

Imaging e le patologie respiratorie gravi, in Ospedale e a domicilio: SARS-CoV-2 Long COVID e non solo

G. Pedicelli

L'imaging del torace, con l'impiego delle varie metodologie e tecniche oggi disponibili, è spesso decisivo nella diagnostica delle più svariate condizioni cliniche di patologie a carico di tutte le strutture del torace.

Negli anni '70 del secolo scorso, il perfezionamento delle tecniche di esecuzione della "radiografia standard del torace" (RT) ha consentito una buona rappresentazione contestuale, su unico radiogramma, delle tre principali componenti costituite da: cornice toracica – parenchima polmonare – strutture mediastiniche. Ciò ha permesso di cogliere in un unico piano informazioni fondamentali e ben correlate fra loro per un inquadramento diagnostico fortemente orientativo della risposta al quesito clinico. Successivamente, la disponibilità della Tomografia Computerizzata (TC-1971), perfezionata dalla tecnica ad alta risoluzione (HRCT-1992) ha consentito una straordinaria documentazione anatomica, anatomo-patologica ed istologica delle diverse componenti del torace e dei relativi possibili eventi patologici. La data del 1992 coincide con la tappa storica della "medicina basata sulle evidenze", così etichettata a seguito del forte contributo offerto dai dati tecnologici nell'espressione della diagnosi clinica finale dei vari eventi patologici.

L'entusiasmo dei radiologi ma anche dei clinici per i risultati offerti dalla TC, progressivamente integrata dall'ecografia (US) e dalla risonanza magnetica (RM), ha generato l'ipotesi che la vecchia radiografia del torace fosse diventata uno strumento diagnostico ormai superato e

sostanzialmente inutile (!). In realtà la RT, per la semplicità di esecuzione (anche al letto del paziente), la scarsa dose di radiazioni somministrata, il basso costo e la ricchezza di informazioni che fornisce è restata ed è ancora oggi l'esame radiologico più eseguito nel mondo, a volte decisivo per una diagnostica clinica difficile e raffinata. Una convincente testimonianza di questa affermazione è riportata nell'esempio offerto dal NEJM¹ che indica nella radiografia del torace, eseguita nel letto di Terapia Intensiva, l'esame diagnostico più credibile – semplice – non invasivo, di bassissimo costo, al fine di risolvere la diagnostica differenziale fra ARDS ed edema polmonare, utilizzando – quale elemento semiologico discriminante – il *broncogramma aereo*.

Le modifiche concettuali e tecniche apportate negli anni '70 del secolo scorso alla esecuzione materiale della RT, hanno arricchito l'immagine e reso più sicura la lettura, definendone in modo più chiaro e distinto le grosse componenti anatomiche costituite da: parete toracica - polmone - mediastino. La lettura di quest'ultimo è diventata più facile e sicura, grazie all'adozione della semeiotica basata sul riconoscimento delle "linee paramediastiniche". Queste sono costituite dalle linee di contatto fra la trasparenza del polmone e la struttura solida mediastinica con la quale esso viene a contatto. Le principali di esse: la linea para-esofagea (sul versante di destra), linea para-aortica e paraspinale (sul versante di sinistra). Sono divenute meglio leggibili le strutture del passaggio cervico-toracico, le grosse vie aeree (trachea – bronchi principali), gli ili

polmonari e le strutture del passaggio toraco-addominale. I miglioramenti tecnici e semiologici hanno consentito un'analisi più accurata soprattutto nella correlazione fra alterazioni del parenchima polmonare e i possibili coinvolgimenti delle strutture linfatiche ilo-mediastiniche. Di converso, è diventato più agevole il riconoscimento di lesioni centrali e le conseguenti possibili ricadute sulle vie aeree e nel parenchima polmonare. Non sono rari i casi di *alterazioni bronco-polmonari apparentemente innocenti* attribuite a riacutizzazione di flogosi cronica accompagnate da ingrandimento dell'ilo polmonare che mascherano l'evento grave di *piccola neoplasia periferica del polmone accompagnata da ispessimento delle vie linfatiche di drenaggio con metastasi nelle prime stazioni linfonodali* ilari satelliti e/o nelle stazioni mediastiniche. In questi casi il prezioso sospetto che nasce da un'attenta valutazione della RT troverà conferma nella TC eseguita anche senza mezzo di contrasto.

La lettura delle strutture del parenchima polmonare ha dedicato maggiore attenzione al comportamento delle strutture vascolari, alla densità di fondo (dovuta essenzialmente al micro-circolo capillare), ad eventuali *opacità aggiunte*. Il nuovo modello di lettura della RT ha favorito la identificazione dei caratteri morfologici fondamentali della BPCO (1964) e acceso l'interesse sul tema delle interstiziopatie: entrambi questi argomenti saranno perfezionati dalla disponibilità della HRCT.

Altri *quadri clinico-radiologici gravi apparentemente innocenti* sono costituiti dalle *"polmoniti che non guariscono"* anche a seguito di una terapia ben condotta. L'attenzione della clinica e la corretta valutazione delle alterazioni apprezzabili sulla RT debbono far sospettare la natura maligna delle lesioni: in questi casi la HRCT presenta generalmente elementi morfologici caratterizzanti la malignità della pseudo-polmonite: si tratta generalmente del reperto di bronchiolo-ectasie con una morfologia a

grappolo, nota nella letteratura radiologica come *bubble-like sign* dovuto a carcinoma invasivo solido mucinoso (ex bronchiolo - alveolare). Il reperto HRCT è così caratteristico da poter correlare direttamente le immagini al corrispettivo istologico.

Nell'estate del 1967 -12 agosto- compare sulla prestigiosa rivista *The Lancet* un articolo testimonianza, quasi una autodenuncia intitolato: *"Acute Respiratory Distress in Adults"*². I 4 autori, dell'Università di Denver, Colorado (USA), raccontano in modo garbato ma ricco di dettagli, come hanno potuto salvare gli ultimi 4 pazienti adulti - di una serie di 12 - affetti da distress respiratorio acuto, somministrando loro ossigeno a pressione positiva. La diagnosi era fortemente supportata dal reperto radiografico di "infiltrati alveolari bilaterali pressoché simmetrici" osservati sulla semplice radiografia frontale standard del torace eseguita al letto del paziente: esso correlava molto bene con il riscontro di Anatomia Patologica verificato nei pazienti deceduti, caratterizzato da "atelettasie alveolari spettacolari, vistosa dilatazione dei capillari, edema ed emorragie intra-alveolari, unitamente a membrane ialine". Il quadro di "distress respiratorio" si era sviluppato su: polmoniti, sindrome da embolia grassosa, trauma.

La pubblicazione riferita riportava la precisazione del distress respiratorio "in adults" per distinguerla da quella già nota nei bambini. Essa identificava, per il futuro, l'espressione ARDS riferita ad una sindrome sempre grave e molto più frequente di quanto non si credesse fino ad allora, il più delle volte complicanza di polmoniti. La disponibilità della TC ha successivamente arricchito il contributo della diagnostica radiologica ma resta fondamentale il reperto della RT che contiene gli elementi di diagnostica differenziale sufficienti rispetto alle principali patologie che possono mimare l'ARDS (edema polmonare cardiogeno,

edema da iperidratazione, polmoniti): il tutto con facilità di esecuzione anche nelle condizioni critiche della Terapia Intensiva e perfino a domicilio!

L'esperienza accumulata negli ultimi decenni ci ha insegnato che la ARDS è una complicanza affatto rara, soprattutto di eventi flogistici, traumatici e nella patologia *ab ingestis*.

Nell'attuale epidemia di COVID-19 il reperto di ARDS si è rivelato una comune complicanza dei quadri di polmoniti, fino a poter affermare che con essa abbiamo *familiarizzato*. La diagnostica radiologica, in questi casi, è stata una preziosa alleata della clinica nella diagnosi, nel monitoraggio e nella valutazione del processo evolutivo verso la fibrosi. In questo scenario abbiamo verificato quotidianamente l'iter morfologico degli eventi già in gran parte prevedibili per le conoscenze consolidate circa "la risposta del polmone ad insulti di qualunque genere"³.

Da circa un ventennio, da quando si è sviluppato il principio della *concordanza diagnostica* fra Clinica - Radiologia - Istologia nella diagnostica delle interstiziopatie⁴, la diagnosi delle malattie polmonari e delle relative correlazioni evolutive è divenuta più accurata e precisa.

In particolare i processi infiammatori, ove non regrediscono entro i primi giorni dall'esordio, seguono l'iter dell'organizzazione e della fibrosi. Le malattie polmonari che più comunemente seguono questo percorso appartengono alle *interstiziopatie*, al *danno alveolare diffuso (DAD)* ed alle *flogosi bronchiolari*.

Citiamo di seguito gli aspetti radiologici degli eventi patologici clinicamente gravi che possono investire il torace nelle sue componenti costituite dalla parete - pleura - polmone - mediastino.

I danni acuti della parete toracica sono generalmente correlati con eventi traumatici

che possono restare confinati alla parete stessa (fra i più comuni: le fratture sterno costali e vertebrali). Trascurando le fratture semplici possiamo assistere a quadri gravi complicati da contusione pleuro - polmonare e cardio-vascolare con possibile evoluzione verso quadri di ARDS di difficile e complesso trattamento⁵.

I quadri radiologici di *patologie pleuriche* gravi sono relativamente frequenti. Il più comune è lo *pneumotorace acuto ipertensivo*, caratterizzato da collasso polmonare di vario grado, spostamento del mediastino e pericolosa rotazione con possibile collasso delle strutture vascolari centrali.

I *versamenti pleurici* discreti fanno parte della patologia più comune del torace, generalmente costituiti da complicanza discreta della patologia parenchimale.

Particolarmente insidiosi, dal punto di vista diagnostico, possono essere "*i versamenti sotto-polmonari*" dovuti all'assenza congenita del legamento polmonare. In questi casi il sospetto radiologico - clinico può essere facilmente chiarito dall'impiego dell'ecografia, generalmente senza ricorso alla TC.

Ovviamente la patologia più grave che possiamo riscontrare a carico della pleura, a volte subdola - sfuggente, è costituita dal *mesotelioma pleurico* che, a tutt'oggi, non trova risoluzione terapeutica se non nella chirurgia, quando tecnicamente possibile.

La patologia acuta più frequente del parenchima polmonare, potenzialmente sempre grave, è costituita dalle polmoniti. La *polmonite lobare*, regina delle polmoniti, si configura tipicamente come un'area di consolidazione omogenea ad estensione lobare, nel cui contesto si riconosce un *broncogramma aereo*. Questa tipica configurazione, valida quale elemento diagnostica differenziale, è strettamente correlata con il suo meccanismo

patogenetico: il processo flogistico si origina direttamente nell'alveolo polmonare, espresso da essudato proteinaceo quale reazione biologica all'insinuazione del germe responsabile (pneumococco) e si estende rapidamente al grappolo degli alveoli adiacenti tramite le strutture della ventilazione collaterale (pori di Cohn e canali di Lambert). L'essudato prodotto si consolida rapidamente lasciando liberi e bene areati i bronchi, configurando il reperto radiologico di *broncogramma aereo* che si esalta nel contesto dell'opacità parenchimale: una caratteristica che, nella pratica clinica, ha avuto un ruolo storico che conserva tuttora¹. Diversamente dalla polmonite lobare la *brncopolmonite*, dovuta a diversi germi (staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae, legionella, mycoplasma, escherichia coli, candida...), riconosce la sua patogenesi nell'aggressione delle vie aeree periferiche con interessamento secondario degli spazi aerei i quali si presenteranno coinvolti "a chiazze".

Una considerazione a parte meritano le *polmoniti atipiche*: termine coniato nel 1938 che raggruppa circa il 15% delle polmoniti acquisite in comunità. Esse differiscono clinicamente e radiologicamente dalle forme più comuni, caratterizzate da graduale comparsa di sintomi respiratori unitamente a sintomi generali extrapolmonari, associati ad un pattern radiografico insolito e variabile, costituito da addensamenti parenchimali multipli di varie dimensioni e densità, spesso bilaterali. Talora gli addensamenti si presentano con un pattern reticolare e con forte coinvolgimento delle pareti bronchiali. Esse possono avere un importante impatto epidemiologico.

Una considerazione del tutto particolare merita la *sindrome di Mendelson*, caratterizzata da un danno complesso e grave del parenchima polmonare, dovuto ad inalazione di liquido gastrico (pH < 2,5) da parte di soggetto incosciente per: ictus, anestesia, politrauma, intossicazione da

farmaci o alcool. In questi casi il danno è acuto, costituito da edema diffuso e necrosi del tessuto polmonare. Clinicamente dominano dispnea, cianosi, stato di shock, ipossia. Radiologicamente si riscontra una *sindrome da riempimento alveolare* che si instaura in poche ore, generalmente unilaterale; essa può complicarsi con aree ascessuali ed empiema. Può risolvere in pochi giorni ma è da considerare ed affrontare sempre come evento grave con mortalità del 30-70%.

Tralasciando le possibili patologie gravi del mediastino, il più delle volte di origine cardiovascolare e dell'apparato linfatico dedichiamo, per i tempi che corrono, una particolare attenzione alle caratteristiche di imaging della patologia correlata con la malattia infettiva epocale che ci ha costretti a vivere una *Cave Syndrome* sia in senso culturale che psico-comportamentale: la pandemia da COVID-19.

Per una più facile comprensione della pur breve descrizione sequenziale degli eventi biologici, clinici e radiologici correlati con l'infezione, rivisitiamo brevemente la risposta abituale del polmone ad insulti di qualunque genere e la sua cronologia. Si tratta di una risposta di tipo infiammatorio con produzione di edema che può scomparire entro le 24 ore successive se l'insulto stesso si esaurisce. Qualora esso dovesse persistere osserviamo, nel contesto del fluido alveolare, la formazione di membrane ialine. Esse permangono per circa una settimana durante la quale assistiamo a rapida ipertrofia degli pneumociti ed il contestuale reclutamento di fibroblasti anche dal midollo osseo dove vengono prodotti. Questo evento biologico rappresenta lo start del *processo di organizzazione* che evolverà verso il collasso della parete alveolare per dare inizio sostanzialmente al *processo fibrosante*. L'imaging mediante HRCT è in grado di seguire la progressione degli eventi biologici descritti con la documentazione di addensamenti parenchimali di densità

ground-glass, distorsione ed ispessimento delle strutture interstiziali e, nei casi più gravi, la configurazione di vero ARDS.

Quanto descritto lo ritroveremo, con numerosi varianti, nella pandemia da COVID-19: un evento epocale mondiale completamente sconosciuto all'umanità che ci coglierà di sorpresa tra la fine del 2019 e l'inizio del 2020.

Il primo report sulle caratteristiche radiologiche tipiche della pandemia COVID-19 è del febbraio 2020⁶: una descrizione, che a distanza di tempo, apparirà quasi *melliflua* rispetto ai quadri gravi osservati successivamente, tuttavia preziosa per una iniziale tipizzazione morfologica della nuova virosi. In questa presentazione dominano 3 reperti o segni considerati *key points*: *opacità polmonari ground-glass*, distribuzione bilaterale e periferica delle lesioni, scarsa presenza di consolidazione alveolare. Questi aspetti, caratteristici dell'esordio della malattia, saranno confermati in tutte le presentazioni successive, a cominciare dai rapporti dei colleghi cinesi. Questi descriveranno, inoltre, le prime osservazioni circa la rapida evoluzione delle lesioni iniziali verso una possibile, rara, completa guarigione o verso l'organizzazione fibrotica. Con l'aumento vertiginoso della casistica l'osservazione delle immagini aggiunge progressivamente nuovi elementi caratterizzanti la malattia quali: forte incremento della vascolarizzazione del tessuto polmonare colpito, lenta, progressiva evoluzione verso la fibrosi, quest'ultima con una configurazione di tenuissima densità transitoria, definita radiologicamente *melting sugar*⁷.

Con la crescita di esperienza clinica e delle conoscenze biologiche della malattia, la sua configurazione evolutiva appare divisibile in 3 tappe costituite da: endocitosi (ossia ingresso e iniziale replicazione del virus), risposta infiammatoria dell'organismo, sequele; fra la seconda e terza tappa è stata inserita nel luglio 2020, una tappa

supplementare di significato pressoché esclusivamente clinico, definita *long COVID*.

Il ruolo dell'imaging si presenta fondamentale per la valutazione del *campo di battaglia* nel momento dell'aggressione alveolare da parte del virus e della contestuale risposta immunitaria. È in questa fase che si produce la configurazione *ground-glass* correlata al parziale riempimento dell'alveolo dovuto alla produzione endo-alveolare di fluido edematoso – membrane ialine – sangue. L'entità della risposta infiammatoria caratterizza l'aspetto morfologico della lesione: in caso di risposta infiammatoria complessa ed aggressiva (*tempesta delle citochine*) si assiste alla produzione di un danno globale dell'alveolo sul versante esterno (danno endoteliale), sul versante interno (danno epiteliale) con riempimento di contenuto siero-emorragico e progressivo collasso della parete. Si realizza con questo meccanismo patogenetico il quadro radiologico dell'ARDS.

I casi clinicamente rilevanti vengono indirizzati all'assistenza ospedaliera e, fra essi, i più gravi in Terapia Intensiva, dove assume un ruolo decisivo la ventilazione meccanica. Questo trattamento, di importanza vitale, produce inevitabilmente uno *stress* sulla parete alveolare cui seguirà il fenomeno dello *strain* ovvero una progressiva modificazione dell'architettura elastica del polmone con produzione delle tipiche bande di parenchima polmonare collassato che seguono prevalentemente la curva della parete toracica o scendono verticalmente nei territori postero-basali: *stress and strain* due paradigmi già noti alla fisiopatologia polmonare⁸, destinate a rappresentare una sorta di emblema delle forme più gravi fra le infezioni polmonari da COVID-19.

Il *post-COVID-19* è caratterizzato da manifestazioni cliniche di vario genere, fortemente correlate con il grado di estensione delle lesioni polmonare. La HRCT contribuisce in modo formidabile alla

valutazione quantitativa ed evolutiva di dette lesioni: a questo scopo sono stati proposti diversi modelli digitali in grado di distinguere i volumi di aree flogistiche ancora attive versus aree di consolidazione fibrotica. Le osservazioni clinico-radiologiche pratiche sui grandi numeri hanno reso prudente la definizione di *fibrosi vera* versus *fibrosis-like* a seguito dell'osservazione pratica della lentissima evoluzione verso la fibrosi stabile. Questa è stata opportunamente definita con le seguenti caratteristiche che definiscono ***i segni certi della fibrosi***: bronchi-bronchioloectasie, honey-combing, distorsione dell'architettura, reticolazioni, bande parenchimali fibrotiche.

La fibrosi comporta un rimaneggiamento dell'architettura polmonare unitamente alla riduzione funzionale correlata con modificazione del patrimonio alveolare e vascolare. Quest'ultimo può esitare in un quadro di ***ipertensione polmonare*** che riconosce numerosi segni e sintomi. Dal punto di vista radiologico è un classico l'osservazione di aumentato calibro dell'arteria polmonare, ben valutabile sul TC senza mezzo di contrasto, a confronto con il calibro dell'aorta ascendente. La TC nel suo insieme è affidabile nella stima del danno funzionale subito dal polmone ma può essere affiancata dalla *scintigrafia perfusionale*, in assoluto l'esame più preciso nella valutazione funzionale. Generalmente, tuttavia, il clinico si limita alla valutazione funzionale ottenuta con la spirometria, una metodologia più disponibile e sufficiente ai fini pratici, meno costosa, facilmente ripetibile. Per la trattazione della possibile reinfezione dopo vaccinazione è stata coniata la definizione *breakthrough infection*: l'esperienza e il numero dei casi studiati appaiono ancora modesti per poter trarre affermazioni clinico-radiologiche significative⁹. La letteratura più recente e le varie Istituzioni Professionali dei Medici di tutto il mondo denunciano un preoccupante incremento di patologie correlate con la pandemia e con i mutamenti dello stile di vita a seguito della pandemia. In

particolare viene denunciato un vistoso incremento dei casi di scompenso cardiaco e di ictus correlati con incremento del fumo, dell'obesità e del diabete. Tuttavia, molti elementi ci invitano a pensare positivamente: al disorientamento del primo anno di pandemia è seguito un secondo anno che ha visto il successo dei vaccini ed un terzo anno si va caratterizzando per la disponibilità di nuovi farmaci antivirali e di nuovi monoclonali.

BIBLIOGRAFIA

1. ARDS VS EDEMA. Image Challenge. New Engl J Med December 2021.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 2: 319-23.
3. Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. Radiographics 2013; 33: 1951-75.
4. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304.
5. Mansour J, Raptis D, Bhalla S, et al. Diagnostic and Imaging Approaches to Chest Wall Lesions. RadioGraphics 2022; 42: 359-78.
6. Kanne JP. Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist. Radiology 2020; 295: 16-7.
7. Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Six-month Follow-up Chest Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. Radiology 2021; 299: E177-E186.
8. Gattinoni L, Carlesso E, Caironi P. Stress and strain within the lung. Current Opinion Crit Care 2012; 18: 42-7.

9. Centers for Disease Control and Prevention. The Possibility of COVID-19 after Vaccination: Breakthrough Infections. 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/effectiveness/why-measure-effectiveness/breakthrough-cases>.

Prof. Giovacchino Pedicelli, Già Direttore UOC Radiologia e Docente Scuola di Specializzazione in Pneumologia, Primario Emerito Radiologia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma.

Per la corrispondenza:
giopedicelli@gmail.com