

Polmonite da Covid-19: cosa stiamo realmente vedendo in TC?

1. LE DOMANDE.

Le ultime settimane, sui social, si sono tradotte in un delirio di immagini radiografiche e TC di pazienti Covid-19 postate in prevalenza sui neonati gruppi dedicati al problema, in cui medici delle differenti discipline che afferiscono alla gestione della pandemia si sono confrontati fino allo sfinimento.

Inutile dirvi che dopo qualche giorno, personalmente, ero già stufo di guardare quelle immagini. Non tanto perché fossero poco interessanti, anzi, ma perché c'è una caratteristica che rende le polmoniti da Covid-19 alla lunga noiose dal punto di vista speculativo: i pattern radiografici e TC sono tutti uguali, li abbiamo imparati a memoria già a partire dal terzo giorno dall'inizio della pandemia e piuttosto il problema per noi radiologi è stato *gestionale*, ossia come comportarsi con i pazienti che avevano il tampone negativo ma quadri clinico e TC fortemente sospetti per Covid-19. Ci siamo scannati per giorni interi su domande fondamentali come: la sicurezza di malattia ce la può dare solo il tampone, che ha una sensibilità bassa, o basta nel contesto clinico giusto la sola TC? Sono sufficienti per fare diagnosi iniziale l'ecografia e il radiogramma del torace o bisogna portare per forza il paziente in sala TC? E portando troppi pazienti in TC, non è che rischiamo di trasformare le Radiologie in sacche di diffusione facilitata del virus, spendendo peraltro un casino di soldi e tempo per sanificare le stanze a fine procedura? Ed è vero o no che l'Intelligenza Artificiale (AI) può fare diagnosi di Covid-19 in venti secondi mentre l'occhio umano è lento e impreciso? Infine, è corretto o no dire che quel pattern radiografico o TC è compatibile con infezione da Covid-19? Chi può dire con certezza che quel quadro di polmonite interstiziale sia da Covid-19 e non da altra infezione virale?

Adesso, dopo aver scorso le domande, è facile capire perché a un certo punto il sottoscritto si sia defilato dalla discussione sul sesso degli angeli e abbia cominciato a concentrarsi su questioni logistiche concernenti il proprio reparto: come aumentare la sicurezza della Radiologia, per esempio, quali percorsi preferenziali creare al suo interno per i malati sospetti o accertati, come proteggere gli operatori in tempi di magra in cui anche trovare una mascherina FFP2 è stato un serio problema. Per quelle domande c'erano risposte chiare fin da subito, tipo:

a) Tra un tampone negativo e una TC positiva, per esempio, e anche a costo di beccarmi dell'allarmista (come è peraltro inevitabilmente accaduto), personalmente non ho mai avuto dubbi su chi dei due fosse più meritevole della mia fiducia: e la lunga teoria di casi proposti in rete, con polmoni devastati dal virus a fronte di tamponi negativi, mi ha dato ragione. La causa principale dei cluster infettivi ospedalieri è stata proprio questa: non ci si può fidare dei tamponi. E riportare in stanza il Paziente con un quadro TC sospetto ma il tampone negativo comporta il rischio di accoppiare gli altri vecchietti che dividono la stanza con lui.

b) Ragionando da sempre, o cercando di ragionare, secondo i dettami del rasoio di Occam, capite bene che in tempi di pandemia da Coronavirus nemmeno mi pongo il problema che una polmonite interstiziale con pattern TC molto simile a quello della SARS possa essere indotta da altro agente virale; e, se anche fosse, si tratterebbe di una percentuale talmente irrisoria da perdere qualsiasi importanza statistica (rammento anche, a margine, che le polmoniti virali hanno pattern TC diversi a seconda dell'agente eziologico, mica sono tutte uguali).

c) Inoltre, giusto per non fare polemica, non starei troppo a sottilizzare sui pazienti sospetti che vengono portati in TC a rischio di propagare l'epidemia: ricordo a tutti che le Radiologie sono state irresponsabilmente aperte ai pazienti ambulatoriali fino a metà marzo 2020, quando nelle terapie intensive già si moriva a grappoli, e che qualcuno in quei momenti convulsi pensava ancora di tenere aperto lo screening mammografico a onta di qualsiasi prudenza sanitaria. Figurarsi che rischio aggiuntivo potrebbe mai comportare il singolo paziente positivo condotto in Radiologia con tutte

le precauzioni del caso, a fronte del disastro epidemico che sicuramente c'era nelle sale d'attesa e nei reparti.

d) Quanto ai rapporti problematici con AI, beh, temo che si tratti dell'ennesima occasione perduta di governare un cambiamento invece che esserne travolti, come accadrà inevitabilmente, lo si voglia o meno.

Quando è finito, più o meno, il lavoro di messa in sicurezza del reparto, mi sono concentrato su quello che da sempre mi riesce meglio: la speculazione sulle minuzie, sui particolari meno importanti. Quelli che non modificano la gestione del problema ma personalmente mi insegnano a ragionare, a capire cosa sto realmente guardando in quei pattern TC che adesso pure il più scauso dei radiologi italiani maneggia con apparente disinvoltura e la sicurezza conquistata sul campo di chi ha lavorato per anni allo Spallanzani o al Monaldi. Cioè: quei pattern a cosa corrispondono, esattamente, dal punto vista anatomo-patologico? Allora mi sono messo a rompere le scatole dei colleghi patologi fino ad avere le risposte che cercavo, con qualche dubbio residuo e qualche sorpresa che all'inizio non avevo preventivato.

2. LE PREMESSE.

Premessa n. 1: la polmonite Covid-19 è una patologia tempo-dipendente. Questo è un concetto chiarito fin da subito ma secondo me mai abbastanza sottolineato, e al momento esistono diverse classificazioni della malattia sulla base delle fasi di evoluzione. Io, che per istinto approdo sempre alla soluzione più semplice, mi avvarrò per questa mia chiacchierata del modello di suddivisione in 3 fasi¹: *precoce* (early, 0-4 giorni dall'esordio dei sintomi), *intermedia* (middle, 5-13 giorni dall'inizio dei sintomi) e *avanzata* (late-stage, oltre 14 giorni dall'inizio dei sintomi). Lascero da parte alcune classificazioni alternative² in cui è prevista anche una fase *ultra-early stage* (paziente asintomatico, da 1 a 2 settimane dopo l'esposizione al virus) nella quale

¹ Kanne JP. Essentials for radiologists on COVID-19: an update. Radiology, article in press.

² Salehi S et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. AJR 2020; 215:1-7.

probabilmente i reperti TC sono incidentali e non aggiungono nulla al tema di questa chiacchierata.

Premessa n. 2: Il modello per comprendere i pattern TC del Covid-19 rimane quello basato sul lobulo secondario. Il lobulo secondario, lo sapete meglio di me, è la più piccola unità polmonare delimitata da setti connettivali. Pensate a un campo agricolo di forma poligonale composto da:

- a) un *core* centrale che contiene l'arteriola centrolobulare, il bronchiolo centrolobulare e i relativi linfatici satelliti e che potreste immaginare come uno spaventapasseri piantato giusto in mezzo al campo stesso;
- b) setti connettivali periferici che contengono ancora capillari linfatici ma soprattutto, tenetelo a mente, le venule perilobulari, e che potreste raffigurarvi come una specie di steccato di recinzione;
- c) uno spazio centrale, che nella nostra metafora è il campo vero e proprio ed è essenzialmente composto da alveoli e dal connettivo che li sostiene, in cui decorrono i capillari che contribuiscono alla formazione della membrana alveolo-capillare. Il connettivo intra-alveolare potreste immaginarlo come una suddivisione ulteriore del campo effettuata con steccati di legno più sottili rispetto a quello di delimitazione.

Questo modello, come al solito, spiega tutto: una parte molto precisamente, una parte con minor precisione. Le cose che ho capito di meno, forse, troveranno migliore giustificazione quando avremo sotto gli occhi le TC di controllo dei pazienti completamente guariti dalla malattia o i risultati delle autopsie; sarebbe bello, ma non credo che sarà messo in pratica, poter effettuare anche TC polmonari nell'immediato post-mortem e accumulare dati potenzialmente utilissimi per il futuro.

Fino a quel momento, lo dico chiaro e tondo, alcune delle conclusioni che tirerò hanno il valore della semplice congettura, della speculazione intellettuale fine a se stessa.

3. COS'È IL COVID-19 E COSA PROVOCA A LIVELLO POLMONARE.

Il virus della Covid-19 fa parte della infame famiglia dei Coronavirus: per capirci, quelli che nel recente passato hanno determinato le epidemie di SARS e MERS, sebbene con danni pandemici geograficamente meno estesi. La via di accesso principale dei coronavirus è quella respiratoria mediante *droplets*, probabilmente facilitata a livello tracheo-bronchiale e alveolare dai recettori della ACE2 (angiotensin-converting enzima 2), anche se è dimostrata la modalità di infezione con meccanismi da contatto cutaneo³. I coronavirus hanno diversi bersagli: uno studio⁴ del 2007 relativo alla SARS aveva trovato il SARS-CoV nell'epitelio bronchiale, nei pneumociti di tipo I e II e nelle cellule endoteliali; fu inoltre identificata carica virale anche nelle cellule mediatrici dell'immunità, linfociti T e macrofagi/monociti, e nei fibroblasti, nonostante queste cellule non esprimano il famigerato recettore, probabilmente per infezione per contatto cellulare diretto. Questa conclusione è molto importante perché l'infezione delle cellule immunitarie ha due conseguenze molto importanti:

- a) la disseminazione a distanza della malattia, che quindi diventa facilmente multi-organo;
- b) il calo temporaneo dell'azione immunitaria da esse mediata, che aggrava il danno polmonare.

Come per la SARS, tuttavia, il bersaglio principale del Covid-19 è probabilmente la cellula epiteliale alveolare di tipo I, anche detta *pneumocita*, al cui interno si riscontra la carica virale maggiore e che subisce alcune modifiche morfologiche, necrosi compresa, direttamente legate all'infezione e sulle quali, ai fini del messaggio che vorrei veicolare, è lecito glissare. Il concetto è importante per un motivo molto semplice: **se il bersaglio è l'epitelio alveolare, è chiaro che il bersaglio è anche, nella sua interezza, l'alveolo polmonare con la relativa membrana alveolo-capillare** (questo è un

³ Hanley B et al. J clin Pathol 2020;0:1-4.

⁴ Ye J, Zhang B et al. Molecular pathology in the lungs of Severe Acute Respiratory Syndrome Patients. AJP 02/2007, vol. 170, n.2, 538-545.

punto critico, ma ci voglio tornare dopo). Non è quindi un caso che la prima espressione di malattia sia il cosiddetto DAD, acronimo che sta per **danno alveolare diffuso**: la risposta standard del polmone a molti tipi di insulto diretto. Istologicamente, in fase iniziale, la DAD si esprime come *malattia delle membrane ialine*: le pareti alveolari risultano rivestite da lamine di materiale eosinofilo composte da pneumociti necrotici e proteine plasmatiche, che di certo non facilitano gli scambi respiratori (non a caso il DAD è il primo stadio dell'ARDS), e l'alveolo si riempie di essudato proteinaceo ed emorragico misto a cellule desquamate nel classico quadro di edema polmonare non cardiogeno ma, appunto, da *danno di membrana*. Se ragioniamo in termini di lobulo secondario, secondo lo schema proposto in precedenza, tutto ciò che è compreso tra lo spaventapasseri (il core centrolobulare) e lo steccato di recinzione (i setti interlobulari) può essere considerato come uno spazio interamente interstizio-alveolare (gli alveoli più l'interstizio intra-lobulare che li sostiene e accoglie, tra l'altro, i capillari): in condizioni normali esso contiene aria, ma quando compare una patologia l'aria può essere sostituita da materiale patologico che ne cambia la densità radiografica e TC. Il DAD si manifesta in TC (stiamo parlando di *fase acuta*, 0-4 giorni dall'insorgenza dei sintomi) con il primo pattern identificabile in ordine di tempo: la *lesione ground glass isolata*, anche in forma multipla e sparsa con la prevalenza zonale che tutti ormai conosciamo (fig.1).

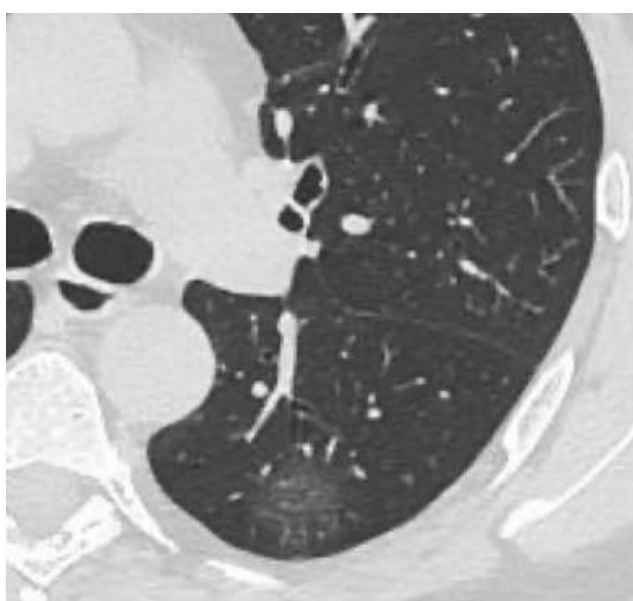


Fig 1: Tipica opacità ground glass mantellare.

Il ground glass in questo caso è dato dalla compromissione di tutte le strutture intralobulari: l'interstizio intra-lobulare che si ispessisce per l'edema e gli alveoli che si riempiono dell'essudato di cui sopra: un pò come se il vostro campo fosse stato allagato da un'acquazzone estivo improvviso che però al momento non ha danneggiato né lo steccato di recinzione né lo spaventapasseri al suo centro. Per capire ancora meglio perché assume proprio *quelle* caratteristiche morfologiche, va ricordato che **nel ground glass il contenuto di aria intra-alveolare subisce una riduzione solo parziale e non totale, come accade invece per la consolidazione polmonare vera e propria.** E perché proprio il ground glass e non un altro pattern? Perché il danno alveolare, per definizione, è *diffuso*: tutti gli alveoli interessati dal danno sono inondati di fluido e viene a mancare l'aspetto fondamentale del pattern puramente alveolare, quello per intenderci delle polmoni batteriche o dell'edema polmonare cardiogeno, in cui alcuni gruppi di alveoli, in virtù delle comunicazioni anatomiche tra alveoli e tra gruppi di alveoli (pori di Khon, canali di Lambert), sono interessati dal problema e altri no (sempre per restare nel tema della metafora campestre, immaginate nel caso delle polmoniti batteriche non un allagamento completo del campo ma una serie di pozzanghere, al suo interno, più o meno profonde e qualcuna delle quali in comunicazione con altre).

Come si può immaginare il ground glass, con l'estensione del DAD, tende a confluire in aree di sempre maggior estensione (fig.2).



Fig2: Le opacità ground glass tendono a confluire in aree sempre più estese, conservando la prevalente distribuzione mantellare e preferenzialmente posteriore.

A un certo punto, tra la fase *acuta* e quella *intermedia*, compare spesso una modifica del pattern di partenza: nell'88% circa dei casi spunta il *crazy paving*^{5,6}. (fig.3).



Fig.3: Pattern “crazy paving”: all’addensamento ground glass si sovrappone l’ispessimento liscio dei setti interlobulari.

Questo pattern, come ci ricorda il glossario della Fleischner Society⁷, deriva dalla sovrapposizione a un’area parenchimale con densità ground glass di ispessimento dei setti intra- e perilobulari. Nel caso specifico, è facile giustificare il pattern pensando a tre precise situazioni fisio-patologiche a genesi infiammatoria:

- a) in risposta all’insulto virale, per cercare di metterci una prima pezza, nei setti intra- e perilobulari accorrono le cellule mediatrici dell’inflammazione, soprattutto della serie linfocitaria⁸;
- b) all’interno dei setti si crea edema interstiziale;

⁵ Rossi SE et al. Crazy Paving pattern as thin-section CT of the lungs:radiologic-pathologic overview. Radiographics 2003;23:1509-1519.

⁶ De Wever W et al. The crazy paving pattern: a radiological-pathological correlation. Insights Imaging (2011) 2:117-132.

⁷ Fleischner Society: Glossar of terms for Thoracic Imaging. Radiology 2008; 246: 697-722.

⁸ Zheng Y et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-10): a pictorial review. European Radiology <https://doi.org/1007/s00330-020-06801-0>

c) la flogosi determina iperafflusso vascolare nella zona interessata, accentuata dal danno endoteliale diretto provocato dal virus: ci si aspetta quindi una dilatazione sia delle venule, che sono contenute nei setti interlobulari, sia dei capillari, che invece sono contenuti nei setti intra-lobulari.

Tutte queste condizioni determinano un ispessimento dei setti ben visibile in TC, e spiegano l'insorgenza del *crazy paving pattern*. Sempre per rifarci alla nostra metafora campestre, la troppa pioggia ha infiltrato e fatto rigonfiare il legno degli steccati. Alcuni lavori definiscono l'associazione tra ground glass diffuso, crazy paving e consolidazioni come l'espressione morfologica dello stadio di picco della malattia⁹. A me, ma resta una mia opinione personale, il polimorfismo di reperti caratteristico di questa fase fa pensare che la malattia virale non soltanto abbia fasi diverse di malattia, ma che le fasi stesse siano temporalmente *asincrone* perché il DAD non si realizza ovunque nello stesso momento. Una possibile variante della stessa situazione è il cosiddetto *pattern reversed halo sign*: si ha quando un'area di ground glass è circondata da un anello

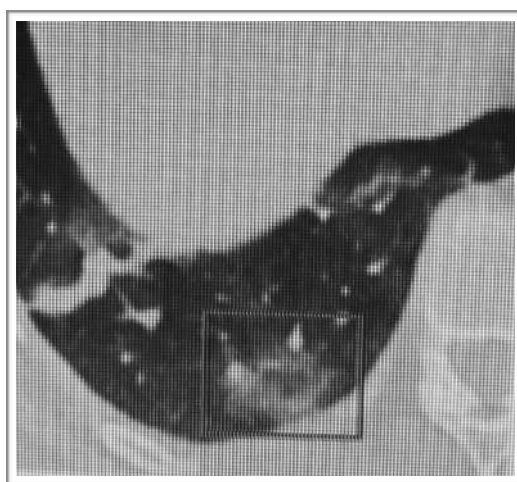


Fig 4: Reversed Halo Sign: ground glass dentro, consolidazione ad anello fuori.

completo o incompleto di consolidazione parenchimale. L'area centrale di ground glass corrisponde istologicamente a quanto descritto sopra; la

⁹ Pan F et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. Radiology (2020) <https://doi.org/10.1097/RLI.00000000000000672>

consolidazione periferica corrisponde invece ai primi foci di polmonite organizzativa (fig. 4). Personalmente, credo si possa trattare di una fase molto fugace e forse non costante di transizione dal ground glass iniziale alle consolidazioni parenchimali della fase intermedia e viceversa, che hanno a che fare con la polmonite organizzativa e di cui parlo nel dettaglio di seguito.

La fase successiva dell'evoluzione di malattia, e stiamo parlando di *fase intermedia*, è quella organizzativo-proliferativa: a proliferare, nel tentativo di rispondere all'insulto con le modalità che sono proprie della regione anatomica, sono gli pneumociti di II tipo, i fibroblasti e i miofibroblasti. La legione di cellule-soldato arruolata per l'occasione migra dall'interstizio, dove normalmente risiede, all'interno dell'alveolo, e la sua funzione è trasformare l'essudato intra-alveolare in tessuto di granulazione che poi, in linea teorica, dovrebbe essere rivestito da epitelio alveolare, incorporato nei setti interstiziali e lì smaltito gradualmente¹⁰.

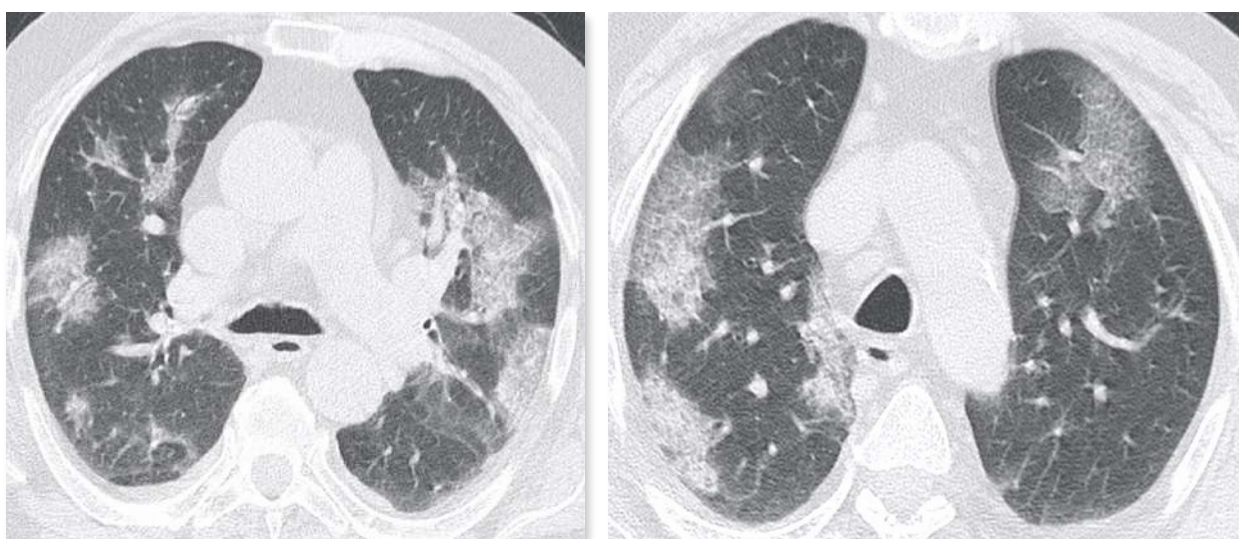


Fig.5 : Le aree ground glass e crazy paving evolvono verso una più decisa consolidazione del parenchima.

Questa è la fase in cui compaiono, in circa il 64% dei casi, le consolidazioni parenchimali¹¹: l'essudato alveolare, che in origine è tendenzialmente fluido, si

¹⁰ Maffesanti M, Dal Piaz G. Pneumopatie infiltrative diffuse, Springer (2004). Pag. 170-174.

¹¹ Secondo il nostro solito Glossario, si parla di consolidazione quando l'aria alveolare sia sostituita da fluidi, cellule o altro materiale patologico, con incremento della densità polmonare che si sovrappone, oscurandoli, ai vasi polmonari.

compatta e ci fornisce quell'immagine di parenchima polmonare disomogeneamente denso che a me ha sempre dato l'idea di una zolla di terra spaccata, e che giusto per restare in tema con la metafora campestre si può immaginare come quello che succede quando l'acqua del temporale si riassorbe, viene fuori il sole estivo e la terra si secca (fig. 5). A quel punto non c'è più lobulo secondario che si possa vedere: la pioggia torrenziale dei giorni precedenti si è portata via tutto, gli steccati e lo spaventapasseri e il solo e incostante segno associato è il cosiddetto *vacuol sign*¹², cioè l'aria rimasta intrappolata all'interno di cluster alveolari non completamente riempiti dall'essudato (fig. 6). A volte è possibile vedere anche broncogramma aereo¹³, ma mai in quantità industriali come accade in altri tipi di consolidazioni parenchimali da patologia alveolare. Tuttavia non bisogna dimenticare che alcune patologie pre-esistenti, come l'enfisema centrolobulare, possono portare a quadri TC morfologicamente molto simili.

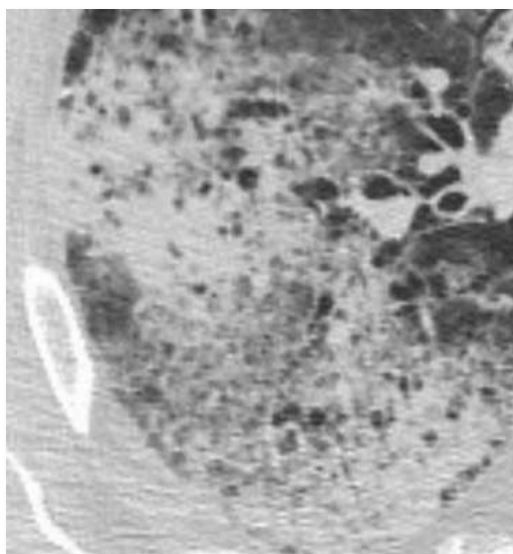


Fig 6: Vacuol sign: una variante dell'alveologramma aereo tipico delle consolidazioni batteriche. Un quadro molto simile si può verificare su un pre-esistente enfisema centrolobulare.

¹² Zhou S et al. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *AJR* 2020; 215:1-8.

¹³ Studi autoptici recentissimi hanno dimostrato che all'interno dei bronchi situati nelle consolidazioni, dilatati per effetto della flogosi, è possibile riscontrare anche una certa quantità di muco gelatinoso: gli Autori suppongono che l'alta viscosità di questo muco sia correlata alla tosse secca, uno dei sintomi più importanti della malattia virale, perché risulta piuttosto difficile da eliminare.

Stiamo parlando, insomma, dell'evoluzione verso la **polmonite organizzativa (OP)** che, come è noto, più di una vera e propria patologia del polmone è un pattern isto-radiologico, cioè la modalità standard in cui il polmone reagisce a insulti esterni di varia natura ma che evidentemente condividono il momento iniziale di attacco: il famigerato DAD. Ed è il motivo per cui, senza scendere in dettagli clinici e di fisiopatologia respiratoria, i pazienti finiscono nelle Terapie Intensive: dove il parenchima è consolidato non ci posso essere scambi aerei, e quindi il rischio concreto è di una evoluzione più o meno rapida in ARDS (sindrome da distress respiratorio dell'adulto), cioè un'insufficienza respiratoria grave che può condurre, come le cifre dei decessi ci mostrano quotidianamente, anche a morte (fig. 7).



Fig 7: Le aree consolidative occupano sempre più spazio nel polmone: possibile evoluzione in ARDS (che è diagnosi clinica e funzionale, assolutamente non radiologica).

A questo punto, quindi, la situazione può prendere due pieghe radicalmente differenti: la prima, come accennavo prima, è verso la ARDS conclamata, e non è questa la sede per discuterne approfonditamente¹⁴; la seconda è verso la guarigione con le caratteristiche, illustrate prima, di

¹⁴ Anche se con l'andare del tempo, e ce lo dimostrano i lavori sulle TC post-mortem, assume molto valore il segno della *dilatazione vascolare* nelle aree consolidative (71% dei casi). Come si accennava, questo segno può essere in relazione all'iperflusso vascolare nelle aree polmonare sede di flogosi; ma non è possibile escludere, visti i crescenti reperti -anche TC- di microtrombosi polmonare diffusa da danno endoteliale diretto del virus, che uno dei motivi per cui un Paziente va bene o va male sia legato anche a questa compromissione più o meno massiva del microcircolo polmonare. Questa evidenza, che sta convincendo molti radiologi a completare lo studio TC con il MdC, potrebbe modificare radicalmente l'approccio terapeutico al problema Covid-19.

smaltimento progressivo del tessuto di granulazione. Su questo punto, lo confesso, mi sono impantanato: qual è esattamente la cinetica di risoluzione degli addensamenti parenchimali polmonari?

Se possiamo ipotizzare che le consolidazioni avvengano con un meccanismo centripeto a partire dal ground glass iniziale (come sembra suggerirci il *reversed halo sign*, ammesso e non concesso che tale segno sia l'istantanea della rapida tappa intermedia di un processo che dal ground glass conduce verso la consolidazione parenchimale e non qualche altra cosa), è possibile che la risoluzione avvenga al contrario, dal centro verso la periferia, con un andamento centrifugo? È quello che lascia supporre il segno successivo, quello che cominciamo ad apprezzare nella fase avanzata della malattia: le cosiddette *striplike opacities* (fig 8).

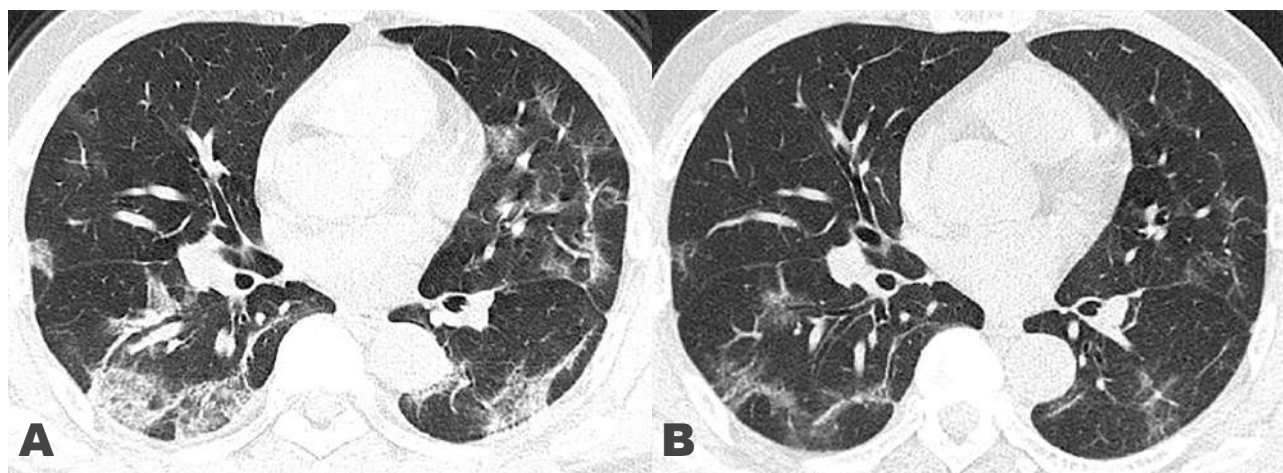


Fig 8: Striplike opacity in momenti evolutivi differenti. In A) si apprezzano aree consolidative miste a crazy paving; in B) le aree di patologica densità, qualche tempo dopo, si sono ridotte per estensione se sono comparse le bande opache.

Adesso, quello che noi sappiamo per certo è che gli anatomico-patologi riscontrano sistematicamente nelle aree polmonari interessate segni di fibrosi sia interstiziale che intra-lobulare¹⁵, e sappiamo che ciò è dovuto all'attivazione dei fibroblasti e alla iperproduzione di collagene. Tutto questo ha delle evidenze anche all'imaging TC: le bronchiectasie da trazione, identificabili nelle aree

¹⁵ YEJ et al. Molecular pathology in the lungs of severe acute respiratory syndrome patients. AJP (2007). Vol. 170, n.2.

consolidate in circa il 53% dei casi, possono essere segni indiretti di questa fibrosi: che è altrimenti indimostrabile all'imaging e con ogni probabilità non è una fibrosi matura perché, e lo scopriremo solo vivendo e studiando in TC i polmoni dei sopravvissuti al Covid-19, credo che non ne troveremo traccia nei controlli a grande distanza. Il punto è concentrare l'attenzione sull'evoluzione benigna di questi addensamenti e capire che roba sono quelle opacità a banda periferiche, che in alcuni casi assumono la forma di vecchie ragnatele da soffitta dei nonni.

Assumendo quindi che la regressione delle consolidazione abbia andamento, appunto, di tipo centrifugo, quelle *striplike opacities* potrebbero rappresentare bande fibrose residue destinate con il tempo a un completo riassorbimento, e pertanto la loro presenza essere un indicatore indiretto di miglioramento della situazione polmonare; come al solito, anche su questo punto non c'è accordo e altri Autori suggeriscono che la comparsa di queste bande fibrotiche sia collegata al picco di attività della malattia e/o alla possibilità di sviluppo di una fibrosi interstiziale successiva. A questo punto è però necessario chiarire il concetto di *pattern perilobulare*, nel quale mi sono imbattuto frequentemente nel corso del delirio di scansioni TC su polmoni Covid postate sui social ma che rischia di fare solo della gran confusione. Il concetto di *pattern perilobulare* nasce da un articolo di Radiology del 2004¹⁶ che tra le firme annovera nientemeno che Hansell, quindi uno di cui ci si può fidare. L'articolo, che peraltro è riferito proprio al pattern della polmonite organizzativa, sostiene che il pattern perilobulare può essere definito da opacità curvilinee caratterizzate da maggior spessore e margini meno definiti rispetto a quelle riscontrabili nelle circostanze determinanti ispessimento "semplice" dei setti interlobulari (per esempio l'edema polmonare cardiogeno), contribuendo a determinare un aspetto grossolano che gli Autori chiamano "ad arcate" o "poligonale": in buona sostanza, le *striplike* o *bandlike opacities* di cui si sta discutendo. Addirittura, nell'articolo si distinguono due tipi di pattern perilobulare: un tipo 1, definito *banda parenchimale* e che sembrerebbe essere determinato dal coinvolgimento delle vie aeree più prossimali, con flogosi peribronchiale e aree focali di atelettasia lamellare, e un tipo 2, a sede

¹⁶ Ujita M et al. Organizing Pneumonia: perilobular pattern at thin-section CT. Radiology 2004; 232:757-761

subpleurica e non in relazione con i bronchi, di cui però non viene specificato il corrispettivo istologico. Il punto essenziale è però cosa si intenda realmente per *regione perilobulare*: se decidiamo di ragionare secondo la geografia del lobulo secondario stiamo parlando dei setti interlobulari (i quali, come è noto, contengono venule e linfatici); ma se decidiamo di rifarci, come gli Autori dell'articolo, a un precedente lavoro di Murata¹⁷, la regione perilobulare diventa una struttura molto più ricca e complessa perché al suo interno ci si ritrova un pò di tutto: oltre a tutto il resto, anche le strutture broncovascolari centrali, l'interstizio parasettale (che io immagino essere la porzione di interstizio intralobulare adiacente al setto, altrimenti non so a cos'altro pensare) e gli alveoli parastatali (idem). Insomma, in questa visione anatomica la regione perilobulare smette di essere una struttura indipendente e diventa tutto ciò che si trova in adiacenza del setto interlobulare. Se siete stati attenti, nel caravanserraglio di strutture perilobulari sono state inserite anche le strutture broncovascolari centrali: ma, poffarbacco, come è possibile tutto ciò?

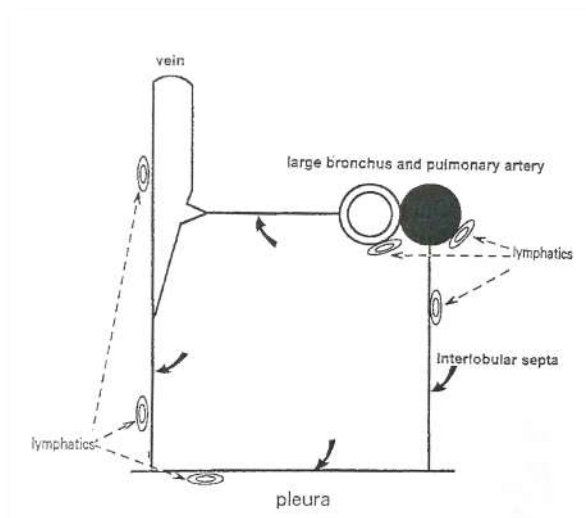


Fig.9: Schema di un lobulo secondario centrale. Nella regione midollare del polmonare arterie e bronchi hanno un calibro tale da costituire parte della parete del lobulo secondario, che di conseguenza non è interamente definito da setti interlobulari (come accade nella regione corticale del polmone).

Non ci hanno sempre insegnato che al centro del lobulo secondario, per definizione, decorre l'arteriola centrolobulare (che in TC si vede) e il bronchiolo

¹⁷ Murata K et al. Pulmonary Parenchymal Disease: evaluation with high-resolution CT. radiology 1989; 170: 629-635.

centrolobulare (che invece in condizioni normali non si vede)? Che c'azzeccano arterie e bronchi di maggior calibro che, come viene chiaramente espresso in un altro articolo¹⁸ che riprende la questione pur senza venirne a capo in modo definitivo, visti da questa prospettiva costituirebbero una specie di strutture settali? La risposta potrebbe essere semplificata considerando uno schema proposto in quest'ultimo articolo e presupponendo che sussista, come in realtà è, una sostanziale differenza morfologica tra i lobuli secondari della regione midollare e corticale del polmone (fig. 9).

I lobuli secondari della regione midollare, più centrali degli altri, sono per forza di cose più prossimi a strutture vascolari e bronchiali di calibro maggiore: le quali, per una questione di spazio, a volte si trovano a costituire una specie di supersteccato del lobulo secondario. È il motivo per il quale, se ci pensate bene, i lobuli secondari si vedono meglio in periferia che al centro: perifericamente *tutto* il lobulo è circondato da setti interlobulari, mentre più centralmente no (fig. 10).

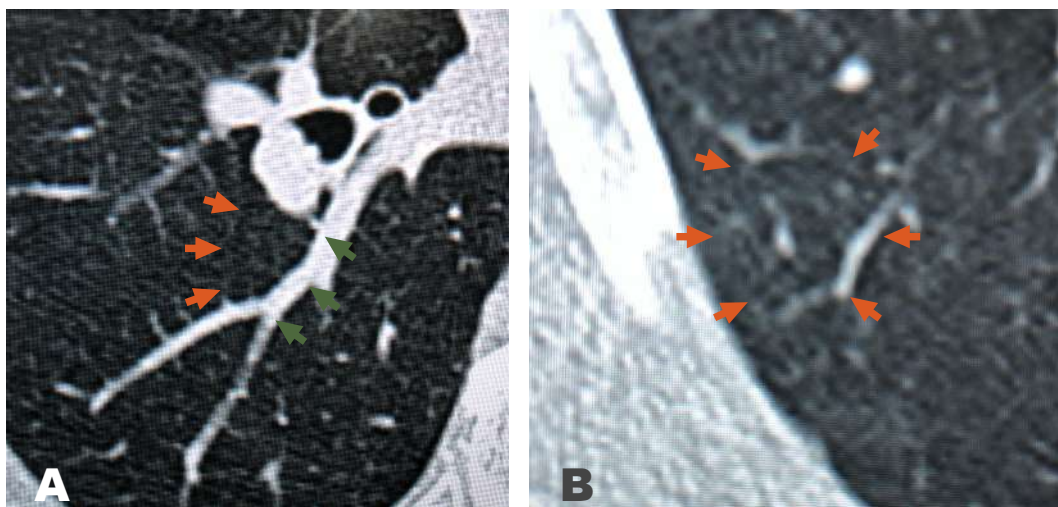


Fig 10: A) Lobulo secondario “centrale”, delimitato in parte da setti interlobulari (freccie rosse) e in parte dal fascio broncovascolare centrale (freccie verdi). B) Lobulo secondario “periferico”, interamente delimitato da setti interlobulari (freccie rosse).

¹⁸ Jonkoh T et al. Perilobular Pulmonary opacities: High-Resolution CT findings and pathologic correlation. *Journal of Thoracic Imaging* 1999; 14:172-177

Insomma, i concetti di *spazio perilobulare* e di *pattern perilobulare* servono solo a mettere confusione nelle menti semplici come la mia, in questo caso specifico: tantopiù che, come concludono Hansell e colleghi, il pattern perilobulare non è patognomonico della polmonite organizzativa. L'unica applicazione pratica del concetto per me è la seguente: se il processo di riassorbimento del tessuto di granulazione all'interno degli alveoli, come ho ipotizzato, ha andamento centrifugo, è chiaro che gli alveoli e l'interstizio alveolare perilobulare sono gli ultimi a ottenere la completa restitutio ad integrum, e questo giustifica ampiamente le opacità curvilinee a margini grossolani ma sfumati che osserviamo nelle fasi di risoluzione della polmonite organizzativa. I setti interlobulari, si immagina, saranno gli ultimi a ritornare morfologicamente normali: ecco perché le *striplike* più datate appaiono sottili e intrecciate come ragnatele, e il cosiddetto pattern perilobulare perde vigore¹⁹. Senza contare, e questo è un vero casino, che esiste l'evidenza anche opposta, che io chiamo *inversed striplike opacity*: il caso in cui le *striplike opacities* precedono e non seguono la formazione delle aree consolidative, suggerendo che il percorso di formazione e risoluzione delle aree consolidative potrebbe essere simmetrico (fig. 11). Il che un senso logico comunque ce l'ha: se la reazione alla flogosi parte dai setti, è nella regione perilobulare che dovremmo trovare, e infatti troviamo, le prime bande opache.

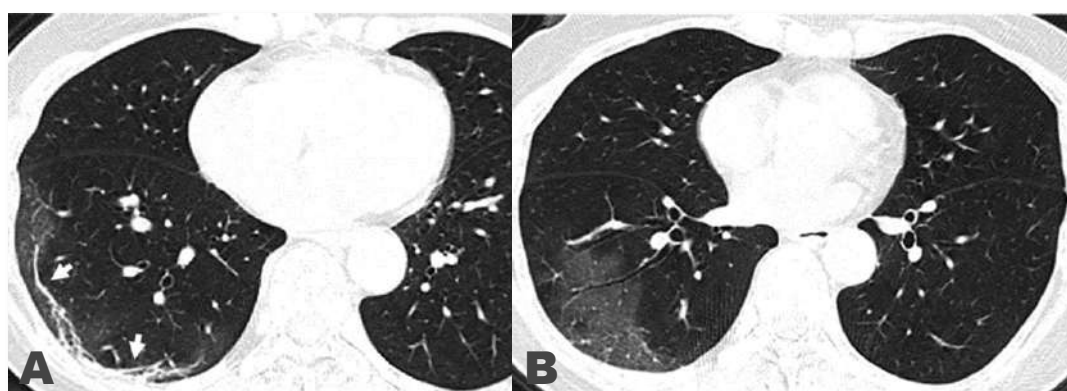


Fig 11: Inversed striplike opacities in momenti evolutivi differenti. In A) si apprezzano striplike opacity sovrapposte a scarso ground glass; in B, eseguita successivamente, le striplike opacities scompaiono e compare un ground glass più esteso e strutturato.

¹⁹ Ancora, a confondere ulteriormente il quadro: non sapremo mai quanta parte delle consolidazioni parenchimali subpleuriche siano di natura infartuale, a causa dell'embolia polmonare che si associa alla polmonite virale, e quanto questa evenienza modifichi o possa modificare il processo di guarigione del polmone.

Un altro caso paradigmatico è il seguente. Paziente Covid+ che arriva in pronto soccorso e viene sottoposto al Rx torace, in questo caso giustificato, di benvenuto (fig. 12). Non c'è bisogno di tirarla tanto per le lunghe: i reperti, come scrivo sempre nei referti, sono morfologicamente compatibili con polmonite virale da Covid (ricordate sempre che le polmoniti virali non sono tutte uguali: parlare di polmonite *virale* in termini generici, perché così non si sbaglia, è giocare sporco).



Fig12: Rx torace a Paziente supino. Addensamenti ground glass bilaterali con sovrapposte aree consolidative. Distribuzione prevalentemente mantellare delle lesioni con lieve prevalenza di lato. Reperti morfologicamente compatibili con polmonite da Covid.

Il Paziente viene ricoverato nel Reparto di malattie infettive e sottoposto a terapia. Qualche giorno dopo lo si ricontrolla in TC: lo scanogramma è sufficiente a darci un'idea precisa di cosa sta succedendo (fig. 13).

Tutto è ancora più chiaro guardando le scansioni TC, dove è evidente che nelle zone di addensamento parenchimale radiografico adesso residua poco ground glass e ancor meno consolidazione parenchimale, e sono finalmente comparse le *striplike opacities*. Il tutto, chiaramente, correlato al miglioramento clinico piuttosto deciso del Paziente (fig. 14).

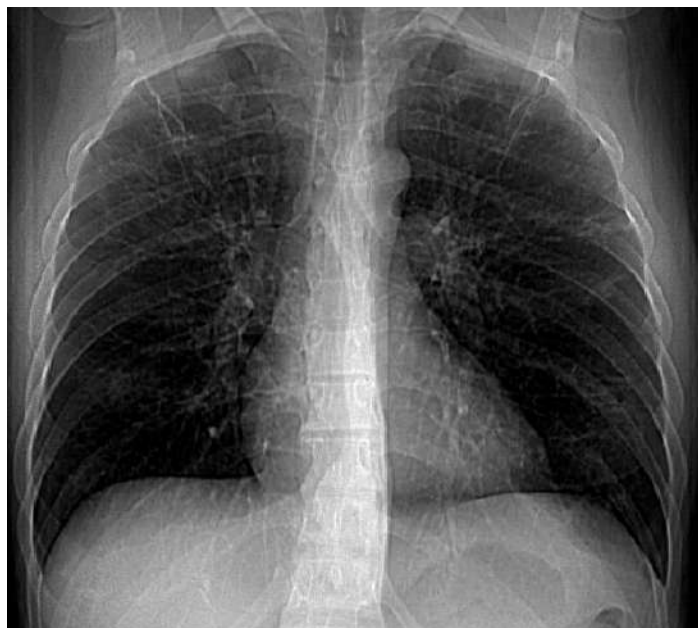


Fig.13: Controllo TC. Regressione, per densità ed estensione, degli addensamenti parenchimali visibili nel precedente controllo radiografico.

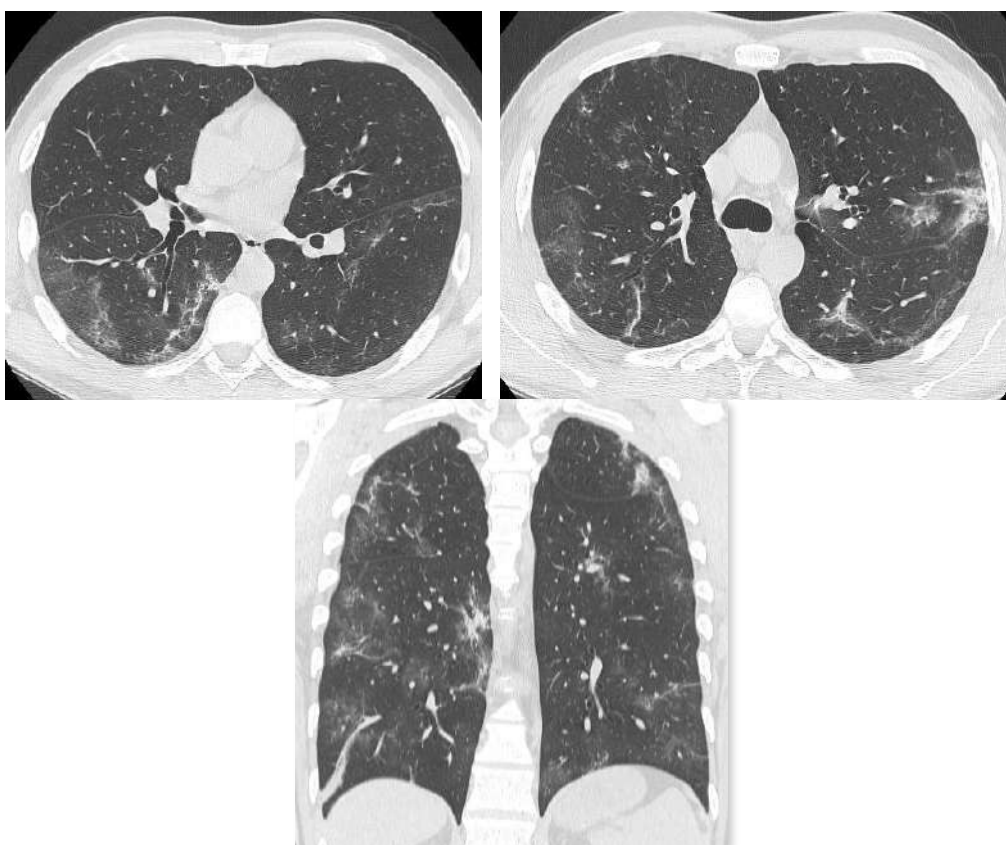


Fig.14 : Il miglioramento clinico-radiografico del Paziente si associa a comparsa di striplike opacities.

UN TENTATIVO DI TIRARE LE SOMME.

È chiaro che per adesso siamo sul piano delle semplici congetture, e che soltanto il follow-up nel tempo dei pazienti guariti ci darà informazioni più certe su queste ipotesi circa le caratteristiche evolutive della malattia. Però è possibile inferire, dopo aver capito il perché e il percome dei segni TC a cui ci siamo abituati nelle ultime settimane, i seguenti punti:

1. Il modo migliore per semplificare il modello di polmonite è quello, tanto per cambiare, del **lobulo secondario**.
2. Parlare nel caso di Covid-19 di polmonite *interstiziale* **non è semanticamente corretto**: la malattia comincia negli alveoli, dove si genera il DAD, e coinvolge progressivamente tutte le strutture polmonari, alveolari e interstiziali.
3. La polmonite da coronavirus ha segni TC strettamente correlati al tempo di insorgenza dei sintomi (fig. 15).

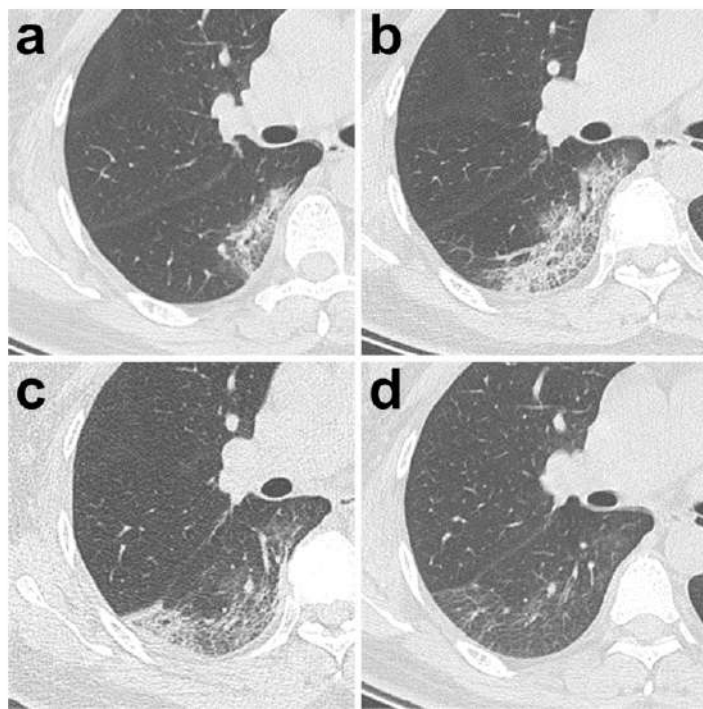


Fig.15: A) Alla presentazione, 3 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, è visibile addensamento parenchimale con pattern ground glass associato a piccole consolidazioni eccentriche. B) A 7 giorni dall'esordio compare il crazy paving e le consolidazioni aumentano per estensione. C) A 11 giorni, parziale regressione del ground glass e del crazy paving ed estensione eccentrica dell'area più spiccatamente consolidativa. D) A 20 giorni, risoluzione quasi completa con persistenza di ground glass e comparsa di minime bande fibrose.

4. L'impressione generale è che non si tratti di una malattia sincrona: nel polmone possono coesistere, nello stesso momento, segni recenti di patologia (ground glass) e segni tardivi (consolidazioni, *striplike opacities*), come in figura 16.



Fig.16: Paziente al giorno 12 dall'insorgenza dei sintomi. Coesistenza di pattern differenti a dimostrazione dell'asincronia temporale della polmonite virale.

5. È possibile supporre che le *striplike opacities* siano un segno di esordio o più spesso di miglioramento del quadro polmonare, mentre l'estensione volumetrica delle consolidazioni è correlata all'insorgenza di ARDS e ci dice che le cose, decisamente, non stanno andando bene.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Müller N et al. Imaging of pulmonary infections (Lippincott, 2007). Pag. 94-114.
2. Maffesanti M, Dal Piaz G. Pneumopatie infiltrative diffuse, Springer (2004). Pag. 170-174.
3. Fleischner Society: Glossar of terms for Thoracic Imaging. Radiology 2008; 246: 697-722.
4. Kanne JP. Essentials for radiologists on COVID-19: an update. Radiology, article in press.
5. Salehi S et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. AJR 2020; 215:1-7.
6. De Wever W et al. The crazy paving pattern: a radiological-pathological correlation. Insights Imaging (2011) 2:117-132.
7. Rossi SE et al. Crazy Paving pattern as thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. Radiographics 2003;23:1509-1519.
8. Tse GK et al. Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS). J Clin Pathol 2004; 57:360-265.
9. YE J et al. Molecular pathology in the lungs of severe acute respiratory syndrome patients. AJP (2007). Vol. 170, n.2.
10. Zheng Y et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-10): a pictorial review. European Radiology <https://doi.org/1007/s00330-020-06801-0>
11. Pan et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. Radiology (2020) <https://doi.org/10.1097/RLI.00000000000000672>
12. Zhou S et al. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. AJR 2020; 215:1-8.
13. Xingzhi X et al. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. Radiology, in press.
14. Hanley B et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases. J Clin Patol 2020; 0: 1-4.
15. Dang H et al. Histopatologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. [annals.org](https://www.annals.org) (12/03/2020).
16. Fernando K et al. The many faces of COVID-2019 - Spectrum of imaging manifestations. Radiology, in press.
17. Zi Due MS. Coronavirus disease 2019 (COVID-10): a perspective from China. Radiology, in press.
18. Long C et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? EJR (126 (2020) 108961.

19. Himoto Y et al. Diagnostic performance of chest CT to differentiate COVID-19 pneumonia in non-high-epidemic area in Japan. Japanese Journal of Radiology (<https://doi.org/10.1007/s11604-020-00958-w>).

20. Li Y et al. Coronavirus discesa 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. AJR 2020; 215:1-7.

21. Lin L et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS CoV-2 infection - a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emergence Microbes & Infection. DOI: 10.180/222217512.2020.1746199

22. Tang N et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. In press DOI: 10.1111/JTH.14817

23. Tang N et al. Abnormal coagulation parameters re associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. In press, DOI: 10.1111/jth.14768

24. Ujita M et al. Organizing Pneumonia: perilobular pattern at thin-section CT. Radiology 2004; 232:757-761

25. Murata K et al. Pulmonary Parenchymal Disease: evaluation with high-resolution CT. radiology 1989; 170: 629-635

26. Jonkoh T et al. Perilobular Pulmonary opacities: High-Resolution CT findings and pathologic correlation. Journal of Thoracic Imaging 1999; 14:172-177.

ICONOGRAFIA

Alcune immagini sono tratte dalla casistica meritoriamente messa a libera disposizione della comunità scientifica e reperibili sul sito SIRM (www.sir.org/2020/03/03/covid-19-casistica-radiologica-italiana/) e RSNA (media.rsna.org/media/journal/specialfocus/coronavirus/images). Altre sono invece prese dalla mia personale esperienza lavorativa di queste ultime settimane.

RINGRAZIAMENTI

Vanno a Ilaria Bagni e Salvatore Romeo, valenti anatomo-patologi che hanno avuto la pazienza di ascoltare le mie domande e aiutarmi a trovare soluzioni plausibili a problemi che probabilmente nessuno si era mai posto in modo così ossessivo, e al professor Nicola Sverzellati, che mi ha fatto una sola osservazione ma così importante che ho dovuto correggere l'articolo e inserirla in neretto.