

RESPONSABILE SCIENTIFICO:  
Dr Sergio Harari

SABATO,  
24 NOVEMBRE 2018

Milano  
HOTEL LA GARE

MALATTIE  
RESPIRATORIE:  
DAI SINTOMI  
ALLA DIAGNOSI



## ESPERIENZE CONDIVISE

Dr.ssa Olga Torre  
U.O. di Pneumologia e UTIR  
Servizio di Emodinamica e Fisiopatologia  
Respiratoria  
Ospedale San Giuseppe  
Multimedica

# Caso clinico 1

# ANAMNESI

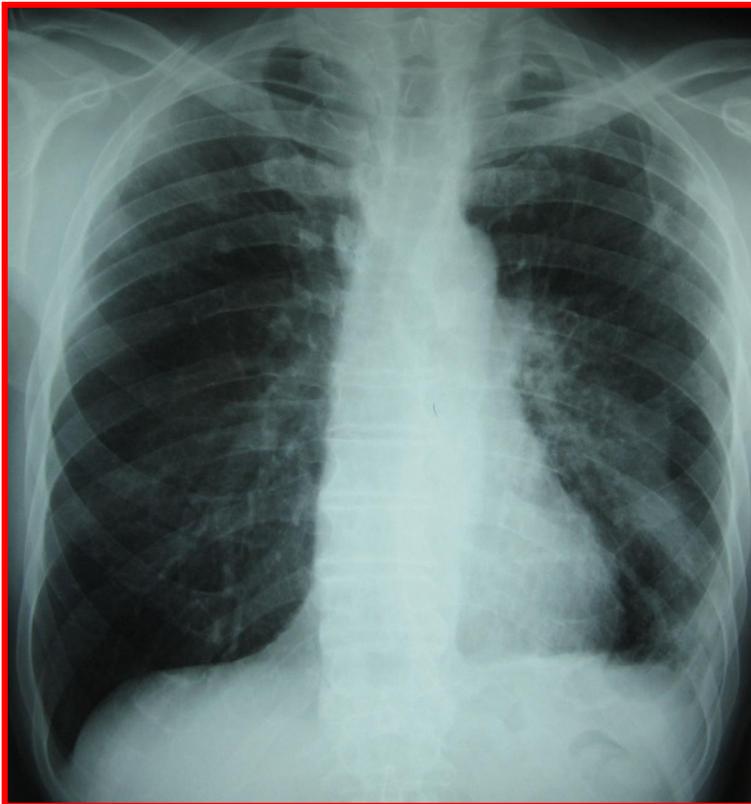
- Paziente di 73 anni, ex fumatore dal 2002 (20 p/y), non intolleranze farmacologiche né esposizioni professionali
- In APR:
  - Tonsillectomia
  - Nel 1968 pericardite non meglio specificata
  - Nel 2002 prostatectomia radicale per K (follow-up oncologico e urologico regolari e negativi)

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



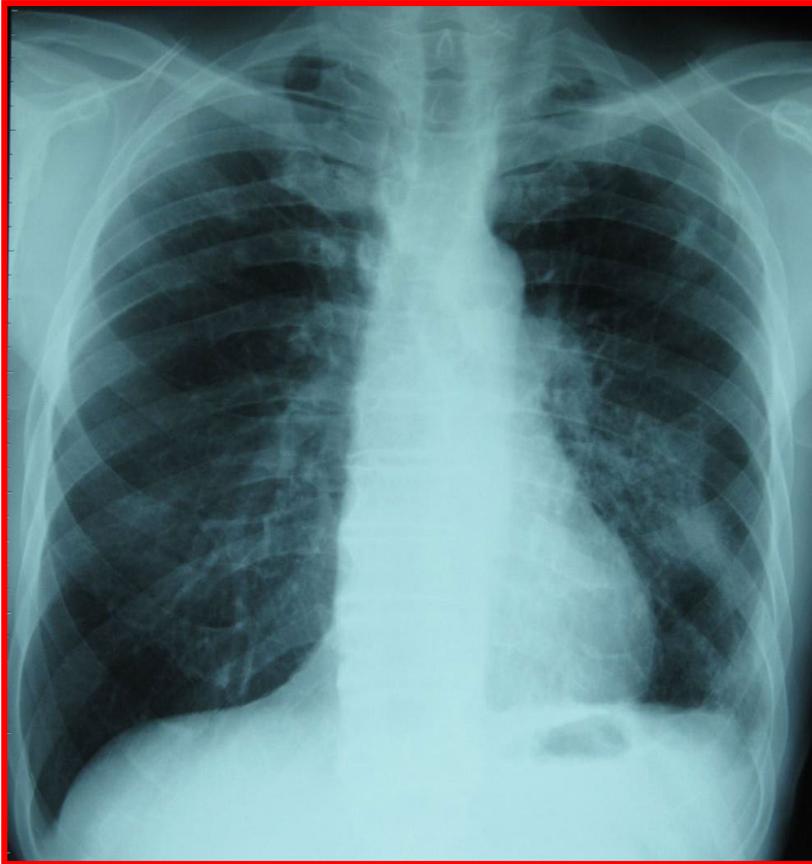
Levofloxacin 500  
mg/die per 10 gg

- 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 dì per 10 gg



Giugno 2009: nuovo episodio febbrile

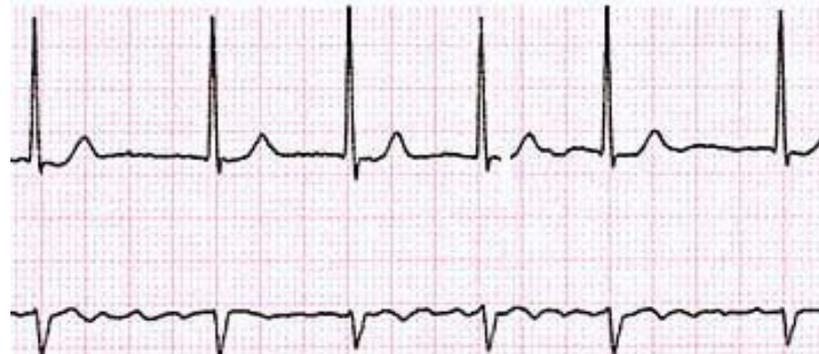


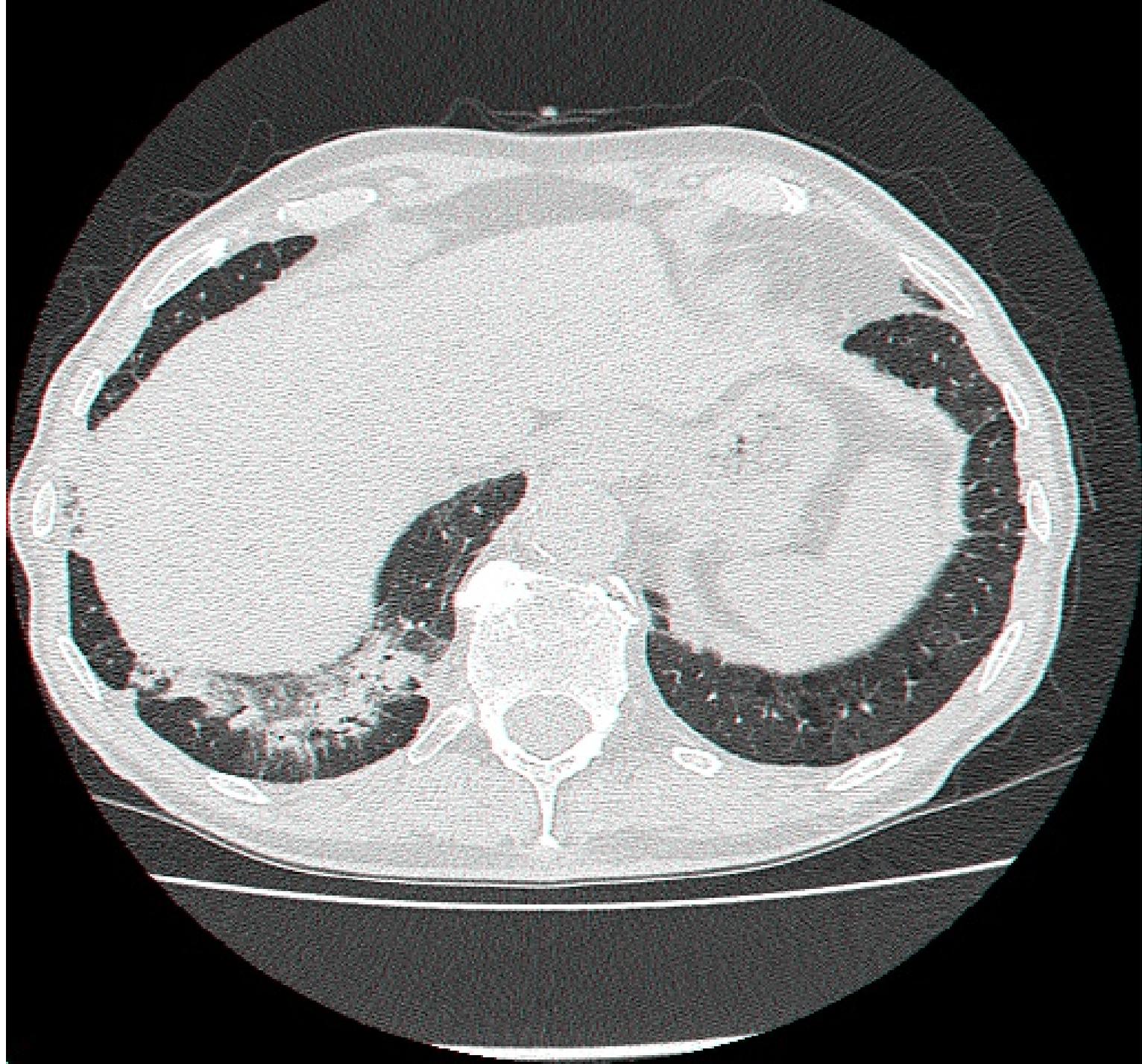
# Ricovero per accertamenti e cure

- Eupnoico a riposo ma febbrile, SaO<sub>2</sub> 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

# 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





**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.

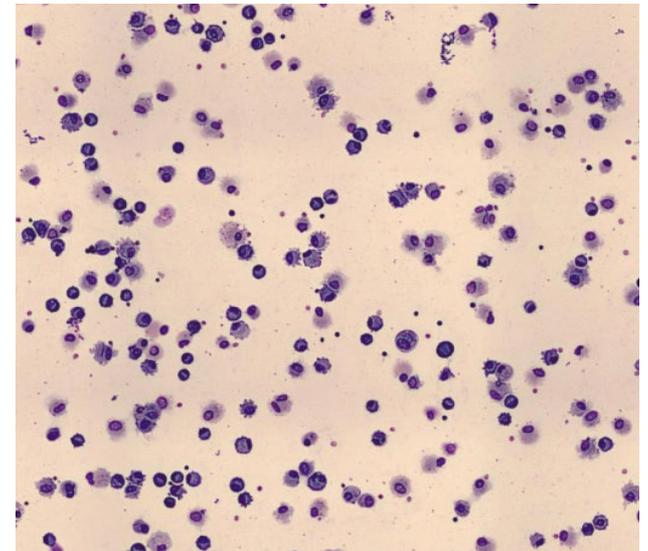
→ **BAS** per es. microbiologico (PCR per BK) e citologico nel LIDx; **BAL** nel medio per es. citologico e citofluorimetria a flusso

→ TBB nel LIDx per es. istologico

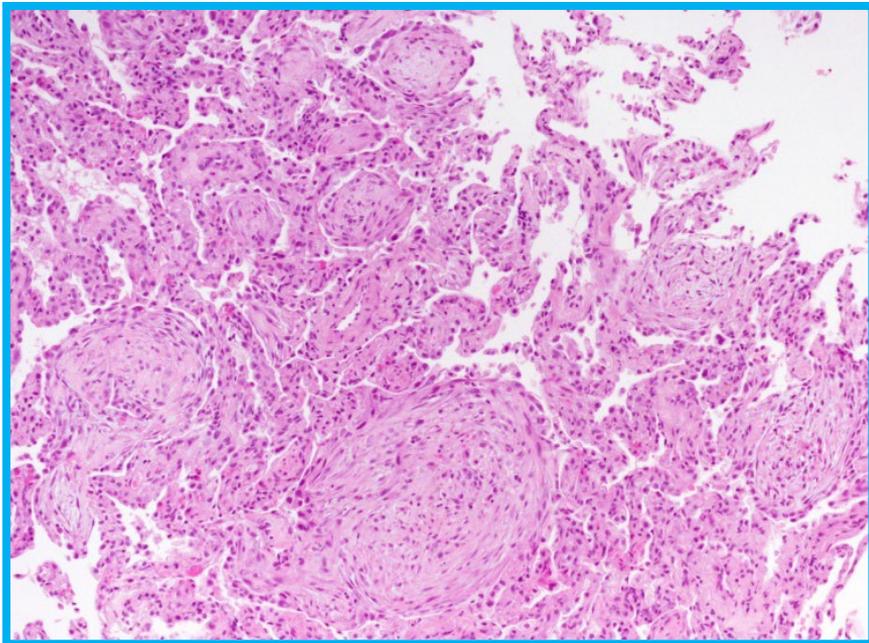
Dopo la broncoscopia tp antibiotica empirica con piperacillina/tazobactam.....

- 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



**TBB:** Frustoli di parenchima polmonare caratterizzato dalla presenza di sparsi, tenui infiltrati linfo-granulocitari interstiziali e di focali “plugs” connettivali endoalveolari.

# VALUTAZIONE FUNZIONALE

- EGA in AA: pH 7.46, PaCO<sub>2</sub> 36.1 mmHg, PaO<sub>2</sub> 86.8 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25 mEq/L, BE 1.1 mEq/l, SaO<sub>2</sub> 97.1%
- PFR: volumi polmonari statici e dinamici nei limiti di norma, DLCO moderatamente ridotta. FEV<sub>1</sub> 2.31L-82%, FVC 3.15L-84%, TLC 6.21L-92%, DLCO 48%
- 6MWT: non significativa desaturazione ossiemoglobinica da sforzo (m 400, SaO<sub>2</sub> 95% → 93%)
- Saturimetria notturna in AA: non desaturazione ossiemoglobinica notturna (SaO<sub>2</sub> media 95.4%)

**DIAGNOSI**

**COP**

**(POLMONITE ORGANIZZATIVA  
CRIPTOGENITICA)**

- Dimesso con Prednisone 25 mg/die per un mese + IPP + TAO + betabloccante
- Indicazione a completare accertamenti con MOC (con esito di normalità)
- Controllo a un mese con Rx torace e PFR

**DOPO UN MESE...**

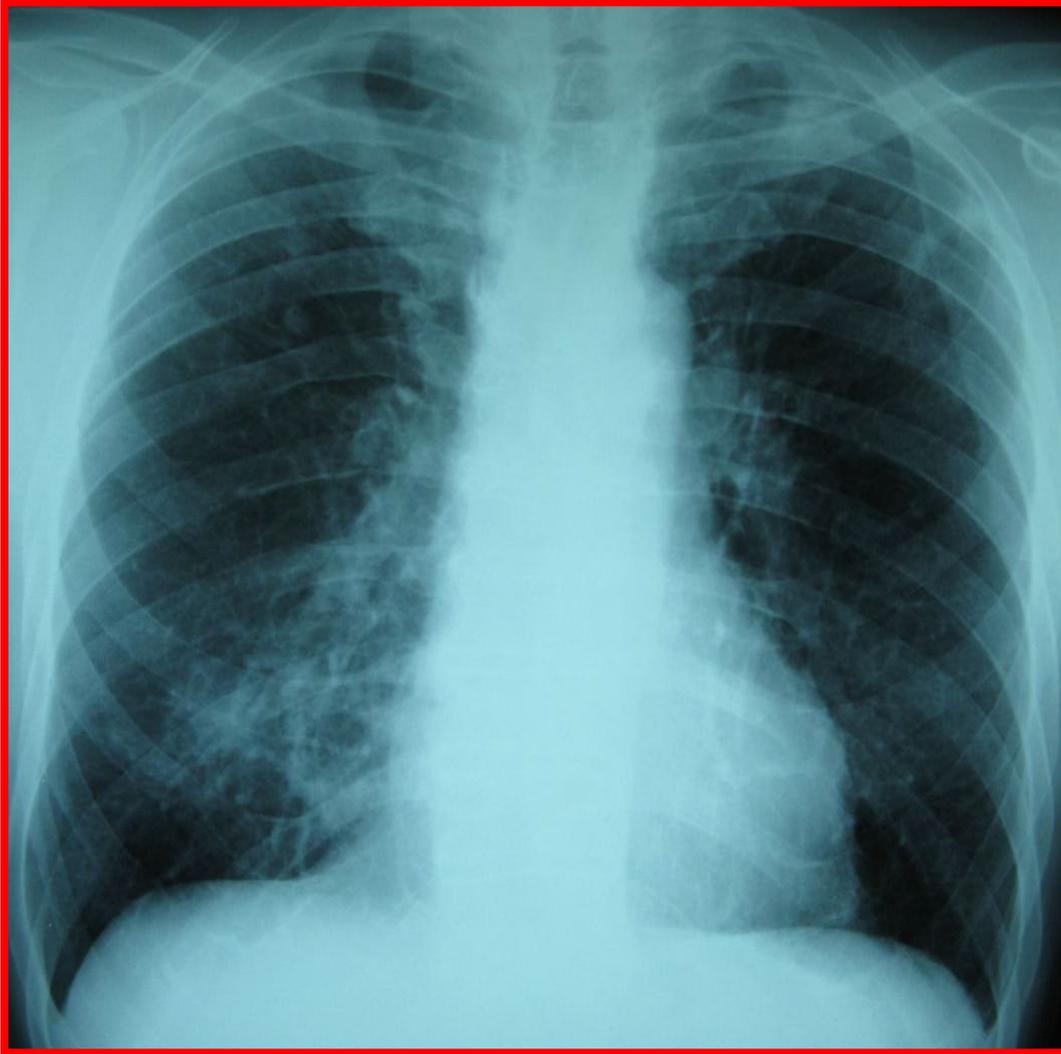


**PFR:**  
significativo  
miglioramento  
della DLCO  
(48% → 65%)



Tapering del  
prednisone

**DOPO 5 MESI...**



**Ritardo diagnostico  
Frequenti recidive**

# 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

**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: Amiodarone

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

# CRYPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA (COP)

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 intra-alveolari la COP è inclusa tra le

**polmoniti interstiziali idiopatiche**

→ Natura idiopatica

→ Frequentemente si associa infiltrato infiammatorio nei setti interalveolari

# CRIPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA: epidemiologia

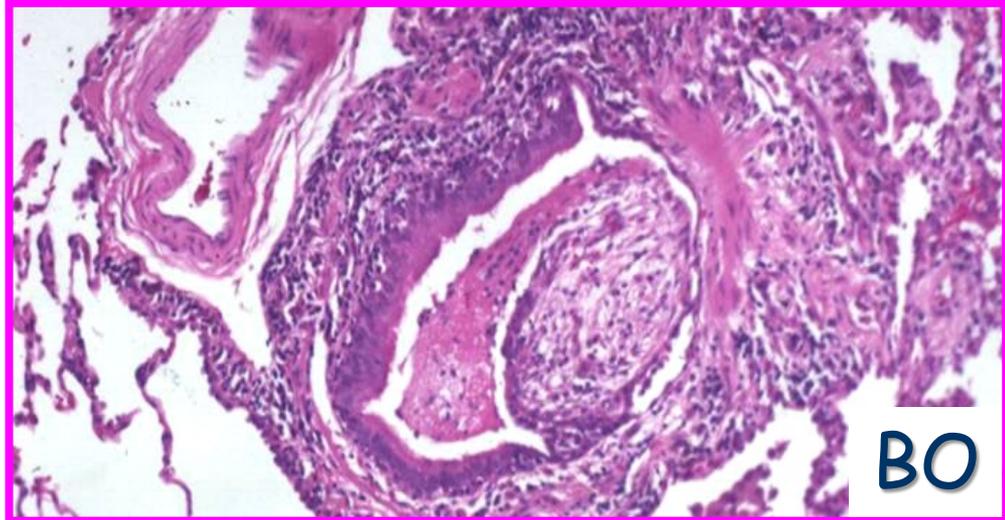
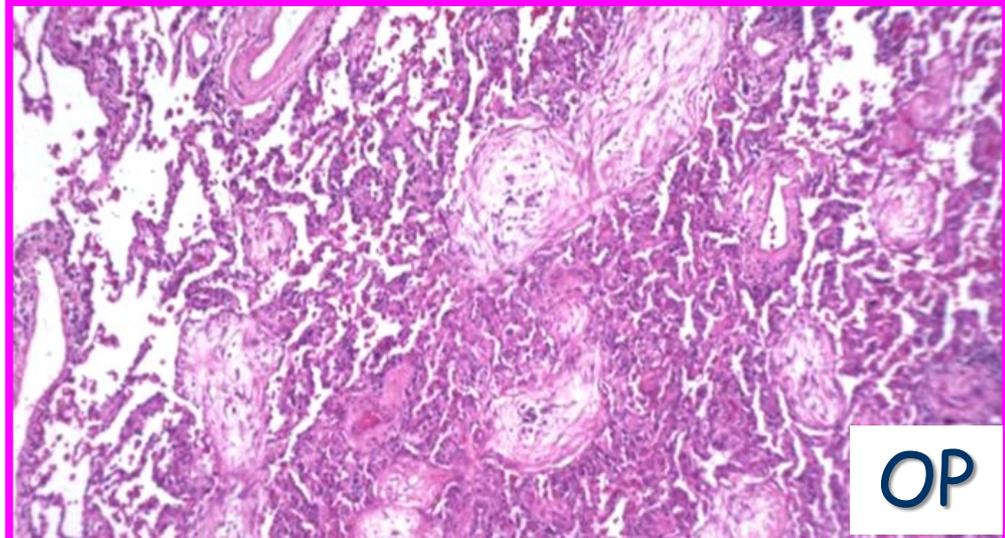
- Colpisce in egual misura i due sessi
- Età media 50-60 anni
- NON è una patologia fumo-correlata, più colpiti non ed ex fumatori
- Le recidive sono frequenti (riportate in letteratura 1 o più recidive nel 58% dei pz; nel 68% dei casi la recidiva si è verificata in corso di tp steroidea)

# CRIPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA: caratteristiche cliniche

- Sintomi aspecifici: febbre, tosse, dispnea
- Raramente emoftoe, dolore toracico
- Agli EE possibile aumento degli indici di flogosi (VES, PCR)

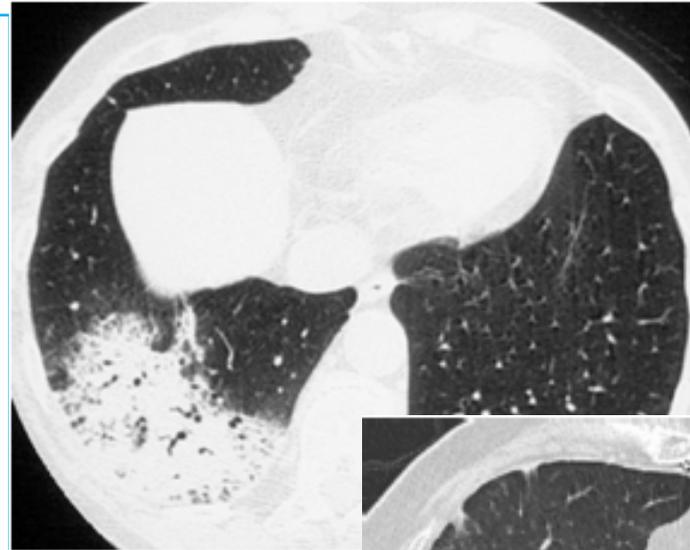
# CRIPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA: aspetti anatomo-patologici

“PLUGS” 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)



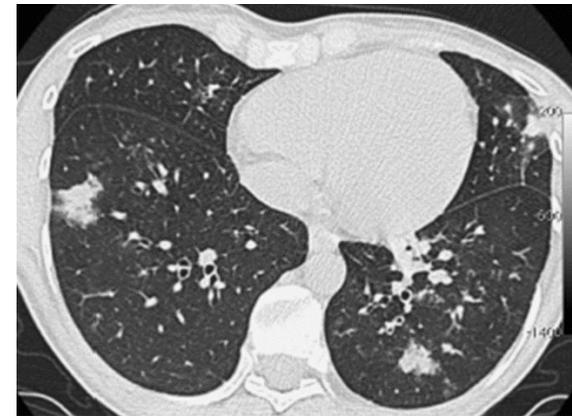
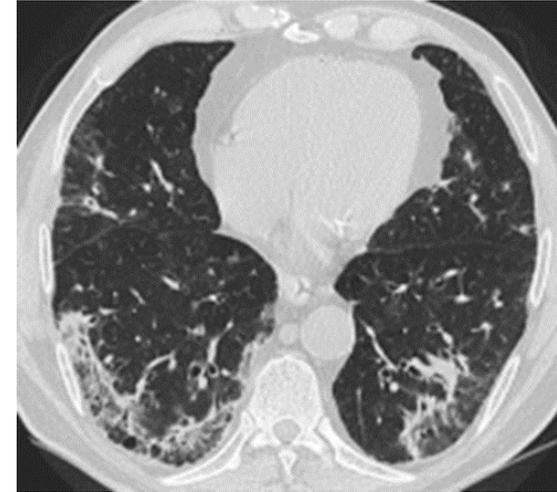
# CRIPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA: aspetti tomografici caratteristici

- Addensamenti parenchimali bilaterali con distribuzione "a chiazze", spesso triangolariformi o poligonali, a sede preferenziale periferica subpleurica ma anche peribronchiale (circa 80% dei casi)
- dimensioni variabili: pochi cm ↔ coinvolgimento lobo
- **SPESSO** migranti



# CRIPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA: aspetti tomografici meno tipici

- Reticolazione subpleurica e distorsione dell'architettura del disegno polmonare
- Lesione focale unica, talora cavitata ( $\neq$  K polmone) o noduli o masse multiple ( $\neq$  MTS, lesioni vasculitiche etc)
- Lesioni broncocentriche
- Opacità lineari o a banda
- Lesioni perilobulari
- Segno dell'atollo o reversed halo sign: area a vetro smerigliato con area addensativa periferica



# CRIPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA: 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

**BAL:** incremento della componente linfocitaria (20-40%) ma anche neutrofilica (10%) ed eosinofila (5%)  
CD4/CD8 in genere ridotto

# CRIPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA: diagnostica

- TBB: la conferma istologica può avvenire anche solo con la biopsia transbronchiale
- Agoaspirato o Agobiopsia Tc guidata (per escludere CTM)
- Biopsia chirurgica in VATS, raramente necessaria (forme a presentazione atipica)

# CRIPTOGENIC ORGANISING PNEUMONIA: terapia

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

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

In una minoranza di casi con malattia persistente (es quelli con evidenza di reticolazione o le varianti progressive) o necessità di alte dosi di steroide, agenti immunosoppressivi possono essere associati allo steroide (azatioprina)

I macrolidi (azitromicina) possono avere un ruolo grazie alle proprietà antinfiammatorie (inibizione del reclutamento e dell'attivazione di linfociti e neutrofili attraverso la down-regulation di citochine proinfiammatorie)



- Forme lievi
- Forme ricorrenti in associazione a steroide

# TAKE-HOME MESSAGE

In caso di

addensamenti polmonari di aspetto flogistico  
sintomi aspecifici come febbre, tosse, astenia  
rialzo degli indici di flogosi  
non risposta a terapia antibiotica

Considerare una dg alternativa: es. COP

# Caso clinico 2

# ANAMNESI

- Donna di 50 anni, ex fumatrice (7 p/y).
- Asma bronchiale dall'età di 20 anni.
- Diagnosi di bronchiectasie a 33 anni
- Isteroannessiectomia per fibromioma a 45 anni.
  
- Intercorrenti riacutizzazioni bronchitiche.
- Eseguito test del sudore risultato negativo.
- 5 anni fa ricovero per stato di male asmatico.
- Scarso controllo della sintomatologia respiratoria con persistenza di tosse produttiva e dispnea con utilizzo frequente di steroidi sistemici.

# ANAMNESI PATOLOGICA PROSSIMA

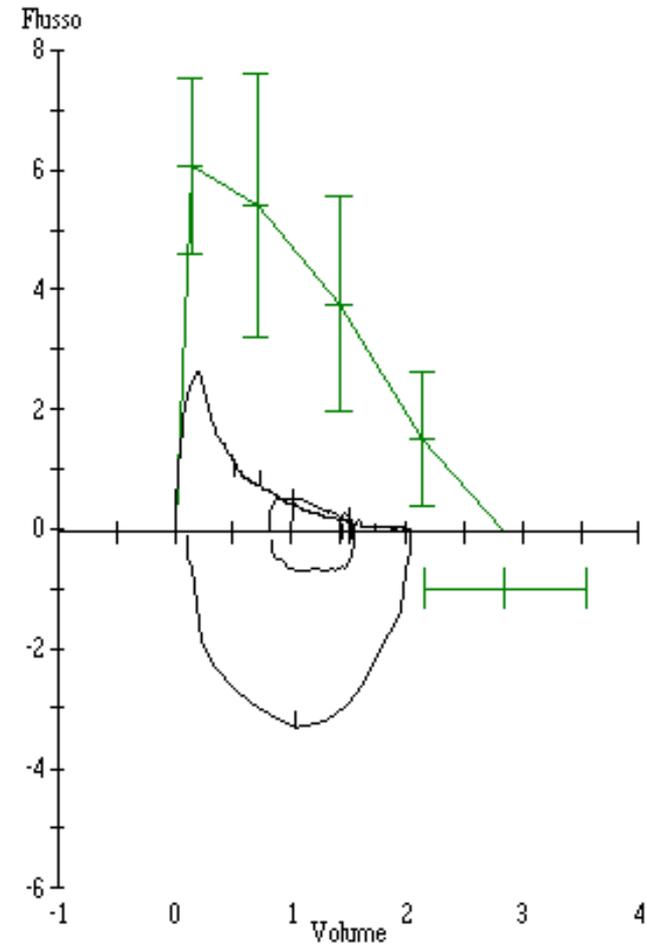
- Ripetuti cicli di terapia antibiotica ad ampio spettro senza beneficio
- Da 1 settimana Febbricola max TC 37.7°C
- Tosse produttiva con espettorato mucopurulento e Peggioramento della dispnea da sforzo nell'ultima settimana

# PFR

VC	2.33	(82%)
FVC	2.04	(72%)
FEV1	1.02	(42%)
FEV1/VC	44%	
TLC	5.15	(109%)
RV	2.82	(168%)
RAW	6.80	
DLCO	14.4	(61%)
DLCO-VA	107%	

**Deficit ostruttivo severo**

**Lieve riduzione DLCO**



# VALUTAZIONE FUNZIONALE

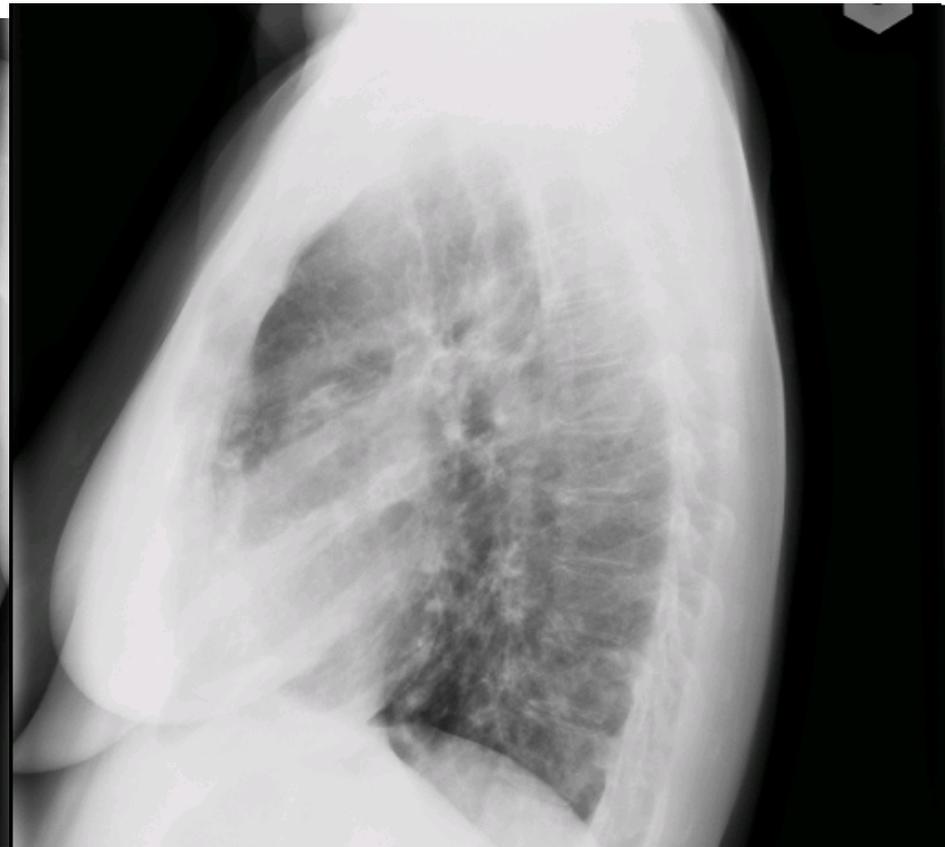
- **Test del cammino in AA:** metri percorsi 125. SpO2 iniziale 93% → SpO2 finale 86%.
- **Saturimetria notturna in AA:** tempo totale 6 ore. SpO2 media 93.6%. SpO2 < 90% per 10% tempo totale di registrazione. ODI 7.6

RICOVERO



# Es.obiettivo

- Condizioni generali discrete, decubito indifferente.
- Non linfadenopatie periferiche.
- Torace: normoconformato; FVT normotrasmesso, normofonesi plessica; MV presente su tutti i campi, rantoli crepitanti alle basi e gemiti sparsi
- Cuore: toni ritmici validi, pause libere
- Addome: lievemente globoso per adipe, trattabile, non dolente alla palpazione, organi ipocondriaci in sede.
- Arti: non edemi declivi, dita a bacchetta di tamburo.
- PA 120/80, FC 100 R, SpO2 93% in A.A; Fr 24.



Accentuazione della trama interstiziale con immagini micronodulari. Ili di ampiezza media. Emidiaframmi curvilinei; seni costofrenici liberi. Figura cardiovascolare regolare.

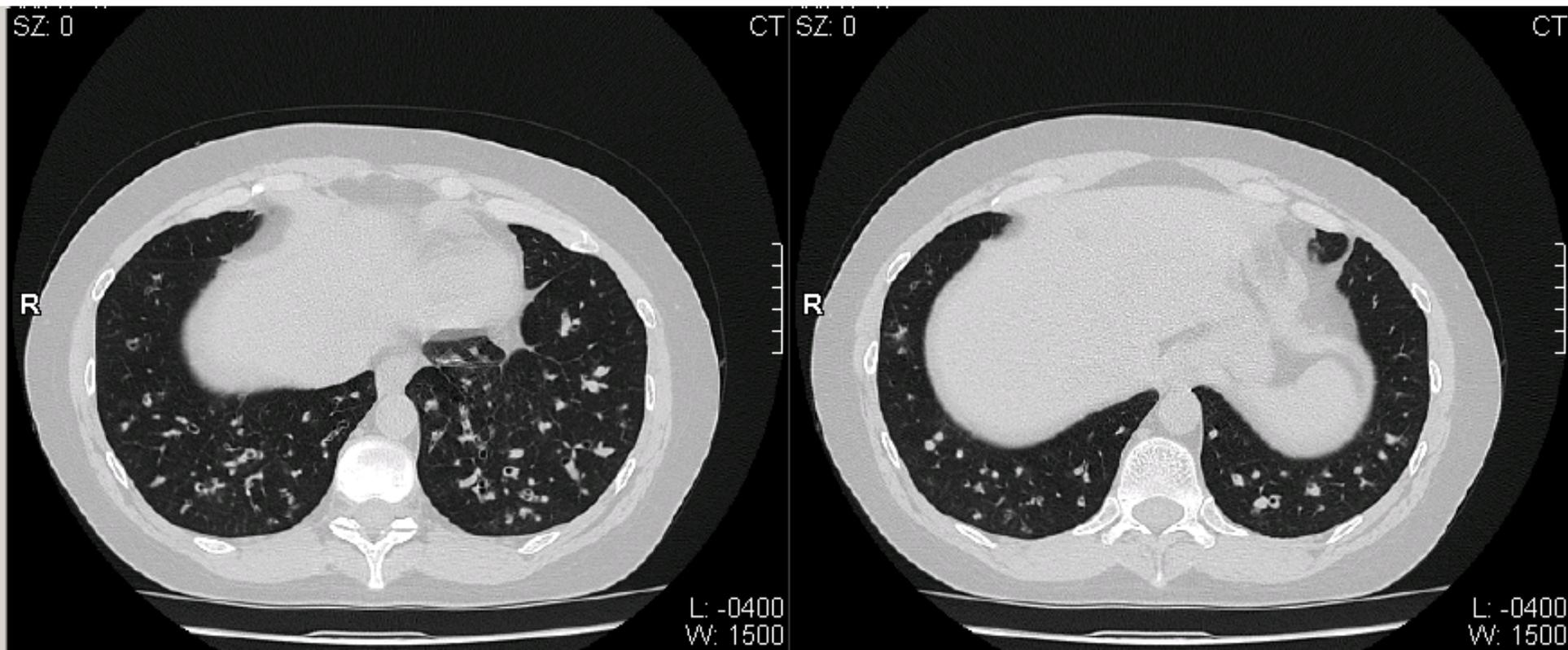
---

# INDAGINI DI LABORATORIO

- Emocromo e formula nella norma
- PCR 18, fibrinogeno 702, VES 45, LDH 380, DDimero nella norma, CEA 7
- Funzionalità renale, epatica, elettroliti plasmatici, elettroforesi proteica, coagulazione nella norma
- IgE Tot 385 U/ml, IgE Aspergillus classe 3, IgG Aspergillus classe 2
- AG urinario per legionella e pneumococco negativi
- EGA in AA: pH 7.50. PCO<sub>2</sub> 34 mmHg, PO<sub>2</sub> 63 mmHg, HCO<sub>3</sub> 28.1 mEq/l, SpO<sub>2</sub> 94.3%

# ESAMI STRUMENTALI

- ECG: ritmo sinusale, normale ripolarizzazione.
- Ecografia addome: Fegato reni, milza nella norma. Non linfadenopatie retroperitoneali.
- Ecodoppler arti inferiori: nella norma



Numerose bronchiectasie e bronchioloectasie disseminate in entrambi i campi polmonari, di entità più significativa a livello dei lobi polmonari inferiori e del lobo medio. A livello del lobo superiore di sinistra, in sede subpleurica immagine pseudonodulare di circa 10 mm del diametro.

Levofloxacin 500 mg/die, Ceftriaxone 2gr  
Tp steroidea sistemica  
Tp aerosolica con steroide e broncodilatatori  
Ossigeno a bassi flussi

# INDAGINI MICROBIOLOGICHE

- **BK diretto su espettorato:** negativo
- **Esame microbiologico su espettorato:**  
discrete colonie Alcaligenes Xylosoxidans
- **Urinocoltura:** negativa

**FBS:** normale la canalizzazione in entrambi gli emisistemi bronchiali. Presenza di secrezioni purulente e mucosa facilmente sanguinante al tocco dello strumento.

**BAS:** numerose colonie di *Alcaligenes Xylosoxidans* S a fluorochinoloni. PCR-BK negativa, microscopico per BAAR negativo Negativa la ricerca di CTM

Beneficio clinico dalla terapia in atto,  
dimessa in tp inalatoria ICS/LABA e LAMA

# DECORSO

A domicilio condizioni generali nel complesso stabili

Persistenza di tosse produttiva

Wheezing notturno

Frequenti episodi di cefalea frontale

# PFR

VC	2.69	(93%)
FVC	2.66	(91%)
FEV1	1.38	(55%)
FEV1/VC	52%	
TLC	5.16	(107%)
RV	2.26	(168%)
RAW	3.56	
DLCO	18.4	(61%)
DLCO-VA	102%	

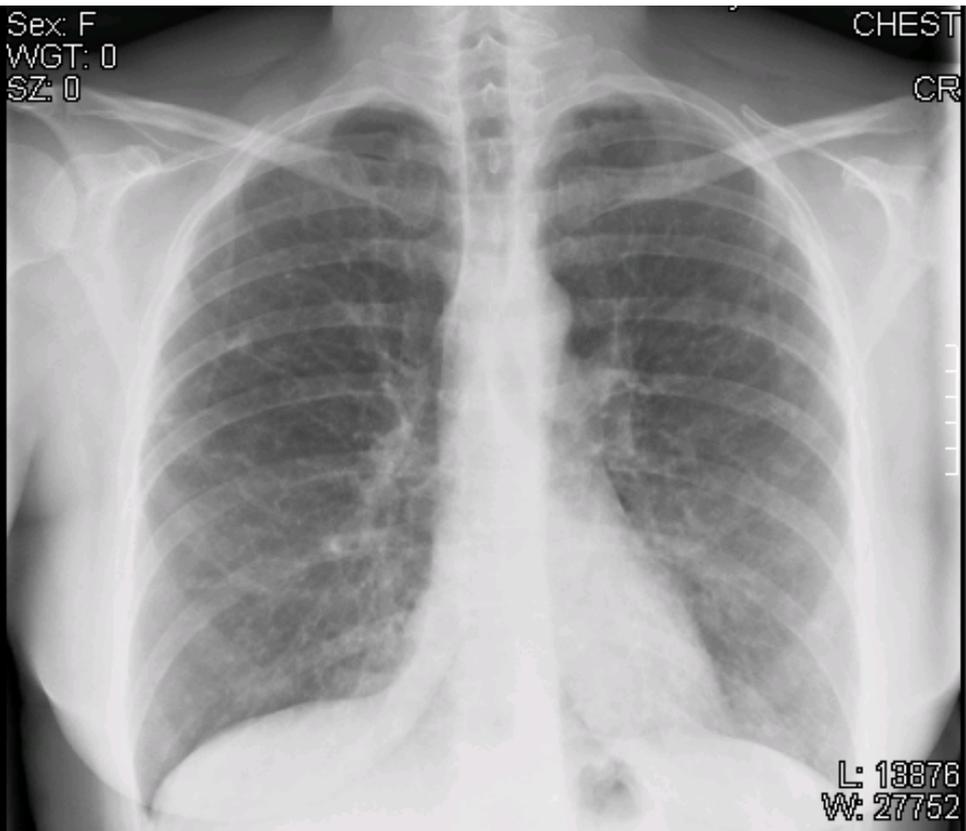
Deficit ostruttivo  
moderatamente severo;  
DLCO lievemente ridotta

# INDAGINI DI LABORATORIO

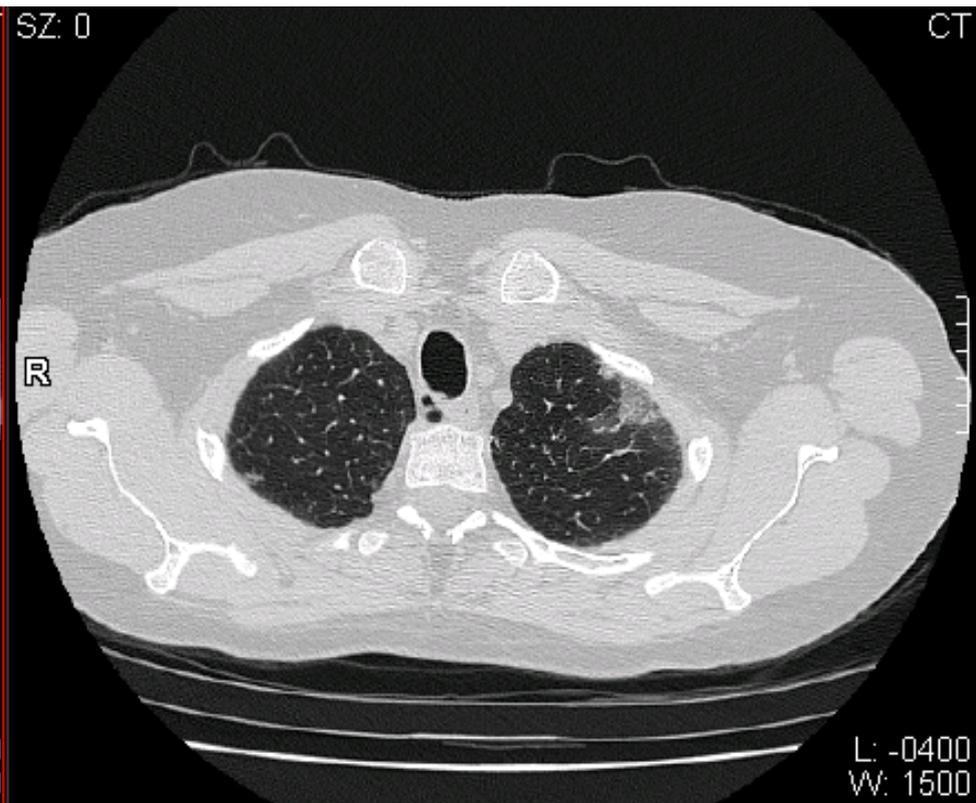
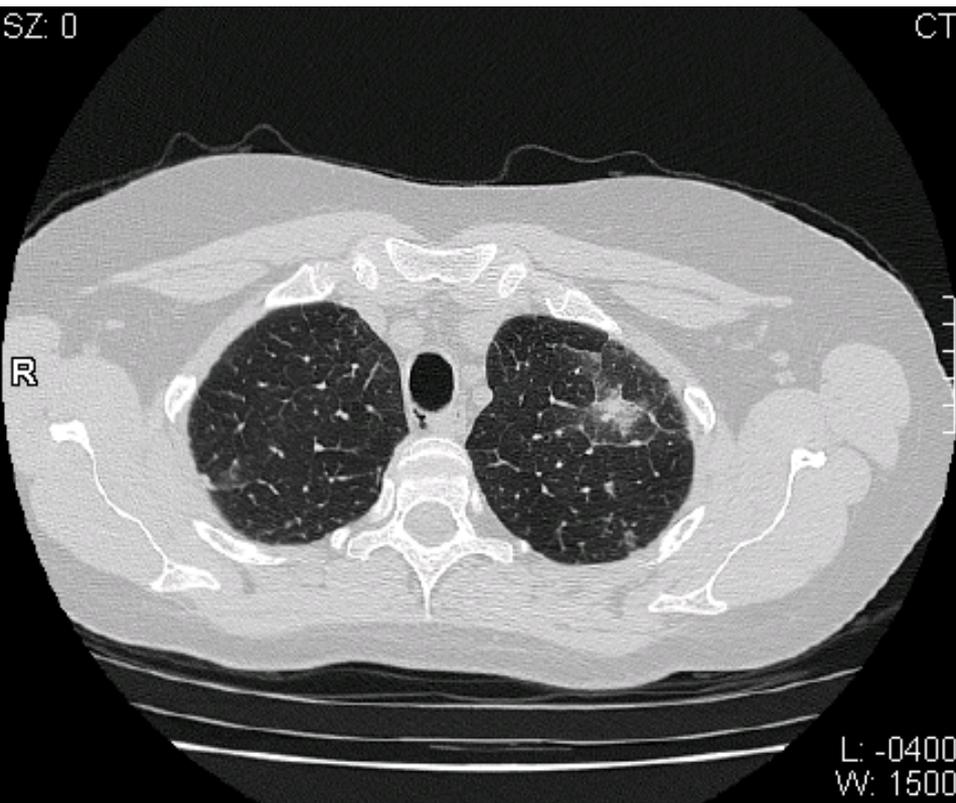
- EGA in AA: pH 7.50. PCO2 30 mmHg, PCO2 89 mmHg, HCO3 27.1 mEq/l, SpO2 97.3%
- Emocromo nella norma, eosinofili 10% (600/mmc)
- PCR 1.8, Fibrinogeno 414, VES e LDH vn
- Funzionalità renale, epatica, elettroliti plasmatici, elettroforesi proteica, coagulazione nella norma
- IgE Tot 2173 U/ml, IgE Aspergillus Fumigatus classe 6, IgG Aspergillus classe 4
- ANA, ENA, CANCA, PANCA, Waaler Rose negativi

# INDAGINI MICROBIOLOGICHE

- BK diretto su espettorato: negativo
- Esame microbiologico su espettorato: positivo per *Aspergillus Fumigatus*
- Ricerca parassiti feci: negativa



diffusa accentuazione del disegno polmonare bilateralmente con aspetto micronodulare e reticolare dell'interstizio. Non addensamenti parenchimali a focolaio in atto. Non versamenti pleurici.



bronchiectasie e bronchioloectasie ai lobi inferiori, al lingulare e al medio ed in parte anche ai lobi superiori. Presenza di disomogeneo addensamento di probabile interessamento alveolare con vetro smerigliato perilesionale in sede apicale al lobo superiore sx. Alcune aree ipodense riferibili alla presenza di air-trapping.

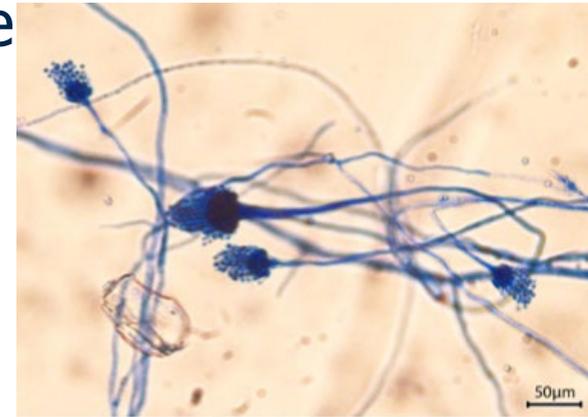
**DIAGNOSI**

**ABPA**

**(ASPERGILLOSI BRONCOPOLMONARE  
ALLERGICA)**

# Aspergillosi broncopolmonare allergica patogenesi

- Inalazione, intrappolamento, germinazione di *Aspergillus Fumigatus* in pz con asma (prevalenza 1-5%) o fibrosi cistica (2-9%)
- Vegetazione (senza infiltrazione della mucosa) con produzione di Ag
- Produzione **IgE**: reazione Ag-Ab, infiltrazione cellulare di eosinofili IgE mediata (danno parete bronchiale)
- Formazione di complessi immuni **IgG** dipendente (insulti al parenchima polmonare con formazione di bronchiectasie)



# Aspergillosi broncopolmonare allergica diagnosi

- Storia di asma
- Prick Test positivi per *Aspergillus Fumigatus*
- Immunoprecipitine per *Aspergillus*
- IgE totali sieriche aumentate (generalmente >1000)
- Eosinofilia periferica (generalmente >500/mL)
- Elevati livelli di IgE e IgG per *Aspergillus Fumigatus*
- Infiltrati polmonari ricorrenti
- Bronchiectasie centrali (non sempre presenti!)

# Aspergillosi broncopolmonare allergica diagnosi

## International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) working group diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis

### Predisposing conditions (one must be present):

Asthma

Cystic fibrosis

### Obligatory criteria (both must be present):

*Aspergillus* skin test positivity or elevated IgE levels against *Aspergillus fumigatus*

Elevated total IgE concentration (typically >1000 IU/mL, but if the patient meets all other criteria, an IgE value <1000 IU/mL may be acceptable)

### Other criteria (at least two must be present):

Precipitating serum antibodies to *A. fumigatus* or elevated serum *Aspergillus* IgG by immunoassay

Radiographic pulmonary opacities consistent with ABPA

Total eosinophil count >500 cells/microL in glucocorticoid-naïve patients (may be historical)

*Agarwal R, et al. Clin Exp Allergy 2013.*

# Aspergillosi broncopolmonare allergica terapia

- Steroide sistemico (case series)  
(es. prednisone 0,5mg/Kg/die per 2 sett, poi a scalare per 3mesi)
- Antifungini (Itraconazolo) in associazione allo steroide (2 trial randomizzati, Infectious Diseases Society of America 2016)  
Risposta clinico-funzionale e bioumorale (riduzione IgE tot)
- Steroide inalatorio per i sintomi asmatici
- Mobilizzazione delle secrezioni (broncodilatatori, idratazione, drenaggio posturale)
- Omalizumab? Mepolizumab? (forme refrattarie)

# TAKE-HOME MESSAGE

In caso di

asma bronchiale scarsamente controllato dalla terapia  
necessità frequente di steroidi sistemici  
addensamenti polmonari ricorrenti e bronchiectasie

Considerare una dg alternativa: es. ABPA

**Grazie!**