

Polmonite organizzativa criptogenetica: l'essenziale da sapere

Cryptogenic organizing pneumonia: what you must know



Maria Rosa Mirenda
Dania Mazzola
Alberto Cavazza*
Roberto Cassandro
Sergio Harari (foto)

Riassunto

La polmonite organizzativa (OP) è uno dei principali pattern di risposta del polmone a danni di varia natura (OP *reaction-pattern*) che si sviluppa negli alveoli e nei bronchioli distali. Può essere secondaria a cause note e condizioni cliniche particolari o idiopatica e in tal caso è definita polmonite organizzativa criptogenetica (*cryptogenic organizing pneumonia*, COP) e viene classificata tra le polmoniti interstiziali idiopatiche secondo la classificazione ATS/ERS del 2002. Le ragioni di questa scelta classificativa vanno ricercate nella natura idiopatica e nelle caratteristiche cliniche, fisiopatologiche e radiologiche della malattia, assimilabili a quelle delle altre polmoniti interstiziali.

Poiché la componente bronchiolare può anche mancare, si tende a sostituire oggi l'acronimo BOOP (*Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia*) con quello di OP.

Clinicamente e radiologicamente la malattia può mimare una polmonite batterica.

L'aspetto radiologico tipico è rappresentato da addensamenti parenchimali bilaterali, periferici, con broncogramma aereo, spesso associati ad aree di vetro smerigliato. Le opacità parenchimali possono avere carattere migrante o regredire spontaneamente.

Esistono poi manifestazioni radiologiche atipiche meno frequenti.

Da un punto vista anatomico-patologico il pattern OP è caratterizzato da gettoni endoalveolari ed endobronchiolari di tessuto mixoide lasso.

La prognosi è eccellente e la maggior parte dei pazienti risponde rapidamente alla terapia corticosteroidica.

In rari casi la malattia può presentarsi con un quadro di insufficienza respiratoria rapidamente progressiva.

Le recidive di malattia sono frequenti.

Summary

Organizing pneumonia (OP) represents a lung reaction that can occur in response to different causes (OP-reaction pattern) and that develops within distal small airways and alveolar spaces.

OP may be secondary to several conditions or idiopathic.

Cryptogenic Organizing Pneumonia (COP) is the idiopathic form and is included in the ATS/ERS International Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias due to idiopathic nature and the clinical, physiopathological and imaging findings overlap with other interstitial pneumonias.

The term COP is preferred to Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP) because bronchiolitis obliterans may sometimes be absent.

The clinical and radiographic presentation of COP often mimics that of community acquired pneumonia.

Common imaging findings consist of multiple, bilateral and peripheral consolidative opacities associated to areas of ground glass.

There are also atypical HRTC patterns of this disease.

Histological pattern of OP is characterized by plugs of lax connective tissue within the terminal or respiratory bronchioles, alveolar ducts and the alveoli.

The prognosis is generally good with corticosteroid therapy.

In rare cases the disease may present with rapidly progressive respiratory failure.

Relapses are frequent.

U.O. di Pneumologia e Terapia Semi-Intensiva Respiratoria, Servizio di Fisiopatologia Respiratoria ed Emodinamica Polmonare, Ospedale San Giuseppe, Milano;
** U.O. di Anatomia Patologica, Arcispedale S. Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia*

Parole chiave

COP • BOOP • Polmonite organizzativa criptogenetica • Polmonite obliterante con polmonite in organizzazione • Polmoniti Interstiziali Idiopatiche

Key words

COP • BOOP • Cryptogenic Organizing Pneumonia • Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia • Idiopathic Interstitial Pneumonias

Ricevuto il 20-1-2013.

Accettato il 9-10-2013.



Sergio Harari
U.O. Pneumologia,
Ospedale San Giuseppe,
via San Vittore, 12
20123 Milano
sharari@il polmone.it

Introduzione

La polmonite organizzativa (*Organizing Pneumonia*, OP) è una condizione morbosa caratterizzata dallo sviluppo di gettoni di tessuto connettivo lasso all'interno degli spazi aerei distali (alveoli, dotti alveolari e talora bronchioli).

La OP è caratterizzata dallo sviluppo di gettoni di tessuto connettivo lasso all'interno degli spazi aerei distali.

È nota almeno dall'inizio del XX secolo, ma è divenuta un'entità patologica a se stante, con specifici aspetti clinici, radiologici ed anatomopatologici, solo negli anni '80¹. Per indicarla si utilizza comunemente ma erroneamente anche il termine di bronchiolite obliterante con polmonite in organizzazione (*Bronchiolitis Obliterans with Organizing Pneumonia*, BOOP): il processo principale è infatti quello della OP mentre la bronchiolite obliterante può essere di accompagnamento ma non è mai l'aspetto anatomico-patologico prevalente.

Eziologia

Si distinguono tipicamente una forma idiopatica di OP (*cryptogenic organizing pneumonia*, COP) e forme secondarie, che riconoscono specifiche e molteplici cause.

Si distinguono una forma idiopatica di OP (*cryptogenic organizing pneumonia*, COP) e forme secondarie, che riconoscono molteplici cause.

La forma idiopatica, che è quella di cui ci occuperemo prevalentemente in questo articolo, è inclusa secondo la classificazione ATS/ERS 2002 tra le polmoniti interstiziali idiopatiche² (Figura 1).

Le forme secondarie possono svilupparsi come conseguenza di un processo infettivo a carico delle basse vie aeree; in letteratura sono descritti casi di OP secondarie ad infezioni polmonari batteriche di diversa natura (*Pneumococco*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Pseudomonas aeruginosa*, ecc.), ma anche secondarie ad infezioni di natura virale (CMV, HIV), fungina o parassitaria. Esistono poi forme iatrogene, "drug-induced" o secondarie a radioterapia. I farmaci più frequentemente coinvolti nello sviluppo di OP sono numerosi ed appartengono a diverse classi farmacologiche; oltre all'amiodarone, farmaco antiaritmico di uso comune la cui tossicità polmonare è ormai ben nota, si devono ricordare la bleomicina, l'interferon- α , i barbiturici e l'anfotericina B³. Sembrano poter essere implicati nello sviluppo di patologie interstiziali tra cui la OP anche i farmaci biologici utilizzati nel trattamento dell'artrite reumatoide e più precisamente gli inibitori

del TNF α (etanercept, infliximab e adalimumab)^{4,5}. È relativamente frequente anche lo sviluppo di forme di OP a seguito di trattamenti radianti, in particolare per carcinoma mammario: in pazienti radiotrattate per tumore maligno della mammella l'incidenza di OP è pari al 2,5% circa⁶. Recentemente uno studio giapponese ha mostrato una significativa incidenza di OP anche dopo radioterapia stereotassica per NSCLC, pari al 5,2% a due anni⁷.

La OP si manifesta frequentemente anche in corso di collagenopatie, rappresentandone talora la manifestazione clinica d'esordio. La dermatomiosite-polimiosite è la malattia del collagene più frequentemente associata ad OP, ma di fatto tutte le malattie reumatiche possono determinare un interessamento polmonare di questo tipo, dall'artrite reumatoide al lupus eritematoso sistemico, alla sclerodermia, alla sindrome di Sjögren⁸.

Forme di OP sono descritte infine anche in associazione a malattie intestinali infiammatorie croniche (morbo di Crohn, colite ulcerosa), malattie mieloproliferative (sindrome mielodisplastica, leucemia linfoblastica acuta, leucemia mielomonocitica cronica, ecc.), ipogammaglobulinemia, distiroidismi e poliarterite nodosa.

Anatomia patologica

Da un punto di vista anatomico-patologico la patologia è caratterizzata dalla presenza di formazioni polipoidi di tessuto connettivo lasso che riproducono la forma delle vie aeree periferiche in cui si formano: dotti alveolari e alveoli (OP) e incostantemente bronchioli terminali o respiratori (BO). La componente bronchiolare è sempre minoritaria e può anche mancare ed è per questo che si preferisce denominare la malattia con l'acronimo COP⁹.

I gettoni polipoidi sono costituiti da fibroblasti disposti parallelamente tra loro ed elementi infiammatori immersi in una matrice ricca di mucopolisaccaridi (Figura 2).

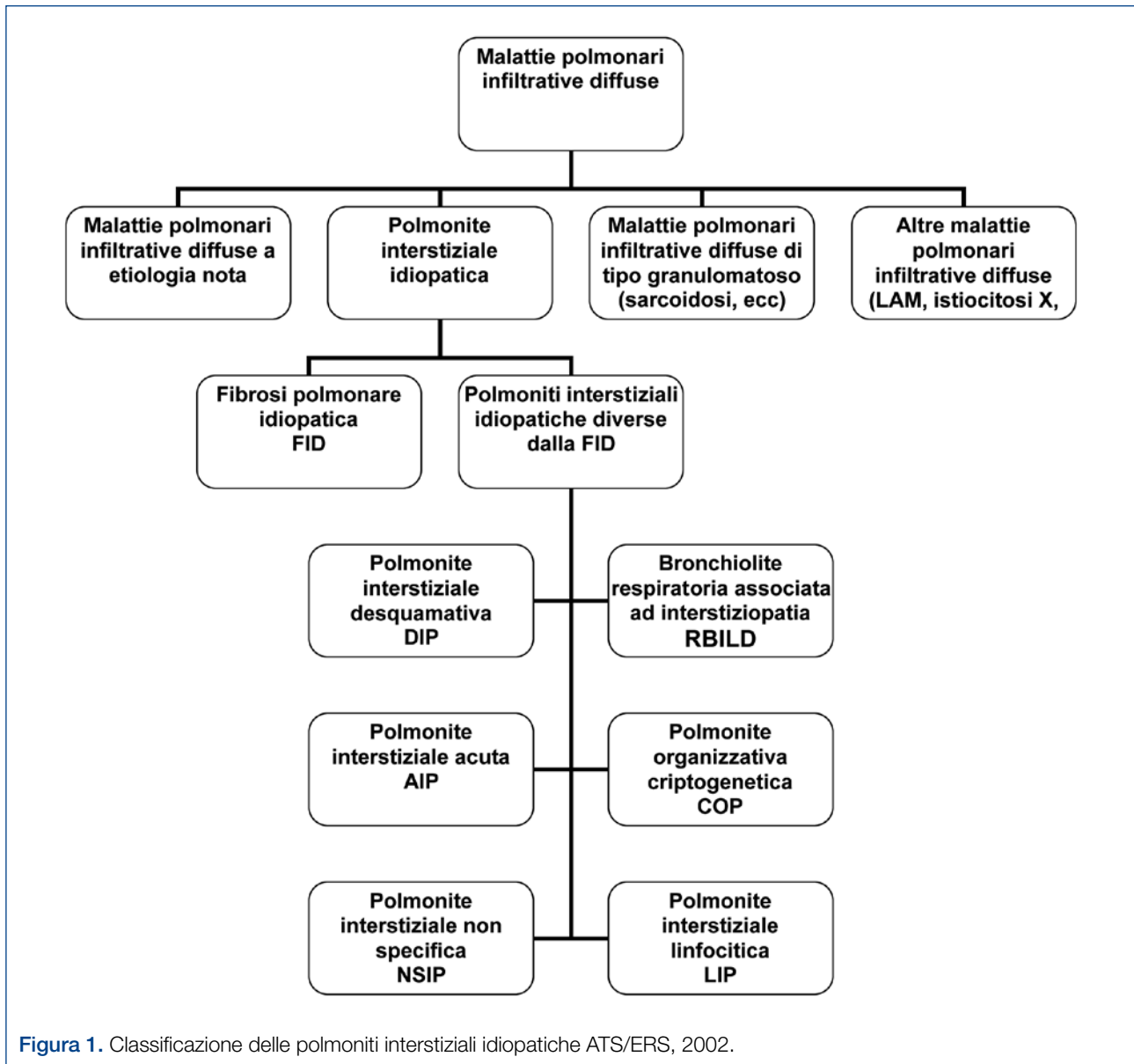
Nei setti interalveolari è spesso presente un lieve infiltrato infiammatorio cronico linfo-plasmacellulare.

Negli spazi aerei si possono osservare accumuli di macrofagi schiumosi⁹.

Il processo si sviluppa a focolai multipli temporalmente omogenei e il tessuto connettivo è ovunque nello stesso stato di maturazione.

L'architettura globale del polmone è conservata.

Le alterazioni istologiche della COP sono reversibili: le formazioni polipoidi vengono ricoperte da epitelio bronchiolare o alveolare e incorporate nei setti con conseguente risoluzione della lesione. La reversibilità è legata ad alcune caratteristiche istopatologiche che includono la capillarizzazione dei gettoni endoalveolari e la predominanza di collagene di tipo III suscettibile ai processi di degradazione. Nelle malattie interstiziali fibrosanti invece, come la UIP, i foci fibroblastici si trasformano in fibrosi densa cicatriziale ricca di collagene di tipo I che contrae il parenchima polmonare conducendo ad un rimodellamento architetturale irreversibile¹⁰.



Alcune caratteristiche anatomopatologiche, quando sono presenti, permettono di escludere una COP e di indirizzare verso altre patologie: un interessamento polmonare diffuso e la presenza di membrane ialine orientano verso un danno alveolare diffuso (DAD), infiltrati neutrofilici favoriscono un'infezione o una granulomatosi di Wegener, infiltrati eosinofili in sede interstiziale ed alveolare una polmonite eosinofila cronica, un significativo rimodellamento architetturale con fibrosi densa e favo d'api una UIP (a meno che non si tratti di un reperto focale)²¹¹. Trattandosi di una modalità di risposta ad un danno, foci di OP si possono riscontrare come alterazioni di accompagnamento a lesioni polmonari dovute ad altre patologie quali le neoplasie polmonari, i linfomi, le vasculiti come la granulomatosi di Wegener, la polmonite eosinofila e le esacerbazioni acute delle polmoniti da ipersensibilità e della fibrosi polmonare idiopatica. In pazienti con connettivopatie, la OP può coesistere con il pattern NSIP o rappresentare la lesione istopatologica prevalente in particolare nelle dermatomiositi-polimiositi¹⁰.

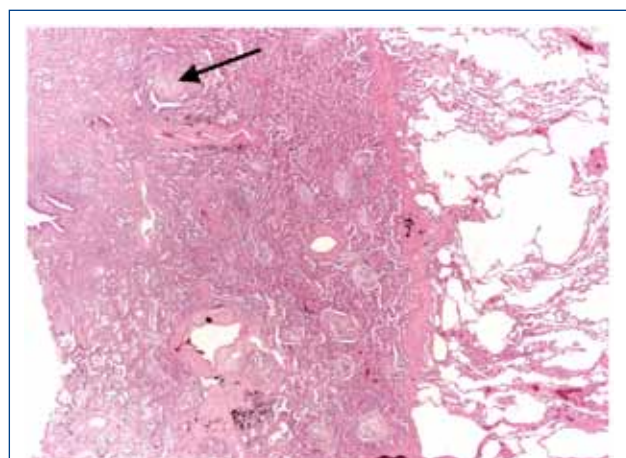


Figura 2. Biopsia polmonare chirurgica in un paziente con COP. Si noti un'area di addensamento parenchimale (parte sinistra dell'immagine) dove si osservano i caratteristici gettoni di tessuto fibroso lasso endoalveolare (OP) ed endobronchiolare (BO, freccia). Ematossilina- Eosina, 20X.

Clinica

Il sesso maschile e quello femminile sono interessati in ugual misura dalla malattia, l'età media di insorgenza varia tra i 50 e i 60 anni. Si tratta di una malattia non correlata al tabagismo: la prevalenza è doppia nei non fumatori o ex-fumatori rispetto ai fumatori attivi e la percentuale dei non fumatori è più alta nel sesso femminile.

È stata riportata una stagionalità sia nell'insorgenza della malattia (inizio della primavera) che nella ricorrenza delle recidive, ma non ne sono note le ragioni. È stata segnalata anche una forma catameniale.

La presentazione più frequente è quella di una polmonite acquisita in comunità, preceduta da una sindrome simil-influenzale.

Le manifestazioni cliniche sono aspecifiche e per tale ragione la diagnosi è spesso tardiva (6-13 settimane dall'inizio dei sintomi). La presentazione più frequente è quella di una polmonite acquisita in comunità, preceduta da una sindrome simil-influenzale. I sintomi più comuni sono la tosse talora produttiva (90%) e la dispnea da sforzo (80%). Frequenti sono anche i sintomi sistemici quali iperpiressia (60%), calo ponderale (50%), mialgie, artralgie, malessere generale. Meno frequentemente si osservano sintomi quali l'emottisi, il dolore toracico e la dispnea severa ed ingravescente che è in genere indice di forme rapidamente progressive^{12 13}.

L'obiettività toracica può risultare nella norma o rivelare la presenza di rantoli crepitanti prevalentemente inspiratori.

Quadro funzionale

La maggior parte dei pazienti presenta alle prove di funzionalità respiratoria una sindrome disventilatoria di tipo restrittivo da lieve a moderata.

Un deficit ostruttivo può coesistere in pazienti con storia di tabagismo o con concomitante BPCO (20%).

La capacità di diffusione del CO è ridotta, proporzionalmente al deficit restrittivo.

Più dell'80% dei pazienti presenta ipossiemia a riposo o sotto sforzo che è di solito di lieve entità^{12 13}.

Dati di laboratorio

In genere si osserva un incremento degli indici di flogosi (70-80%) (VES, PCR e fibrinogeno) con una moderata leucocitosi neutrofilia (50%) ed un incremento della conta piastrinica.

Il lavaggio bronchiolo-alveolare non è diagnostico ma è di supporto alla diagnosi in un adeguato contesto clinico e radiologico. Il BAL mostra un aumento della cellularità totale con un pattern misto caratteriz-

zato da un incremento marcato dei linfociti (> 40%) e più modesto dei neutrofilii (10%) e degli eosinofili (5%) (alveolite mista) con riduzione percentuale della popolazione macrofagica¹⁴. Il rapporto CD4/CD8 è ridotto per aumento dei linfociti CD8+. La presenza di un numero elevato di linfociti è un fattore predittivo di buona risposta alla terapia steroidea. Possono essere riscontrati anche macrofagi schiumosi e percentuali aumentate di plasmacellule e mastociti^{14 15}. L'alveolite mista (aumento dei linfociti CD8, neutrofilii e talora eosinofili) non è peraltro specifica di COP e può essere osservata anche in corso di alveolite allergica estrinseca, polmonite interstiziale non specifica e polmoniti da farmaci¹⁶.

Qualora vi sia il sospetto clinico di una sottostante collagenopatia, a completamento degli esami ematologici più routinari, sarà utile la ricerca di autoanticorpi quali ANA, ENA, Ac anti-DNA, FR e Ac anticitrullina. Sulla scorta della clinica si valuteranno poi ulteriori indagini volte a un miglior inquadramento dell'eventuale patologia autoimmune sottostante (test di Shirmer, capillaroscopia, ecc.).

Radiologia

I pattern HRTC sono l'estrinsecazione sul piano radiologico delle alterazioni istologiche.

Gli aspetti radiologici più tipici e più frequenti di COP sono le aree di addensamento parenchimale e le aree di ground-glass.

Gli aspetti radiologici più tipici e più frequenti di COP sono le aree di addensamento parenchimale e le aree di ground-glass¹⁷.

Pattern HRTC tipico

Nel 60%-90% dei casi di COP si osservano consolidamenti parenchimali multifocali che interessano gli spazi aerei, a margini sfumati, unilaterali o più spesso bilaterali, con distribuzione a chiazze, a prevalente localizzazione periferica, sub-pleurica ma anche peribronchiale. Nel loro contesto si possono osservare broncogramma aereo e talvolta bronchi lievemente dilatati. Sono coinvolti più frequentemente i lobi inferiori.

I consolidamenti sono espressione di polmonite organizzativa caratterizzata da "gettoni" endoalveolari ed endobronchiali di tessuto fibromixoido lasso che interessa "a macchia" il parenchima polmonare (aree coinvolte si alternano ad aree risparmiate)¹⁸ (Figura 3).

I consolidamenti possono avere nel tempo carattere migrante, comparire in regioni precedentemente risparmiate, possono ridursi di dimensioni ed andare incontro a remissione spontanea. Bisogna prendere in considerazione la diagnosi di COP in pazienti con addensamenti polmonari etichettati precedentemente come focolai di polmonite che non si risolvono o migrano dopo terapia antibiotica.

L'aspetto ad opacità alveolari multiple, seppur tipico, non è esclusivo e patognomonico di COP; la diagnosi differenziale si pone con la polmonite eosinofila cronica, il carcinoma bronchiolo-alveolare, il linfoma, le vasculiti e le infezioni.

Nel 60% dei casi ai consolidamenti parenchimali si associano sparse aree di ground glass attorno agli addensamenti e in un terzo dei casi piccoli noduli centro lobulari a margini mal definiti, spesso peribronchiali¹⁹.

I micro noduli sono lesioni inferiori al cm di diametro a margini mal definiti spesso peribronchiali.

Istologicamente corrispondono ad aree di OP attorno ai bronchioli ripieni di muco circondati da polmone relativamente sano. È l'unico segno presente solo nel 9% dei casi di COP.

Più raramente in associazione agli addensamenti polmonari, si possono osservare opacità lineari lunghe 2-4 cm e con spessore di 1-2 mm che si estendono o in modo radiale lungo i bronchi o parallelamente alla superficie pleurica senza relazione con i bronchi, prevalenti ai lobi inferiori e bilaterali. I due tipi di lesione possono essere presenti contemporaneamente; riflettono la presenza di flogosi localizzata lungo i rami bronchiali segmentali¹⁹.

Pattern HRTC atipico

Lesioni focali uniche o multiple

La COP può manifestarsi anche con un consolidamento focale frequentemente localizzato nei lobi superiori a contatto con la pleura e le scissure o lungo il fascio bronco-vascolare (Figura 4).

Per le focalità nodulari singole si pone il problema della diagnosi differenziale con il carcinoma polmonare.

La diagnosi definitiva richiede il ricorso alla biopsia o alla resezione chirurgica.

Talora nel tempo di latenza tra il riscontro radiologico dell'addensamento polmonare e la procedura diagnostica invasiva, si può osservare la regressione o la migrazione della lesione polmonare suggerendo una natura diversa da quella neoplastica.

L'ipotesi diagnostica neoplastica iniziale può essere avvalorata anche dal quadro clinico caratterizzato da emoftoe, calo ponderale, febbre.

La COP può manifestarsi con grandi opacità nodulari o masse multiple bilaterali di 0,8-5 cm di diametro a margini irregolari e spiculati a localizzazione per lo più periferica (90%).

Sia intorno alle lesioni singole che alle opacità multiple, può coesistere un alone di vetro smerigliato (halo sign) che circonda il nodulo¹⁹.

In presenza di lesioni multiple, la diagnosi differenziale si pone con le metastasi polmonari, il linfoma, le

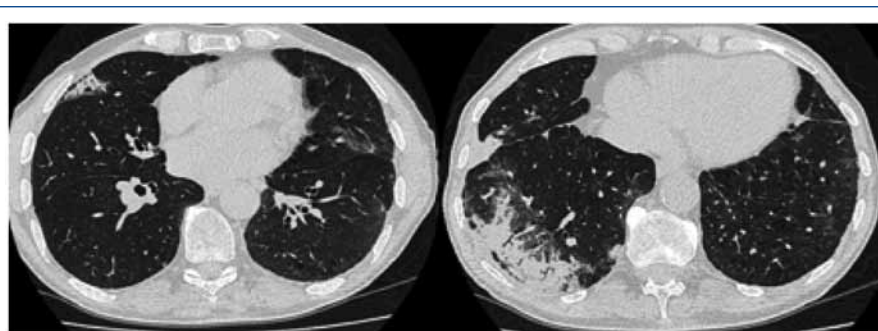


Figura 3. Immagini tomografiche ad alta definizione di COP caratterizzata da consolidamenti multipli bilaterali periferici con aree di vetro smerigliato adiacenti all'addensamento di dimensioni maggiori al campo inferiore di dx.

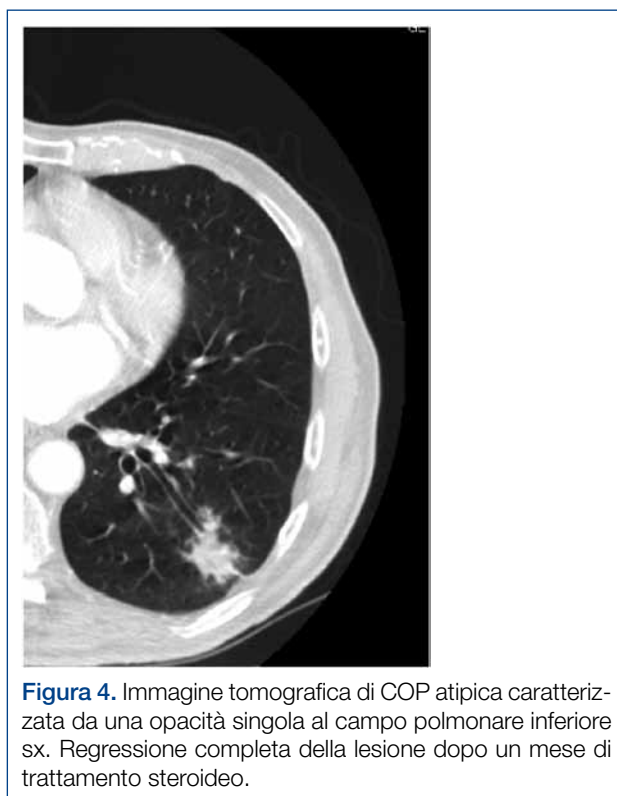


Figura 4. Immagine tomografica di COP atipica caratterizzata da una opacità singola al campo polmonare inferiore sx. Regressione completa della lesione dopo un mese di trattamento steroideo.

infezioni, la malattia di Wegener e il sarcoma di Kaposi¹⁹.

Lesioni broncocentriche

Si tratta di addensamenti parenchimali bilaterali strettamente peribroncovascolari con distribuzione prevalentemente a carta geografica¹⁹. Poco frequente come unico segno radiologico, è presente nel 33% dei pazienti in associazione alla forma classica.

Segno dell'atollo

Si possono osservare lesioni caratterizzate dalla presenza di un'area centrale di vetro smerigliato circondata da un alone addensativo conformato ad anello. La zona centrale corrisponde istologicamente a flogosi dei setti alveolari con detriti cellulari e la zona addensativa periferica a polmonite organizzata¹⁹. Que-

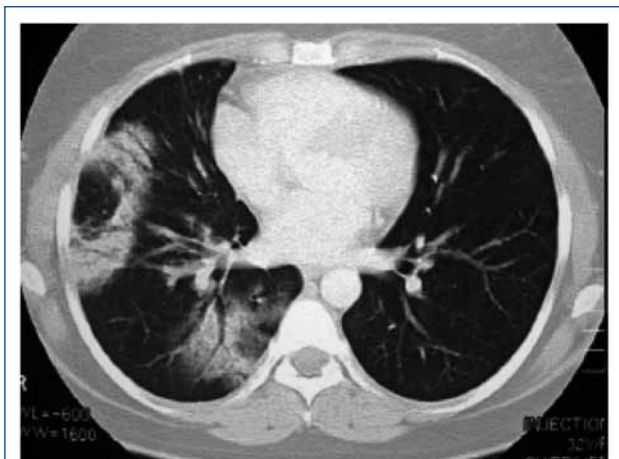


Figura 5. Segno dell'atollo all'HRTC torace: lesione nodulare formata da un'area a vetro smerigliato disposta centralmente e un'area consolidativa alla periferia ²².

sto segno radiologico è l'opposto dell'halo sign e per tale ragione è denominato "reversed halo sign" ²⁰; alternativamente si parla di "segno dell'atollo" per il particolare aspetto ^{21 22} (Figura 5).

Questo segno è poco frequente e può essere considerato suggestivo anche se non esclusivo di COP. È stato infatti riscontrato anche in altre malattie: infettive quali le infezioni fungine e la tubercolosi e non infettive come la sarcoidosi, la granulomatosi di Wegener, il carcinoma bronchiolo-alveolare ed altre ancora ²³.

Quadro interstiziale di tipo reticolare

Si osserva un quadro di tipo reticolare sfumato a morfologia poligonale dovuto all'interessamento da parte della malattia delle zone periferiche del lobulo secondario con accumulo di essudato lungo la parete degli alveoli periferici adiacenti ai setti interlobulari con ispessimento degli stessi ¹⁹. Sono stati descritti anche aspetti di tipo misto o combinato, con interessamento degli spazi aerei e dell'interstizio ¹².

Fibrosi progressiva

Esiste poi una forma aggressiva di COP che rappresenta un'entità a se stante e non l'evoluzione verso la fibrosi della forma più classica di COP ²⁴. Ha una prognosi infausta. Determina una progressiva severa insufficienza respiratoria ipossiémica che spesso necessita di ventilazione meccanica e può condurre rapidamente a morte soprattutto se non si instaura prontamente un trattamento steroideo. Da un punto di vista anatomo-patologico un pattern fibrosante acuto e progressivo con deposito intra-alveolare di fibrina si associa ad aspetti di OP (AFOP, *Acute Fibrinous Organizing Pneumoniae*) sempre in assenza delle membrane ialine tipiche della DAD ²⁵.

Radiologicamente è caratterizzata da estesa fibrosi con ispessimento irregolare dei setti interlobulari, nettamente prevalente sugli aspetti a vetro smerigliato e addensativi associati fino a configurare un quadro di polmone ad alveare che entra in diagnosi differenziale con quello della UIP ²⁶.

Prima di concludere per OP reticolare o OP rapidamente progressiva, bisogna sempre considerare la possibilità di un errore di campionamento che non ha permesso di individuare la lesione istologica principale indicativa di una patologia per la quale quel quadro tomografico risulta più compatibile.

La presenza di versamento pleurico di modesta entità è piuttosto infrequente ma possibile.

Diagnosi

La OP va sempre sospettata in caso di addensamenti polmonari che non si risolvono dopo multipli cicli antibiotici o di addensamenti polmonari "migranti", specie se in presenza di noti fattori causali (recente infezione batterica, terapia con amiodarone, terapie radianti, collagenopatie); queste ultime vanno sempre ricercate con attenzione. Nelle forme a presentazione clinica e radiologica "tipica" un fondato sospetto diagnostico può essere formulato anche in assenza di BAL o TBB suggestivi (quando vi siano controindicazioni assolute all'esecuzione della FBS o in caso di campionamenti inadeguati per ragioni diverse); in tali casi si può intraprendere una terapia steroidea sistemica "ex adjuvantibus": la rapida risoluzione degli addensamenti polmonari avvalorerà l'ipotesi diagnostica iniziale. Una diagnosi di certezza si potrà avere però soltanto andando a dimostrare la presenza di gettoni di tessuto di granulazione costituito da fibroblasti e miofibroblasti negli spazi alveolari e nelle vie aeree più distali. A tal fine può risultare del tutto sufficiente un campione di parenchima polmonare ottenuto mediante biopsia transbronchiale, e le biopsie polmonari chirurgiche andrebbero limitate alle forme atipiche o dubbie. Nelle forme che si presentano con noduli solitari sospetti in senso eteroproduttivo un agoaspirato transtoracico TC guidato è utile più che altro per escludere la presenza di cellule tumorali maligne mentre raramente è utile per la diagnosi di OP, a meno di un elevato sospetto diagnostico. In tali forme la TC/PET non è utile per dirimere le forme afinalistiche neoplastiche poiché è dimostrato in letteratura che anche i consolidamenti polmonari da OP sono PET positivi. Vanno sempre tenute in considerazione poi le forme afinalistiche neoplastiche PET negative ^{27 28}. Come già sottolineato il BAL non presenta aspetti patognomonici nella OP, ma il riscontro di un'alveolite mista è un valido supporto alla diagnosi nell'opportuno contesto clinico. Non va mai dimenticato infine che la OP può essere un aspetto anatomopatologico di "accompagnamento" ad altre condizioni morbose quali neoplasie o vasculiti ²⁹.

Terapia e prognosi

I corticosteroidi determinano generalmente un rapido miglioramento clinico e radiologico nei pazienti affetti da OP, con pressoché completa risoluzione degli addensamenti polmonari.

La dose iniziale consigliata di prednisone è pari a 0,75 mg/kg/die con successivo tapering, sebbene anche dosaggi inferiori siano efficaci. La durata del trattamento non è ben definita, ma è consigliabile almeno un anno di terapia³.

I corticosteroidi determinano generalmente un rapido miglioramento clinico con pressoché completa risoluzione degli addensamenti polmonari.

Benché l'efficacia degli steroidi nel trattamento della OP sia ben nota, le recidive alla sospensione o anche alla sola riduzione del cortisone sono estremamente frequenti³⁰, con una percentuale che in letteratura varia dal 13 al 58%. In uno studio retrospettivo pubblicato circa una decina di anni fa da Lazor³¹ relativo a pazienti con diagnosi istologica di COP, la percentuale di recidive era pari al 58% e nel 68% dei casi le recidive si presentavano mentre era ancora in corso il trattamento steroideo (in genere prednisone < 10 mg/die). Tra le condizioni identificate quali fattori di rischio per recidiva vi sono innanzitutto il ritardo nella diagnosi e la presenza di elevati valori di γ GT e ALP e quindi di moderata colestasi (che si associa in particolare a multiple recidive). Qualora si presentino recidive che rendano necessario il protrarsi della terapia steroidea per lunghi periodi o qualora il paziente presenti comorbidità che limitino o controindichino l'utilizzo del cortisone (diabete mellito scompensato, severa osteoporosi, ecc.) è necessario pensare a trattamenti alternativi.

Una possibile alternativa all'uso dei corticosteroidi è rappresentata dai macrolidi, le cui proprietà antinfiammatorie ed immunomodulanti sono note ormai da tempo e sono già state sfruttate in svariate patologie come l'asma, le bronchioliti, le bronchiectasie e la fibrosi cistica. In particolare è ampiamente dimostrata l'utilità di tali antibiotici nella panbronchiolite diffusa. Diverse segnalazioni in letteratura (essenzialmente case-report) ne dimostrano l'efficacia anche nella OP, sia nelle forme idiopatiche che in quelle secondarie ma non esistono a questo proposito studi clinici controllati. In particolare in un articolo pubblicato su Chest da Stover³² ormai qualche anno fa sono descritti 3 casi di polmonite organizzativa secondaria a trattamento radiante responsivi a basse dosi di claritromicina. Analogamente si è dimostrata utile nel trattamento della OP l'azitromicina a basse dosi (250 mg 3 volte a settimana)³³. Non vi sono al momento dati conclusivi sui dosaggi e sulla durata del trattamento con macrolidi.

Pochi studi sono stati invece condotti sull'uso di immunosoppressori quali l'azatioprina, la ciclofosfamide o la ciclosporina³⁴. Le esperienze aneddotiche e personali suggeriscono l'efficacia dell'azatioprina a basse dosi (50-100 mg/die) in associazione allo steroide nelle forme più gravi o per ridurre progressivamente il dosaggio dello steroide nelle forme che richiedono trattamenti prolungati.

È descritta in letteratura anche la non rara spontanea remissione degli addensamenti polmonari.

In conclusione la OP è una patologia che si caratterizza generalmente per una buona prognosi, mostrando una rapida e sensibile risposta alla terapia corticosteroidica sistemica. Di più difficile gestione possono rivelarsi le recidive alla riduzione e/o sospensione della terapia e sono senz'altro necessari studi aggiuntivi volti a dimostrare l'efficacia di trattamenti alternativi allo steroide.

Bibliografia

- 1 Davison AG, Heard BE, McAllister WA, et al. *Cryptogenic organizing pneumonia*. Q J Med 1983;52:382-94.
- 2 American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus. *Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias*. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277-304.
- 3 Cordier JF. *Update on cryptogenic organizing pneumonia (idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)*. Swiss Med Wkly 2002;132:588-91.
- 4 Picchianti Diamanti A, Germano V, Bizzi E, et al. *Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis in era of biologics*. Pulmonary Medicine 2011;2011:931342.
- 5 Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. *Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases*. Semin Arthritis Rheum 2011;41:256-64.
- 6 Katayama N, Sato S, Katsui K, et al. *Analysis of factors associated with radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy*. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2009;73:1049-54.
- 7 Murai T, Shibamoto Y, Nishiyama T, et al. *Organizing pneumonia after stereotactic ablative radiotherapy of the lung*. Radiat Oncol 2012;7:123.
- 8 Yoo JW, Son JW, Lim CM, et al. *Comparison between cryptogenic organizing pneumonia and connective tissue disease-related organizing pneumonia*. Rheumatology 2011;50:932-8.
- 9 Colby TV. *Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*. Chest 1992;102:38S-43S.
- 10 Robertson BJ, Hansell DM. *Organizing pneumonia: a kaleidoscope of concepts and morphologies*. Chest 2011;21:2244-54.
- 11 Cancellieri A, Dalpiaz G, Maffessanti M, et al. *Pneumopatie infiltrative diffuse*. Clinica, Anatomia Patologica, HRTC 2004;170-1.
- 12 Cordier JF. *Cryptogenic organizing pneumonia*. Eur Respir J 2006;28:422-46.
- 13 Nagai S. *Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia*. Curr Opin Pulm Med 1996;2:419-23.
- 14 Costabel U, Teschler H, Guzman J. *Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP): the cytological and immunocytological profile of bronchoalveolar lavage*. Eur Respir J 1992;5:791-7.
- 15 Poletti V, Castrilli G, Romagna M, et al. *Bronchoalveolar lavage, histological and immunohistochemical features in cryptogenic organizing pneumonia*. Monaldi Arch Chest Dis 1996;51:289-95.
- 16 Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, et al. *Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP*. Eur Respir J 1999;13:711.
- 17 Colby TV, Swensen SJ. *Anatomic distribution and histopathologic patterns in diffuse lung disease: correlation with HRTC*. J Thorac Imaging 1996;11:1-26.

- ¹⁸ Lynch DA. *High resolution CT of idiopathic interstitial pneumonias*. Radiol Clin North Am 2001;39:1153-70.
- ¹⁹ Polverosi R, Maffessanti M, Dalpiaz G. *Organizing pneumonia: typical and atypical HRTC patterns*. Radiol Med 2006;111:202-12.
- ²⁰ Voloudaki AE, Bouros DE, Froudarakis EG, et al. *Crescentic and ring-shaped opacities. CT features in two cases of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)*. Acta Radiol 1996;37:889-92.
- ²¹ Zompatori M, Poletti V, Battista G, et al. *Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (BOOP) presenting as ring-shaped opacity at HRTC (the atoll sign). A case report*. Radiol Med 1999;97:308-10.
- ²² Crestani B, Taillé R, Borie R, et al. *Pneumopathie organisée*. Presse Med 2010;39:126-33.
- ²³ Marchiori E, Zanetti G, Esquissato DL, et al. *Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients*. Chest 2012;141:1260-6.
- ²⁴ Cordier JF. *Organizing pneumonia*. Thorax 2000;55:318-28.
- ²⁵ Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, et al. *Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of injury and possible variant of diffuse alveolar damage*. Arch Pathol Lab Med 2002;126:1064-70.
- ²⁶ Choen AJ, King T, Downey GP, et al. *Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia*. Am J Resp Crit Care Med 1994;149:1670-5.
- ²⁷ Shin L, Katz DS, Yung E. *Hypermetabolism on F-18 FDG PET of multiple pulmonary nodules resulting from bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*. Clin Nucl Med 2004;29:654-6.
- ²⁸ Tateishi U, Hasegawa T, Seki K, et al. *Disease activity and 18F-FDG uptake in organizing pneumonia: semi-quantitative evaluation using computed tomography and positron emission tomography*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33:906-12.
- ²⁹ Romero S, Barroso E, Rodriguez-Paniagua M, et al. *Organizing pneumonia adjacent to lung cancer: frequency and clinico-pathologic features*. Lung Cancer 2002;35:195-201.
- ³⁰ Barroso E, Hernandez L, Gil J, et al. *Idiopathic organizing pneumonia. A relapsing disease*. Respiration 2007;74:624-31.
- ³¹ Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, et al. *Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristic of relapses in a series of 48 patients*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:571-7.
- ³² Stover DE, Mangino D. *Macrolides: a treatment alternative for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*. Chest 2005;128:3611-7.
- ³³ Vaz AP, Morais A, Melo N, et al. *Azithromycin as an adjuvant therapy in cryptogenic organizing pneumonia*. Rev Port Pneumol 2011;17:186-9.
- ³⁴ Lee J, Cha SI, Park TI, et al. *Adjunctive effects of cyclosporine and macrolide in rapidly progressive cryptogenic organizing pneumonia with no prompt response to steroid*. Intern Med 2011;50:475-479.

Legenda

- Ac: anticorpi
 AFOP: Acute Fibrinous Organizing Pneumoniae
 ALP: alkaline phosphatase
 ANA: anticorpi antinucleo
 ATS: American Thoracic Society
 BAL: lavaggio bronco-alveolare
 BOOP: Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia
 BPCO: Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva
 CMV: citomegalovirus
 COP: Cryptogenic Organizing Pneumonia
 DAD: danno alveolare diffuso
 ENA: anticorpi antinucleo estraibili
 ERS: European Respiratory Society
 FBS: fibrobroncoscopia
 FR: fattore reumatoide
 gammaGT: gamma glutamil transferasi
 HIV: Human Immunodeficiency Virus
 HRTC: high resolution computed tomography
 LAM: linfangioleiomiomatosi
 NSCLC: non small cell lung cancer
 OP: polmonite organizzativa
 PCR: polimerasi chain reaction
 PET: tomografia ad emissione di positroni
 TBB: biopsia trans-bronchiale
 TNF: tumor necrosis factor
 UIP: Usual Interstitial Pneumonitis
 VES: velocità di eritrosedimentazione

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.