



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Prezentarea clinică și rezultatele autopsiei la pacienții cu COVID-19

Adriana Goiman<sup>1,2†</sup>, Elena Portnoi<sup>1,2†</sup>, Dumitru Brînză<sup>1,2†</sup>, Eugen Melnic<sup>1,2†</sup>

<sup>1</sup>Secția de morfopatologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Catedra de morfopatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 02.06.2020

Data acceptării spre publicare: 15.06.2020

### Autor corespondent:

Eugen Melnic, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de morfopatologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: eugen.melnic@usmf.md

NARRATIVE REVIEW

## The clinical presentation and autopsy findings in COVID-19 patients

Adriana Goiman<sup>1,2†</sup>, Elena Portnoi<sup>1,2†</sup>, Dumitru Brînză<sup>1,2†</sup>, Eugen Melnic<sup>1,2†</sup>

<sup>1</sup>Department of morphopathology, Timofei Mosneaga Republican Clinical Hospital, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Chair of morphopathology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 02.06.2020

Accepted for publication on: 15.06.2020

### Corresponding author:

Eugen Melnic, PhD, univ. prof.

Chair of morphopathology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: eugen.melnic@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Datele insuficiente privind modificările macroscopice și microscopice identificate în timpul autopsiei la cazurile suspecte, probabile sau confirmate cu COVID-19, în special, în prezența mai multor comorbidități.

#### Ipoteza de cercetare

Elucidarea particularităților morfopatologice în diferite sisteme de organe ale pacienților decedați în urma infecției cu SARS-CoV-2.

#### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Prelevarea probelor de țesut în timpul autopsiei ar oferi un răspuns la întrebarea dacă pacienții decedează cu virusul SARS-CoV-2 sau din cauza maladii COVID-19, mai ales, în prezența comorbidităților, ceea ce ar putea îmbunătăți calitatea managementului terapeutic și reduce, ulterior, rata mortalității.

### Rezumat

**Introducere.** COVID-19 este o boală infecțioasă care a provocat o pandemie la nivel global. Multiple aspecte ale evoluției clinice, managementului și modificărilor post-mortem ale pacienților COVID-19 pozitivi sunt, deocamdată, la etapa de optimizare. Această sinteză a literaturii prezintă cele mai actuale studii despre SARS-CoV-2 și MERS-CoV, precum și datele clinice, rezultatele autopsiei pacienților COVID-19 pozitivi. De asemenea, încearcă să clarifice modificările produse de acest

### What is not known yet, about the topic

Insufficient data on macroscopic and microscopic changes identified during autopsy in suspected, probable or confirmed cases with COVID-19, especially in the presence of multiple comorbidities.

#### Research hypothesis

Understanding the morphopathological features in different organ systems of patients who died from SARS-CoV-2 infection.

#### Article's added novelty on this scientific topic

Tissue sampling during the autopsy would answer the question of whether patients die of SARS-CoV-2 virus or with COVID-19 disease, especially in the presence of comorbidities, which could improve the quality of therapeutic management, and subsequently reduce mortality.

### Abstract

**Introduction.** Coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease that caused a global pandemic. Multiple aspects of the clinical course, management and autopsy practice in patients with COVID-19 still require optimization. The following literature review presents the most current studies on SARS-CoV-2 and MERS-CoV, as well as the clinical presentation of the infection and autopsy findings in patients who tested positive for COVID-19. It also aims to clarify the changes produced by

virus în diferite organe. Chiar dacă există o rată scăzută de autopsii post-mortem, aceasta rămâne standardul de aur pentru a determina cauza și mecanismul decesului. Determinarea fiziopatologiei morții poate furniza date clinice și epidemiologice importante.

**Material și metode.** În acest studiu au fost analizate publicațiile științifice internaționale din perioada lunilor ianuarie-mai 2020, precum și literatura contemporană, relatată în bazele de date *PubMed* și *Springer Link*, disponibile în limba engleză. Prin cuvintele cheie: *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, *MERS-CoV*, autopsie, macroscopie, microscopie, au fost selectate 15 articole de referință. În baza lor a fost efectuată o sinteză narativă de literatură.

**Rezultate.** Sinteza finală se bazează pe 15 articole considerate relevante, în care sunt descrise modificările macroscopice și microscopice identificate în timpul autopsiei la pacienții COVID-19 pozitivi care, ulterior, poate fi utilă în controlul focarelor bolii și oferi informații valoroase pentru elaborarea unor măsuri de control adecvate.

**Concluzii.** Pentru a atinge un nivel de precizie dorit, este necesar să fie efectuate autopsii în cazuri suspecte, probabile sau confirmate de infecție cu COVID-19, în special, în prezența mai multor comorbidități. Doar prin prelevarea probelor de țesut în timpul autopsiei poate fi determinată cauza exactă a decesului, îmbunătăți calitatea managementului terapeutic și reduce, ulterior, rata mortalității pacienților COVID-19 pozitivi. Autopsia este cea care ne poate învăța lucruri noi nu numai despre boală, dar ne poate ajuta și în prevenirea și tratamentul ei.

**Cuvinte cheie:** COVID-19, SARS-CoV-2, MERS-CoV, autopsie, macroscopie, microscopie.

## Introducere

SARS-CoV-2 este un tip nou de coronavirus, identificat pentru prima dată într-un focar de pneumonie în China. Acest virus face parte din familia *Coronaviridae*, reprezentanții căreia au determinat Sindromul Respirator Acut Sever (SARS) și Sindromul Respirator din Orientul Mijlociu (MERS). În această pandemie, este necesară o diagnosticare promptă și elaborarea unor protocoale efective de prevenire și tratament. Eforturile științifice trebuie îndreptate spre înțelegerea caracteristicilor acestui virus. Cu acest scop, Catedra de morfopatologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Secția de morfopatologie a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova, și-a propus să prezinte o analiză de sinteză a literaturii de profil, cu referire la cercetarea post-mortem a cazurilor suspecte, probabile sau confirmate de COVID-19. Doar prin examinarea materialului post-necroptic al pacienților COVID-19 pozitivi pot fi înțelese patogenia și manifestările clinice, care pot fi utile în controlul bolii și managementul ei ulterior [1, 2].

## Material și metode

Această sinteză semi-sistematică a literaturii a fost împărțită în 4 etape: identificarea studiilor potențial relevante, revizuirea

this virus in different organs. In spite of the fact that there is a low rate of post-mortem autopsy, it remains the gold standard for determining the cause and mechanism of death. The discovery of death pathophysiology in COVID 19 positive patients may provide useful clinical and epidemiological data.

**Material and methods.** This study aims to analyze international scientific publications from January until May 2020, as well as the contemporary literature reported in the PubMed and Springer Link databases, available in English. Fifteen reference items were selected using the following keywords: *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, *MERS-CoV*, *autopsy*, *macroscopy*, and *microscopy*. Based on them, a narrative synthesis of literature was performed.

**Results.** The final synthesis is based on 15 articles considered relevant, which describe the macroscopic and microscopic changes identified during autopsy in COVID-19 positive patients. The following synthesis can be useful in controlling the outbreaks of the disease by providing information for the development of appropriate control measures.

**Conclusion.** In order to achieve a desired level of precision, full autopsies on suspected or confirmed COVID-19 cases of infection are required, particularly in the presence of comorbidities. Only by taking tissue samples during autopsy, can the exact cause of death be determined. The exact knowledge about the mechanism of death can be useful in clinical treatment improvement in order to reduce mortality and improve the management of COVID-19 positive patients. Autopsy doesn't only offer information about the disease, it can also be helpful for its prevention and treatment.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, MERS-CoV, autopsy, macroscopy, microscopy.

## Introduction

SARS-CoV-2 is a new type of coronavirus, first identified in an outbreak of pneumonia in China. This virus is part of the *Coronaviridae* family, which causes Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) with similar epidemiological features. The COVID-19 pandemic requires prompt diagnosis and research efforts in order to understand the characteristics of the virus and to develop effective prevention and treatment protocols. Therefore, the Chair of morphopathology of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy and Department of morphopathology of *Timofei Moșneaga* Republican Clinical Hospital, Chisinau, Republic of Moldova, conducted a literature review on the post-mortem investigation of suspected, probable or confirmed cases of COVID-19. The analysis of tissues from patients with COVID-19 may be helpful in understanding the pathogenesis and clinical manifestations of this life-threatening respiratory illness that can be useful in disease control and subsequent treatment [1, 2].

## Material and methods

This semi-systematic literature review was divided into 4 stages: identification of potentially relevant studies, re-

zuirea și selecția, extragerea și analiza datelor. La prima etapă, în bazele de date *PubMed* și *Springer Link*, prin cuvintele cheie: *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, *MERS-CoV*, *autopsie*, *macroscopie*, *microscopie*, au fost identificate toate articolele corespunzătoare subiectului investigat. Aceste articole au fost, apoi, revizuite și cele mai potrivite au fost selectate. Datele din aceste articole au fost extrase și analizate și în baza lor au fost formulate concluzii.

## Rezultate

Deși au trecut peste 6 luni de la confirmarea primului caz pozitiv de COVID-19 și există un număr impunător de studii științifice care descriu etiopatogenia, căile de transmitere, caracteristicile clinice, radiologice și diagnosticul infecției cu SARS-CoV-2, totuși, sunt relatate un număr minim de examinări post-mortem. Acesta este motivul pentru care ne întrebăm dacă pacienții decedază fiind infectați cu virusul SARS-CoV-2 sau din cauza infecției cu noul coronavirus. Prin urmare, avem o singură modalitate de a răspunde la această întrebare: autopsia! Aceasta rămâne standardul de aur în identificarea principalelor mecanisme ale decesului. Descoperirea fiziopatologiei decesului în cazul infecție provocate de SARS-CoV-2 poate oferi informație clinică și epidemiologică importantă. Pentru a afla date valoroase referitor la modificările post-mortem, produse de COVID-19, este necesară prelevarea fragmentelor de țesut și frotiurilor din lichidele biologice în timpul autopsiei, cu respectarea măsurilor de siguranță adecvate [3, 4].

Conform ultimelor statistici, țările cu cea mai mare rată de mortalitate sunt SUA, Spania, Rusia, Marea Britanie, Italia, Brazilia, Franța și altele [5]. Rata mortalității crește pentru persoanele cu vârsta medie de peste 60 de ani, cu predilecție pentru sexul masculin (M:F = 1,7:1) [6]. De asemenea, rata mortalității este mai mare la pacienții cu comorbidități, în mare parte: boli cardiovasculare, diabet zaharat și hipertensiune [7].

În Republica Moldova, vârsta medie cu rata mortalității mai înaltă este de 66 de ani. Bărbații au o rată de mortalitate mai înaltă (40-70 de ani) – 51,2% decât femeile (20-92 de ani) – 48,8%. Majoritatea pacienților cu COVID-19, care au decedat, au avut, cel puțin, o comorbiditate (98,1%); două sau mai multe comorbidități au prezentat 74% din cei decedați. Comorbiditățile au inclus bolile cardiovasculare (81%), diabetul zaharat (34%) și afecțiunile renale (28%) [8].

În baza datelor din literatură, observăm că sunt afectați nu doar pulmonii, ci și alte organe, cum ar fi: inima, rinichii, ficatul, intestinul, creierul și chiar pielea. Ideea este susținută de teoria că principala „poartă” de intrare a virusului este oferită de către receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), care permite virusului să intre în celulele endoteliale și pericite, care sunt prezente nu doar în celulele endoteliale ale membranei alveolare [9].

Lipsa datelor suficiente poate fi explicată prin rata scăzută a autopsiilor, ceea ce poate fi cauza unui diagnostic post-mortem incomplet sau chiar incorect în timpul epidemiei actuale COVID-19. De asemenea, rata înaltă de transmitere și mortalitate poate reduce semnificativ numărul de autopsii și de prelevare a țesuturilor cadaverice [10].

view and selection, data extraction and data analysis. At the first stage, from the PubMed and Springer Link databases, through the keywords: *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, *MERS-CoV*, *autopsy*, *macroscopy*, *microscopy*, all articles on the subject under investigation were identified. These articles were then reviewed and the most appropriate were selected. Data from these articles was extracted and analyzed in order to formulate conclusions.

## Results

About 6 months have passed since the first positive case of COVID-19 was confirmed and a tremendous number of studies have been published describing COVID-19 biology, transmission, diagnosis, clinical features, radiological findings, the development of candidate therapeutics and vaccines. However, very few post-mortem findings are presented in the literature. This is why the main mystery is: are the patients dying with COVID-19 infection or because of COVID-19 infection? Autopsy is the only one way to solve this mystery, as it remains the gold standard to establish the main mechanisms of death. Accurate knowledge about the pathophysiology of death in COVID-19 infected patients may also provide useful clinical and epidemiologic data. Collecting cadaver's samples and biological fluid swabs during autopsy can also be useful in the control of epidemics and disease outbreaks by providing valuable knowledge. During autopsy, safety measures must be respected [3, 4].

According to the latest statistics the countries with the highest mortality rates are: USA, Spain, Russia, UK, Italy, Brazil, France and others [5]. Mortality rates are higher in people aged 60 and over; also the virus has a predilection for the male gender (M:F = 1.7:1) [6]. The mortality rate is also higher in patients with comorbidities, such as cardiovascular disease, diabetes and hypertension [7].

In the Republic of Moldova the average age with a higher mortality rate is 66 years old, also the mortality rate is higher in men (age range 40-70) (51.2%) than in women (age range 20-92) (48.8%). The majority of patients who have died, had at least one comorbidity: 98.1% had one comorbidity and 74% had 2 or more comorbidities. The included comorbidities are: cardiovascular disease (81%), diabetes (34%) and renal disease (28%) [8].

Based on the literature, we can conclude that the lungs are not the only affected organ, other organs may also be involved, such as the heart, kidney, liver, intestine, brain, and even the skin. This appears to be because the main “entry gate” for the virus is provided by angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor that allows COVID19 to enter into endothelial cells and pericytes, which are not present only in the alveolar membrane [9].

Insufficient data due to a low rate of performed autopsies during current COVID-19 outbreak, can result in incomplete or even incorrect post-mortem diagnosis, due to a high risk of contamination while sampling material from cadavers [10].

In accordance with the World Health Organization, post-mortem examination for deceased persons infected with CO-

În conformitate cu datele Organizației Mondiale a Sănătății, examinarea post-mortem pentru persoanele decedate infectate cu COVID-19 trebuie să fie în concordanță cu procedurile utilizate pentru orice autopsie a persoanelor care au decedat din cauza unei boli respiratorii acute, urmând procedurile de siguranță adecvate. Astfel, a fost elaborat un ghid cu recomandări de management în vederea gestionării cadavrului cu diagnostic suspect, probabil sau confirmat de COVID-19 [11, 12].

În baza acestui ghid, au fost propuse următoarele recomandări:

- primirea și manipularea cadavrului trebuie să fie efectuată de către personal instruit, în echipament personal de protecție (PPE);
- cadavrul pentru păstrare și investigații ulterioare trebuie poziționat pe o targă metalică prelucrată;
- la sfârșitul autopsiei, cadavrul trebuie să fie pus în sicriu împreună cu hainele și învelit într-un cearșaf îmbibat cu soluție dezinfectantă;
- dacă este necesară păstrarea cadavrului în secția de morfopatologie din anumite motive, același lucru trebuie de efectuat în interiorul sacului special pentru păstrare, precum și în camera frigorifică;
- la sfârșitul operațiunilor de manipulare și transport, toate echipamentele utilizate trebuie să fie supuse sterilizării [13].

Se recomandă efectuarea autopsiilor complete la toți pacienții decedați cu infecție COVID-19 suspectată sau confirmată, în special, în prezența comorbidităților. Doar colectând un set complet de probe histologice în timpul autopsiei poate fi stabilită cauza exactă a decesului. Aceasta poate fi de folos în optimizarea managementului clinic și identificarea unui tratament eficient cu scopul de a reduce mortalitatea. De asemenea, identificarea cauzei exacte a decesului ar putea fi valoroasă în prevenirea litigiilor legale și civile cu implicarea personalului medical.

### **Modificările histo-patologice în COVID-19**

Deși mai multe rapoarte au fost publicate recent, informații privind modificările patologice cauzate de infecția COVID-19 sunt limitate. *Public Health England* (PHE) a prezentat un șir de criterii clinice pentru evaluarea pacienților COVID-19 pozitivi, criterii valabile și pentru pacientul decedat.

#### *Procedura de autopsie*

Dacă se consideră că infecția cu COVID-19 a provocat decesul și corespunde acestor criterii, decizia de a efectua examinarea post-mortem completă sau limitată doar la prelevarea frotiului pentru confirmarea prezenței infecției îi aparține patologului. Această decizie este luată pentru fiecare caz individual și include următoarele cerințe [14]:

1) Dacă se efectuează o autopsie pentru un caz suspect de COVID-19, se recomandă colectarea următoarelor probe post-mortem:

- a) frotiu din tractul respirator superior (frotiu nazofaringian);
- b) frotiu din tractul respirator inferior (frotiu din fiecare plămân);

VID-19 should be consistent with the procedures used for autopsies in death cases caused by an acute respiratory illness. During the autopsy and handling, the recommended safety procedures must be respected. A guide for the management of the corpse with suspect, probable or confirmed diagnosis of COVID-19 has been developed for this purpose [11, 12].

Based on this guide the following recommendations have been prepared:

- the staff involved in corpse receiving and handling must wear the recommended PPE;
- the body must be positioned on a sanitized metal stretcher for custody and subsequent investigations;
- at the end of the investigations, the body must be placed in the coffin with the clothes and wrapped in a sheet soaked in disinfectant solution;
- if the corpse has to be stored for a period in the morgue, same procedure must be performed inside a special closed body bag and in the mortuary refrigerator;
- at the end of the handling and transport operations, all the equipment used must be subjected to sanitization [13].

It is recommended to perform full autopsies on all patients who died with suspected or confirmed COVID-19 infection, particularly in the presence of comorbidities. Only by working with a complete set of histological samples obtained through autopsy can be established the exact cause of death. This can be useful in clinical management optimization and assisting clinicians in identifying a timely and effective treatment in order to reduce mortality. Moreover, the identification of the exact cause of death could be valuable in preventing legal and civil disputes with hospital personnel involvement.

### **Pathological findings in COVID-19**

Information regarding the pathological findings in COVID-19 is limited, although several case reports have been published recently. *Public Health England* (PHE) has outlined criteria to assess a possible COVID-19 infection in patients. These criteria remain the same when the patient is deceased.

#### *Autopsy procedures*

If it is considered that a death is related to COVID-19 infection, the pathologist has to decide whether to perform a full post-mortem or a limited one only for obtaining swabs and samples required to assess for COVID-19 infection. This decision has to be made for every particular case and the following requirements should be respected [14].

1) If an autopsy is performed for a *suspected COVID-19 case*, collection of the following post-mortem specimens is recommended. Post-mortem swab specimens for COVID-19 testing:

- a) upper respiratory tract swab (nasopharyngeal swab, NP swab);
- b) lower respiratory tract swab: lung swab from each lung;
- c) separate swab specimens to assess for other respiratory pathogens;
- d) other post-mortem testing, as indicated;
- e) formalin-fixed autopsy tissues from lung, upper airway, and other major organs as indicated.

- c) frotiuri separate pentru testarea altor agenți patogeni respiratori și alte teste post-mortem, după cum este indicat;
  - d) fragmente de țesut: pulmonar, căile respiratorii superioare și alte organe, care vor fi fixate în formalină.
- 2) În cazul în care se efectuează o autopsie pentru un caz care NU este suspect pentru infecție COVID-19, se recomandă colectarea următoarelor probe post-mortem:
- a) frotiu nazofaringian post-mortem pentru testarea la COVID-19;
  - b) frotiu nazofaringian separat pentru testarea altor agenți patogeni respiratori.
- 3) Dacă se efectuează o autopsie pentru un caz de COVID-19 confirmat, este necesar de colectat următoarele probe post-mortem:
- a) frotiurile post-mortem pentru testarea altor agenți patogeni respiratori;
  - b) alte teste post-mortem microbiologice și infecțioase, după cum este indicat;
  - c) țesuturile din plămâni, căile respiratorii superioare și alte organe, cu fixare în formalină.
- Această tehnică, pe etape, este recomandată doar dacă este posibil.

#### *Criteria macroscopice*

Practic, modificările macroscopice din infecția cu COVID-19 sunt limitate la nivelul plămânilor și cordului, prin urmare, pot include: pleurezie, pericardită, consolidare pulmonară și edem pulmonar. Macroscopic, pulmonii sunt edemați, denși, cu greutate crescută și aspect pestriț. Trebuie de menționat faptul că se poate suprapune o infecție secundară bacteriană și macroscopic pot fi observate modificări ale inflamației purulente [14, 15].

#### *Criteria microscopice*

Un articol recent descrie modificările histopatologice precoce, induse de COVID-19 la doi pacienți care, anterior, au suportat intervenție chirurgicală pentru adenocarcinom pulmonar. Ulterior, acești pacienți s-au dovedit a fi COVID-19 pozitivi la momentul operației. Modificările identificate sunt nespecifice: edem, hiperplazia pneumocitelor, inflamație focală și celule gigante multinucleate, în absența membranelor hialine. Având în vedere că acești pacienți nu prezentau simptome ale infecției cu COVID-19 la momentul operației, acestea pot fi considerate modificări precoce ale leziunii pulmonare acute cauzate de infecție.

Un alt caz, al unui bărbat de 50 de ani, decedat din cauza infecției severe cu COVID-19, prezenta modificări histopatologice marcate. Probele au fost prelevate prin biopsie post-mortem și, deși pe radiografia toracică au fost observate multiple focare opace, datele macroscopice post-mortem lipsesc. Microscopic parenchimul pulmonar prezenta leziuni alveolare difuze cu exsudat. Modificările inflamatorii erau, predominant, limfocitare, în asociere cu celule gigante multinucleate și hiperplazie atipică a pneumocitelor. Cu toate acestea, incluziuni virale definite nu au fost observate. Modificările hepatice erau reprezentate de steatoză microveziculară cu inflamație

2) If an autopsy is performed for a case when COVID-19 infection is NOT suspected, collection of the following post-mortem specimens is recommended:

- a) post-mortem NP swab specimen for COVID-19 testing;
- b) separate NP swab to test for other respiratory pathogens.

3) If an autopsy is performed for a confirmed COVID-19 case, collection of the following post-mortem specimens should be considered:

- a) post-mortem swab specimens to test for other respiratory pathogens;
- b) other post-mortem microbiologic and infectious disease testing, as indicated;
- c) formalin-fixed autopsy tissues from lung, upper airway, and other major organs as indicated.

This staged technique is recommended if it is possible.

#### *Macroscopic features*

Basically, the gross changes of COVID-19 are limited to the heart and lungs, therefore may include pleurisy, pericarditis, lung consolidation and pulmonary oedema. Grossly the lungs are: edematous, firm, heavy and with a patchy aspect. It has to be mentioned that a secondary bacterial infection may overlap and purulent inflammatory changes can be observed macroscopically [14, 15].

#### *Microscopic findings*

A recent article described the early histopathological features of COVID-19 in two patients who underwent surgical resections for lung adenocarcinoma but later it was discovered that they had COVID-19 infection at the time of the operation. The findings were non-specific and included oedema, pneumocyte hyperplasia, focal inflammation and multinucleated giant cell formation, while no hyaline membranes were observed. Given that these patients were asymptomatic at the time of the operation, these findings are likely to reflect the early changes of acute lung injury caused by the infection.

In another case, a 50 year-old man died from severe COVID-19 infection and in this case marked histopathological findings were noted. Samples were taken by means of post-mortem biopsy. A description of the gross post-mortem findings was not given, although multiple ground glass opacities were noted on chest radiographs. The microscopic findings included diffuse alveolar damage with exudate. The inflammation was predominantly lymphocytic, and multinucleated giant cells were observed in addition to atypical pneumocyte hyperplasia, although no definite viral inclusions were noted. In the liver: microvesicular steatosis with mild inflammation, but these changes cannot be interpreted as induced by the COVID-19 virus. In small arterial vessels thrombi were present [14, 15].

#### **Conclusions**

Reviewing the practice of autopsy can provide useful information to achieve a better understanding of the pathogenesis and mechanism of this viral infection. It provides information not only about the disease, but also can be useful in treat-

ușoară, însă aceste modificări nu pot fi interpretate drept induse de virusul COVID-19. În vasele mici arteriale au fost prezenți trombi fibrino-eritrocitari [14, 15].

### Concluzii

Autopsia este cea care ne poate oferi informații nu numai despre boală, ci poate ajuta și la prevenirea, tratamentul infecției cu virusul SARS-CoV-2. Modificările produse de SARS-CoV-2 și MERS-CoV în parenchimul pulmonar includ: distrugerea difuză alveolară (DAD), formarea membranelor hialine și hiperplazie atipică pneumocitară. Prezența trombilor fibrino-eritrocitari în vasele mici arteriale, este asociată cu coagulopatia, fiind una din țintele principale ale terapiei. Această revizuire a literaturii rezumă cele mai relevante date de la autopsie privind modificările macroscopice și microscopice care pot influența cursul clinic și gestionarea pacienților cu COVID-19.

### Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea, analiza referințelor și redactarea lucrării. Toți autorii au citit și au aprobat varianta finală a articolului.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

### Referințe / references

1. Collection and submission of post-mortem specimens from deceased persons with known or suspected COVID19, 2020, April 30. [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-postmortem-specimens.html>]. Accesat pe: 14.05.2020.
2. Roosen J., Frans E., Wilmer A., Knockaert D., Bobbaers H. Comparison of premortem clinical diagnoses in critically ill patients and subsequent autopsy findings. *Mayo Clin. Proc.*, 2000; 75: 562-567.
3. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R., Pellegrinelli A., Zerbi P., Rech R., Colombo R. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. April 22, 2020. [<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20054262v1.full.pdf>]. Accesat pe: 15.05.2020.
4. De Cock K., Zielinski-Gutiérrez E., Lucas S. Learning from the dead. *N. Engl. J. Med.*, 2019; 381: 1889-1891.
5. Ong S., Tan Y., Chia P. *et al.* Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*. 2020. [<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762692>]. Accesat pe: 14.05.2020.
6. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19). Interim guidance, 2020, May 13. [[https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19))]. Accesat pe: 13.05.2020.
7. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID19) 2020, May 5. [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>]. Accesat pe: 16.05.2020.
8. Epidemiological situation regarding COVID-19 infection, Republic of Moldova, 2020, May 15. [<https://msmps.gov.md/>]. Accesat pe: 13.05.2020.
9. Pomara C., Li Volti G., Cappello F. COVID-19 deaths: are we sure it is pneumonia? Please, autopsy, autopsy, autopsy! *Journal of Clinical Medicine*, 2020; 3: 2-3.
10. Guidance COVID-19 personal protective equipment (PPE). 2020, May 3. <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-infection-prevention-and-control/covid-19-personal-protective-equipment-ppe>. Accesat pe: 15.05.2020.
11. Gibbs W., Mirsky S. COVID-19: what the autopsies reveal, 2020, April 23. [<https://www.scientificamerican.com/podcast/episode/covid-19-what-the-autopsies-reveal/>]. Accesat pe: 15.05.2020.
12. Sarode V., Datta B., Banerjee A. *et al.* Autopsy findings and clinical diagnoses: a review of 1,000 cases. *Hum. Pathol.*, 1993; 24: 194-198.
13. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report World Health Organization (WHO). [[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200516-covid-19-sitrep-117.pdf?sfvrsn=8f562cc\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200516-covid-19-sitrep-117.pdf?sfvrsn=8f562cc_2)]. Accesat pe: 16.05.2020.
14. Ossei P., Taylor J., Agyeman-Duah E., Ayibor W. Outbreak of influenza a viral infection in Ghana: a consideration of autopsy findings and a mini-review of the literature. *Forensic Sci. Int. Rep.*, 2019; 5 p.
15. Shang J., Ye G., Shi K. *et al.* Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, 2020; 1-8.