



MRO

MAGYAR
RADIOLOGIA
ONLINE

A MAGYAR RADIOLOGUSOK TÁRSASÁGÁNAK FOLYÓIRATA

Hungarian Radiology

Journal of the Society of Hungarian Radiologists

13. évfolyam • 2022. 2.

Mózsik et al.:

Post-COVID tüdőfibrosis? Ne olyan gyorsan!

Magyar Radiológia Online 2022; 13(2): 4.

XXI. SZÁZADI RADIOLOGIA A KÓRHÁZAKNAK

MEDIX DR
csontsűrűségmérő



EOS EDGE és SterEOS
innovatív képalkotó rendszer
és 3D munkaállomás



Nagy sebességű, digitális
radiológiai teljes-test szkennerek



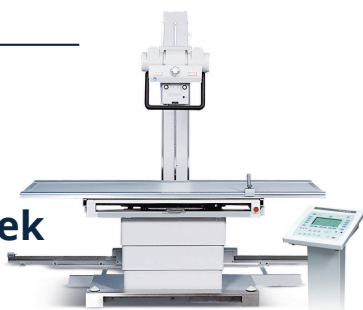
Compact DR Plus
mobil körtermi
berendezések



APOLLO
röntgenátvilágító



MOVIPLAN
felvételi
röntgen-
berendezések



MELODY
mammográfiás
berendezések





LEVELEZŐ SZERZŐ / CORRESPONDING ADDRESS

Dr. Mózsik Gábor

1121 Budapest,
Korányi Frigyes út 1.
E-mail: mozsikg@gmail.com

Post-COVID tüdőfibrosis? Ne olyan gyorsan!

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A COVID-19-pandémia harmadik évében egyre nagyobb figyelmet kap a betegségen átesettek utánkövetése, az ennek során készült képalkotó vizsgálatok egy részének indikációját az esetlegesen kialakult tüdőfibrosis megítélése képezi. Mindennapos tapasztalatunk, hogy a klinikusok és radiológusok sokszor nincsenek tisztában a post-COVID radiológiai eltérések várható morfológiájával és időbeli változásával, valamint azok patológiai hátterével, emiatt a post-COVID tüdőfibrosis hazánkban valószínűleg részben túldiagnosztizált, részben felesleges és/vagy rosszul időzített vizsgálatkérések oka. Ezt részben az is magyarázza, hogy a pandémia kezdetekor megjelent közleményekhez képest jelentős változás figyelhető meg a szakirodalomban, ugyanis a post-COVID tüdőfibrosis kialakulása a kezdeti jósolatoknál úgy tűnik, hogy ritkább.

Összefoglaló közleményünkkel a COVID-19-pneumonia utáni kontroll-CT-vizsgálatok helyes értelmezéséhez, ezen belül is leginkább a post-COVID tüdőfibrosis jeleinek felismeréséhez szeretnénk segítséget nyújtani, különös tekintettel arra, hogy az ez irányú vizsgálatok a hazai radiológusok széles, mellkasi képalkotásban esetleg kevésbé jártas körét érinti.

■ **Kulcsszavak:** CT, mellkas, COVID-19, fibrosis

Post-COVID pulmonary fibrosis? Not so fast!

By the third year of the COVID-19 pandemic, attention has shifted to the follow-up of affected patients, leading to a substantial proportion of imaging studies carried out to evaluate the potential evolution of lung fibrosis. In our experience both clinicians and radiologists often find it difficult to properly evaluate the morphological and temporal changes of post-COVID radiological findings, as well as their pathological correlates. Consequently, we believe that in Hungary post-COVID pulmonary fibrosis is both overdiagnosed and a frequent cause for unnecessary and/or improperly timed referrals for imaging studies. This might also be in part explained by a significant change in the literature since the beginning of the pandemic, as post-COVID pulmonary fibrosis now seem to be much less frequent than previously suggested. The aim of this review is to propagate the correct interpretation of post-COVID radiological changes with emphasis on the recognition of signs of fibrosis, especially in consideration that the follow-up examinations of COVID-19 pneumonia affects a wide range of radiologists, often with limited experience in thoracic imaging.

■ **Keywords:** CT, chest, COVID-19, fibrosis

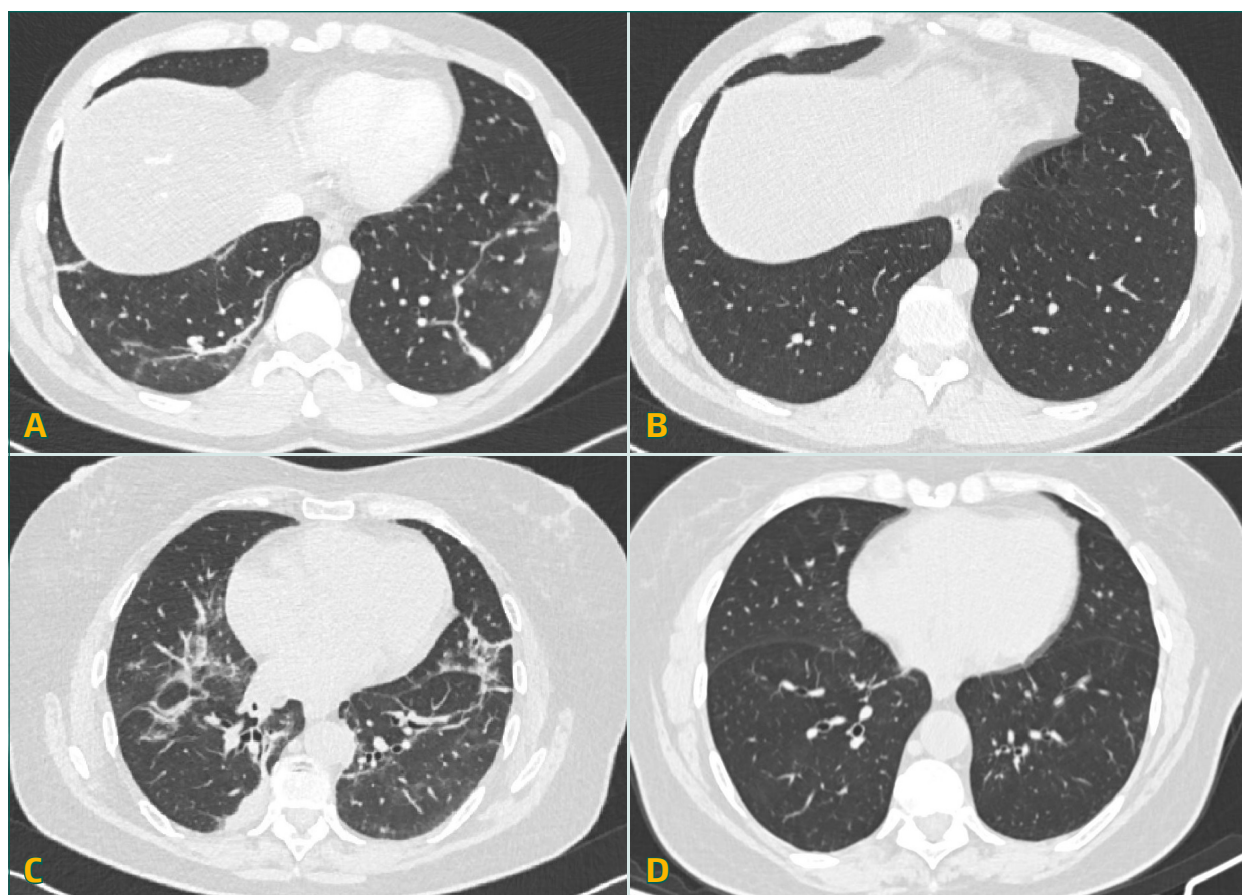
Az immáron több mint két éve zajló COVID-19-pandémia kezdeti szakaszában sokan az addig ismeretlen betegség lehetséges késői

következményeire figyelmeztettek, amelyek az egészségügyi és egyéb szociális rendszerekre az akut megbetegedésekhez mérhető, azokat

akár meghaladó hosszútávú terheket róhatnak.^{1,2} A jóslatokat tovább erősítette a korai esetek egy részében tapasztalt hosszan fennmaradó panaszok, illetve elhúzódó felépülés, amelyeket időbeli fennállásuk alapján hosszú (long) COVID-nak (>4 hét), illetve post-COVID szindrómának (>12 hét) nevezünk.³ Ezek között kiemelt figyelmet kapott a COVID-19-pneumonia után kialakuló tüdőfibrosis (post-COVID tüdőfibrosis), illetve a számos, gyógyultnak tekinthető beteg kontroll képalkotó vizsgálatain látott maradványeltérések, amelyekre többen COVID-19 utáni intersticiális tüdőbetegségként (post-COVID ILD) hivatkoztak.⁴ Bár még számos kérdésre nem tudjuk a választ, már elérhetőek az egyéves kontroll-CT-vizsgálatokat is feldolgozó tanulmányok, így – különös tekintettel arra, hogy a CT-utánkövetés itthon is a hétköznapi radiológiai rutin részévé vált – érdemes röviden

áttekinteni, hogy mi a jelenlegi álláspont a COVID-19-pneumonia utáni morfológiai eltérésekről, valamint ezek helyes radiológiai értelmezéséről.

Azt már a járvány első hulláma után tudtuk, hogy a hosszan kezelt, klinikailag súlyos lefolyású betegekben fibroblast-proliferáció, illetve mikroszkópos lépesmézrajzolat alakulhat ki, amelyek potenciálisan makroszkópos fibrosis kialakulásához vezetnek.⁵ Ennek hátterében a vírus okozta direkt károsodás, a citokinkaskád során kialakuló ARDS (melyről már korábbról is ismert, hogy fibrotizáló maradványokkal gyógyul^{6,7}) vagy az alkalmazott terápia, azon belül is leginkább a gépi lélegeztetés következménye, illetve ezek esetleges kombinációja állhat. Hasonló következtetés volt levonható a korai radiológiai kontrollokat feldolgozó tanulmányokból: a kórházi elbocsátást követő 3 és 6 hónapos vizsgálatokon a morfológiai eltérések meglete leginkább



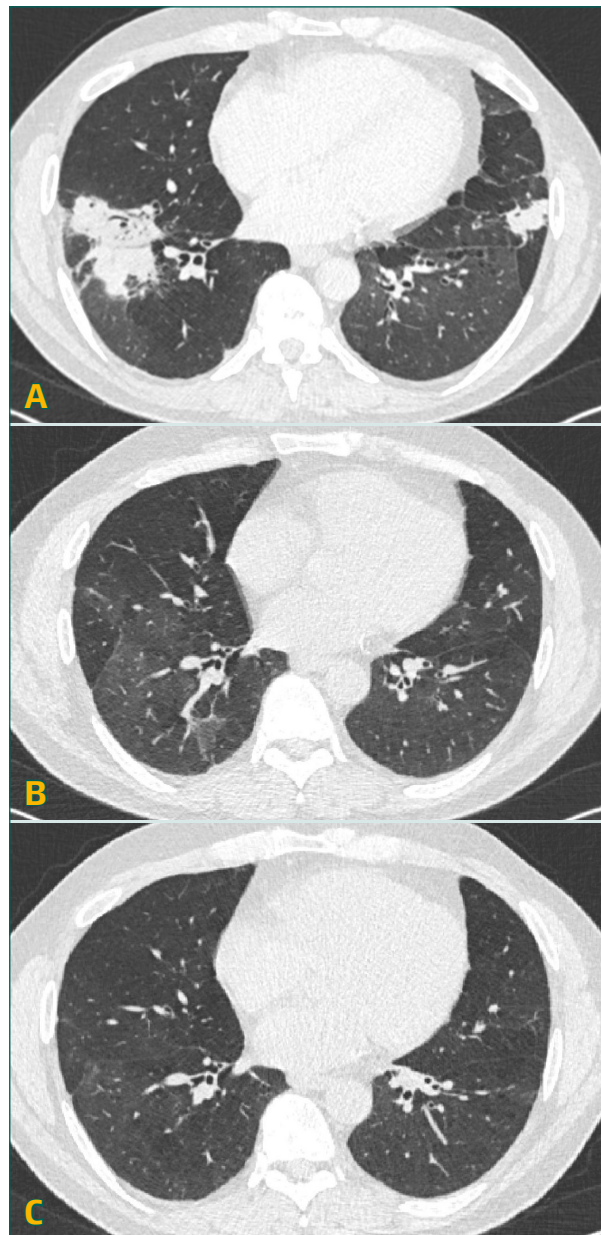
1. ábra. Post-COVID köteges opacitások regressziója

39 éves férfi kiindulási (A), illetve 3 hónapos (B) kontroll-CT-vizsgálata, valamint 61 éves nő kezdeti (C) és 6 hónappal későbbi (D) CT-vizsgálata. A COVID-19-pneumonia kapcsán megjelenő köteges morfológiájú eltérések önmagukban nem jelentik fibrosis kialakulását, az esetek többségében ezek regressziója várható.

a korábbi ARDS-sel, illetve a gépi lélegeztetéssel korrelált.^{8,9,10} A főleg ekkor megjelent, sokszor valószínűtlenül magas post-COVID fibrosis gyakorisággal számoló cikkekben azonban számos metodikai probléma felfedezhető.^{4,11,12} Kiindulásként eleve főleg súlyos lefolyású esetek követésével történtek, ami nem reprezentatív egy olyan betegségben, ahol az érintettek többsége tünetmentes, vagy csak enyhe klinikai tüneteket mutat. A fibrosis diagnózisa jellemzően CT alapján történt, szövettani verifikáció nélkül, elnagyolt terminológiával és nem specifikus jelek alapján. Külön kiemelendő, hogy számos tanulmány – és itt sajnálatos módon párhuzam vonható az itthon széles körben elterjedt gyakorlattal – minden köteges opacitást automatikusan fibrosis jeleként értelmezett, nem véve figyelembe a hasonló megjelenésű egyéb folyamatokat, mint például az atelectasia vagy a szervülő pneumonia, utóbbi ráadásul gyakori szövődménye a COVID-19-infekciónak (1. ábra).

Bár igazán hosszú távú, többéves követéses eredmények még természetesen nincsenek, az eddigi közlemények alapján a veszélyeztetett csoportokban a 3 hónapos kontrollokon a maradványeltérések gyakoriak, de ezek az első év végéig folyamatos regressziót mutatnak, progresszió pedig nem alakul ki.¹³ Az egy éven túli esetleges további morfológiai változás egyelőre csak spekulatív, de a korábbi SARS-járvány eredményei,¹⁴ valamint a reziduuumok jelentős részéért felelős szervülő pneumonia egyébként is ismert lassú, sokszor több éven át tartó regressziója^{15,16} arra enged következtetni, hogy még a 12 hónapos kontrollvizsgálatok sem tekinthetők végállapotnak (2. ábra).

A radiológiai eltérések változásával, valamint ezek célszerű megnevezésével kapcsolatban javasoljuk az ESR (Európai Radiológiai Társaság) és az ESTI (Európai Mellkasradiológiai Társaság) közös állásfoglalását alapul venni.¹⁷ Az akut szakot követő fél évben mind a parenchymaérintettség mértéke, mind az akut fázisban domináló tejüvegszerű denzitásfokozódások (GGO) aránya mérséklődik, utóbbiak denzitása ugyancsak csökken, ezeket javasolt „alacsony denzitású GGO”-nak nevezni (3. ábra). Megjegyzendő, hogy az esetek egy részében a GGO-k csökkenő denzitását növekedő kiterjedés kíséri (az angol nyelvű irodalomban „tinted sign”, magyarra legjobban talán vízfesték-jelnek fordítható) (4. ábra), aminek hátterében az alveolusok



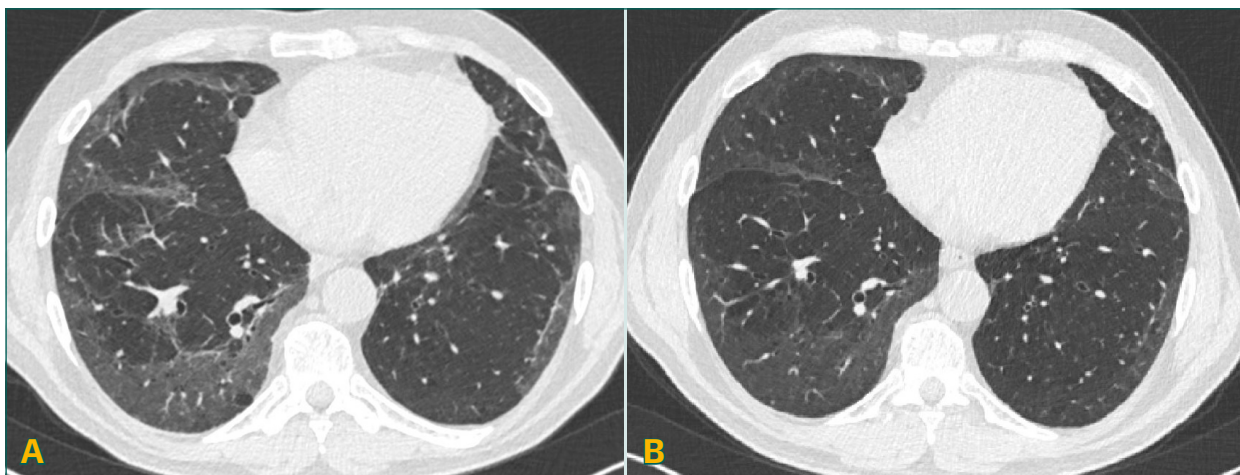
2. ábra. Szervülő pneumonia (OP) elhúzódó regressziója

A) 67 éves férfi, *Mycoplasma* okozta pneumonia kapcsán kialakult szervülő pneumonia.

B) 5 hónappal később konsolidátum már nem mutatható ki, a kétoldali diffúz GGO kiterjedése, illetve denzitása egyaránt csökkent.

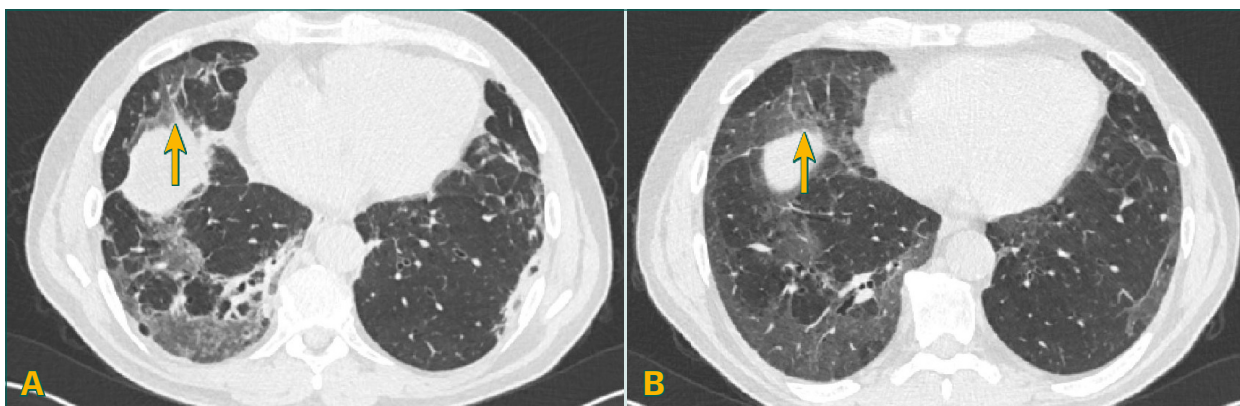
C) A 18 hónapos kontrollvizsgálaton a GGO-k további, de még mindig nem teljes regressziója látható.

Az elváltozások morfológiája, valamint időbeli változása hasonló a COVID-19-pneumonia után gyakran tapasztalhatóhoz, hiszen a post-COVID CT-eltérések jelentős részét szervülő pneumonia okozza.



3. ábra. Alacsony denzitású GGO

A COVID-19-pneumonia kapcsán kialakult GGO-k (A) denzitása a 6 hónappal későbbi kontroll-CT-vizsgálaton jelentősen csökkent (B).



4. ábra. „Tinted sign”

69 éves férfi COVID-19-pneumoniát követő kiindulási (A) és 6 héttel későbbi (B) kontroll-CT-vizsgálata; a regrediáló tejüveghomályok csökkenő denzitását növekedő kiterjedés kísérheti (nyílak).

reexpanziója feltételezhető, így ez önmagában semmiképp sem értékelendő szövődmény jeleként.

Leggyakrabban az ezt követő radiomorfológiai változások azok, amelyek miatt a mellkasi képalkotásban kevésbé jártas radiológus lelete vagy a jellemzően a saját radiológiai képességeit túlbecsülő klinikus véleménye alapján post-COVID tüdőfibrosis kerül megállapításra, így ezeket érdemes részletesebben is áttekinteni.

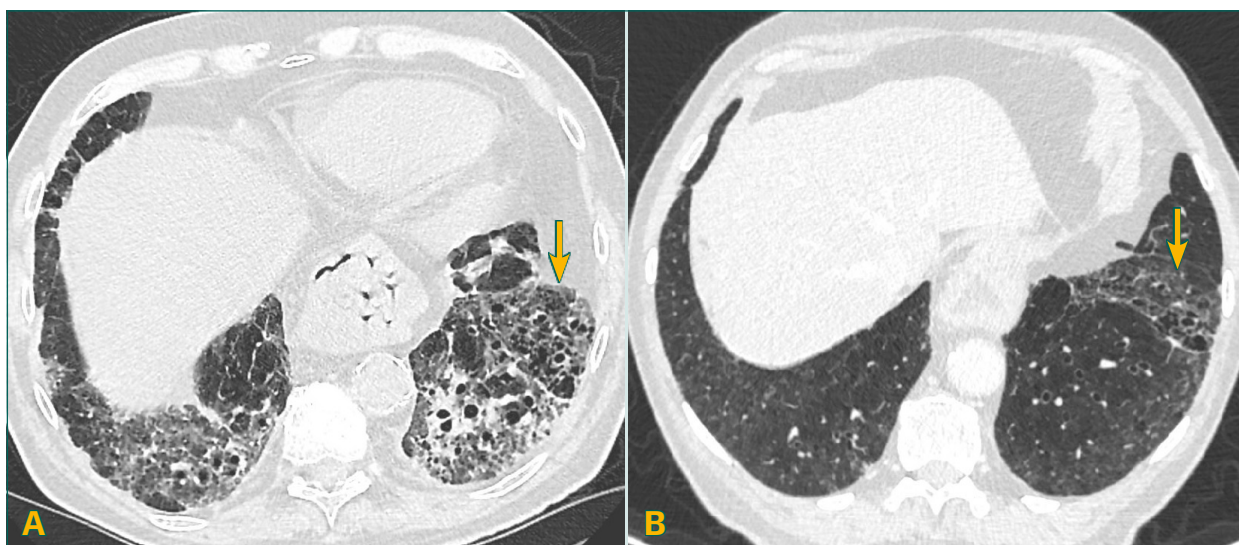
A fibrotizáló tüdőbetegségeknek számos CT-jele van, amelyek gyakorisága, érzékenysége, illetve fajlagossága az etiológiától is függően eltérő:

- Lépesmézrajzolat (honeycombing)
A fibrotizáló folyamatok legspecifikusabb jele, amely azonban COVID-19-pneumonia után

kifejezetten ritka. Az első 3 hónapban valószínűleg már korábban meglévő, addig fel nem ismert intersticiális tüdőbetegség kapcsán fordul csak elő¹⁸ (5. ábra).

- Trakciós bronchiectasia

Ennek felismerését COVID-19-pneumonia kapcsán több folyamat is nehezíti. Egyrészt ismert jelenség, hogy az emelkedett denzitású területeken áthaladó, szabályos átmérőjű bronchusok tágultnak imponálnak, amit a környezetükben zajló patológiás folyamat okozta jobb „láthatóság” okoz (6. ábra). Emiatt sokszor pleura közeli, máskor nem differenciálható, de egyébként szabályos átmérőjű légutak is láthatóvá válnak. Másrészt a megnevezés



5. ábra. A) 74 éves férfi COVID-19-pneumonia miatt készült CT-vizsgálatán lépesmézrajzolat és post-COVID fibrosis került leírásra (nyíl); B) korábbi vizsgálaton már megfigyelhetők a bal alsó lebenyi fibrotizáló eltérések (nyíl)

Amennyiben post-COVID vizsgálaton fibrosisra utaló jeleket látunk, érdemes kiemelt figyelmet fordítani a képi előzményekre. Esetenként a valamelyik szomszédos régió vizsgálatakor részlegesen leképezett tüdőparenchyma áttekintése is segítségünkre lehet.

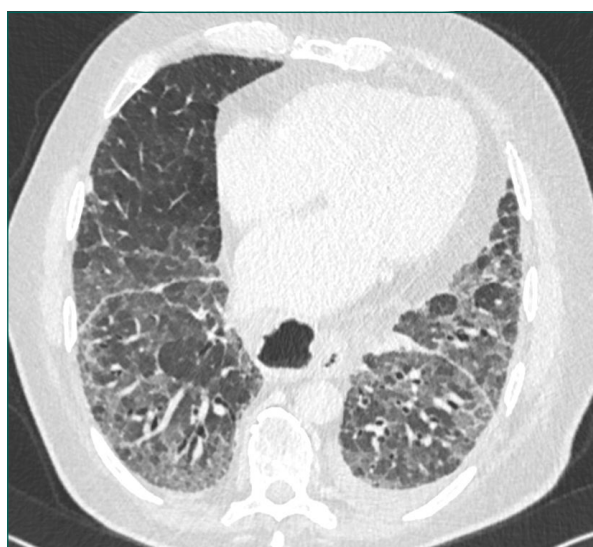
definíciószerűen irreverzibilis állapotot jelöl, ugyanakkor számos olyan patológiás folyamat van, amelyekben a légutak átmérőjének növekedése, valamint azok kaliberegyenetlensége csak átmeneti, reverzibilis állapot. Ilyen például a diffúz alveolaris károsodás (DAD), illetve a szervülő pneumoniak többsége is, mindkettő gyakori szövődménye a COVID-19-pneumoniának. Ebből kifolyólag az ESR/ESTI ajánlás javasolja a „trakciós bronchiectasia” kifejezés kerülését, amíg nem bizonyosodik be annak végleges, irreverzibilis volta. Helyette a „bronchialis torzulás” (bronchial distortion) használata javasolt (7. ábra).

- Térfogatvesztés

A három fő jel közül ez a legkevésbé specifikus, leginkább kiterjedt vagy valamelyik tüdőmezőt dominálónan érintő fibrotizáló folyamatok felismerésében segít. Post-COVID állapotban differenciáldiagnosztikailag nem jól használható.

- Kiegészítő jelek

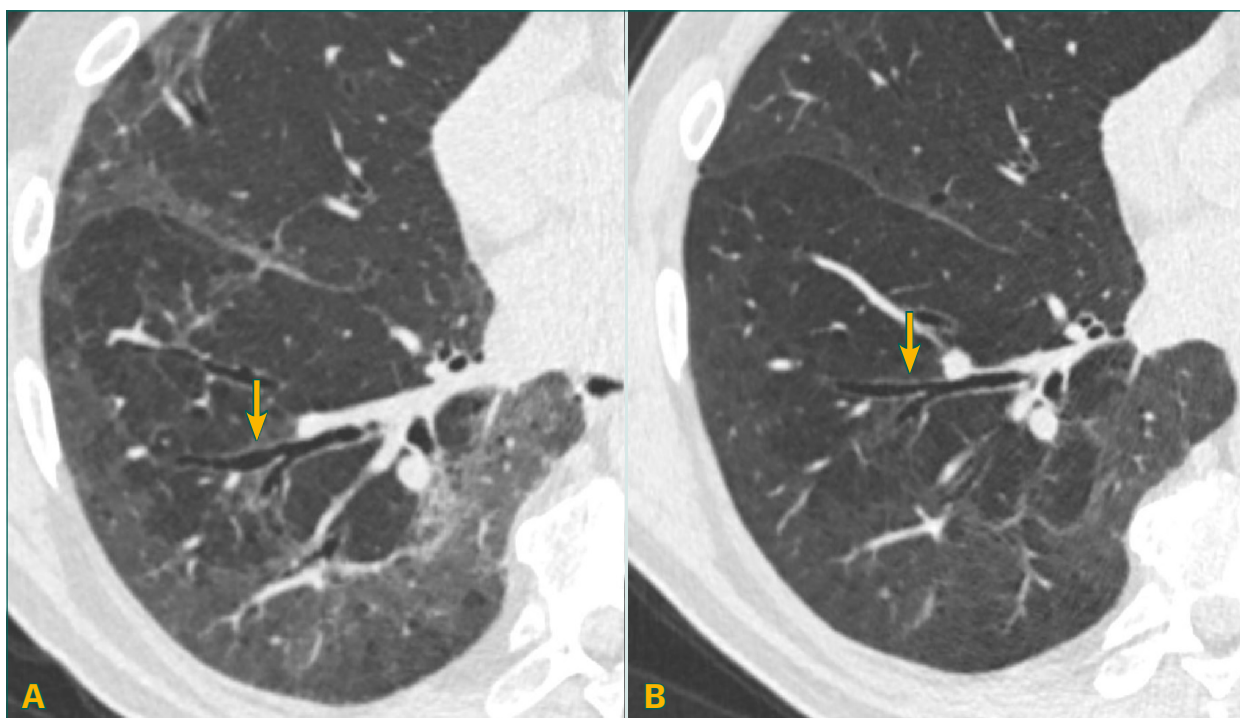
Előfordul(hat)nak fibrotizáló tüdőbetegségekben, de számos egyéb patológiás folyamatban is, így ezeket mindig a klinikai kép, illetve az egyéb radiológiai eltérések függvényében kell értelmezni. Ilyen a retikuláció, amely



6. ábra. 70 éves férfi, szövettanilag igazolt nem specifikus intersticiális pneumonia (NSIP) és deszkvamatív intersticiális pneumonia (DIP)

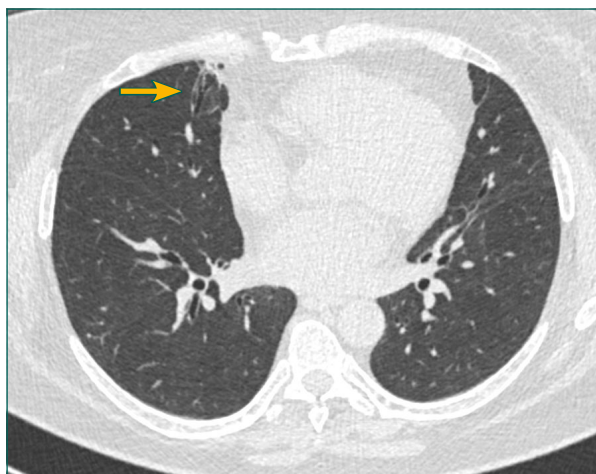
Az alsó lebenyi hörgők látszólag tágultak, de ezt csak a környező tejüveghomályok miatti fokozott kontraszt okozza. Kaliberük a kísérő arteria pulmonalisokéval megegyező, átmérőjük valójában normális.

a post-COVID állapotban azonban jellemzően szervülő pneumonia kapcsán alakul ki, így



7. ábra. Bronchialis torzulás

69 éves férfi COVID-19-pneumonia utáni 3 (A), illetve 9 hónapos (B) kontroll-CT-vizsgálata. Egyenetlen kaliberű, helyenként enyhén tágult hörgő, amely fél évvel később már szabályos morfológiájú (nyilak). A korábbi vizsgálat alapján felmerülhet fibrotizáló folyamat, de az erre utaló légúti eltérések COVID-19-pneumonia kapcsán gyakran csak átmenetiek.



8. ábra. Lélegeztetés indukálta fibrosis (ventilator-induced lung injury – VILI)

A pandémia első hullámában 74 napig géppel lélegeztetett 54 éves nő CT-vizsgálata. A jellemzően a ventralis területeken kialakuló, nem regrediáló kötegek, illetve bronchiectasiák alapbetegségtől függetlenül jellegzetesek hosszas lélegeztetés kapcsán kialakuló tüdőfibrosisban (nyíl).

jelenléte nem jelzi feltétlenül fibrosis kialakulását. Emellett fibrotizáló folyamatokban a GGO is gyakran kezdődő, még a CT térbeli felbontása alatti finom fibrosis következménye, de tekintettel a COVID-19-pneumoniában jellegzetes tejüveghomályokra, esetleges fibrosis kialakulása ezek alapján nem ítéltető meg.

A bronchiectasiához hasonlóan a fibrosis is irreverzibilis, potenciálisan progresszív folyamatot jelöl, ezért helyette az ESR/ESTI ajánlás a retikulációk, illetve a konszolidátumokon és GGO-kon áthaladó tágult hörgők leírására a „fibrosis-szerű elváltozások” (fibrotic-like changes) kifejezés használatát javasolja, amíg azok végleges, irreverzibilis jellege nem igazolódik.

Összefoglalva megállapítható, hogy bár a post-COVID tüdőfibrosis valóban létező jelenség, gyakorisága elmarad a korábbi tanulmányokban prognosztizálttól. Elsősorban a súlyos lefolyású, hosszan (gyakran gépi lélegeztetéssel) kezelt, ARDS-sel szövődött esetekben lehet rá számítani

(8. ábra), az eddigi eredmények alapján azonban ez a későbbiekben nem progrediál. A post-COVID radiológiai elváltozások regressziója lassú, akár egy éven túl is eltart, aminek során a morfológiai eltérések fibrotizáló folyamathoz hasonlóak, ez

azonban az esetek többségében átmeneti jelenség. A post-COVID CT-vizsgálatok leletezése hazánkban is a radiológusok széles körét érinti, ehhez terminológiaként az ESR/ESTI közös állásfoglalásában leírtakat javasoljuk.¹⁷

IRODALOMJEGYZÉK

1. Udawadia ZF, Koul PA, Richeldi L: Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India* 2021; 38(Supplement): S41-S47.
2. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, et al.: Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med* 2020; 8(8): 750-752.
3. Mahase E: Covid-19: what do we know about "long covid"? *BMJ* 2020; 370: m2815.
4. Wells AU, Devaraj A, Desai SR: Interstitial Lung Disease after COVID-19 Infection: A Catalog of Uncertainties. *Radiology* 2021; 299(1): E216-E218.
5. Grillo F, Barisione E, Ball L, Mastracci L, Fiocca R: Lung fibrosis: an undervalued finding in COVID-19 pathological series. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(4): e72.
6. Cabrera-Benitez NE, Laffey JG, Parotto M, Spieth PM, Villar J, et al.: Mechanical ventilation-associated lung fibrosis in acute respiratory distress syndrome: a significant contributor to poor outcome. *Anesthesiology* 2014; 121(1): 189-198.
7. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodriguez JM, Aramburu JA, et al.: Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med* 2013; 1(5): 395-401.
8. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X et al.: Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology* 2021; 299(1): E177-E186.
9. Froidure A, Mahsouli A, Liistro G, De Greef J, Belkhir L, et al.: Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. *Respir Med* 2021; 181: 106383.
10. González J, Benítez ID, Carmona P, Santistevé S, Monge A. et al.: Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19: A 3-Month Prospective Cohort. *Chest* 2021; 160(1): 187-198.
11. Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, Bridevaux PO, Brutsche M. et al.: Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J* 2021; 57(4): 2003690.
12. van Gassel RJJ, Bels JLM, Raafs A, van Bussel BCT, van de Poll MCG, et al.: High Prevalence of Pulmonary Sequelae at 3 Months after Hospital Discharge in Mechanically Ventilated Survivors of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(3): 371-374.
13. Vijayakumar B, Tonkin J, Devaraj A, Philip KEJ, Orton CM, et al.: CT Lung Abnormalities after COVID-19 at 3 Months and 1 Year after Hospital Discharge. *Radiology* 2021; 211746.
14. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J et al.: Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res* 2020; 8: 8.
15. Chung MP, Nam BD, Lee KS, Han J, Park JS, et al.: Serial chest CT in cryptogenic organizing pneumonia: Evolutional changes and prognostic determinants. *Respirology* 2018; 23(3): 325-330.
16. Lee JW, Soo Lee K, Yun Lee H, Chung MP, Yi AC, et al.: Cryptogenic resolution CT findings in 22 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195(4): 916-922.
17. Martini K, Larici AR, Revel MP, Ghaye B, Sverzellati N et al.: COVID-19 pneumonia imaging follow-up: when and how? A proposition from ESTI and ESR. *Eur Radiol* 2022; 32(4): 2639-2649.
18. McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, Azour L, Wickstrom M et al.: Increased Incidence of Barotrauma in Patients with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation. *Radiology* 2020; 297(2): E252-E262.



**EGYSZERŰBB
KEZELHETŐSÉG**

**TÖBB
TÖRŐDÉS**



Bayer Hungária Kft.,
1117 Budapest, Dombóvári út 26.
Tel.: 1-487-4100, Fax: 1-487-4220
bayer.co.hu

Clear Direction. ➤ From Diagnosis to Care.

medrad® Centargo
CT Injection System