

#### PNEUMOLOGIA 2016

Milano, 16 – 18 giugno 2016 · Centro Congressi Palazzo delle Stelline

#### COP: Una polmonite non infettiva

Dania Mazzola

U.O. di Pneumologia e Terapia Semi Intensiva Servizio di Fisiopatologia Respiratoria ed Emodinamica Polmonare Osp. San Giuseppe - MultiMedica, Milano  Paziente di 73 anni, ex fumatore dal 2002 (20 p/γ), non intolleranze farmacologiche né esposizioni professionali

#### In APR:

- Tonsillectomia
- Nel 1968 pericardite non meglio specificata
- Nel 2002 prostatectomia radicale per K (follow-up oncologico e urologico regolari e negativi)



Febbraio 2009: iperpiressia e dolore alla base dell'emitorace sx







Levofloxacina 500 mg/die per 10 gg

Inizio marzo 2009: defervescenza ma persistenza dell'addensamento polmonare







Azitromicina 500 mg/die per 8 gg

Fine marzo 2009: ulteriore controllo radiologico

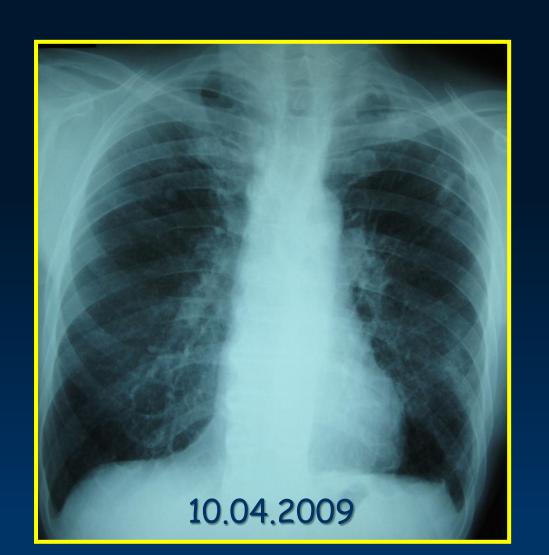




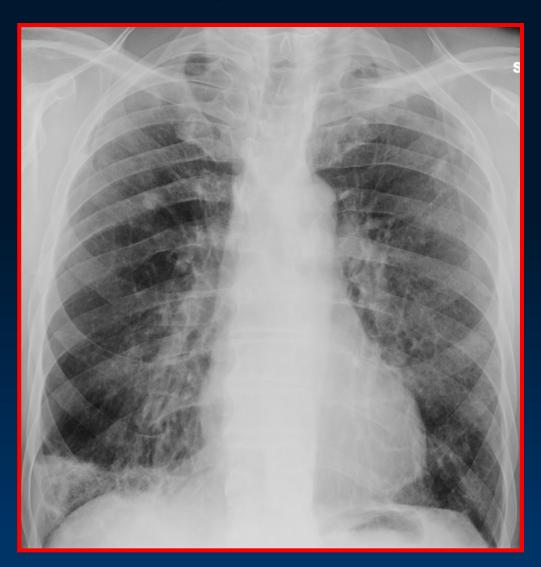


Ceftriaxone 1 gr im al di per 10 gg

#### Guarigione radiologica!



### Inizi di giugno 2009: nuovo episodio febbrile





- > Eupnoico a riposo ma febbrile, SaO2 95% AA
- Torace: MV presente su tutti i campi, fini crepitii alla base dx, non broncospasmo
- > Cuore: toni aritmici ma normofrequenti
- > Stazioni linfoghiandolari superficiali indenni, non edemi declivi né segni di TVP

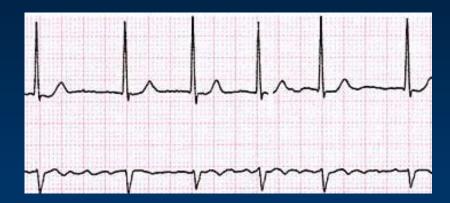
#### Ricovero per accertamenti e cure



#### Esami bioumorali e ECG

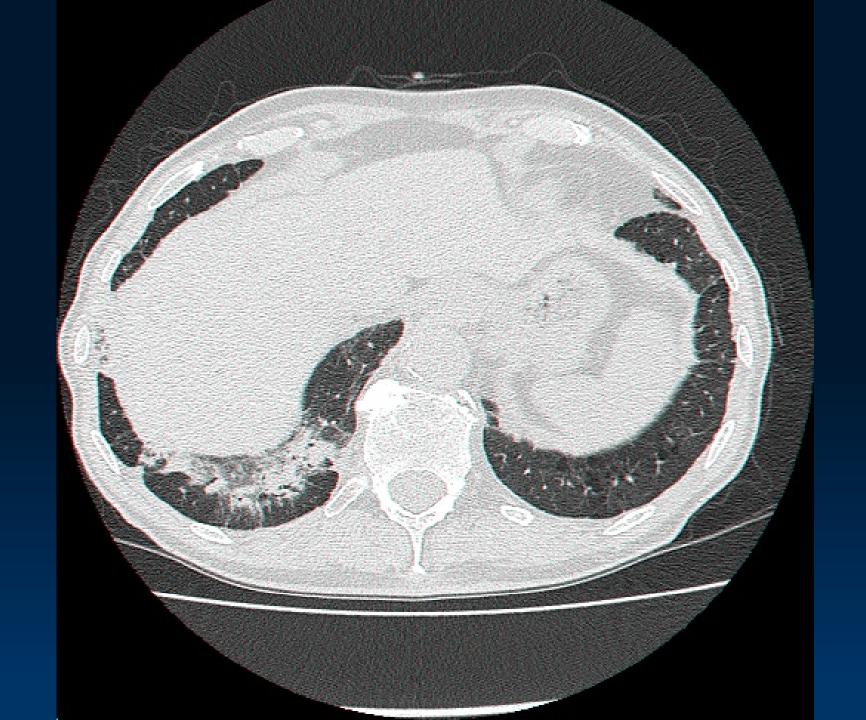
•Nella norma emocromo, glicemia, uricemia, funzione renale ed epatica, coagulazione, proteine totali ed elettroforesi, elettroliti, CPK, profilo lipidico VES 26 mm, PCR 3 mg/dl, fibrinogeno 567 mg/dl, creatininemia 1.22 mg/dl

•ECG: ritmo da FA a media risposta ventricolare, una isolata extrasistole ventricolare



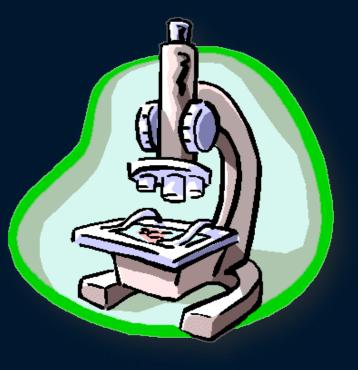
#### VALUTAZIONE FUNZIONALE RESPIRATORIA

- EGA in AA: pH 7.46, PaCO2 36.1 mmHg, PaO2 86.8 mmHg, HCO3-25 mEq/L, BE 1.1 mEq/l, SaO2 97.1%
- PFR: volumi polmonari statici e dinamici nei limiti di norma, DLCO moderatamente ridotta. FEV1 2.31L-82%, FVC 3.15L-84%, TLC 6.21L-92%, DLCO 48%
- 6'WT: non significativa desaturazione ossiemoglobinica da sforzo (m 400, SaO2 95% → 93%)
- Saturimetria notturna in AA: non desaturazione ossiemoglobinica notturna (SaO2 media 95.4%)



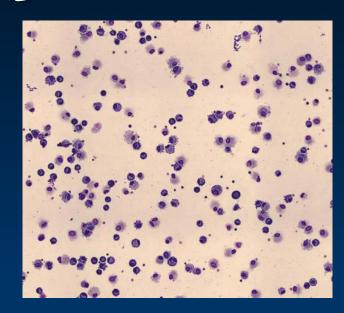
- FBS con BAS e BAL: normali reperti a carico di laringe, trachea e carena. Normali reperti endoscopici a carico di entrambi gli emisistemi bronchiali a tutti i livelli in assenza di evidenti lesioni endobronchiali.
- → BAS per es. microbiologico (PCR per BK) e citologico nel LIDx; BAL nel medio per es. citologico e citofluorimetria a flusso
- → TBB nel LIDx per es. istologico

Dopo la broncoscopia tp antibiotica empirica con piperacillina/tazobactam....



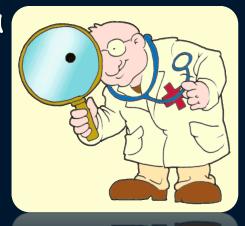
- Negativo l'esame colturale per flora schizomicetica su BAS
- ➤ Negativo l'esame microscopico diretto per BAAR e la PCR per BK negativa su BAS
- >Negativa la ricerca di CTM sia su BAS che su BAL

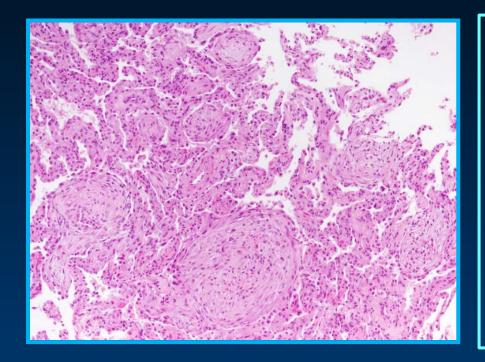
Al BAL....alveolite mista (M 55%, L 25%, N 20%)



•Oncomarkers: nei limiti di norma

Autoimmunità: negativa





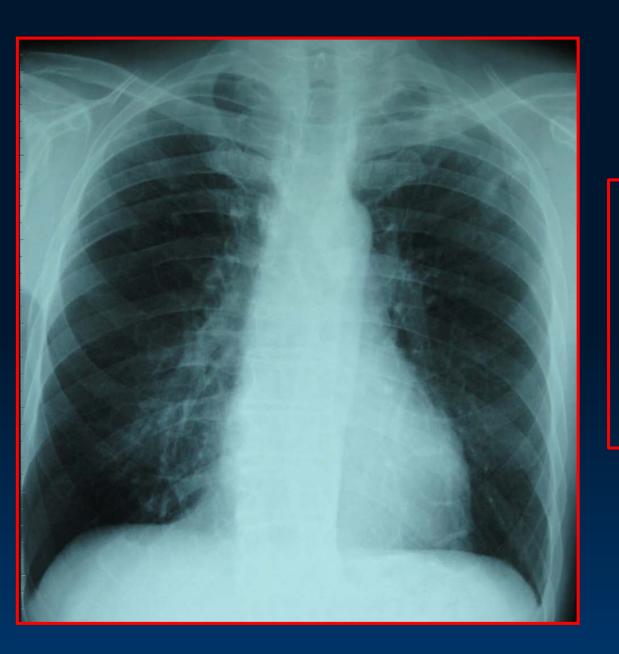
parenchima polmonare caratterizzato dalla presenza di sparsi, tenui infiltrati linfo-granulocitari interstiziali e di focali "plugs" connettivali endoalveolari.

#### DIAGNOSI

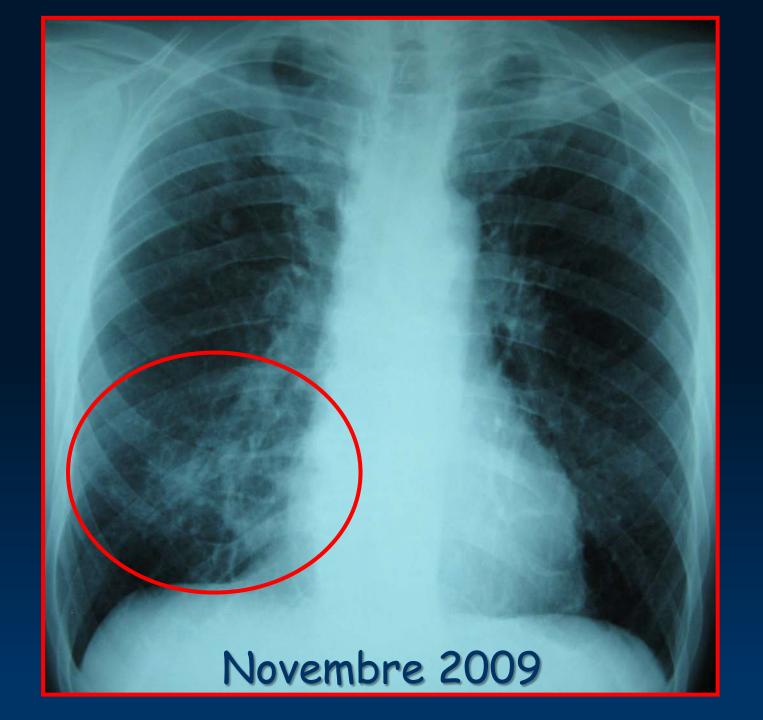
# COP (POLMONITE ORGANIZZATIVA CRIPTOGENITICA)

- Dimesso con Prednisone
   25 mg/die per un mese
   + IPP + TAO +
   betabloccante
- Indicazione a completare accertamenti con MOC e valutazione endocrinologica
- Controllo a un mese con Rx torace e PFR



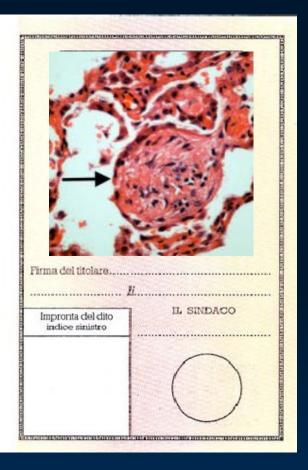


PFR di luglio: significativo miglioramento della DLCO (48% → 65%)



#### COP

70	gnome Polmonite organizzativa
	me criptogenetica
na	to il
(at	to n
a	(, )
Ci	ttadinanza
Re	sidenza
Vi	2
Sta	to civile
Pro	ofessione
(	CONNOTATI E CONTRASSEGNI SALIENTI
Sta	tura
Ca	pelli
00	chi.
Se	gni particolari
•••	



Ritardo diagnostico Frequenti recidive

## BOOP (bronchiolitis obliterans with organising pneumonia) o OP (organising pneumonia)?

Il processo principale è quello della POLMONITE
ORGANIZZATA
la bronchiolite obliterativa può accompagnarlo, ma non è l'aspetto anatomopatologico prevalente

BOOP and COP are essentially the same condition and represent one of many ways in which the lung may respond to an inflammatory stimulus. Some underlying causes of BOOP have been identified but in many cases no cause can be found. The clinical and radiological features are of a pneumonic illness that responds to corticosteroids rather than antibiotics, but as milder cases are being identified the clinical spectrum is widening. Most cases can be confidently diagnosed only by open lung biopsy, but bacteriological lavage and transbronchial biopsy followed by a trial of steroids may sometimes be considered.

#### ORGANISING PNEUMONIA

Forma idiopatica (cryptogenic organising pneumonia → COP)

> Forme secondarie

Forme che "accompagnano" altre patologie polmonari (neoplasie, linfomi, vasculiti, polmoniti eosinofile o da ipersensibilità etc)

### ORGANISING PNEUMONIA: forme secondarie e "di associazione"

#### Table 1 Aetiologies of secondary organising pneumonia.

OP secondary to a lung injury

Infection

Drug toxicity

Drug intoxication

Inhalation of toxic gas

Aspiration of gastric contents

Collagenosis

Organ transplant

Radiotherapy

Bacteria, viruses, parasites, fungi

Antibiotics: nitrofurantoin

Antiepileptics: Carbamazepine Antiarrhythmics: <u>Amiodarone</u> Immunosuppressants: Interferon

Cocaine inhalation

Hydrogen sulfide, industrial gases

Gastroesophageal reflux, repeated micro-aspirations

Polymyositis, Dermatomyositis

Bone marrow transplant

OP can grow away from the target site and after the end of

radiotherapy treatment

OP associated with another lung pathology

Vasculitis (Wegener's granulomatosis)

Tumours (lymphoma, lung cancer)

Pulmonary infarct

Hypersensitivity pneumonitis

Eosinophilic pneumonia

Interstitial lung diseases UIP, NSIP, AIP

In these conditions, histological pattern of OP may be associated with histological areas specific to the main pathology. If there is any doubt clinically, it is important to ensure that the biopsy that has led to a diagnosis of OP is not only the periphery of a lesion of a different nature

### TABLE 1. REVISED AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY CLASSIFICATION OF IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIAS: MULTIDISCIPLINARY DIAGNOSES

Major idiopathic interstitial pneumonias
Idiopathic pulmonary fibrosis
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia
Respiratory bronchiolitis—interstitial lung disease
Desquamative interstitial pneumonia
Cryptogenic organizing pneumonia
Acute interstitial pneumonia
Rare idiopathic interstitial pneumonias
Idiopathic lymphoid interstitial pneumonia
Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias\*

Benchè le lesioni siano prevalentemente intraalveolari la COP è inclusa secondo la classificazione ATS/ERS tra le polmoniti interstiziali idiopatiche

Natura idiopatica

Frequentemente si associa infiltrato infiammatorio nei setti

interalveolari

### CRYPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA (COP), epidemiologia

- → Colpisce in egual misura i due sessi
- → Età media 50-60 anni
- → NON è una patologia fumo-correlata, più colpiti non ed ex fumatori
- → Riportate in letteratura riesacerbazioni primaverili e forme catameniali



#### CRYPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA (COP), caratteristiche cliniche

→ Sintomi aspecifici: febbre, tosse, dispnea

→ Raramente emoftoe, dolore toracico

Agli EE possibile aumento degli indici di flogosi (VES,

PCR)

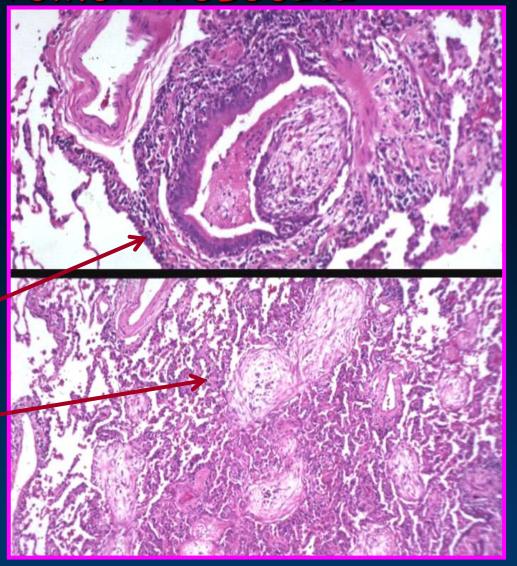


ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI

"POLIPI" di tessuto connettivo lasso all'interno dei dotti alveolari e degli alveoli (polmonite in organizzazione) e all'interno dei bronchioli terminali e respiratori (bronchiolite obliterativa)

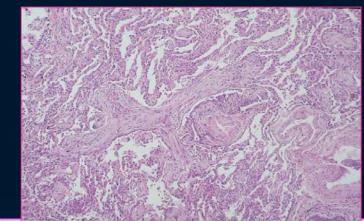
BO

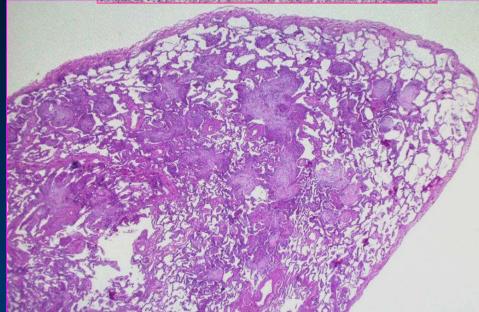
OP



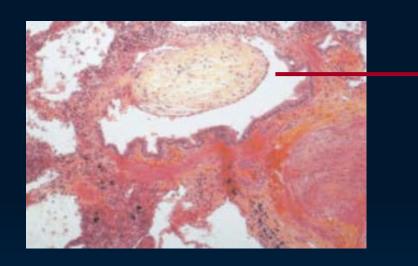
#### ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI

- → Ematossilina/eosina gettoni pallidi costituiti da fibroblasti disposti parallelamente tra loro e immersi in una matrice di mucopolisaccaridi contenente elementi infiammatori
- → Conservata l'architettura polmonare
- → Distribuzione a carta geografica, omogeneità temporale



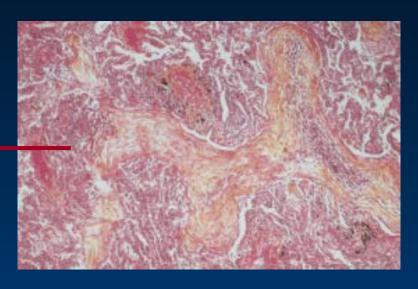


#### ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI



Gettone di tessuto di granulazione all'interno di uno spazio alveolare e connesso col setto alveolare

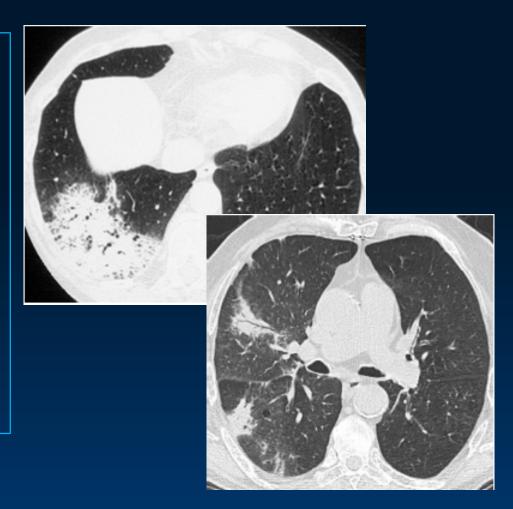
Butterfly pattern



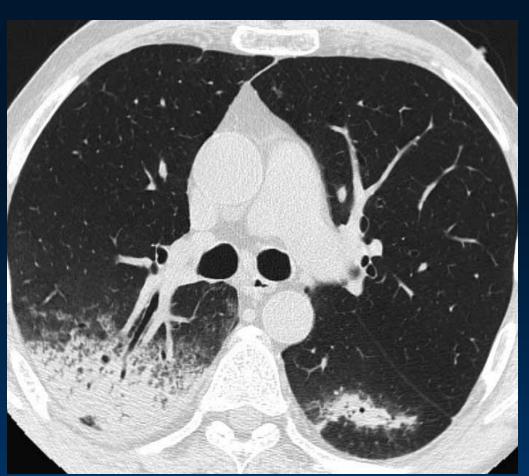
V.Cottin e JF Cordier, Semin Respir Crit Care Med 2012

#### ASPETTI TOMOGRAFICI CARATTERISTICI

- Addensamenti parenchimali bilaterali con distribuzione "a chiazze", spesso triangolariformi o poligonali, a sede preferenziale periferica subpleurica ma anche peribronchiale; maggiormente coinvolti LI; dimensioni variabili: pochi cm ↔ coinvolgimento lobo
- SPESSO migranti



#### ASPETTI TOMOGRAFICI CARATTERISTICI





R. Polverosi et al. Organizing pneumonia: typical e atypical HRTC patterns. Radiol Med 2006

#### ASPETTI TOMOGRAFICI MENO TIPICI

Lesione focale unica, talora cavitata ( $\neq$  K polmone) o noduli o masse multiple ( $\neq$  MTS, lesioni vasculitiche etc)

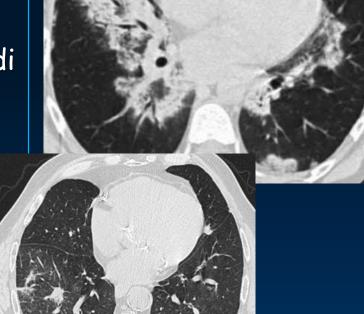






#### ASPETTI TOMOGRAFICI MENO TIPICI

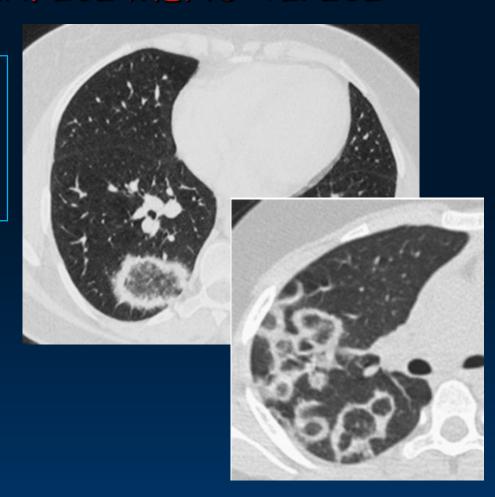
- → Lesioni broncocentriche
- → Opacità lineari o a banda
- → Lesioni perilobulari con quindi aspetto reticolare sfumato a sede mantellare e periferica



#### ASPETTI TOMOGRAFICI MENO TIPICI

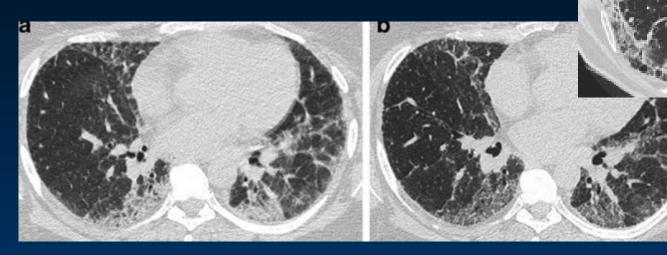
Segno dell'atollo o reversed halo sign: area a vetro smerigliato con area addensativa periferica





#### ASPETTI TOMOGRAFICI MENO TIPICI

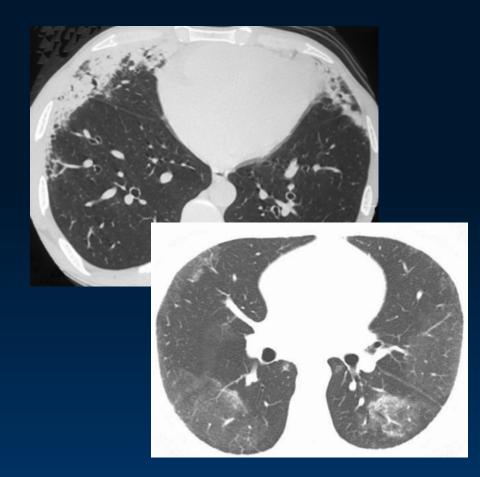
Reticolazione subpleurica e distorsione dell'architettura del disegno polmonare, con aspetti simili alla NSIP



#### CRYPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA (COP) ASPETTI TOMOGRAFICI

**Table 1 -** Most common HRCT findings in 36 patients with organizing pneumonia.

with organizing pricumonia.			
HRCT findings	Patients		
Ground-glass opacities	32 (88.9)		
Consolidation	30 (83.3)		
Peribronchovascular opacities	19 (52.8)		
Reticulation	14 (38.9)		
Bronchiectasis	12 (33.3)		
Interstitial nodules	10 (27.8)		
Interlobular septal thickening	10 (27.8)		
Perilobular pattern	8 (22.2)		
Reversed halo sign	6 (17.1)		
Airspace nodules	4 (11.1)		
Halo sign	3 (8.3)		
<sup>a</sup> Values expressed as n (%).			



#### CRYPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA (COP)

#### ASPETTI TOMOGRAFICI MENO TIPICI

Typical pattern (most common)	Patchy alveolar opacities (typical COP)				
Less common patterns	Solitary opacity (focal COP) Infiltrative opacities (infiltrative COP)				
Rare patterns  Multiple patchy alveolar opacities (typical COP)	Reversed halo sign or atoll sign Progressive fibrosis with reticulation and areas of consolidation Multiple nodules Multiple masses or nodules Bronchocentric consolidation Irregular lines or bands Perilobular opacities  Infezioni batteriche a lenta				
	risoluzione, Tubercolosi,				
	BAC, CEP				
Solitary focal nodule or mass (focal COP)	Lung carcinoma Round pneumonia or abscess Inflammatory pseudotumors Others: all causes of coin lesions or masses				
Diffuse infiltrative opacities (progressive/fi- brosing COP)	Idiopathic interstitial pneumonias, especially nonspecific interstitial pneumonia and acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis Interstitial pneumonias overlapping with organizing pneumonia Others: all causes of infiltrative opacities especially of infectious or neoplastic origin				

V.Cottin e JF Cordier, Semin Respir Crit Care Med 2012

#### CRYPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA (COP) DIAGNOSTICA

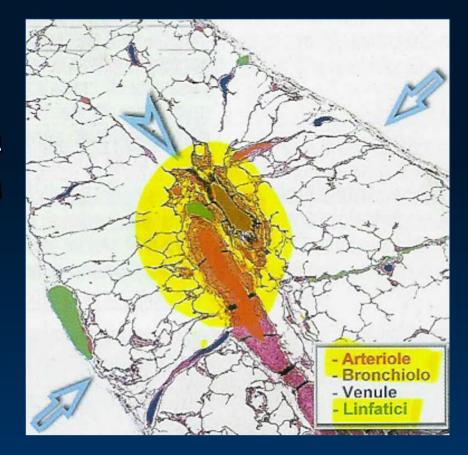
- → Va sempre sospettata in pz trattati con più cicli antibiotici senza beneficio o con beneficio parziale e/o transitorio: focolai persistenti o "migranti"
- Storia clinica compatibile e aspetti TC HR caratteristici permettono una diagnosi corretta in una elevata percentuale di casi (80%)

FBS + BAL indicata in tutti i casi in cui si sospetta una OP: aiuta a escludere altre diagnosi e può aiutare nel determinare la causa di forme secondarie

LBAVeolintzemiettalde Ad compenepeto specificataria (203540%) manabbein newtrofdica (EO %) Set epsimofiite (5%) CD4/CD8 fargeneire ridotto

#### CRYPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA (COP) DIAGNOSTICA

 TBB: la conferma istologica può avvenire anche solo con la biopsia transbronchiale



#### CRYPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA (COP) DIAGNOSTICA

→ Agoaspirato o Agobiopsia Tc guidata (per escludere CTM)

→Biopsia chirurgica in VATS, raramente necessaria (forme a presentazione atipica)



B.J. Roberton, Eur Radiol, 2011

#### CRYPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA (COP)

#### TERAPIA

Corticosteroidi generalmente portano a un rapido miglioramento sia del quadro clinico che di quello radiologico

- ➤ Dose iniziale 0.75-1.5 mg/Kg/die, con progressiva riduzione nelle settimane successive
- ➤La durata del trattamento non è ben definita, consigliabile un anno di terapia

Step	Duration (weeks)	Doses of Prednisone	
Treatment of initial episode			
1	4	0.75 mg/kg/d	
2	4	0.5 mg/kg/d	
3	4	20 mg/d	
4	6	10 mg/d	
5	6	5 mg/d	
Treatment of relapse			
1	12	20 mg/d	
2	6	10 mg/d	
3	6	5 mg/d	

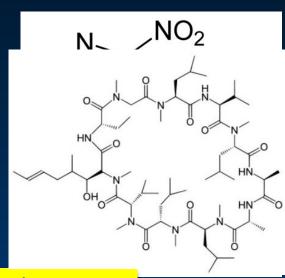
## CRYPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA (COP) TERAPIE ALTERNATIVE

In una minoranza di casi con malattia persistente (specie quelli con evidenza di reticolazione all'HRTC o le varianti fibrosanti o progressive) agenti immunosoppressivi possono essere associati alla tp steroidea

Lheeld Aetabl.

Adjuntive terforecites and yolosphasine and comminantiale ids rapidly eptrogressive of cropyphytogeneit ganiganizing uneumonican with no proalptemestionse to steroid

J Alm Genrichte 6802003



ciclosporina

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici (inibiscono la sintesi proteica dei batteri legandosi alla subunità 505 dei ribosomi) dotati anche di proprietà antinfiammatorie (in particolare azitromicina e claritromicina sono in grado di inibire il reclutamento e l'attivazione di linfociti e neutrofili attraverso la down-regulation di citochine proinfiammatorie come TNF-a, TNFR1, IL-6, IL8)



Le loro proprietà antinfiammatorie sono già sfruttate in svariate patologie polmonari quali:

- 1) Asma
- 2) Bronchiectasie e fibrosi cistica
- 3) COPD
- 4) Bronchiolite obliterante post-Tx
- 5) Panbronchiolite diffusa



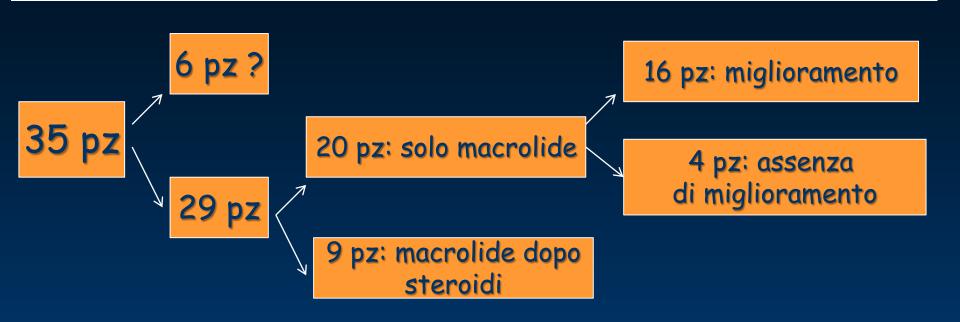
Macrolide therapy in cryptogenic organizing pneumonia:
A case report and literature review

Cai et al (10)	2013
Chang et al (5)	2012
Vaz et al (7)	2011
Lee et al (8)	2011
Radzikowska et al (6)	2008
Stover et al (14)	2005
Ishii et al (13)	2000
Ichikawa et al (12)	1993



8 articoli 35 casi di COP trattati con macrolidi

Macrolide therapy in cryptogenic organizing pneumonia: A case report and literature review



Qun-Li Ding et al, Experimental and Therapeutic Medicine, 2015

#### Macrolide therapy in cryptogenic organizing pneumonia: A case report and literature review

...Based on this analysis, it is recommended that macrolides can be used as a first line therapy in patients with mild COP



Macrolide Use Leads to Clinical and Radiological Improvement in Patients with Cryptogenic Organizing Pneumonia

...Our experience supports the safe use of macrolides in patients with COP....

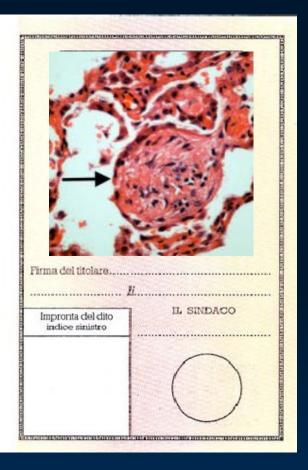
Prospective studies are needed to determine if macrolide therapy can be used as an effective first-line treatement option for COP...

Further studies are needed to determine the most effective dosing regimen...



#### COP

70	gnome Polmonite organizzativa
	me criptogenetica
na	to il
(at	to n
a	(, )
Ci	ttadinanza
Re	sidenza
Vi	2
Sta	to civile
Pro	ofessione
(	CONNOTATI E CONTRASSEGNI SALIENTI
Sta	tura
Ca	pelli
00	chi.
Se	gni particolari
•••	

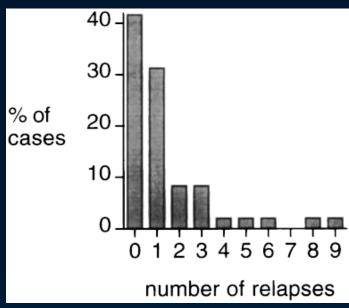


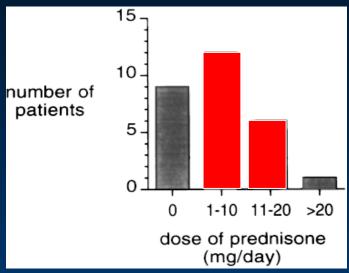
Ritardo diagnostico Frequenti recidive

#### CRYPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA

(COP)
RECIDIVE

- 48 casi con dg istologica su biopsia
- 1 o più recidive nel 58% dei pz
- Nel 68% dei casi la recidiva si è verificata in corso di tp steroidea





Lazor R. et al. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 571-577

#### CRYPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA (COP) RECIDIVE

#### Fattori che aumentano/predicono il rischio di recidive

- 1. Ritardo nella diagnosi
- Maggiori livelli ematici di gammaGT e fosfatasi alcalina: colestasi fattore predittivo di recidive!

#### CRYPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA (COP) RECIDIVE

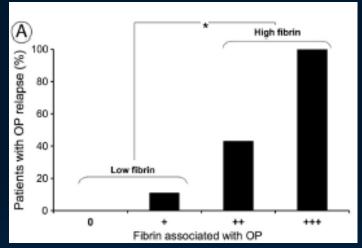
#### Fattori che aumentano/predicono il rischio di recidive

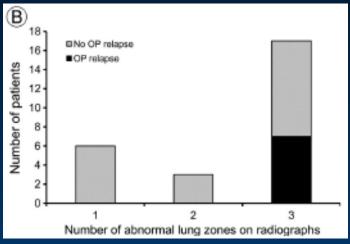
- 1. Bassi valori di FVC
- 2. Ipossiemia
- 3. Bassi livelli di proteine sieriche

#### CRYPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA (COP) RECIDIVE

### Fattori che aumentano/predicono il rischio di recidive

- Riscontro alla biopsia di multipli foci di fibrina (coinvolgenti > 1 sezione AP)
- Numero di zone polmonari coinvolte
- 3. L'associazione dei due fattori precedenti





M. Nishino et al. Human Pathology; 2014



# GRAZIE PER LA VOSTRA ATTENZIONE!