

Aspecte radiologice la pacienții diagnosticați cu infecție cu SARS COV2 – un review de literatură

*Dr. Maria Cristina Hoară, Dr. Andreea Florentina Stoenescu, Dr. Nedeea Duță,
Conf. Simin Aysel Florescu, Prof. Em. Ceașu*

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” București

Coronavirusurile sunt virusuri sferice sau pleomorfe, anvelopate, cu genom ARN pozitiv, care aparțin familiei Coronaviridae. Numele provine din limba latină, cuvântul „corona” însemnând „coroană”, făcând referire la aspectul virusului privit prin microscopul electronic, la nivelul anvelopei existând proiecții glicoproteice.

Subfamilia Orthocoronavirinae este împărțită în 4 genuri: alfa-, beta-, gamma-, respectiv delta-coronavirus. Dintre acestea, genurile alfa și beta afectează mamiferele, în timp ce gamma și delta-coronavirusurile afectează preponderent păsările.

În anul 1965, coronavirusurile au fost identificate ca agenți patogeni pentru om. Principalele ținte sunt celulele epiteliale de la nivelul tractului respirator și tubului digestiv.

Transmiterea poate fi atât aerogenă prin secreții respiratorii, cât și pe cale fecal-orală. Incubația variază în funcție de tulpina virală, fiind scurtă în cazul coronavirusurilor ce produc răceala comună (în medie, 3 zile), dar mergând până la 14 zile în cazul SARS. Simptomatologia poate varia, de la forme asimptomatice până la cele fatale; astfel pot fi prezente febra, tusea, dispneea, astenia fizică, dar și manifestări gastro-intestinale precum diareea și vărsăturile. Mai rar, pot fi prezente rinoreea și odinodisfagia. În forme severe poate fi afectat și tractul respirator inferior, provocând pneumonie și sindrom de detresă respiratorie acută.

Coronavirusurile au o capacitate mutagenă ridicată și se disting prin depășirea barierei de specie, inclusiv de la animale către om, cu posibilitate ulterioară de transmitere interumană. Astfel, în ultimii 20 de ani au avut loc trei astfel de evenimente, ultimul conducând către prima pandemie coronavirală, aflată în plină desfășurare în acest moment. Prima epidemie a survenit în anul 2003, cauzată de SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus), ulterior izbuclind MERS (Middle East Respiratory Syndrome) în anul 2012, în timp ce astăzi ne confruntăm cu SARS-CoV-2, responsabil de COVID-19 (Coronavirus Disease of 2019).

În luna decembrie a anului trecut, au fost raportate o serie de cazuri de pneumonie cu etiologie necunoscută la persoane din regiunea chineză Hubei. Ulterior, pe 7 ianuarie 2020, agentul etiologic a fost identificat prin secvențierea genomului viral: 2019-nCoV (noul coronavirus – tulpină care nu mai fusese anterior identificată la oameni), iar pe 11 ianuarie a fost înregistrat primul deces. Numărul cazurilor de boală a continuat să crească alarmant, fiind afectate treptat și alte continente (pe 20 ianuarie a fost confirmat primul caz în S.U.A, iar pe 24 ianuarie în Franța). Pe 12.02.2020, noul coronavirus a fost numit SARS-CoV-2, iar boala asociată – COVID-19.

Deoarece substratul atașării, respectiv al pătrunderii intracelulare a virusului SARS-CoV-2, și anume receptorul ACE2 (enzima de conversie a angiotensinei 2), este bogat reprezentat la nivelul pneumocitelor, plămânul reprezintă o țintă importantă a infecției cu SARS-COV-2. Drept urmare, imagistica leziunilor pulmonare prezintă interes în evaluarea impactului bolii la acest nivel. Un aspect caracteristic pneumoniei din COVID-19 este faptul că nu întotdeauna se corelează cu severitatea simptomatologiei. Mai mult decât atât, urmărirea evoluției aspectului radiologic (fie prin radiografie cord-pulmon, fie prin tomografie computerizată toracică) prin achiziții seriate poate avea un rol prognostic. Nu în ultimul rând, este dezbătut rolul diagnostic al CT-ului, care uneori poate releva o afectare specifică COVID-19 anterior confirmării infecției prin metoda clasică – detecția ARN-ului viral prin RT-PCR.

Primele studii relevante ce au tratat aceste subiecte provin din Asia, cu precădere din China, țara care a raportat primele cazuri de infectare umană cu noul coronavirus. În cele ce urmează, vom realiza un review al

unora dintre aceste articole, cu scopul descrierii pattern-ului lezional pulmonar, evoluției acestuia și analizei comparative a imaginilor obținute prin radiografie, respectiv tomografie computerizată toracică.

Datele identificate prin radiologia clasică sunt mai puțin utile raportat la cele furnizate de utilizarea CT-ului, datorită sensibilității mai scăzute de detecție timpurie a afectării pulmonare din cadrul COVID-19. Într-un studiu publicat la finalul lunii februarie în Coreea de Sud pe un lot de 9 pacienți cu boală confirmată prin test molecular și în care toți pacienții au efectuat o radiografie toracică la momentul internării, în trei cazuri s-au identificat modificări patologice (33% din total). CT inițial a relevat însă modificări în 8 din 9 cazuri (aproximativ 89%), iar după o săptămână s-au identificat leziuni și în rândul celui de-al nouălea pacient (1). Un alt studiu efectuat în China pe un lot de 21 de pacienți COVID-19, a raportat o rată mai mare de succes în depistarea inițială prin radiografie toracică a leziunilor (3 din 5 cazuri testate, respectiv 60%), însă aceasta se poate datora sublotului mic de pacienți supuși investigației. Comparativ, imagini sugestive CT au fost obținute la 19 dintre cei 21 de subiecți (90%), inclusiv în cazul a doi pacienți cu radiografii neinformative (2). Deși loturile pe baza cărora au fost raportate aceste informații sunt mici, este bine cunoscută sensibilitatea mai mare a tomografiei computerizate față de radiografia toracică, iar studiile citate susțin această afirmație și în ceea ce privește documentarea imagistică la debutul pneumoniei date de SARS-CoV-2.

Privitor la tipul afectărilor identificate prin radiologie standard, se disting mai mulți parametri față de care sunt descrise acestea: plămânul implicat (stâng/drept/afectare bilaterală), distribuție cefalo-caudală (apical/regiune mijlocie/bazal), distribuție medio-laterală (central/periferic/ambele), forma leziunilor (unică, prost delimitată – „flu”/nodulară) și densitatea lor („geam mat”/condensare alveolară).

Rezultatele primului studiu arată că doi dintre cei trei pacienți au prezentat atingere bilaterală, cu opacități neregulate multiloculare, pe când în cazul celui de-al treilea s-a identificat un nodul singular la nivelul câmpului pulmonar inferior stâng. În total, 10 imagini patologice distincte au fost relevate prin radiografie toracică, acestea fiind reprezentate majoritar de arii de consolidare (condensare - 70%), situate mai ales în câmpurile pulmonare inferioare (50%), periferic (80%). Cei trei pacienți au fost urmăriți prin radiografie pulmonară zilnic, progresia inițială fiind timp de 3-4 zile către leziuni confluate în cazul a doi dintre aceștia, urmată de ameliorare a aspectului pe parcursul următoarelor zile. În situația celui de-al treilea bolnav, nu au fost notificate modificări semnificative pe parcursul a 8 zile (1). Similar, din al doilea studiu citat reiese că afectarea bilaterală a fost întâlnită în aceeași proporție (doi din trei indivizi), sub formă de condensări situate mai ales la nivel bazal, dar fără predilecție pentru regiunile periferice, cu toate că CT-urile acestor pacienți au demonstrat ulterior dispunerea preponderent excentrică (2).

Utilizarea CT evidențiază de cele mai multe ori detaliile ce nu pot fi observate cu ajutorul radiologiei clasice și descrie cu mai mare acuratețe procesele patologice. Acesta este și cazul pneumoniei din cadrul COVID-19. Spre deosebire de cele 10 imagini identificate prin radiografie, în lotul celor 9 pacienți din studiul sud-coreean au fost decelate 77 de leziuni prin tomografie computerizată. Caracterizându-le raportat la numărul lor total, majoritatea (40, respectiv 52%) au fost unice cu tendință la confluare, celelalte fiind nodulare. Din prima categorie, aspectul mixt între „geam mat” și condensare alveolară a fost cel mai adesea întâlnit (50%), urmat de configurația în „geam mat” ca unic pattern (35%). Localizarea a fost preferențial periferică (75%), mai exact subpleurală, posterioară (70%) și la nivelul lobilor inferiori (60%). Nodulii decelați au fost cu predilecție în „geam mat” (57%) sau parțial solizi (43%), cu dispunere periferică (81%), posterioară (65%) și de-a lungul pachetului bronhovascular (59%). Raportat la pacienți, 8 dintre aceștia au suferit implicare bilaterală, lobul cel mai frecvent afectat fiind cel inferior drept (8 bolnavi), urmat de cel superior stâng, pe aceeași poziție cu cel inferior stâng (1).

Deși o descriere a întregului grup de modificări patologice pulmonare este utilă înțelegerii predilecției afectărilor datorate de SARS-CoV-2, aceasta nu satisface întru totul nevoia de a vizualiza variantele de manifestare imagistică la nivel de individ, care poate asocia diverse modele anterior prezentate. Drept urmare, lucrarea lui Ng et al. expune și caracteristicile lezionale individuale ale pacienților cuprinși în lot: dintre cei 21, doi au avut examinări normale; 11 dintre cei afectați au prezentat predominant opacități în „geam mat” (>50% dintre imaginile anormale găsite la un același bolnav), 4 dintre ei au dezvoltat cu precădere condensări alveolare

(>50% dintre imaginile anormale găsite la un același bolnav), iar ultimii 4 au exprimat un raport egal între cele două tipuri de opacități pulmonare. 95% dintre subiecți au prezentat exclusiv afectare periferică, iar pe axa verticală distribuția a fost după cum urmează: 8 pacienți cu interesare predilectă a lobilor inferiori, alți 8 cu implicare egală a jumătăților superioare, respectiv inferioare pulmonare, iar ultimii 3 cu afectare prevalentă a lobilor superiori (2).

Dincolo de definirea propriu-zisă a tabloului radiologic pe care îl poate îmbrăca pneumonia dată de SARS-CoV-2, încadrarea aspectelor CT în tabloul clinico-paraclinic contribuie la stabilirea severității bolii și permite urmărirea evoluției sub tratament, stabilindu-se chiar o legătură prognostică între dinamica lezională și outcome-ul bolnavilor.

În acest sens, lucrarea lui Shi et al. (3) face precizări importante. Lotul de studiu cuprinde 81 de pacienți confirmați pentru infecția cu noul coronavirus, având vârsta medie de 49,5 ani, majoritatea fiind bărbați (52%) și este împărțit în 4 subgrupuri în funcție de momentul efectuării primei investigații CT: în grupul I au fost incluși indivizii testați anterior debutului simptomatologiei, grupul II a fost alcătuit din cei supuși testării la cel mult o săptămână de la debut, grupul III a cuprins bolnavi testați dincolo de prima săptămână de boală, dar la cel mult două săptămâni de la debut, iar în grupul al IV-lea au fost înrolați cei ce au beneficiat de investigație între a doua și a treia săptămână de boală. În primul rând, studiul ridică problema decelării unei afectări subclinice frecvente (15 pacienți incluși în primul grup, toți prezentând leziuni), aspect asupra căruia vom reveni în cele ce urmează. În al doilea rând, deși caracteristicile lezionale nu sunt întru totul comparabile (provenind de la indivizi diferiți), autorii consideră împărțirea ca fiind reprezentativă pentru un model al evoluției afectării pulmonare pe parcursul manifestării pneumoniei COVID-19. Astfel, chiar dacă pattern-ul generic al acesteia a arătat dispunere bilaterală (79% dintre pacienți) și periferică (54%) a opacităților predominant în „geam mat” (65%), prost delimitate (81%), implicând mai ales lobul inferior drept, tablou în mare parte similar studiilor citate mai sus, aceste aspecte diferă raportat la parcursul clinic al bolii. Dacă în sublotul celor asimptomatici leziunile erau predominant unilaterale (60%) și multifocale (53%), reprezentate mai ales de opacități în „geam mat” (93%), pe măsura înaintării în boală acestea se înmulțeau, fiind dispuse mai frecvent bilateral, difuz, fiind treptat înlocuite de consolidarea pulmonară și afectările mixte. În plus, a fost observată fibroza interstițială către finalul manifestărilor, precum și îngroșare pleurală sau epanșament pleural, citat și în lucrarea lui Lin et al. (4).

Lotul a fost supus și unui follow-up imagistic propriu-zis, 57 de bolnavi fiind urmăriți prin investigații CT seriate, grupate în 4 tipuri de evoluție posibile: 1 – progresie inițială, urmată de ameliorare (46% dintre aceștia, dintre care 92% au fost externati), 2 – deteriorare (32%, doi pacienți decedând ulterior – 11% dintre cei aparținând acestui tip), 3 – ameliorare (14% dintre bolnavi, majoritatea externati), respectiv 4 – stare staționară (9%, toți rămași internați la momentul încheierii culegerii datelor). Drept urmare, autorii au tras concluzia potrivit căreia, pe lângă celelalte variabile considerate în studiu (vârsta înaintată, sexul masculin, comorbiditățile asociate), înrăutățirea imaginii radiologice ar putea fi un factor de risc pentru prognosticul rezervat la pacienții cu pneumonie COVID-19. Cu toate acestea, datele trebuie interpretate cu precauție, luând în considerare faptul că 9 dintre cei 81 de bolnavi (11%) sufereau o patologie pulmonară cronică preexistentă, fapt ce ar fi putut influența caracteristicile lezionale observate de autori, posibil atribuite integral pneumoniei COVID-19 în mod eronat (3).

Într-un efort de a cuantifica mai bine leziunile observate cu ajutorul CT, Pan et al. (5) propun un scor semicantitativ al afectării pulmonare, prin aprecierea aproximativă a gradului său de extensie. Astfel, fiecăruia dintre cei 5 lobi i-a fost atribuit un calificativ de la 0 la 5, acesta corespunzând unui procentaj al atingerii pulmonare din lobul respectiv, cu un scor CT total maxim posibil de 25. Totodată, autorii urmăresc variația în timp a tipului lezional. Astfel, deși aceștia admit ca limită a studiului excluderea pacienților cu forme severe, obțin ca rezultat faptul că majoritatea subiecților incluși în lot (18 dintre cei 21, reprezentând 85%) ating cel mai înalt grad de atingere pulmonară (cuantificat ca fiind 7 puncte în medie, dar mergând până la 14 în cazul unui pacient) în jurul a 10 zile de la momentul debutului simptomelor. Raportat la caracteristicile afectării, inițial se observă predominant aspect de geam mat subpleural, ce progresează în dimensiuni odată cu apariția aspectului de crazy-paving (geam mat cu suprapunerea imaginilor de îngroșare septală intra- și interlobulară), urmând ca în zilele 9-

13 de la debut leziunile să fie reprezentate predominant de condensarea alveolară. Începând cu ziua a 14-a, se remarcă resorbția treptată a infiltratelor, cu remanența unui aspect rezidual discret de geam mat. Autorii notează rezoluția incompletă a imaginilor patologice la momentul încheierii colectării datelor (26 de zile de la momentul debutului), fapt care nu poate pleda neapărat pentru persistența leziunilor în timp, ci mai degrabă pentru un follow-up mai îndelungat care să conducă la rezultate obiective asupra duratei implicării pulmonare în infecția cu SARS-CoV-2. Legat de această temă, regresia și dispariția leziunilor la examenul CT a fost raportată la 24 (42%) din 57 de pacienți chiar înainte ca aceștia să devină negativi la analiza RT-PCR pentru detecția ARN viral, într-un studiu efectuat de Ai. et al. (6)

În Europa, una din cele mai afectate țări este Italia. Caruso et al. au realizat un studiu prospectiv pentru a urmări acuratețea examenului CT. Dintre cei 158 de pacienți admiși în spital pe parcursul a două săptămâni, 62 au fost diagnosticați cu infecție COVID-19. Dintre aceștia, 60 au prezentat modificări pulmonare la examenul CT (ceilalți doi fiind excluși datorită prezenței unor artefacte de mișcare). Rezultatele au confirmat concluziile studiilor asiatice raportat la predilecția tipului afectării și localizarea leziunilor. Astfel, opacitățile în geam mat au fost identificate în rândul tuturor pacienților, afectarea multilobulară posterioară a fost prezentă în 93% din cazuri, iar localizarea bilaterală a fost evidențiată în 91% din cazuri. Afectarea simultană a tuturor lobilor pulmonari a fost prezentă la 43 dintre pacienți (74%). Nu au fost identificate diferențe semnificative la examenul CT între pacienții cu formă severă de boală spitalizați și cei cu formă ușoară, izolați la domiciliu. (7).

Revenind la tema identificării modificărilor imagistice în rândul indivizilor asimptomatici confirmați pentru infecția cu noul coronavirus prin RT-PCR, multiple publicații citează acest fapt, obiectivând aspecte patologice timpurii pe achiziții CT ce nu comportă expresie clinică. Pe lângă studiul retrospectiv discutat mai sus (3), raportări similare au fost făcute în studiul de caz al lui Lin et al. (4), particular prin tipul lezional documentat pentru prima oară în legătură cu pneumonia în cauză – efuziune pleurală bilaterală, respectiv în lucrarea lui Hu et al. (8) asupra a 24 contacti apropiați asimptomatici confirmați pozitiv, dintre care 50% au prezentat modificări tipice în „geam mat”.

Având în vedere aceste relatări, se pare că examinarea CT poate precede debutul simptomelor și se ridică problema utilizării de rutină a CT în descrierea timpurie a impactului infecției cu noul coronavirus asupra țesutului pulmonar, cu potențialul de a ghida primele gesturi terapeutice în efortul de a îmbunătăți outcome-ul pacienților.

Cu toate acestea, un amplu studiu din China (9) remarcă posibilitatea lipsei de date informative imagistice (atât prin radiologie standard, cât și prin CT) la 157 din 877 (aproximativ 18%) indivizi cu boală nonseveră, dar și în cazul a 5 pacienți din 173 (aproximativ 3%) cu formă severă a bolii, ceea ce ridică semne de întrebare atât cu privire la substratul care a dus la expresia clinică a bolii (în special privind forma severă), dar și la sensibilitatea testării.

Nu în ultimul rând, există controverse cu privire la faptul că imagistica prin tomografie computerizată ar putea substitui testul molecular în diagnosticul COVID-19. Deși definiția de caz acceptată la nivel mondial și elaborată de Organizația Mondială a Sănătății prevede confirmarea cazului suspect exclusiv prin metoda depistării ARN viral prin RT-PCR, un studiu pe 1014 pacienți din Wuhan (6) susține că sensibilitatea CT este mai ridicată decât cea a PCR în diagnosticarea celor infectați la momentul prezentării, durata obținerii unui rezultat fiind mai scurtă. Cu toate acestea, studiile suplimentare sunt necesare pentru a stabili cu exactitate dacă un criteriu imagistic ar putea confirma infecția cu SARS-CoV-2. Nu trebuie uitat nici faptul că în țările în curs de dezvoltare tehnica CT nu este atât de răspândită.

Opinii științifice mai recente se opun curentului utilizării CT drept screening al pneumoniei COVID-19 în baza unor argumente valide, omise de studiile ce încurajează această practică. Subliniind importanța aplicării unei metodologii de lucru mai elaborate și supunerea cercetărilor unui peer-review amănunțit și obiectiv, Hope și colegii (10) sunt de părere că în contextul pandemic actual nevoia comunității medicale de soluții și răspunsuri la întrebări privitoare la diagnosticul și tratamentul COVID-19 conduce la publicarea de rezultate premature, neriguros verificate, cu consecințe potențial nefavorabile în practică. Ei ridică mai multe probleme, printre care

lipsa de specificitate a leziunilor descrise la CT în cadrul acestei boli (aspectul de geam mat și condensarea alveolară), ce pot reprezenta amprenta multor altor afecțiuni, atât infecțioase, cât și neinfecțioase, preexistente. Astfel, o abordare corectă ar fi cea a asocierii leziunilor cu noua infecție coronavirală doar în rândul celor cu o probabilitate pre-test înaltă. În plus, utilizarea pe scară largă a CT trebuie să țină cont de măsuri stricte de prevenție a transmiterii SARS-CoV-2 atât în rândul pacienților, cât și în cel al personalului medical din departamentul de imagistică. Nu în ultimul rând, un alt comentariu este adus pe marginea unui studiu ce declară atât o sensibilitate, cât și o specificitate crescute în diferențierea leziunilor pulmonare ale COVID-19 de cele date de alte infecții virale, identificându-se erori în execuția design-ului acestuia, care ar fi putut ghida radiologii ce au interpretat imaginile către un anume diagnostic. În plus, se subliniază gradul de subiectivism al observatorilor în aprecierea leziunilor. În sprijinul acestor idei vin și Huang et al. (11), care publică în *The Lancet* o opinie științifică similară, remarcând suplimentar riscul iradierii fără un beneficiu cert, propunând stabilirea unor indicații clare de apelare la această investigație.

O nouă observație alarmantă are potențialul de a schimba atitudinea față de interpretarea imagistică în infecția cu SARS-CoV-2, și anume recunoașterea emboliei pulmonare drept rezultat al mecanismelor patogenice virale. Grillet et al. (12) identifică în rândul a 100 de pacienți cu forme severe supuși investigației CT cu substanță de contrast iodată 23 de cazuri de embolie pulmonară acută (reprezentând 23%). Acest diagnostic s-a asociat mai frecvent cu necesitatea admisieii în departamentul de Terapie Intensivă și instituirea ventilației mecanice, comparativ cu sublotul de 77 bolnavi fără eveniment trombotic.

Deși focusul pandemiei create de SARS-CoV-2 este îndreptat spre adulți, copiii sunt și ei afectați într-o măsură mai mică, respectând datele validate până acum. Astfel, un studiu efectuat pe un lot de 15 copii diagnosticați cu COVID-19 a analizat distribuția și morfologia leziunilor pulmonare relevate la examenul CT. Dintre aceștia, 6 pacienți nu au prezentat nici o modificare la prima examinare, iar 9 dintre pacienți au avut leziuni inflamatorii. Dintre aceștia, 7 au prezentat opacități în geam mat nodulare, iar în cazul celorlalți 2, opacitățile prezentau o suprafață neregulată. Deși au urmat tratamentul adecvat, 6 pacienți fiind declarați negativi, la un alt examen CT 2 dintre aceștia au prezentat o reducere a leziunilor, iar în cazul unui pacient nu s-a observat nici o ameliorare. Dintre cei 9 pacienți care erau încă pozitivi, au fost descoperite noi leziuni mici în geam mat în cazul a 3 dintre ei. (13). Mai mult decât atât, un alt studiu retrospectiv efectuat pe un lot de 171 de copii confirmați pentru infecția cu noul coronavirus a remarcat afectarea pulmonară CT în rândul a 12 dintre cei asimptomatici. În plus, tipul lezional principal identificat a fost, similar adulților, reprezentat de opacitățile în geam mat (14).

Concluzii

Atât radiografia pulmonară, cât și examenul CT reprezintă investigații cruciale în evaluarea impactului infecției cu noul coronavirus asupra parenchimului pulmonar, dar și în ghidarea managementului terapeutic, urmând ca noi studii și consensuri de experți să stabilească indicații clare ale utilizării acestora. Este important să continue studiile privind caracteristicile afectării pulmonare produse de SARS-CoV-2 în raport cu alți agenți etiologici virali, pentru a se identifica elementele distinctive ce pot susține diagnosticul acestei pneumonii.

Referințe:

1. **Yoon S.H.**, Lee K.H., Kim J.Y., Lee Y.K., Ko H., Kim K.H., Park C.M., Kim Y.H. Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Analysis of Nine Patients Treated in Korea. *Korean Journal of Radiology*. 21(4): 494-500, 2020.
2. **Ng M.Y.**, Lee E.Y., Yang F., Li X., Wang H., Lui M.M., Lo C.S.Y., Leung B., Khong P.L., Hui C.K.M., Yuen K., Kuo M.D. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. Vol. 2, No. 1, 2020.
3. **Shi H.**, Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., Fan Y., Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 20(4): 425-434, 2020.
4. **Lin C.**, Ding Y., Sun Z., Li X., Chen Z., Niu M. Asymptomatic novel coronavirus pneumonia patient outside Wuhan: The value of CT images in the course of the disease. *Clinical Imaging*. 63: 7-9, 2020.

5. **Pan F.**, Ye T., Sun P., Gui S., Liang B., Li L., Zheng D., Wang J., Hesketh R.L., Yang L., Zheng C. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 2020.
6. **Ai T.**, Yang Z., Hou H., Zhan C., Chen C., Lv W., Tao Q., Sun Z., Xia L. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020; (publ. online Feb 26.)
7. **Caruso D.**, Zerunian M., Polici M., Pucciarelli F., Polidori T., Rucci C., Guido G., Bracci B., de Dominicis C., Laghi A. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*. 2020 Apr 3:201237
8. **Hu Z.**, Song C., Xu C., Jin G., Chen Y., Xu X., Ma H., Chen W., Lin Y., Zheng Y., Wang J., Hu Z., Yi Y., Shen H. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China Life Sciences*. 2020
9. **Guan W.**, Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D., Du B., Li L. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*. 2020.
10. **Hope M.D.**, Raptis C.A., Henry T.S. Chest Computed Tomography for Detection of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Don't Rush the Science. *Annals of Internal Medicine*. 2020.
11. **Huang Y.**, Cheng W., Zhao N., Qu H., Tian J. CT screening for early diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
12. **Grillet F.**, Behr J., Calame P., Aubry S., Delabrousse E. COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020. Feng K, Yun YX, Wang XF, Yang GD, Zheng YJ, Lin CM, Wang LF. Analysis of CT features of 15 Children with 2019 novel coronavirus infection *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020 Feb 16;58(0):E007
13. **Lu X.**, Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England Journal of Medicine*. 2020.