

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V03200191

Billeddiagnostiske fund ved COVID-19

Louis Lind Plesner¹, Eva Dyrberg², Ida Vibeke Hansen¹, Annemette Abild² & Michael Brun Andersen¹

1) Afdeling for Røntgen og Scanning, Herlev-Gentofte Hospital

2) Røntgenafdelingen, Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler

Ugeskr Læger 2020;182:V03200191

I slutningen af 2019 opstod flere tilfælde af pneumoni med ukendt årsag i byen Wuhan i den Kinesiske provins Hubei [1]. Det sygdomsfremkaldende agens er nu identificeret som et RNA-virus af coronafamilien – officielt navngivet severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) – og ligner de vira, som forårsager henholdsvis severe acute respiratory syndrome (SARS) og Middle East respiratory syndrome (MERS) [2, 3]. Sygdommen, der opstår, kaldes nu coronavirus disease 2019 (COVID-19) og har spredt sig til det meste af verden, hvorfor WHO erklærede den for en pandemi den 11. marts 2020. Ved færdiggørelsen af denne artikel (den 28. marts 2020) fandtes der på verdensplan 528.025 smittede, og der var set 23.672 dødsfald relateret til COVID-19. I Danmark er de tilsvarende tal aktuelt 2.201 smittede og 65 døde [4]. Diagnosen stilles ved detektion af nukleinsyrer fra SARS-CoV2 i luftvejssekreter med real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) [5]. Den kliniske præsentation er oftest feber (88%), hoste (68%), træthed (38%) og åndenød (18%), men symptomerne er uspecifikke, og patienterne kan være asymptomatiske eller have meget milde symptomer [1]. Det kan blive nødvendigt med intensiv terapi, og komplikationerne inkluderer i svære tilfælde acute respiratory distress syndrome (ARDS), sekundære infektioner, sepsis samt myokardieiskæmi, arytmier og død [1, 5].

HOVEDBUDSKABER

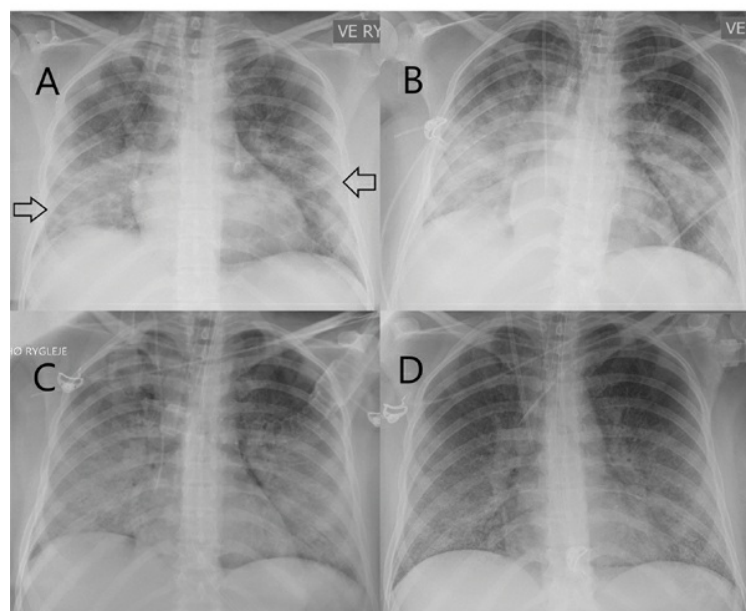
- Virale sygdomme kan give matglasforandringer på CT af thorax.
- COVID-19 giver ofte karakteristiske bilaterale, perifere og multilobære matglasforandringer på CT af thorax.
- Ovenstående CT-fund bør iværksætte udredning for COVID-19 på nuværende tidspunkt, men CT af thorax kan ikke bruges til hverken be- eller afkræftelse af COVID-19.

Eftersom COVID-19 primært involverer det respiratoriske system, bliver der under udredningen af patienterne ofte foretaget billeddiagnostik af lungerne, herunder konventionel røntgenoptagelse og/eller CT af thorax. Grundet den fortsat hastige udbredelse af sygdommen og de undertiden alvorlige komplikationer er det essentielt at forstå sygdommens præsentation, herunder hvordan COVID-19 fremtræder på billeddiagnostiske modaliteter. Forskning på dette område er under hastig udvikling, og der udkommer dagligt nye publikationer – formålet med denne statusartikel er at give et overblik over den nuværende viden på området.

Karakteristika for COVID-19 ved konventionel røntgen undersøgelse af thorax

Studier på området er sparsomme, og forandringerne er primært beskrevet kasuistisk. Konventionel røntgenundersøgelse af thorax er uspecifik, har lav sensitivitet for COVID-19 [6] og anbefales ikke til direkte diagnostik af COVID-19, om end undersøgelsen er indiceret til differentialdiagnostik eller behandlingsmonitorering af patienter med COVID-19. I milde tilfælde kan røntgenbilledet være normalt eller med så diskrete matglasforandringer, at de enten ikke kan ses på røntgen eller ses som helt diffuse »slør«. I typiske tilfælde ses afrundede bilaterale og perifert beliggende vattede infiltrater (**Figur 1A**), men i mere fremskredne tilfælde kan røntgenbilledet vise mere udtalte diffuse og konsoliderede infiltrater, som kan udvikle sig til et ARDS-lignende billede (**Figur 1C**) [7]. Vores erfaring er, at man i flere stadier af sygdommen ser peribronkial cuffing og/eller interstitiel (retikulær) tegning, oftest med normal hjertestørrelse og altså uden mistanke om stase. Som beskrevet ved CT af thorax (se nedenfor) er pleural ansamling et sjældent fund.

FIGUR 1 / Røntgen af thorax i rygleje i forskellige faser af COVID-19 hos den samme patient. **A.** Bilaterale perifer infiltrater i flere lobi, men fortrinsvist posterobasalt (pile). **B.** Progression af infiltraterne på begge sider. **C.** Yderligere progression, nu med acute respiratory distress syndrome-forandringer (»hvide lunger«). **D.** Betydeligt aftagende infiltrater på begge sider mod slutningen af forløbet.



Karakteristika for COVID-19 ved CT af thorax

CT af thorax hos patienter med RT-PCR-verificeret COVID-19 er til dato undersøgt i adskillige kinesiske caseserier og retrospektive undersøgelser. I et amerikansk systematisk review har man samlet data fra 30 studier med i alt 919 verificerede patienter med COVID-19 [8]. Her beskrives de typiske initiale CT-fund som »bilaterale, multilobære matglasinfiltrater med en perifer eller posterior fordeling« [8]. En opsummering af resultaterne vises i **Tabel 1**.

TABEL 1 / Typiske fund ved den primære CT af thorax hos 919 patienter med COVID-19 radiologiske fund, antal rapporterende studier og den samlede hyppighed over alle studierne^a. Adapteret fra [8].

Radiologisk fund	Studier, n	Rapporterede tilfælde/patienter, n (%)
Matglasinfiltrater	22	346/393 (88)
Bilaterale infiltrater	12	435/497 (87,5)
Posterior placering	1	41/51 (80,4)
Multilobær involvering	5	108/137 (78,8)
Perifer distribution	12	92/121 (76)
Konsolidering	10	65/204 (31,8)

a) Konsolideringer fremtræder ikke særligt hyppigt, men værdierne er fra den initiale CT, og empirien viser, at konsolideringer tiltager senere i forløbet.

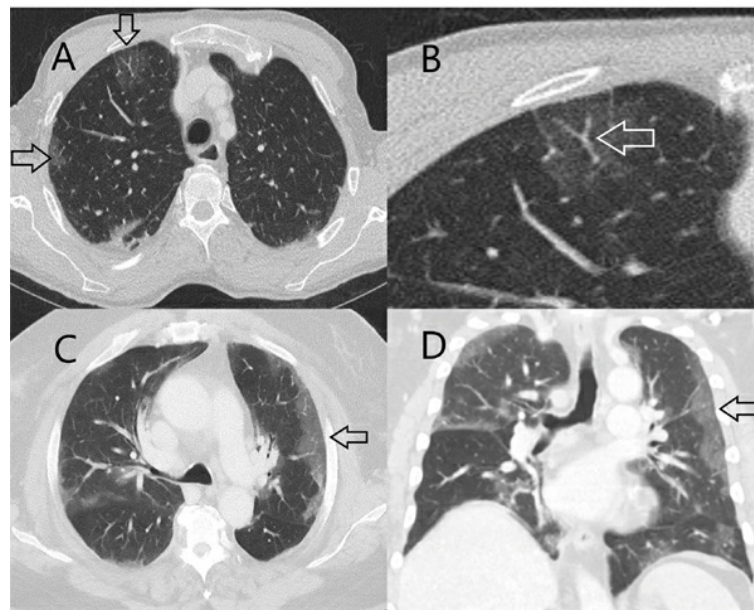
Perifert beliggende matglasinfiltrater (**Figur 2A-D**) er det hyppigste fund efterfulgt af konsolideringer senere i forløbet (**Figur 3C**) [5, 8-12]&; Der ses typisk vaskulær forstørrelse i matglasinfiltraterne (**Figur 2B**) [13], hvilket formentlig repræsenterer interstitielt ødem/inflammation peribronkovaskulært og/eller muligvis en øget kardiameter på grund af hyperæmi. Ofte er matglasinfiltraterne afrundede (**Figur 2C og D**). I nogle tilfælde er de mere centralt beliggende. Multilobær og bilateral placering er hyppigst – særligt når sygdommen progredierer (10,12). Der kan som ved andre pneumoniske sygdomme findes luftbronkogram i infiltraterne [14-16]. Der kan ved progression ses crazy paving (**Figur 3B**) og retikulering med traktionsbronkieektasier (**Figur 3 D**) [10, 14, 16, 17] samt reverse halo sign (**Figur 3F**) [12, 13]. Et perilobulært mønster med arcade-like sign (**Figur 3 E**) kan også ofte ses, når sygdommen peaker omkring 10-14 dage efter symptomudbrud [18], hvilket indikerer sekundær organiserende pneumoni som det også er set ved lignende virale infektioner som SARS-CoV, MERS-CoV og H1N1-influenzavirus [19, 20]. Derimod ses pleural ansamling, mediastinal lymfeknudeforstørrelse samt pneumothorax sjældent ved COVID-19 [8, 13, 16, 21, 22], og disse fund bør give mistanke om

bakteriel superinfektion eller andre sygdomme [7]. I et studie med 424 patienter var pleural fortykkelse, pleuraeffusioner, mediastinal lymfeknudesvulst samt luftbronkogram signifikant hyppigere ved andre typer af viral pneumoni end COVID-19 [13]. Tree-in-bud-forandringer samt kaviterende infiltrater er ikke hyppige [9, 11].

Den diagnostiske værdi af CT af thorax i udredningen af COVID-19

I et studie af *Bernheim et al* [12] fandt man ingen CT-forandringer hos 20 ud af 36 patienter (56%), som fik foretaget CT på dag 0-2 efter symptomdebut, og hos tre ud af 33 (9%) på dag 3-5. I et andet studie af 295 COVID-19 patienter med COVID-19 havde 49 (17%) en initialt negativ CT, og 34 (12%) havde igennem hele forløbet ingen forandringer på CT – disse havde dog kun milde eller ingen symptomer [23]. Ovenstående studier viser, at CT af thorax kan være normal hos patienter med milde symptomer, om end langt de fleste vil have CT-forandringer efter dag 4-5. Omvendt viser data også, at asymptomatiske patienter kan have COVID-19-karakteristiske fund på CT af thorax, hvilket har givet anledning til, at man i Kina benyttede CT til at detektere patienter ved negativ RT-PCR [139]. I et studie med 112 patienter fra krydstogtskibet Diamond Princess med verificeret COVID-19 [15], hvor 82 patienter (73%) var asymptomatiske, fandt man, at 44 (54%) af disse havde forandringer på CT af thorax. De symptomatiske patienter havde dog involvering af flere lungelapper og flere konsoliderende infiltrater. I en case er der desuden beskrevet, at selv udtalte CT-forandringer kan ses med negativ RT-PCR indtil sent i forløbet [24].

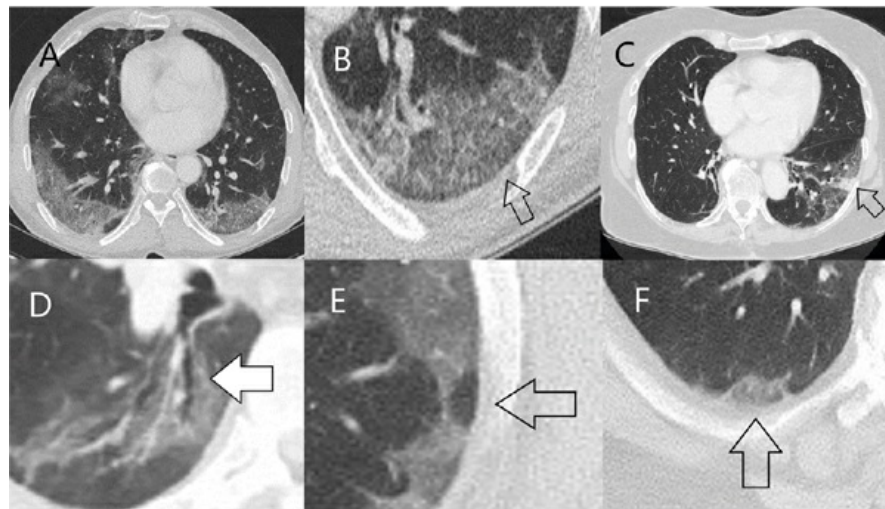
FIGUR 2 / Typiske CT-forandringer ved COVID-19 i sygdommens initiale fase. A. Perifere matglasinfiltrater (pil) udelukkende unilateralt i én lobus (aksialt snit). B. Vaskulære forstørrelser (pil) i matglasinfiltratet formentlig pga. interstitielt ødem/inflammation og/eller hyperæmi. De øvrige perifere lungekar bemærkes at være væsentligt mindre. C og D. Bilaterale perifere matglasforandringer (pile) i flere lobi med afrunding (samme patient, hhv. aksialt og koronalt snit).



Bai et al [13] undersøgte den diagnostiske værdi af CT af thorax for COVID-19 over for viral pneumoni af anden årsag. Radiologerne skulle skelne mellem 205 PCR-verificerede patienter med

COVID og 219 med non-COVID fra før epidemien. De kinesiske radiologers sensitivitet for COVID-19 var 72-94%, og specificiteten var 24%-94%. Radiologen med en sensitivitet på 94% var den samme, som havde en specificitet på 24%. De stærkeste prædiktorer for COVID-19 var tilstedeværelsen af matglasinfiltrater (fandtes hos hhv. 91% og 68%), perifer distribution (80% vs. 57%), vaskulær forstørrelse i matglasinfiltrater (59% vs. 22%) og reverse halo sign (5% vs 1%) ($p < 0,001$ for alle).

FIGUR 3 / Typiske CT-forandringer på aksiale snit ved COVID-19 når sygdommen progredierer. **A.** Udbredte perifer multilobære og bilaterale infiltrater inkl. crazy paving. **B.** Crazy paving. Dette fremkommer ved tilkomst af inter- og intralobulær septumfortykkelse i matglasinfiltraterne. **C.** Konsolidering i matglasinfiltratet. **D.** Traktionsbronkieektasier – der »trækkes« i bronkierne formentlig på baggrund af omkringliggende fibrose eller kollaps af omkringliggende alveoler. **E.** Arcade-like sign som tegn på sekundær organiserende pneumoni. **F.** Reverse halo sign – fremkommer ved omslutning af det perifere matglasinfiltrat af en »halo« af konsolidering.



Der er altså samlet set en betydelig risiko for både falsk positive og falsk negative fund ved CT af thorax. Sammen med andre faktorer – f.eks. risikoen for smittespredning i forbindelse med udførelsen af skanningen – har det foranlediget, at mange radiologiske selskaber, herunder Dansk Radiologisk Selskab og American College of Radiology, i skrivende stund fraråder CT af thorax som first-in-line/screening test, men anbefaler i stedet, at CT forbeholdes udvalgte indlagte patienter [25, 26].

CT-fund i relation til sygdommens sværhedsgrad og temporale forløb

Der findes til dato ikke prognostiske studier af de radiologiske fund ved COVID-19, og dette ville sandsynligvis kræve væsentligt større kohorter end i de foreliggende undersøgelser. *Zhao et al* [9] undersøgte 101 indlagte patienter med hhv. mild/moderat og svær/fatal COVID-19 og fandt imidlertid betydelige CT-forskelle imellem disse grupper – der var dog kun 14 patienter i den sygeste gruppe, og de fleste fund nåede ikke statistisk signifikans. Her så man at især traktionsbronkieektasier og vaskulære forstørrelser var hyppigere i den sygeste gruppe (hhv. 86% vs. 47% og 93% vs. 68%). Ydermere var en diffus (kontra multifokal eller fokal) placering af

infiltraterne hyppigere hos de sygeste patienter (79% vs. 24%). Et andet studie fandt, at konsolideringer var særligt hyppige hos patienter med behov for intensiv terapi [27]. *Pan et al* viste for 21 patienter, der fik foretaget serielle CT'er (gennemsnitligt udført hver fjerde dag i sygdomsforløbet), at matglasinfiltrater var hyppigst på dag 0-8, hvor de kunne detekteres hos omkring 80% for derefter at aftage i hyppighed til 65% efter 14 dages sygdom. Derimod så man, at konsoliderende lungeinfiltrater tiltog fra 42% på dag 0-4 til 91% ved dag 9-13 [10]. Således fandt også *Wang et al* oftest et blandet mønster af matglas og konsoliderende infiltrater i sygdommens anden og tredje uge [18]. Dette støttes yderligere af flere andre studier, hvor der først tilkom væsentlige konsolideringer efter ca. en uge [11, 16]. *Pan et al* udregnede en score, hvor hver lungelap fik et antal point for de fundne forandringer. Den højeste belastning af lungevævet var omkring dag ti efter symptomdebut [10], hvilket støttes af et andet større studie af 90 patienter [18].

Efter ca. 14 dage findes i ovenstående studier generelt forbedring af fundene på CT af thorax, herunder nedsat antal involverede lapper samt aftagende crazy paving og konsolidering. Som tidligere nævnt har man i flere af undersøgelser fundet retikulær fibroselignende tegning, der tilkommer i sygdommens senere fase. Grundet den i sagens natur korte followup, er det uvist, om disse forandringer fortager sig med tiden [14, 28]. Til sammenligning ved man, at omkring en tredjedel fortsat viste radiologiske tegn til fibrose ved followup efter infektion med SARS eller MERS [3].

Følgende opdeling af COVID-19 i forskellige radiologiske stadier er blevet foreslået [7]: 1) Initial stage (dag 1-4): matglasforandringer med overvejende posterior og perifer fordeling, men normal CT hos op imod 50% meget tidligt. 2) Progressive stage (dag 5-8): forøgede matglasforandringer med retikulært mønster og undertiden crazy paving. 3) Peak stage (dag 9-13): Her ses konsolidering. 4) Absorption stage (> 14 dage): gradvist aftagende forandringer.

Ultralydundersøgelse af lungerne hos patienter med COVID-19

Ultralydundersøgelse af lungerne (LUS) er en billig og let tilgængelig undersøgelse, hvis kompetencerne haves [29]. Den kan udføres bedside, hvilket gør, at patienter ikke skal transporteres og dermed ikke udgøre en smitterisiko. Fundene ved LUS er dog uspecifikke, men kan f.eks. bruges til monitorering af kendte forandringer. I et kinesisk studie med 20 patienter [30] fandt man i typiske tilfælde bilaterale B-lines med overvejende posterobasal placering, irregulære fortykkede pleuralinjer samt subpleurale konsolideringer med og uden luftbrankogram. Pleuraeffusion var sjældent. B-lines er vertikale reverberationsartefakter, der ses ved fortykkede interlobulære septa, f.eks. pga. væskeophobning [31]. I en lille italiensk undersøgelse fandt man B-lines hos alle 12 undersøgte patienter i de zoner, der svarede til matglasinfiltraterne på CT [32].

KONKLUSION

COVID-19 giver ofte særlige karakteristika på CT af thorax. Initialt er disse overvejende bilaterale, multilobære og perifere matglasinfiltrater, som dog senere kan progrediere til konsolideringer. CT kan undertiden være normal i den tidlige fase. Mediastinal lymfeknudesvulst, pleuraeffusioner og pneumothorax er ikke hyppige og bør føre til overvejelser om eventuel bakteriel superinfektion eller anden sygdom. Under den nuværende epidemi bør fund af matglasinfiltrater på CT føre til overvejelser om, hvorvidt patienten kunne have COVID-19.

KORRESPONDANCE: *Louis Lind Plesner*. E-mail: louislindplesner@gmail.com

ANTAGET: 3. april 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 6. april 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Diagnostic imaging findings in COVID-19

Louis Lind Plesner, Eva Dyrberg, Ida Vibeke Hansen, Annemette Abild & Michael Brun Andersen:

Ugeskr Læger 2020;182:V03200191

This is a review of diagnostic imaging findings in coronavirus disease-2019 (COVID-19). CT findings are frequently bilateral, multilobar and peripheral ground-glass opacities with vascular enlargements. Consolidations often appear during progression as well as crazy paving and reticulation. Lymphadenopathy, pleural effusions and pneumothorax are rare and should raise concern for other disease. Initially the CT can be normal, and the diagnostic performance for COVID-19 is not optimal. However, findings of characteristic ground-glass opacities during the ongoing epidemic should lead to considerations, that the patient may have COVID-19.

LITTERATUR

1. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) (24. mar 2020).
2. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (23. mar 2020).
3. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A et al. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19): lessons from severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome. *Am J Roentgenol* 28. feb 2020:1-5.
4. Udbrud med COVID-19 <https://www.ssi.dk/aktuelt/sygdomsudbrud/coronavirus> (26. mar 2020).

5. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
6. Ng MY, Lee EY, Yang J et al. Imaging profile of the COVID-19 infection: radiologic findings and literature review. *Radiol Cardiothorac Imaging* 13. feb 2020.
7. Radiopedia COVID-19 <https://radiopaedia.org/articles/covid-19-3?lang=us> (23. mar 2020).
8. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *Am J Roentgenol* 1-7. 10.2214/AJR.20.23034
9. Zhao W, Zhong Z, Xie X et al. Relation between chest ct findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. *Am J Roentgenol* 1-6. 10.2214/AJR.20.22976
10. Pan F, Ye T, Sun P et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 13. feb 2020:200370.
11. Shi H, Han X, Jiang N et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:425-34.
12. Bernheim A, Mei X, Huang M et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology* 20. feb 2020.
13. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology* 10. mar 2020.
14. Shi H, Han Xiaoyu, Zheng C. Evolution of CT manifestations in a patient recovered from 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia in Wuhan, China. *China Radiol* 2020;295:20.
15. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship "Diamond Princess" with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging* 17. mar 2020.
16. Song F, Shi N, Shan F et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology* 6. apr 2020.
17. Chung M, Bernheim A, Mei X et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 4. apr 2020.
18. Wang Y, Dong C, Hu Y et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology* 19. mar.
19. Ajlan AM, Ahyad RA, Jamjoom LG et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: chest CT findings. *Am J Roentgenol* 2014;203:782-7.
20. Gómez-Gómez A, Martínez-Martínez R, Gotway MB. Organizing pneumonia associated with swine-origin influenza A H1N1 2009 viral infection. *Am J Roentgenol* 2011;196:W103-4.
21. Li X, Zeng X, Liu B et al. COVID-19 infection presenting with CT Halo sign. *Radiol Cardiothorac Imaging* 12. feb 2020.
22. Kong W, Agarwal PP. Chest Imaging appearance of COVID-19 infection. *Radiol Cardiothorac Imaging* 13. feb 2020s.
23. Ling Z, Xu X, Gan Q et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infected patients with persistent negative CT findings. *Eur J Radiol* 2020;126:108956.
24. Huang P, Liu T, Huang L et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology* 12. apr 2020.
25. Anbefalinger fra DRS omkring brugen af røntgen af thorax og CT hos patienter mistænkt for COVID-19 infektion. www.thorax.dk (24. mar 2020).
26. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected

COVID-19 infection. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infect> (24. mar 2020).

27. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
28. Kanne JP, Little BP, Chung JH et al. Essentials for radiologists on COVID-19: an update-radiology scientific expert panel. *Radiology* 27. feb 2020.
29. Pietersen PI, Konge L, Graumann et al. Developing and gathering validity evidence for a simulation-based test of competencies in lung ultrasound. *Respiration* 2019;97:329-36.
30. Huang Y, Wang S, Liu Y al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *SSRN Electron J* 26. feb 2020.
31. Volpicelli G, Mussa A, Gerofalo G et al. Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Emerg Med* 2006;24:689-96.
32. Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D et al. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia? *Radiology* 13. mar 2020.