China [1, 2]. Primary reports estimated the occurrence of a potential CoV outbreak, taking into account the occurrence of a significant number of new cases of new Coronavirus in 2019, appointed by the WHO on 11 February 2020 – COVID-19. COVID-19 belongs to the family of CoV that causes viral pneumonia, including fever, difficulty breathing and damage to lung tissue. Coro-

rusuri comune animalelor din întreaga lume, dar se cunosc și unele dintre ele, care afectează omul [3, 4].

La 30 ianuarie 2020, deja 7734 cazuri de COVID-19 au fost confirmate în China și alte 90 de cazuri au fost raportate în alte țări: Taiwan, Thailanda, Vietnam, Malaezia, Nepal, Sri Lanka, Cambodgia, Japonia, Singapore, Republica Coreeană, Emiratele Arabe Unite, SUA, Filipine, India, Australia, Canada, Finlanda, Franța și Germania [5]. Primele cazuri de infecție COVID-19 confirmate în SUA au favorizat și contribuit la descrierea, identificarea, diagnosticul, tabloul clinic și managementul de caz în această patologie, incluzând simptomele ușoare inițiale ale pacientului la prezentare și progresarea spre pneumonie către ziua 9-a bolii [6].

Începând cu 31 decembrie 2019 și până la 14 mai 2020, au fost raportate 4.308.809 cazuri de COVID-19 (în conformitate cu definițiile aplicate cazurilor și strategiile de testare în țările afectate), dintre care 296.680 decese. Astfel, în SUA sunt înregistrate 1.390.746 cazuri, Federația Rusă – 242.271 cazuri, Marea Britanie – 229.705, Spania – 228.691 cazuri, Italia – 222.104 cazuri, Germania – 172.239 cazuri, Turcia – 143.114 cazuri, China – 84.024 cazuri, Republica Moldova – 5.553 cazuri [7, 8].

Material și metode

Literatura pentru acest review a fost selectată prin analiza următoarelor baze de date: *Google Scholar*, *PubMed*, *NCBI*. Aceste baze de date online conțin arhivate majoritatea revistelor biomedicale engleze și chineze. Concomitent au fost utilizate datele publicate online pe paginile web ale OMS-ului, CDC-ului, ECDC-ului și MSMPS-ului. Termenii utilizați pentru căutare au fost „nCoV”, „Coronavirus nou 2019”, „2019-nCoV”, „COVID-19”, „pneumonie”. Am inclus toate publicațiile științifice relevante apărute în limbile engleză, română și rusă, care au prezentat tabloul clinic și evoluția maladiei COVID-19. Au fost analizate total 72 de publicații.

Rezultate

Spectrul infecțiilor simptomatice COVID-19 variază de la asimptomatic, gravitate ușoară până la stări critice, iar majoritatea cazurilor sunt de gravitate moderată. Conform ghidurilor și protocoalelor actuale, definițiile conform severității sunt după cum urmează:

- COVID-19 forma ușoară: pacient cu subfebrilitate, fără pneumonie.
- COVID-19 forma moderată: pacient cu febră și semne de pneumonie non-severă, fără necesitate de tratament cu oxigen.
- COVID-19 forma severă: pacient cu semne de pneumonie severă (adulți și adolescenți caz suspect, probabil sau confirmat de COVID 19, plus una din următoarele: FR ≥ 30 rpm; SpO₂ $\leq 93\%$ în repaus; PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg; evoluția negativă rapidă a desenului imagistic pulmonar în ultimele 24-48 ore cu $\geq 50\%$; scăderea progresivă a numărul de limfocite periferice și creșterea rapidă a lactatului.

naviruses are viruses common to animals around the world, but very little is known out of them that affect humans [3, 4].

On 30 January 2020, 7.734 cases of COVID-19 were confirmed in China and another 90 cases were reported in other countries as: Taiwan, Thailand, Vietnam, Malaysia, Nepal, Sri Lanka, Cambodia, Japan, Singapore, Korean Republic, United Arab Emirates, USA, Philippines, India, Australia, Canada, Finland, France and Germany [5]. The first case of COVID-19 infection confirmed in the US has favoured and contributed to the description, identification, diagnosis, clinical picture and case management in this pathology, including the patient's initial mild symptoms at presentation and progression to pneumonia to day 9 of the disease [6].

From 31 December 2019 until 14 May 2020, 4.308.809 cases of COVID-19 (according to applied case definitions and testing strategies in affected countries) were reported, of which 296.680 deaths. Thus, in the USA there are registered 1.390.746 cases, the Russian Federation – 242.271 cases, the United Kingdom – 229.705, Spain – 228.691 cases, Italy – 222.104 cases, Germany – 172.239 cases, Turkey – 143.114 cases, China – 84.024 cases, Republic of Moldova – 5.553 cases [7, 8].

Material and methods

The literature for this review was selected by analyzing the following databases: *Scholar Google*, *PubMed*, *NCBI*. These online databases contain archived most English and Chinese biomedical journals. Data published online on WHO, CDC, ECDC and MSMPS web pages were used at the same time. The terms used for the search were: „nCoV”, „New Coronavirus 2019”, „2019-nCoV”, „COVID-19”, „pneumonia”. We included all relevant scientific publications in English, Romanian and Russian, which presented the clinical picture and the evolution of COVID-19 disease. A total of 72 publications were analysed.

Results

The spectrum of symptomatic COVID-19 infections ranges from asymptomatic, mild severity to critical states, and most cases are of moderate severity. According to current guidelines and protocols, the definitions according to severity are as follows:

- COVID-19 mild form: subfebrile patient, without pneumonia.
- COVID-19 moderate form: patient with fever and signs of non-severe pneumonia without the need for oxygen treatment.
- COVID-19 severe form: patient with signs of severe pneumonia (adults and adolescents suspected, probable or confirmed by COVID-19, plus one of the following: FR ≥ 30 rpm, SpO₂ $\leq 93\%$ at rest; PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg; rapid negative evolution of lung imaging in the last 24-48 hours with $\geq 50\%$; progressive decrease in the number of peripheral lymphocytes and rapid increase in lactate.

- COVID-19 formă critică – insuficiență respiratorie, șoc, insuficiență poliorganică extrapulmonară, necesitatea de asistență mecanică și terapie intensivă [43].

Conform informațiilor disponibile în prezent și a experienței clinice adulții de vârstă înaintată au risc înalt de dezvoltare a formelor grave în infecția COVID 19. În timp ce vârsta medie a cazurilor confirmate de COVID-19 este de 51 ani, rata mortalității pentru cei peste 80 ani este de 5 ori mai mare decât cea medie globală [9]. Opt din 10 decese raportate în Statele Unite ale Americii au fost la adulți de peste 65 ani [10].

Până la 13 mai 2020 COVID-19 în Italia au fost afectate în mare parte persoanele de peste 50 ani. Rata mortalității pentru persoanele cu vârste cuprinse între 80 și 89 ani a fost de 30,4%. Pentru pacienții mai în vârstă de 90 ani aceasta a fost de 26,6%. Rata mortalității COVID-19 în Italia a ajuns la 13,2%, mai mare decât cea înregistrată în alte țări [11].

În studiul „*Risk Factors of the severity of COVID-19: a meta-analysis*” cercetătorii încearcă să identifice factorii de risc care predispon pacienții cu COVID-19 de a dezvolta forme grave sau extrem de grave. S-au depistat următorii factori de risc semnificativi, ce determina gravitatea COVID-19:

- persoanele cu istoric de fumat au un risc mai mare de a dezvolta forme severe de COVID-19 (RR = 1,71; IC 95%, 1,25 până la 2,35), ceea ce înseamnă, că pacientul fumător prezintă un risc cu 71% mai mare comparativ cu un pacient nefumător;
- pacienții de sex masculin au risc mai mare să dezvolte forme grave comparativ cu pacienții de sex feminin (RR = 1,29; IC 95%, 1,07 la 1,54);
- diabetul zaharat este factor de risc major (RR = 1,57; IC 95%, 1,25 la 1,98);
- pacienții cu hipertensiune arterială au un risc mai mare (RR = 1,79; IC 95%, 1,57 până la 2,04) în comparație cu pacienții care nu suferă de hipertensiune arterială (eterogenitate nesemnificativă, $I^2 = 0\%$; $p = 0,50$);
- oboseala și mialgia (RR = 1,17; IC 95% 1,02 până la 1,35). Pacienții cu oboseală sau mialgie au un risc cu 17% mai mare de a dezvolta o formă severă a bolii COVID-19 [12, 14].

S-a constatat, de asemenea, că febra (RR = 1,21 [IC 95% 0,66 la 2,22]), tusea (RR = 1,13; IC 95% 0,98 la 1,30) și diareea (RR = 1,14; IC 95% 0,93 la 1,40) sunt factori de risc nesemnificativi sau puțin semnificativi pentru gravitatea COVID-19 [12, 14].

Severitatea bolii și dezvoltarea ARDS sunt asociate cu vârsta înaintată și condițiile medicale subiacente. În plus, neutrofilia, lactat-dehidrogenaza, D-dimeri, numărul de limfocite și de celule T CD3 și CD4, AST, albumina, creatinina, glucoza, feritina serică și timpul de protrombină crescute servesc drept criterii ale severității infecției [12].

Într-o cohortă de 191 de pacienți cu rezultat clinic definitiv (137 externți și 54 de persoane decedați), mortalitatea a fost asociată cu vârsta înaintată, scor qSOFA mai mare, D-dimer >1 $\mu\text{g/ml}$ la internare, iar majoritatea au avut boală severă și au prezentat complicații, cum ar fi ARDS, leziuni renale

- COVID-19 critical form: respiratory failure, shock, extrapulmonary polyorganic insufficiency, need for mechanical assistance and intensive care [43].

According to the currently available information and clinical experience, older adults have a high risk of developing serious forms in COVID-19 infection. While the average confirmed cases of COVID 19 is 51 years, the mortality rate for those over 80 years of age is 5 times higher than the global average [9]. Eight out of 10 deaths reported in the United States were in adults over 65 years of age [10].

Until 13 May 2020 the coronavirus (COVID-19) in Italy has largely affected people over 50 years of age. The mortality rate for people aged 80 to 89 was 30.4%. For patients older than 90 years it was 26.6%. The COVID-19 mortality rate in Italy reached 13.2%, higher than the one registered in other countries [11].

In the study “*Risk factors of the severity of COVID-19: a meta-analysis*” researchers try to identify risk factors that predispose patients with COVID-19 to develop serious or extremely serious forms. The following significant risk factors that determine the severity of COVID-19 were found:

- people with a history of smoking have a higher risk of developing severe forms of COVID-19 (RR = 1.71; 95CI: 1.25 to 2.35) – which means that the smoking patient is 71% more at risk than a non-smoking patient;
- male patients are more likely to develop serious forms compared to female patients (RR = 1.29; 95CI: 1.07 to 1.54);
- diabetes mellitus is a major risk factor (RR = 1.57; 95CI: 1.25 to 1.98);
- patients with hypertension are at higher risk as well (RR = 1.79; 95CI: 1.57 to 2.04) compared to patients who do not suffer from hypertension (insignificant heterogeneity, $I^2 = 0\%$ ($p = 0.50$));
- fatigue and myalgia (RR = 1.17; 95CI: 1.02 to 1.35). Patients with fatigue or myalgia have a 17% higher risk of developing a severe form of the disease COVID-19 [12, 14].

It was also found that fever (RR = 1.21; 95CI: 0.66 to 2.22), cough (RR=1.13; 95CI: 0.98 to 1.30) and diarrhoea (RR = 1.14; 95CI: 0.93 to 1.40) are insignificant or slightly significant risk factors for the severity of the COVID-19 [12, 14].

The severity of the disease and the development of ARDS are associated with old age and underlying medical conditions. In addition, neutrophilia, increased lactate dehydrogenase and D-dimer, number of lymphocytes and T cells Cd3 and CD4, AST, albumin, creatinine, glucose, serum ferritin and prothrombin time serve as criteria for the severity of infection [12].

In a cohort of 191 patients with a definitive clinical outcome (137 discharged and 54 deceased persons), mortality was associated with old age, higher qSOFA score, D-dimer >1 $\mu\text{g/ml}$ at admission, and the majority had severe illness and had complications such as ARDS, acute kidney damage and sepsis [13]. The factors most associated with critical disease were primary indices – $\text{SpO}_2 < 88\%$.

acute și sepsis [13]. Factorii cei mai asociați cu boala critică a fost indicele primar – SpO₂ <88%.

Datele ce urmează prezintă comparații între parametrii de laborator la pacienții cu forme severe și non-severe ale infecției COVID-19 [15]:

- *Limfocitele CD4 și CD8* – numărul a fost redus semnificativ la pacienții cu forme severe comparativ cu pacienții cu forme non-severe ($p = 0,004, 0,021$ și, respectiv, $0,002$), ceea ce sugerează că Limfocitele T au fost serios afectate.
- Nivelul *Proteinei C-reactive* (PCR) la pacienții cu forme severe a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu forme ușoare ($p = 0,001$).
- *Interleukina-6 (IL-6)* a înregistrat valori crescute la 73,05% din totalul de pacienți examinați. Însă creșterea a fost mai mare semnificativ la pacienții cu forme severe decât la cei cu forme non-severe ($p = 0,001$).
- Concentrația de *lactat dehidrogenază (LDH)* a fost mai mare, iar concentrația de *albumină* a fost mai mică la pacienții cu forme severe, cu diferențe semnificative ($p = 0,002$ și $p < 0,001$).

La pacienții cu forme grave, concentrația de *fibrinogen* a fost semnificativ mai mare ($p = 0,008$) decât la pacienții cu forme ușoare, ceea ce sugerează, că pacienții cu forme severe au fost mai predispuși la infarct miocardic sau moarte subită. Între cele două grupuri, a existat o diferență semnificativă la raportul neutrofile/limfocite (NLR), un predictor pentru infecții severe ($p = 0,033$).

Alți parametri de laborator care s-au modificat la pacienții cu COVID-19 nu au fost semnificativ diferiți între cele două grupuri ($p > 0,05$).

Analiza a demonstrat că vârsta înaintată, existența comorbidităților, NLR, nivelurile crescute de PCR, LDH și IL-6, scăderea saturației cu oxigen, scăderea limfocitelor și numărul de celule CD4 și CD8 sunt factori de risc pentru infecții severe ($p < 0,05$).

Factorii de risc în dezvoltarea sindromului acut de detresă respiratorie include vârsta înaintată, neutrofilia și disfuncția de organe și coagulare (de exemplu, LDH mai mare și D-dimeri crescut). În plus, au fost determinați mai mulți factori asociați (de exemplu, comorbiditățile, numărul de limfocite, CD3 și numărul celulelor T – CD4 scăzute, AST, prealbumina, creatinina, glucoza, lipoproteina cu densitate scăzută, feritina serică, indicele de protrombină). Mai mult decât atât, diferența de D-dimer între grupurile cu deces și supraviețuire a fost mai mare decât cea dintre grupurile cu detresă respiratorie și fără detresă, ceea ce sugerează că diseminarea coagulării intravasculare este un moment patogenetic important. Patogeneza infecției cu coronavirusul uman extrem de patogen nu este încă înțeleasă în totalitate. „Furtuna de citokine”, evaziunea virală și răspunsurile imune celulare au un rol important în severitatea bolii [16].

Perioada de incubație pentru COVID-19 este considerată a fi între 1 și 14 zile după expunerea la virus, variind cel mai frecvent între 2-7 zile. Infecția cu virusul SARS-CoV-2 poate avea o evoluție simptomatică sau asimptomatică. În cazul

The following data show comparisons between laboratory parameters in patients with severe and non-severe forms of COVID-19 infection [15]:

- *CD4 and CD8 Lymphocytes*: the number was significantly reduced in patients with severe forms compared to patients with non-severe forms ($p = 0.004, 0.021$ and 0.002 , respectively), suggesting that T lymphocytes were seriously destroyed.
- The increased level of *C-reactive protein* (CRP) in patients with severe forms was significantly higher than in patients with mild forms ($p = 0.001$).
- *Interleukin-6 (IL-6)* has registered increased values to 73.05% of the total patients examined. However, the increase was significantly higher in patients with severe forms than in those with non-severe forms ($p = 0.001$).
- The concentration of *lactate dehydrogenase (LDH)* was higher and the concentration of *albumin* was lower in patients with severe forms with significant differences ($p = 0.002$ and $p < 0.001$).

In patients with severe forms, the concentration of *fibrinogen* was significantly higher ($p = 0.008$) than in patients with mild forms, suggesting that patients with severe forms were more prone to myocardial infarction or sudden death. Between the two groups, there was a significant difference in the ratio of neutrophil/lymphocyte (NLR), a predictor for severe infections ($p = 0,033$).

Other laboratory parameters that changed in COVID-19's patients were not significantly different between the two groups ($p > 0.05$).

The analysis showed that advanced age, the existence of comorbidities, NLR, increased levels of CRP, LDH and IL-6, decreased oxygen saturation, decreased lymphocytes and the number of CD4 and CD8 cells are risk factors for severe infections ($p < 0.05$).

Risk factors in the development of acute respiratory Syndrome failure include older age, neutrophilia and organ dysfunction and coagulation (e.g. higher LDH and D-dimer). In addition, more several related factors were determined (e.g. comorbidities, number of lymphocytes, CD3 and number of T CD4 cells, AST, prealbumin, creatinine, glucose, low-density lipoprotein, serum ferritin, PT). Moreover, the difference in dimer D-average between the groups of death and survival was greater than that between the respiratory distress and non-distress groups, which suggests that the dissemination of intravascular coagulation is an important pathogenetic moment. The pathogenesis of infection with highly pathogenic human coronavirus is not yet fully understood. Cytokine storm, viral evasion and cellular immune responses play an important role in the severity of the disease [16].

The incubation period for COVID-19 is considered to be between 1 and 14 days after exposure to the virus, most commonly ranging from 2 to 7 days. SARS-CoV-2 virus infection may have symptomatic or asymptomatic development. In symptomatic patients, the disease may develop over the course of a week or more, depending on the clinical form, starting with mild symptoms and evolving to severe or criti-

pacienților simptomatici, boala poate evolua pe parcursul unei săptămâni sau mai mult, în funcție de forma clinică, începând cu simptome ușoare și evoluând spre forme severe sau critice la unii pacienți [17-20, 22-24, 26, 32, 33].

Spectrul manifestărilor clinice în COVID-19 variază în funcție de forma clinică, vârsta pacienților, prezența comorbidităților etc. Manifestările clinice mai frecvent depistate în COVID-19 sunt: febra (77-94%); tusea (54-79%); fatigabilitatea (29-46%); expectorarea sputei (28%); dificultate de respirație (18-55%); mialgii sau artralгии (15-27%); dureri faringiene (14%); cefaleea (8-14%); frisoane (11%); grețuri sau vomă (5-19%); diaree (3-23%); congestie nazală (5%); hipo / anosmie [17, 20, 23, 24, 32]. Mult mai rar au fost descrise și alte manifestări clinice precum: simptome oculare [28]; erupții cutanate [29]; simptome din partea SNC și / sau sistemului nervos periferic [30].

Boala debutează, în majoritatea cazurilor, cu febră, care se manifestă la 77-94% pacienți [17, 20, 23]. Absența febrei nu denotă o evoluție mai ușoară a bolii. Astfel, într-un studiu din China, realizat pe 1.099 pacienți din 52 spitale, cu COVID-19 confirmat, temperatura sub 37.5°C a fost înregistrată la 9% pacienți cu forme severe și 10% cu forme non-severe [17]. Totuși, conform aceluiași studiu din China, temperaturi mai înalte sunt remarcate mai des în forme severe vs non-severe: t°C >39.0 – respectiv 17% vs 11%; t°C 38.1-39.0 – respectiv 51% vs 46%. Febra, în medie, se menține 10-12 zile [23, 26], mai îndelungat la pacienții din secțiile de terapie intensivă (31 zile), comparativ cu pacienții din alte secții (9 zile) [23]. COVID-19 poate avea evoluție bifazică, cu apariția febrei în faza a 2-a la cei afebrili în prima fază [23].

Tusea seacă este a doua manifestare clinică ca frecvență în COVID-19 și, în majoritatea cazurilor, apare la câteva zile după febră [17, 20] sau concomitent cu ea [25]. Durata tusei este, în medie, de 19 zile (12-23 zile) [26]. Dispneea poate apărea la 5-13 zile de la debutul bolii [24, 26], iar timpul mediu de la apariția dispneei până la instalarea respirației asistate este în medie de 10 zile (5-12,5 zile) [26].

Un alt semn clinic cu care poate debuta COVID-19 sunt manifestările gastro-intestinale, în special diareea [21, 27]. Persoanele cu simptome gastro-intestinale sunt spitalizate mai târziu, comparativ cu pacienții cu alte semne clinice, iar frecvența acestor simptome crește odată cu severitatea bolii [27]. Clinicienii din Union Hospital Tongji Medical College din Wuhan, China, au remarcat că o parte din pacienții cu forme clinice ușoare, de asemenea, pot prezenta simptome gastro-intestinale drept unică manifestare a COVID-19 [21]. În studiul menționat, din 206 pacienți cu forme ușoare de COVID-19 în 23% de cazuri au fost prezente doar manifestările gastro-intestinale, iar în 33% – manifestări gastro-intestinale și respiratorii. Diareea a durat 1-14 zile cu o frecvență de $4,3 \pm 2,2$ scaune / zi. Simptomele gastro-intestinale au evoluat fără febră în 38% cazuri. Remarcabil este faptul că la pacienții cu semne clinice gastro-intestinale, clearance-ul viral a fost mai îndelungat, comparativ cu pacienții cu semne respiratorii; și tot ei au fost mai frecvent depistați cu ARN

cal forms in some patients [17-20, 22-24, 26, 32, 33].

The spectrum of clinical manifestations in COVID-19 varies depending on the clinical form, the age of patients, the presence of comorbidities, the principle of inclusion of patients in the study etc. Clinical manifestations more commonly detected in COVID-19 are: fever (77-94%); cough (54-79%); fatigue (29-46%); sputum expectoration (28%); difficulty breathing (18-55%); myalgia or arthralgia (15-27%); pain in the pharynx (14%); headache (8-14%); chills (11%); nausea or vomiting (5-19%); diarrhoea (3-23%); nasal congestion (5%); hypo/anosmia [17, 20, 23, 24, 32]. More rarely, other clinical manifestations such as: eye symptoms [28] rashes [29]; symptoms of the CNS and/or peripheral nervous system have been described [30].

The disease starts in most cases with fever, which is diagnosed in 77-94% of patients [17, 20, 23]. The absence of fever does not indicate an easier course of the disease, thus, in a Chinese study on 1.099 patients with confirmed COVID-19, out of 552 hospitals, the temperature below 37.5°C was recorded in 9% patients with severe forms and 10% with non-severe forms [17]. However, according to the same study in China, higher temperatures are more often noted in severe vs non-severe forms: t°C >39.0 – respectively 17% vs 11%; t°C 38.1-39.0 – respectively 51% vs. 46%. Fever on average is maintained for 10-12 days [23, 26], longer in patients from intensive care wards (31 days) compared to patients from other wards (9 days) [23]. COVID-19 may have biphasic development, with the appearance of phase II fever in afebrile ones in the first phase [23].

Dry cough is the second most common clinical manifestation in COVID-19 and in most cases occurs a few days after fever [17, 20], or concomitantly with it [25]. The duration of cough is on average 19 days (12-23 days) [26]. Dyspnea can occur 5-13 days after the onset of the disease [24, 26] and the average time from the onset of dyspnea to the onset of assisted breathing is 10 days (5-12.5 days) [26].

Another clinical sign with which COVID-19 may begin are gastrointestinal manifestations, in particular diarrhoea [21, 27]. People with gastrointestinal symptoms are hospitalized later compared to patients with other clinical signs, and the frequency of these symptoms increases with the severity of the disease [27]. Clinicians at Union Hospital and Tongji Medical College in Wuhan, China, noted that some patients with mild clinical forms may also present gastrointestinal symptoms as the sole manifestation of COVID-19 [21]. In that study, out of 206 patients with mild forms of COVID-19 in 23% of cases, only gastrointestinal manifestations were present; in 33% – gastrointestinal and respiratory manifestations. Diarrhea lasted 1-14 days with a frequency of 4.3 ± 2.2 stools per day. Gastrointestinal symptoms evolved without fever in 38% cases. Remarkably, in patients with clinical gastrointestinal signs viral clearance was longer compared to patients with respiratory signs and they were also more frequently detected with SARS-CoV-2 RNA in stools (73% vs 14%).

SARS-CoV-2 în masele fecale (73% vs. 14%).

Conform datelor mai multor studii, s-a evidențiat că în 81-84% cazuri COVID-19 evoluează în formă ușoară, 14-16% – severă, cu dezvoltarea pneumoniei virale, 5-6% – critică [17, 22]. Ponderea pacienților cu COVID-19 care au avut nevoie de îngrijiri medicale în secțiile de terapie intensivă variază în funcție de criteriile de internare a pacienților în clinicile respective și oscilează între 5-32% [17-19, 24].

Actualmente se consideră că infecția cu SARS-CoV-2 evoluează în câteva faze [34, 35]. Faza I este faza viremică, care poate dura 5-7 zile de la debutul manifestărilor clinice. Faza II este faza inflamatorie tip „furtună citokinică”, care se manifestă printr-un răspuns citokinic pro-inflamator sistemic exagerat cu agravarea rapidă a stării generale în zilele 7-14 de la debutul bolii. Faza III – faza de recuperare. Este de remarcat faptul, că la pacienții cu forme severe de COVID-19 au fost observate două caracteristici distincte: creșterea progresivă a răspunsului pro-inflamator și tendința de hipercoagulare. Starea pro-inflamatorie persistentă la pacienții cu COVID-19 în forme severe și critice acționează ca un factor declanșator a cascadei coagulării. Evoluția severă a COVID-19 a fost asociată cu descreșterea rapidă a limfocitelor, creșterea neutrofiliei, a proteinei C reactive, feritinei, IL-6, TNF- α , D-dimerilor, fibrinogenului, INR-ului etc.

Inflamarea alveolară și interstițială pulmonară în COVID-19 este cauzată de răspunsul similar sindromului de activare macrofagală (MAS) care este un trigger a trombozei microvasculare pulmonare extinsă [28]. Din punct de vedere clinic, afectarea pulmonară în COVID-19 se manifestă, de obicei, în stadiul II al bolii și implică în principal lobii inferiori, cu diseminare rapidă subtotală sau totală în formele severe / critice. Implicarea pleurei în procesul patologic, bronșiectaziile, pneumotoraxul au fost raportate cauzistic în COVID-19, cu precădere în etapele avansate ale bolii [24, 36]. Factorii de risc pentru dezvoltarea unei pneumonii grave în COVID-19 sunt vârsta peste 65 ani și prezența comorbidităților, în special din partea sistemului cardiovascular și cerebrovascular [37]. Asocierea pneumoniilor bacteriene cu germeni, precum *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* etc. se remarcă în stadiile avansate ale bolii [37].

Infecția COVID-19 evoluează ușor sau semigrav în 80,9% cazuri, sever – în 13,8% și critic în 4,7% cazuri. Cele mai frecvente simptome raportate sunt febra, tusea seacă, mialgia sau oboseală, anosmie sau ageuzie, dispnee sau dureri în torace. Simptomele mai rar raportate includ: cefalee, diaree, hemoptizie, rinoree și tuse productivă [24]. Studiul efectuat de Guan W. *et al.* pe 1.099 pacienți a stabilit că la internare, gradul de severitate al COVID-19 a fost clasificat ca fiind non-sever la 926 (84,3%) și sever la 173 (15,7%) pacienți. Pacienții cu boală severă au fost mai în vârstă decât cei cu boală non-severă cu diferența medie de 7 ani. Pacienții cu simptome ușoare, de regulă, au fost recuperați după o săptămână de boală, în timp ce cazurile severe au dezvoltat insuficiență respiratorie acută progresivă, șoc sau insuficiență organică,

According to data of several studies it has been highlighted that in 81-84% cases COVID-19 evolves in mild form, 14-16% – severe, with the development of viral pneumonia, 5-6% – critical [17, 22]. The share of patients with COVID-19 who needed medical care in intensive care units varies according to the admission criteria of patients in the respective clinics and ranges between 5-32% [17-19, 24].

Currently, SARS-CoV-2 infection is thought to develop in several phases [34, 35]: *phase I* is the viremic phase, which can last 5-7 days from the onset of clinical manifestations, *phase II* is the inflammatory phase type “cytokinic storm”, which is manifested by an exaggerated pro-inflammatory response and rapid worsening of the general condition in days 7-14 after the onset of the disease, *phase III* – recovery phase. It is worth noting that in patients with severe forms of COVID-19 were observed two distinct characteristics: progressive increase in pro-inflammatory response and tendency of hypercoagulation. Persistent pro-inflammatory condition in patients with COVID-19 in severe and critical forms acts as a trigger for coagulation cascade. Severe evolution of COVID-19 has been associated with rapid decrease in lymphocytes, increased neutrophilosis, C-reactive protein, ferritin, IL-6, TNF α , D-dimers, fibrinogen, INR etc.

Alveolar and interstitial pulmonary inflammation in COVID-19 is caused by the response similar to macrophage activation syndrome (MAS) which is a trigger for extensive pulmonary microvascular thrombosis [28]. Clinically, lung damage in COVID-19 usually occurs in stage II of the disease and mainly involves the lower lobes, with subtotal or total rapid dissemination in severe/critical forms. Involvement of pleura in the pathological process, bronchiectasis, and pneumothorax were only casuistically reported in COVID-19, especially in the advanced stages of the disease [24, 36]. Risk factors for the development of a serious pneumonia in COVID-19 represent the age over 65 and the presence of comorbidities, especially from the cardiovascular and cerebrovascular systems [37]. The association of bacterial pneumonia with germs such as *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* etc. is noted only in the advanced stages of the disease [37].

COVID-19 infection evolves easily or semi-seriously in 80,9% cases, severe – in 13,8% and critical in 4,7% cases. The most common symptoms reported are fever, dry cough, myalgia or fatigue, anosmia or ageusia, dyspnoea or chest pain. Uncommonly reported symptoms include headache, diarrhea, hemoptysis, rhinorrhea and productive cough [24]. The study performed by Guan W. and co-auth. on 1.099 patients determined that at admission, the severity of COVID-19 was classified as non-severe in 926 (84,3%) severe in 173 (15,7%) patients. Patients with severe disease were older than those with non-severe disease with an average difference of 7 years. Patients with mild symptoms, as a rule, recovered in one week of illness, while severe cases developed progressive acute respiratory failure, shock or organ failure, recovering for 3-4 weeks, and in critical cases about 50% re-

recuperându-se timp de 3-4 săptămâni, iar în cazurile critice circa 50% s-au soldat cu deces [17]. Evoluția critică, de regulă, s-a înregistrat la pacienții de vârstă mijlocie și vârstnici cu afecțiuni comorbide (hipertensiune arterială, boli cardiovasculare și cerebrovasculare, diabet zaharat, obezitate, maladii oncologice, ciroză hepatică și boala Parkinson). Rezultate similare au fost raportate și de Wang D. *et al.* [12] într-un studiu pe 138 pacienți cu COVID-19. În comparație cu pacienții cu forme medii ($n = 102$), pacienții care au necesitat îngrijiri în secțiile reanimare ($n = 36$) au avut o vârstă semnificativ mai mare (vârsta medie – 66 ani [IQR, 57-78] față de 51 de ani [IQR, 37-62]; $p < 0,001$) și au avut mai multe comorbidități, inclusiv hipertensiune arterială (21 [58,3%] față de 22 [21,6%]), diabet (8 [22,2%], față de 6 [5,9%]), boli cardiovasculare (9 [25,0%] față de 11 [10,8%]) și boala cerebrovasculară (6 [16,7%] față de 1 [1,0%]) [12]. Ghidul de definire a cazului de infecție COVID-19 cu evoluție severă menționează următoarele simptome: o nouă undă febrilă, scăderea numărului limfocitelor și a leucocitelor în sângele periferic, noi infiltrate pulmonare la radiografia toracică fără nici o îmbunătățire a simptomelor la trei zile de tratament cu antibiotice [40]. O afectare mai severă a țesutului pulmonar poate duce la sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) care poate precipita șocul septic. Aceste două complicații sunt cauze majore de dezvoltare a formelor critice de boală și deces de COVID-19 la pacienții cu vârstă mai mare de 60 de ani, cu istoric de fumător și afecțiuni medicale comorbide. Fumătorii și pacienții din grupul de vârstă înaintată au tendința de a avea o densitate mai mare de receptori ACE2. Rata complicațiilor la pacienții cu forme severe și critice cu COVID-19 analizate în mai multe studii clinice [12, 17, 39] este prezentată în Tabelul 1.

sulted in death [17]. Critical development, as a rule, has been recorded in middle-aged and elderly patients with comorbid conditions (hypertension, cardiovascular and cerebrovascular disease, diabetes mellitus, obesity, oncological diseases, cirrhosis of the liver and Parkinson's disease). Similar results were also reported by Wang D. and co-auth. in a study of 138 patients with COVID-19. Compared to patients with medium forms ($n = 102$), patients requiring care in resuscitation wards ($n = 36$) had a significantly older age (average age – 66 years [IQR, 57-78] vs 51 years [IQR, 37-62]; $p < 0.01$) and had several comorbidities, including arterial hypertension (21 [58.3%] vs. 22 [21.6%]), diabetes (8 [22.2%], vs 6 [5.9%]), cardiovascular diseases (9 [25.0%] vs. 11 [10.8%]) and cerebrovascular disease (6 [16.7%] vs. 1 [1.0%]) [12]. The guide to defining the case of severely evolving COVID-19 infection mentions the following symptoms: a new febrile wave, a decrease in the number of lymphocytes and leukocytes in the peripheral blood, new pulmonary infiltrations on chest X-ray examination without any symptom improvement at three days of antibiotic treatment [40]. More severe damage to lung tissue can lead to acute respiratory distress syndrome (ARDS) which can precipitate septic shock. These two complications are major causes in the development of critical forms of disease and death of COVID-19 in patients older than 60 years with a history of smoker and comorbid medical conditions. Smokers and patients from older age group tend to have a higher density of ACE2 receptors. The rate of complications in patients with severe and critical forms with COVID-19 analysed in several clinical trials is shown in Table 1 [12, 17, 39].

Zhou *et al.* in a study of 191 patients showed that the group of survivors developed ARDS and sepsis on days 9 and

Tabelul 1. Rata complicațiilor la pacienții cu forme severe și critice cu COVID-19.

Table 1. Rate of complications in patients with severe and critical forms of COVID-19.

Categorii / categories	Guan <i>et al.</i> ($n = 1099$) [2]	Wang <i>et al.</i> ($n = 138$) [3]	Chen <i>et al.</i> ($n = 99$) [4]
Forme severe / severe forms	173 (15,7%)	36 (26,1%)	75 (75%)
Șoc septic / septic shock	11 (6,4%)	11 (30,6%)	4 (4%)
Insuficiență respiratorie acută / acute respiratory failure	27 (15,6%)	22 (61,1%)	17 (17%)
Insuficiență renală acută / acute renal failure	5 (2,9%)	3 (8,3%)	3 (3%)
Coagulare intravasculară diseminată / disseminated intravascular coagulation	1 (0,6%)	-	-
Pneumonie depistată clinic / clinically detected pneumonia	172 (99,4%)	36 (100%)	99 (100%)
Decedați / deceased	14 (8,1%)	6 (4,3%)	11 (11%)
Ventilație non-invazivă / non-invasive ventilation	56 (32,4%)	15 (41,7%)	13 (13%)
Ventilație invazivă / invasive ventilation	25 (14,5%)	17 (47,2%)	14 (14%)

Zhou *et al.*, într-un studiu efectuat pe 191 pacienți a arătat că grupul de supraviețuitori, a dezvoltat ARDS și sepsis în medie în zilele 9, respectiv – 10, iar grupul care nu a supraviețuit, a dezvoltat ARDS și sepsis mai târziu, în zilele 10, respectiv – 12. Grupul de pacienți care nu a supraviețuit a dezvoltat mai multe complicații, cum ar fi insuficiența renală acută și infecții secundare până în zilele 15, respectiv, 17,

10, respectiv, și grupul care nu a supraviețuit dezvoltat ARDS și sepsis mai târziu, în zilele 10 și 12, respectiv. Grupul de pacienți care nu a supraviețuit dezvoltat mai multe complicații, cum ar fi insuficiența renală acută și infecții secundare până în zilele 15 și 17, respectiv. Grupurile de supraviețuitori au fost eliberate din spital până la ziua 22, iar grupurile care nu au supraviețuit au murit până la ziua 19 [13].

Grupurile de supraviețuitori au fost externați din spital până în ziua 22, iar grupurile care nu au supraviețuit au murit până în ziua 19 [13].

Alte studii efectuate pe pacienți infectați cu SARS-CoV-2 au stabilit, că aproximativ la 5% dintre subiecți s-au înregistrat leziuni pulmonare severe sau chiar disfuncție multiorganică. Bolnavii critici au dezvoltat manifestări clinice tipice de șoc, inclusiv, extremități reci și puls periferic slab, chiar și în absența hipotensiunii arteriale. Mulți dintre acești pacienți au prezentat acidoză metabolică severă, ceea ce indică o disfuncție a microcirculației. Pe lângă leziuni pulmonare severe unii pacienți au înregistrat afectarea funcției hepatice și renale. Hemocultura și culturile din tractul respirator inferior s-au dovedit a fi negative pentru bacterii și ciuperci la 42-76% pacienți. Prin urmare, la acești pacienți a fost diagnosticat sepsisul viral. Mulți dintre factorii implicați în sensibilitatea crescută a populației în vârstă la sepsis cresc, de asemenea, susceptibilitatea la infecții virale și, prin urmare, sepsis viral. Adulții mai în vârstă, de asemenea, se confruntă cu o epuizare persistentă a celulelor T. Aceasta duce la o scădere a capacității de a răspunde eficientă la infecție, permițând infecțiilor virale să evite cu ușurință clearance-ul viral prin implicarea sistemului imun și să escaladeze în infecții sistemice grave. Tratamentul de bază al sepsisului constă în administrarea precoce a antibioticelor cu spectru larg. Rata de supraviețuire a pacienților cu șoc septic scade cu o medie de 7,6% pentru fiecare oră în care nu se aplică antimicrobiene, timpul aplicării terapiei antimicrobiene fiind cel mai important factor asociat rezultatului în analiza efectuată într-un studiu. Cu toate acestea, administrarea de antibiotice nu va fi eficientă în cazul sepsisului viral și poate fi asociată cu efecte adverse [41, 42].

În studiile de biopsie sau autopsie, atât la pacienții cu COVID-19 în faza timpurie, cât și în cea tardivă, patologia pulmonară a produs o deteriorare alveolară difuză cu formarea de membrane hialine, celule mononucleare și macrofage care se infiltrează în spații de aer cu o îngroșare difuză a peretelui alveolar, dezvoltându-se sindromul de detresă respiratorie acută. În cazurile severe sau critice de COVID-19 integritatea barierei epiteliale-endoteliale (aer-sânge) a fost întreruptă grav. Ca răspuns la infecția cu SARS-CoV-2, macrofagele alveolare sau celulele epiteliale ar putea produce diverse citokine și chemokine proinflamatorii, ceea ce duce la o inflamație necontrolată. Edemul pulmonar cu formarea de membrane hialine este sugestiv pentru ARDS în fază timpurie. La unii pacienți au fost prezente: atrofia splinei, necroza ganglionară hilară, hemoragia focală la nivelul rinichilor, ficat extins cu infiltrare celulară inflamatorie, edem și degenerare difuză a neuronilor din creier [41, 43].

În studiile efectuate de Daniel Battle *et al.* și Zsuzsanna Varga *et al.* [44, 45] la pacienții cu COVID-19, în special, cei critici din secțiile reanimare, au fost raportate de la 25% până la 30% cazuri de insuficiență renală acută. Rapoartele clinice și de autopsie recente ale COVID-19 din China și SUA confirmă creșterea coagulării intravasculare diseminate cu

Other studies in patients infected with SARS-CoV-2 have established that approximately 5% of subjects experienced severe lung damage or even multi-organic dysfunction. Critical patients have developed typical clinical manifestations of shock, including cold extremities and weak peripheral pulse, even in the absence of arterial hypotension. Many of these patients had severe metabolic acidosis, which indicates a dysfunction of microcirculation. In addition to severe lung damage some patients experienced impaired liver and kidney function. Hemoculture and lower respiratory tract cultures were shown to be negative for bacteria and fungi in 42-76% patients. Therefore, viral sepsis was diagnosed in these patients. Many of the factors involved in the increased sensitivity of the elderly population to sepsis also increase susceptibility to viral infections and therefore viral sepsis. Older adults also experience persistent depletion of T cells. This leads to a decrease in the ability to respond effectively to infection, allowing viral infections to easily avoid viral clearance by involving the immune system and escalate into serious systemic infections. The basic treatment of sepsis consists in the early administration of broad-spectrum antibiotics. The survival rate of patients with septic shock decreases by an average of 7,6% for each hour in which antimicrobials are not applied, the time of antimicrobial therapy application being the highest indicator of the result in the analysis performed in a study. However, antibiotic administration will not be effective with viral sepsis and may be associated with adverse effects [41, 42].

In biopsy or autopsy studies, in both patients with COVID-19 in the early stages and in the late phase, pulmonary pathology produced diffuse alveolar damage with the formation of hyaline membranes, mononuclear cells and macrophages that infiltrate air spaces with a diffuse thickening of the alveolar wall, developing acute respiratory distress syndrome. In severe or critical cases of COVID-19 the integrity of the epithelial-endothelial (air-blood) barrier has been severely interrupted. In response to SARS-CoV-2 infection, alveolar macrophages or epithelial cells could produce various cytokines and pro-inflammatory chemokines, leading to uncontrolled inflammation. Pulmonary edema with hyaline membrane formation is suggestive for early-stage ARDS. In some patients, spleen atrophy, hilar ganglion necrosis, focal hemorrhage in the kidneys, enlarged liver with inflammatory cell infiltration, edema and diffuse degeneration of neurons in the brain were present [41, 43].

In studies conducted by Daniel Battle and co-auth. and Zsuzsanna Varga and the co-auth. in patients with COVID-19, especially the critical ones from resuscitation wards were reported from 25% to 30% cases of acute renal failure. Recent clinical and autopsy reports of COVID-19 in China and the U.S. confirm the increase in intravascular coagulation disseminated with thrombosis of small vessels and pulmonary infarction. Some patients with COVID-19 demonstrate manifestations of microangiopathy in other organs, such as splenic infarction or the presentation of symptoms of low

tromboză a vaselor mici și infarct pulmonar. Unii pacienți cu COVID-19 demonstrează manifestări de microangiopatie în alte organe, cum ar fi infarct splenic sau prezentarea simptomelor de durere lombară și hematurie, care sugerează infarct renal. COVID-19 este, de asemenea, asociat cu o leziune miocardică crescută care imită infarctul miocardic, posibil din miocardită și microangiopatie. Astfel, starea de hipercoagulare, care pare a fi o complicație severă caracteristică COVID-19, ar putea să favorizeze evoluția necrozei tubulare acute spre necroza corticală și, prin urmare, insuficiență renală ireversibilă. SARS-CoV-2 infectează gazda folosind receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), care este exprimat în mai multe organe, inclusiv plămânul, inima, rinichii și intestinul. Endotelita COVID-19 ar putea explica funcția microcirculatorie afectată sistemic în diferite paturi vasculare și sechelele lor clinice la pacienții cu COVID-19.

După suportarea infecției COVID-19 multe persoane prezintă simptome persistente de la oboseală și dureri musculare până la erupții cutanate și probleme cardiace. Încă nu există date clare despre sechelele pe termen lung după COVID-19. Fibroza pulmonară este o anomalie texturală cu formarea cicatricelor, cauzată de deteriorarea inflamatorie a țesutului pulmonar, distrugerea structurii în țesutul pulmonar și proliferarea și acumularea celulară în interstițiul pulmonar. Simptomele specifice ale fibrozei pulmonare includ dispneea, tusea cronică, expectorația, etanșietate în piept și alte simptome sistemice, cum ar fi pierderea în greutate, pierderea poftei de mâncare, atrofia și disfuncția mușchilor periferici, depresia mentală și / sau anxietatea [13].

Infecția provocată de SARS-CoV-2 se asociază cu unele simptome mai rar atestate. Astfel, încă din ianuarie 2020, cercetătorii din China au demonstrat posibilitatea de transmitere fecal-orală a SARS-CoV-2 și posibilitatea prezenței simptomelor gastro-intestinale ale bolii: diaree, greață, vărsături, dureri abdominale [12]. Potrivit explicațiilor științifice, virusul SARS-CoV-2 folosește receptorii ACE (angiotensin-convertaza) pentru a pătrunde în celule și a se înmulți. Xiao *et al.* au arătat că ACE2 este prezent și în epiteliul esofagian, mucoasa glandulară, enterocite și colonocite, utilizând microscopia electronică au demonstrat prezența SARS-CoV-2 în epiteliocitele intestinului subțire [39]. Or, celulele la nivelul intestinului subțire exprimă puternic ACE2, ceea ce le face foarte receptive față de SARS-CoV-2. În plus, ACE2 controlează inflamația și diareea. Prin acest mecanism, coronavirusul perturbă funcția intestinului, cauzând diaree, vărsături, crampe abdominale [46]. Unii autori specifică că în aproximativ 10% cazuri simptomele gastro-intestinale izolate ar putea fi prezente în faza inițială a bolii [47, 48]. Jesi Kim *et al.* au descris cazul unui pacient care, de rând cu simptomele digestive prezenta acuze la dureri în regiunea lombară și testicule. Pacientul fiind afebril și fără simptomatologie de afectare a căilor respiratorii a fost examinat, inclusiv, cu utilizarea de CT-abdominal și a pelvisului, cu capturarea bazelor pulmonare, care au relevat opacifierea pulmonară cu aspect de sticlă mată, în plus, s-a presupus colita

back pain and hematuria that suggest renal infarction. COVID-19 is also associated with an increased myocardial lesion that mimics myocardial infarction, possibly from myocarditis and microangiopathy. Thus, the state of hypercoagulation, which appears to be a severe complication characteristic of COVID-19, could favour the evolution of acute tubular necrosis towards cortical necrosis and therefore irreversible renal failure. SARS-CoV-2 infects the host using the angiotensin 2 conversion enzyme receptor (ACE2), which is expressed in several organs, including the lung, heart, kidneys and intestine. Endothelium COVID-19 could explain the systemically impaired microcirculatory function in different vascular beds and their clinical sequelae in patients with COVID-19.

After experiencing COVID-19 infection, many people exhibit persistent symptoms from fatigue and muscle pain to rashes and heart problems. There is still no clear data on long-term sequelae after COVID-19. Pulmonary fibrosis is a textural anomaly with scar formation, caused by inflammatory damage to lung tissue, destruction of structure in lung tissue and proliferation and cellular accumulation in the pulmonary interstitium. Specific symptoms of pulmonary fibrosis include dyspnea, chronic cough, expectoration, chest tightness and other systemic symptoms such as weight loss, loss of appetite, atrophy and dysfunction of peripheral muscles, mental depression and / or anxiety [13].

The infection caused by SARS-CoV-2 is associated with some less tested symptoms. Thus, from January 2020, researchers from China demonstrated the possibility of fecal-oral transmission of SARS-CoV-2 and the possibility of the presence of gastrointestinal symptoms of the disease: diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain [12]. According to scientific explanations, the SARS-CoV-2 virus uses ACE receptors (angiotensin convertase) to penetrate cells and multiply. Xiao *et al.* showed that ACE2 is also present in the esophageal epithelium, glandular mucosa, enterocytes and colonocytes have used electron microscopy and have demonstrated the presence of SARS-CoV-2 in the epitheliocytes of the small intestine [39]. However, cells in the small intestine strongly express ACE2, which makes them very responsive to SARS-CoV-2. In addition, ACE2 controls inflammation and diarrhea. Through this mechanism, coronavirus disrupts bowel function, causing diarrhea, vomiting, abdominal cramps [46]. Some authors specify that in about 10% of cases isolated gastrointestinal symptoms may be present in the initial phase of the disease [47, 48]. Jesi Kim and co-auth. described the case of a patient who, along with digestive symptoms, complained of pain in the lumbar and testicles region. The patient being afebrile and without symptoms of airway damage, was examined, inclusively with the use of -abdominal and pelvic CT, with the capture of the pulmonary bases, which revealed pulmonary opacification with the appearance of matte glass, in addition, colitis with localization in the descending colon and sigmoiditis was assumed [50]. Another digestive organ with a hypothetical possibility of being infected with SARS-CoV-2 is the liver. Recent analy-

cu localizare în colonul descendent și sigmoidita [50]. Un alt organ digestiv cu posibilitate de a fi infectat cu SARS-CoV-2 este ficatul. Analizele recente au arătat o expresie ACE2 ridicată în colangiocite, sugerând o posibilă legătură între infecția virală și leziunea hepatică [48, 49]. Studiul efectuat de Guan W. *et al.* a demonstrat creșterea bilirubinei totale, AST și ALT la 10%, 21% și 22% dintre pacienți [17]. Alte studii au raportat anomalii ale ALT-ului în 16-53% cazuri [24, 41, 51-54]. Pacienții cu enzime hepatice crescute au probabilitate mai mare de a avea febră înaltă și aceste creșteri au fost semnificativ mai frecvente la pacienții de sex masculin (68,67% vs. 38,36%). În plus, la acești pacienți, celulele T CD4+ și CD8+ au fost la un nivel substanțial mai mic în comparație cu pacienții la care s-au atestat niveluri normale ale funcției hepatice [55]. Studiile au constatat, că majoritatea leziunilor hepatice sunt ușoare și tranzitorii, dar hepatitele severe, totuși, se pot produce [52]. Într-un studiu recent realizat de Wang *et al.*, au fost examinați 52 de pacienți cu pneumonie COVID-19, 17% dintre care au prezentat leziuni pancreatice definite prin creșteri ale valorilor serice de amilază sau lipază [39]. Receptorul ACE2 este, de asemenea, foarte exprimat în celulele pancreatice, prin urmare SARS-CoV-2 teoretic, poate provoca dereglări secretorii de insulină, ducând la diabet zaharat. Dintre cei nouă pacienți cu leziuni pancreatice, șase au avut nivelurile glicemiei crescute. Autorii au presupus, că respectivele leziuni pancreatice ar putea fi cauzate de acțiunea citopatică directă a SARS-CoV-2 asupra pancreasului, sau indirect, cu implicarea răspunsului celular inflamator mediat imun [39]. Antipireticele, care majoritatea pacienților din acest studiu le-au administrat, de asemenea, ar putea provoca leziuni pancreatice. Este necesară continuarea cercetărilor pentru a determina definitiv efectul SARS-CoV-2 asupra funcției pancreatice.

Manifestările neurologice la pacienții cu COVID-19 sunt de cele mai dese ori grave. Într-un raport recent, se relatează că 9,0% dintre pacienții cu COVID-19 au avut status mental alterat [56]. Alți autori descriu devieri neuropsihice separate, cum ar fi sincopa și hipotensiunea ortostatică [57], accidentele cerebrovasculare [58, 59]. Poyiadji N. *et al.* documentează la un pacient encefalopatia necrozantă în asociere cu COVID-19, dar fără izolarea SARS-CoV-2 din lichidul cerebrospinal [59]. Și tegumentele se consideră a fi rar afectate de către SARS-CoV-2. Leziunile acrale, pseudo-degerăturile au afectat pacienții tineri și au apărut în medie în 12,7 zile de la debutul COVID-19, fiind asociate cu o formă mai ușoară a bolii, pruritul fiind consemnat în 30% cazuri, iar durerea în 32% cazuri. Leziunile veziculoase monomorfe au apărut la pacienții de vârstă mijlocie și, mai frecvent, înaintea altor simptome, asociate fiind cu o formă moderată de COVID-19, pruritul manifestându-se în 68% cazuri. Leziunile urticariene și maculopapuloase au apărut concomitent cu restul simptomelor și au fost asociate cu o formă mai severă de COVID-19. Leziuni livedoide / necrotice au apărut la pacienții vârstnici, cu forme severe de boală [60]. De asemenea, este menționată posibilitatea apariției altor afectări tegumenta-

ses have shown a high ACE2 expression in cholangiocyte, suggesting a possible link between viral infection and liver injury [48, 49]. The study by Guan W. *et al.* showed an increase in total bilirubin, AST and ALT in 10%, 21% and 22% among patients [17]. Other studies reported abnormalities of ALT in 16% – 53% cases [24, 41, 51-54]. Patients, whose liver function enzymes are elevated are more likely to have high fever and these increases were significantly more common in male patients (68,67% vs 38,36%). In addition, in these patients, CD4+ and CD8+ T cells were substantially lower compared to patients with normal liver function levels [55]. Studies have found that most liver damage is mild and transient, but severe hepatitis, however, can occur [52]. In a recent study by Wang *et al.*, 52 patients with COVID 19 pneumonia were examined, 17% of whom had pancreatic lesions defined by an increase of serum levels of amylase or lipase [39]. The ACE2 receptor is also highly expressed in pancreatic cells, therefore SARS-CoV-2 can theoretically cause secretory insulin disorders, leading to diabetes mellitus. Of the nine patients with pancreatic lesions, six had elevated blood sugar levels. The authors assumed that these pancreatic lesions could be caused by the direct cytopathic action of SARS-CoV-2 on the pancreas, or indirectly, involving the immune-mediated inflammatory cellular response [39]. Antipyretics, which most patients in this study have administered, could also cause pancreatic damage. Further research is needed to definitively determine the effect of SARS-CoV-2 on pancreatic function.

Neurological manifestations in COVID-19 patients are the most serious. In a recent report, 9,0% of patients with COVID-19 were reported to have altered mental status [56]. Other authors describe separate neuropsychic deviations such as syncope and orthostatic hypotension [57], cerebrovascular accidents [58, 59]. Poyiadji N. *et al.* documented in a patient necrotizing encephalopathy in combination with COVID-19, but without the isolation of SARS-CoV-2 from cerebrospinal fluid [59]. And the skin is considered to be rarely affected by SARS-CoV-2. Acral lesions, pseudo-frostbites affected young patients and occurred on average within 12.7 days of the onset of COVID-19, being associated with a milder form of the disease, the pruritus being recorded in 30% cases, pain in 32% cases. Monomorphic vesicular lesions occurred in middle-aged patients and, more frequently, before other symptoms associated with a moderate form of COVID-19, with pruritus manifested in 68% of cases. Urticaria and maculopapulous lesions occurred at the same time as the rest of the symptoms and were associated with a more severe form of COVID-19. Livedoid/necrotic lesions occurred in elderly patients with severe forms of the disease [60]. It is also mentioned the possibility of the occurrence of other skin disorders, such as: multiform erythema [61], petesial [62], lichenoid, perivascular and perieccrine infiltrations [63], urticaria [64]. Renal dysfunction in COVID-19 includes decreased urine production and elimination, acidosis and electrolyte disorders. Acute renal lesions or acute renal

re, cum ar fi: eritemul multiform [61], peteșii [62], infiltrate lichenoidale, perivasculare și periecrine [63], urticariene [64]. Disfuncțiile renale în COVID-19 includ scăderea producerii și eliminării de urină, acidoza și tulburările electrolitice [12, 24, 65]. Leziunile renale acute sau insuficiența renală acută au fost observate la unii pacienți cu COVID-19. Procesul fiziopatologic renal care duce la insuficiența renală la pacienții cu COVID-19 va fi, probabil, o problemă prioritară pentru studii suplimentare.

Manifestările oculare sunt și ele rare, dar caracteristice pentru COVID-19. La investigarea a 38 de pacienți cu COVID-19 în provincia Hubei din China, Wu *et al.* au constatat că aproape o treime din pacienți (12 cazuri) au prezentat manifestări oculare de COVID-19, ca conjunctivita, hipersecreția lacrimală, epifora [28].

Concluzii

Pandemia COVID-19 a avut o răspândire alarmantă la nivel global, cauzând numeroase cazuri de infectare și decese, comparativ cu datele epidemiologice a infecțiilor cu celelalte tipuri de coronavirus.

Tabloul clinic a infecției variază de la forme asimptomatice, până la cele cu manifestare clinică nespecifică. Formele atipice continuă a fi cercetate și descrise în literatura științifică. Cu toate acestea, vigilența clinicienilor rămâne a fi necesară în diferențierea diagnosticării tuturor simptomelor ce nu pot fi atribuite altor patologii.

Mai mult ca atât e necesar de a stabili factorii de risc responsabili de evoluția formelor severe de COVID-19. Vârsta înaintată nefiind unicul factor de risc. Cât și mecanismele prin care comorbiditățile adiacente cresc riscul de evoluție severă a bolii sunt necesare de a fi elucidate.

Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit egal la elaborarea și scrierea articolului. Versiunea finală a articolului a fost citită și aprobată de toți autorii.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

- Hussin A. *et al.* The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841120300469>).
- Bogoch A. *et al.* Pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J. Trav. Med.*, 2020, 10.1093/jtm/taaa008.
- Zhao S. *et al.* Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020; 92: 214-217.
- Sasmitha Poudel A. *et al.* A literature review of 2019 Novel Coronavirus during the early outbreak period: Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control. (<https://www.preprints.org/manuscript/202002.0060/v2>).
- Bassetti M. *et al.* The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm. *Eur. J. Clin. Invest.*, (2020), Article e13209, 10.1111/eci.13209.
- Holshue M. *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.*, (2020), 10.1056/NEJMoa2001191.
- COVID-19 situation update worldwide, as of 14 May 2020. (Accesat la 15 mai 2020 <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>).
- Situația epidemiologică prin infecția COVID-19 (<https://msmps.gov.md/ro/content/ultimele-date-privind-situația-epidemiologică-prin-infecția-covid-19-14-mai>).
- PolicyBrief: The Impact of COVID-19 on older persons (<https://unsdg.un.org/sites/default/files/2020-05/Policy-Brief-The-Impact-of-COVID-19-on-Older-Persons.pdf>).

failure have been observed in some patients with COVID-19 [12, 24, 65]. The renal physiopathological process leading to renal failure in patients with COVID-19 will probably be a priority issue for further studies.

In these patients, acute eye disorders range from conjunctival hyperemia, lacrimal hypersecretion, to epiphora. Eye secretions could be a source for COVID-19 testing [28]. In the investigation of 38 patients with COVID-19 in China's Hubei Province, Wu *et al.* found that almost one third of patients (12 cases) had ocular manifestations of COVID-19 [28].

Conclusions

The COVID-19 pandemic is spreading across the globe at an alarming rate, causing more infection cases and deaths as compared with other types of coronavirus infections.

The clinical picture ranges from completely asymptomatic patients to those with unusual symptoms.

Atypical presentations of COVID-19 have been and continue to be described in the literature. Therefore, clinician's vigilance is needed to differentiate diagnosis of every symptom that could not be explained by other pathologies.

More importantly, we have to learn more about risk factors for severe illness, in order to adapt prevention strategies. Older age is the main, but not the only risk factor. The precise mechanism of how comorbidities may contribute to an increase risk of a severe disease course, also have to be elucidated.

Authors' contributions

The authors contributed equally to the work done. All authors have read and approved the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

10. Groups at Higher Risk for Severe Illness. (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>).
11. Coronavirus (COVID-19) death rate in Italy as of May 13, 2020, byagegroup. (<https://www.statista.com/statistics/1106372/coronavirus-death-rate-by-age-group-italy>).
12. Wang D. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
13. Zhou F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020 Mar 28; 395 (10229): 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
14. Petrilli C. *et al.* Factors associated with hospitalization and critical 375 illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *medRxiv*, 2020; 376 2020.04.08.20057794.
15. Wei Y. *et al.* Risk factors for severe COVID-19: evidence from 167 hospitalized patients in Anhui, China. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.010.
16. Chaomin W. *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
17. Guan W. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.*, 2020; 382: 1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
18. Grasselli G. *et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to icus of the lombardy region. Italy. *JAMA*, 2020; 323 (16): 1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394.
19. Richardson S. *et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, April 22, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6775.
20. Goyal P. *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *NEJM*, April 17, 2020. doi: 10.1056/NEJMc2010419.
21. Han Ch. *et al.* Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral rna testing, and outcomes. *BCMJ*, May 2020, pp. 139-140. (https://journals.lww.com/ajg/Documents/COVID19_Han_et_al_AJG_Preproof.pdf).
22. China C. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) China, 2020. *Chinese Journal of Epidemiology*, February 17, 2020.
23. Chen J. *et al.* Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *The Journal of Infection*, 2020 May; 80 (5): e1-e6; doi:10.1016/j.jinf.2020.03.004.
24. Huang C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395 (10223): 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
25. Duanmu Y. *et al.* Patients with COVID-19 at a single site in Northern California: clinical observations and public health implications. *Academic Emergency Medicine*, 28 April 2020; doi.org/10.1111/acem.14003.
26. Zhou F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, March 11, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
27. Pan L. *et al.* Clinical Characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in hubei, china: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Gastroenterol.*, 2020 Apr 14; 115: doi:10.14309/ajg.0000000000000620.
28. Wu P. *et al.* Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol. ePub*, 2020; doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
29. Galvan Casas C. *et al.* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*, 29 April 2020; <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>.
30. Mao L. *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China; *JAMA Neurol.*, 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
31. Spinato G. *et al.* Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*, April 22, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6771.
32. Fu L. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.*, 2020 Apr 10; doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.041.
33. Liu Y. *et al.* Association between ages and clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019. *Eur Respir.*, 2020; doi.org/10.1183/13993003.01112-2020).
34. Li X. *et al.* Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, April 2020, pages 102-108; doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001.
35. Lin L. *et al.* *Emerging microbes & Infections*, 2020; 9 (1). <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>.
36. Salehi S. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol.*, 2020 Mar 14:1-7. doi: 10.2214/AJR.20.23034.
37. Du R. *et al.* Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur. Resp. J.*, 2020; doi:10.1183/13993003.00524-2020.
38. McGonagle D. *et al.* Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19. *Lancet*, May 07, 2020; [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1).
39. Chen N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, 395: 507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30240. Protocol clinic național provizoriu. Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19). http://ms.gov.md/sites/default/files/pcn_provizoriu_infecția_cu_coronavirus_de_tip_nou_covid-19_aprobat_prin_ordinul_msmps_nr.336_din_07.05.2020_ro.pdf.
41. Hui Li *et al.* SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. www.thelancet.com, vol. 395 May 9, 2020.
42. Lin G. *et al.* Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol.*, 2018; 9: 2147.
43. Xu Z. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.*, 2020; 8: 420-22.
44. Batlle D. *et al.* Sundararaman Swaminathanand on behalf of the COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung and Kidney Working Group. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *JASN*, May 2020, ASN.2020040419; <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>.
45. Varga Z. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, May 02, 2020, volume 395, ISSUE 10234, P1417-14-18.
46. Gu J. *et al.* COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>.

47. Luo S. *et al.* Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2020 Mar 18. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.043>.
48. Xiao F. *et al.* Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 2020 Feb 27. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>.
49. Zhang H. *et al.* The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv*, 2020; 927806. doi: 10.1101/2020.01.30.927806.
50. Kim J. *et al.* Abdominal and testicular pain: an atypical presentation of COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.03.052>.
51. Shi H. *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4).
52. Zhang C. *et al.* Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
53. Xu X-W. *et al.* Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*, 2020 <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>.
54. Yang X. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
55. Fan Z. *et al.* Clinical Features of COVID-19 related liver damage. *Preprint*, 2020, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.26.20026971v2>.
56. Chen N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020; 395: 507-13.
57. Namrata S. *et al.* An atypical presentation of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://doi.org/10.1016/j.amj-med.2020.03.026>.
58. Li Y. *et al.* Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. <https://ssrn.com/abstract=3550025> March 3, 2020.
59. Poyiadji N. *et al.* COVID-19 associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology Pubahead*. (<https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>).
60. Galván C. *et al.* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>.
61. Janah H. *et al.* A typical erythema multiforme palmar plaques lesions due to SARS-CoV-2. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2020 May 9. doi: 10.1111/jdv.16623.
62. Beuy J. *et al.* COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *Am Acad Dermatol.*, May 2020; e177.
63. Kolivras A. *et al.* Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: a case report with histopathological findings. *J Am Acad Dermatol Case Reports*, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2020.04.011>.
64. Widysanto A. *et al.* Urticarial eruption in coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a case report in Tangerang, Indonesia. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, <https://doi.org/10.1111/jdv.16622>.
65. Kui L. *et al.* Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J.*, 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
66. Scalinci S. *et al.* Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *ID Cases Volume 20*, 2020, e00774.
67. Colavita F. *et al.* SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. *Annals of Internal Medicine*. doi: 10.7326/M20-1176.
68. Jianhua X. *et al.* Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*, 92: 589-594. doi: 10.1002/jmv.25725.
69. Siddamreddy S. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) presenting as acute ST elevation myocardial infarction. *Coursera*, doi: 10.7759/cureus.7782.
70. Wei-Feng Yuan *et al.* An 'asymptomatic' driver with COVID-19: atypical suspected myocarditis by SARS-CoV-2. *Cardiovasc Diagn Ther.*, 2020; 10 (2): 242-243. <http://dx.doi.org/10.21037/cdt.2020.03.08>.
71. Kulachanya S. *et al.* Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Cureus*, doi: 10.7759/cureus.7561.
72. Fengxia S. *et al.* 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia with hemoptysis as the initial symptom: CT and clinical features. *Korean J Radiol*, 2020; 21 (5): 537-540. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0181>.