

ΓΝΑ Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ
Α' ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΜΟΝΑΔΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

ΝΙΚΗ ΓΙΑΝΝΙΟΥ
ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ ΚΕΘ/ΠΝ

11/10/2017

Προγραμματίστηκε βιοψία πνεύμονος μέσω video -
assisted thoracoscopic surgery (VATS)

ΥΛΙΚΟ: 17:Τεμάχια άνω λοβου πνεύμονα 18 Τεμάχιο κάτω λοβού πνεύμονα

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

17:Σφηνοειδές τεμάχιο εκτάσεως 3,4x1,2x0,9 εκ

18 Σφηνοειδές τεμάχιο εκτάσεως 5x1,5x0,9 εκ

Ιστοχημικός έλεγχος Alcian blue CAB ΑΝοσοσοχημεία S-100 CD1a Langherin

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

17+18 Πνευμονικό παρέγχυμα με παρόμοιου τύπου αλλοιώσεις οι οποίες συνοψίζονται σε:

1.Ανάπτυξη στα βρογχιόλια μικροπολυοπειδών σχηματισμών από κοκκιώδη ιστό με μυξωματώδες υπόστρωμα όπως αναδεικνύεται με την ιστοχημική χρώση Alcian Blue Παρουσία στοιχείων χρόνιας φλεγμονής κυρίως στο κέντρο των πολυπόδων.

2.Υπερπλασία των πνευμονοκυττάρων τύπου II και μέτρια έως εντονα πυκνή φλεγμονώδη διήθηση από λεμφοκύτταρα και μονοπύρηνια κυρίως στον αυλόν των κυψελίδων.

3.Υπεζωκοτικό σπλαχνικό πέταλο με ήπια ίνωση

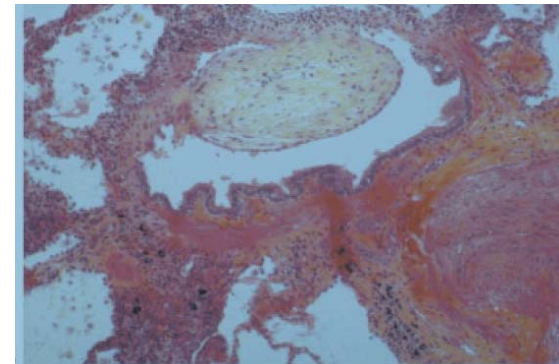
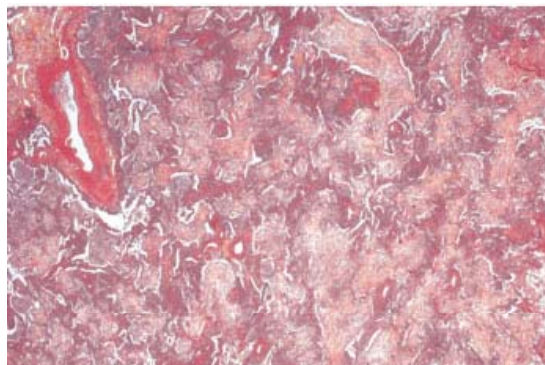
4.Απουσία μορφολογικών και ανοσοϊστοχημικών στοιχείων Ιστιοκυττάρωσης Langerhans \

Συνοπτικά τα συνολικά μορφολογικά ιστοχημικά και ανοσοφαινοτυπικά ευρήματα από τις αλλοιώσεις του πνευμονικού παρεγχύματος και των δύο λοβών θεωρούνται πλέον συμβατά με κρυπτογενή οργανούμενη πνευμονία COP ή Αποφρακτική Βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία BOOP κατά άλλη ονομασία της οποίας η αιτιολογία δεν είναι εμφανής σε ιστοπαθολογικό επίπεδο.

Συσχέτιση με τις λοιπές κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους.

ΟΡΓΑΝΟΥΜΕΝΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

- Η ιστολογική της εικόνα χαρακτηρίζεται από συναθροίσεις κοκκιώδους ιστού (ινοβλάστες, μυοινοβλάστες, σε χαλαρή συνδετική θεμέλια ουσία) στις κυψελίδες, στους κυψελιδικούς πόρους και στα βρογχιόλια (γνωστή παλιότερα ως Bronchiolitis Obliterans with Organising Pneumonia-BOOP)



An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of The International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. William D. Travis et al. Am J of Resp and CritCare Med.. Vol188,iss 6,pp733-748,Sept15,2013

ΔΙΑΜΕΣΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

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

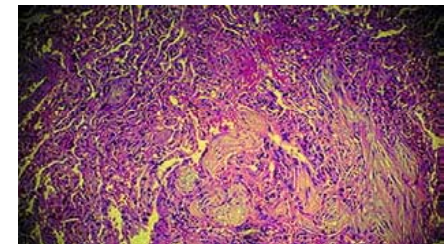
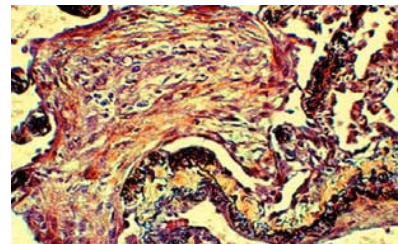
Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis

Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias*

An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of The International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. William D. Travis et al. Am J of Resp and CritCare Med.. Vol188,iss 6,pp733-748,Sept15,2013

ΣΤΑΔΙΑ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗΣ

1. Πρώιμο στάδιο(βλάβη-injury): νέκρωση των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων τύπου I, ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξης-ινωδόλυσης, εναπόθεση ινικής στους κυψελιδικούς χώρους, συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων
2. Στάδιο πολλαπλασιασμού(proliferative): η ινική κατακερματίζεται από μακροφάγα, ενεργοποιημένοι ινοβλάστες και φλεγμονώδη κύτταρα μεταναστεύουν μέσω των κενών της βασικής μεμβράνης, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε μυοινοβλάστες
3. Όψιμο στάδιο (mature): συναθροίσεις μυοινοβλαστών οργανώνονται στους κυψελιδικούς αεροχώρους, χαλαρός συνδετικός ιστός
4. Στάδιο επούλωσης (resolution): αποδρομή του φαινομένου χωρίς σημαντικά επακόλουθα



ΟΡΓΑΝΟΥΜΕΝΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

✓ Πρωτοπαθής:

απουσία αιτίας, Κρυπτογενής οργανούμενη πνευμονία (COP)

✓ Δευτεροπαθής:

- λοιμώξεις
- φάρμακα
- νόσοι συνδετικού ιστού
- Κακοήθειες

Vincent Cottin, Jean-Francois Cordier. Cryptogenic Organizing Pneumonia.. Semin Respir Crit Care Med 2012;33:462-475

Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia.. Eur Respir J 2006;28(2):422-446

Cheng T-H et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia due to titanium nanoparticles in paint. I. Ann Thorac Surg 2012;93(2):666-669

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΟΡΓΑΝΟΥΜΕΝΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

Identified causes	➤ Infections ➤ Drugs ➤ Fumes and toxic exposures (e.g., mustard gas)
Clinical settings	▪ Occult aspiration pneumonia ▪ Connective tissue disease ▪ Primary biliary cirrhosis ▪ Inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis; Crohn disease) ▪ Transplantation (lung, liver), bone marrow graft ▪ Hematologic malignancies (leukemias, myeloblastic, lymphoblastic myelomonocytic, T cell; Hodgkin disease) ▪ Cancers and postthoracic radiotherapy, especially for breast cancer ▪ Hypersensitivity pneumonitis ▪ Eosinophilic pneumonia ▪ Chronic bronchiolitis ▪ Others: common variable immune deficiency, polymyalgia rheumatica, Behçet disease, thyroid diseases, vasculitis ▪ Sarcoidosis

ΛΟΙΜΩΔΗ ΑΙΤΙΑ

Bacteria	- Streptococcus pneumoniae - Actinomyces israelii - Chlamydia pneumoniae - Coxiella burnetii - Legionella pneumophila - Mycoplasma pneumonia - Nocardia asteroides - Staphylococcus aureus - Serratia marcescens - Pseudomonas aeruginosa
Viruses	- Human immunodeficiency virus - Influenza virus - Parainfluenza virus - Herpesvirus - Hepatitis C virus
Parasites	Plasmodium vivax
Fungi	- Cryptococcus neoformans - Penicillium janthinellum - Pneumocystis jiroveci (in AIDS)

ΦΑΡΜΑΚΑ

5-aminosalicylic acid	Minocycline
Amiodarone	Nilutamide
Amphotericin B	Nitrofurantoin
Beta-blockers	Penicillamine
Bleomycin	Phenytoin
Busulfan	Statins
Carbamazepine	Rituximab
Dihydroergocryptin	Sirolimus
Everolimus	Sulfasalazine
Interferon- α	Tacrolimus
Interferon- β	Thalidomide
Mesalazine	Tocilizumab
Methotrexate	Trastuzumab

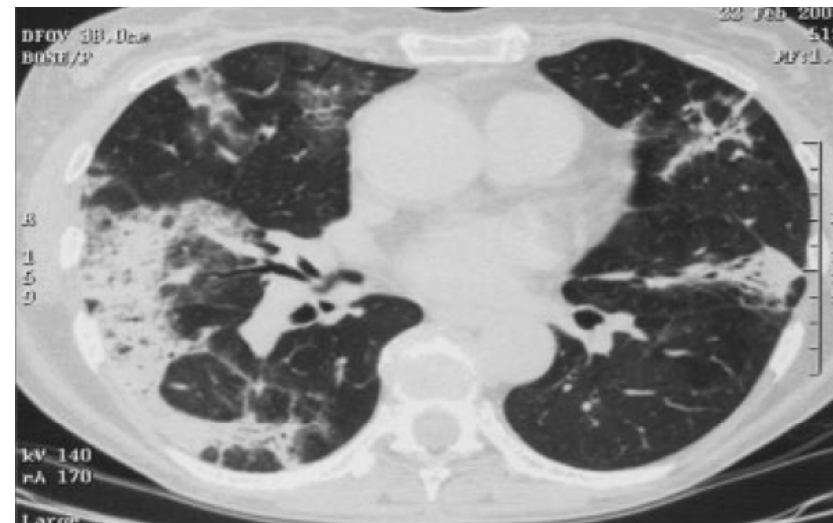
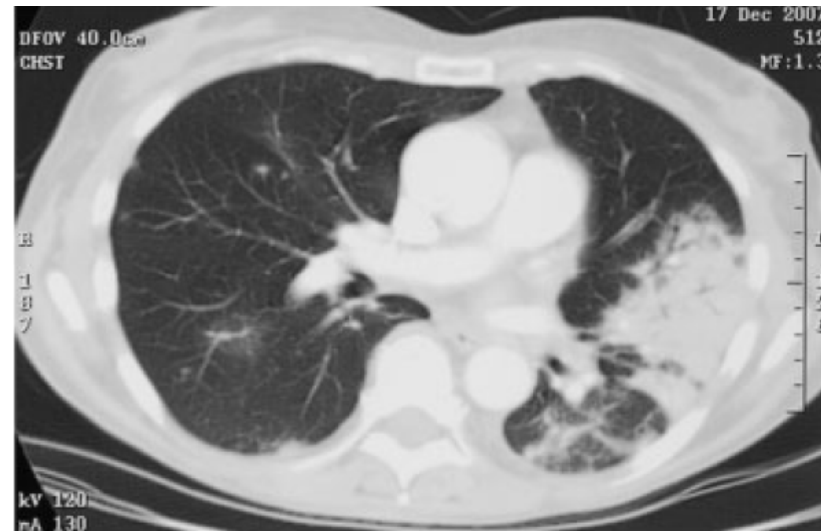
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Ηλικία εμφάνισης: 50-60 έτη
- Μη καπνιστές ή πρώην καπνιστές, γυναίκες
- Διάρκεια λιγότερη από 3 μήνες
- Καθυστέρηση της διάγνωσης: 6-12 εβδομάδες
- Εμπύρετο, βήχας, κακουχία, ανορεξία, απώλεια βάρους, ήπια κ προοδευτική δύσπνοια
- Σπироμέτρηση: συνήθως περιοριστικό πρότυπο
- Διάχυση:μειωμένη

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ-HRCT

Typical pattern (most common)	Patchy alveolar opacities (typical COP)
Less common patterns	Solitary opacity (focal COP) Infiltrative opacities (infiltrative COP)
Rare patterns	Reversed halo sign or atoll sign Progressive fibrosis with reticulation and areas of consolidation Multiple masses or nodules Bronchocentric consolidation Irregular lines or bands

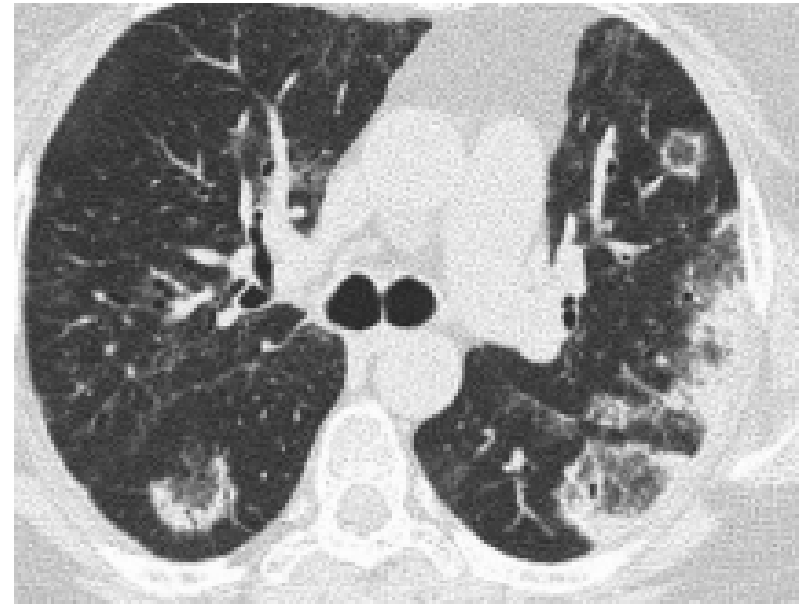
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ-HRCT



ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ-HRCT



Progressive /fibrosing COP, diffuse infiltrative opacities



Atoll sign

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Multiple patchy alveolar opacities (typical COP)

1. Eosinophilic pneumonia (especially chronic idiopathic)
2. Alveolar cell adenocarcinoma of the lung
3. Primary pulmonary lymphoma (low-grade B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue)
4. Aspiration pneumonia
5. Infectious pneumonia; tuberculosis or non tuberculous mycobacterial infection;
6. granulomatosis with polyangiitis (Wegener's);
7. Diffuse alveolar hemorrhage;
8. Multiple infarction

Solitary focal nodule or mass (focal COP)

1. Lung carcinoma
2. Round pneumonia or abscess
3. Inflammatory pseudotumors
4. Others: all causes of coin lesions or masses

Diffuse infiltrative opacities (progressive/fibrosing COP)

1. Idiopathic interstitial pneumonias, especially nonspecific interstitial pneumonia and acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis
2. Interstitial pneumonias overlapping with organizing pneumonia
3. Others: all causes of infiltrative opacities especially of infectious or neoplastic origin

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- ✓ Λοίμωξη;
- ✓ Προδιαθεσικοί παράγοντες για εισρόφηση(φάρμακα, δυσκαταποσία, νευρολογικά);
- ✓ Πολυμυοσίτιδα, δερματομυοσίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΟΠ μπορεί να προηγηθεί του CTD);
- ✓ Φάρμακα(τελευταίους μήνες);
- ✓ Ακτινοθεραπεία(μετά από 3-6 μήνες);

Αιματολογικές εξετάσεις

- ✓ κ/ες βιολογικών υλικών
- ✓ κολλαγονικός έλεγχος
- ✓ περιφερική ηωσινοφιλία (υπέρ χρόνιας ηωσινοφιλικής πνευμονίας)

Βρογχοσκόπηση-BAL

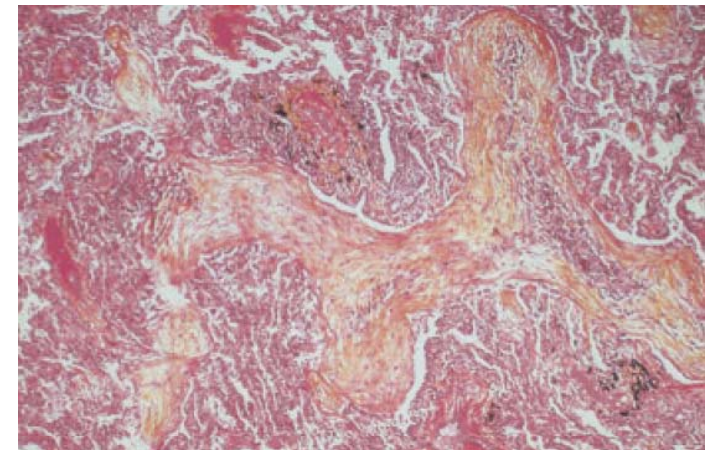
λοιμώδης παράγοντας
κυψελιδική αιμορραγία
Χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία(>25%)

Τυπικό BAL της ΟΠ

- λεμφοκυτταρικό (20-40%)
- ουδετερόφιλα(10%)
- λίγα ηωσινόφιλα (5%)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Βρογχοσκόπηση-TBLB: μικρού μεγέθους δείγματα
- Βιοψία πνεύμονα: με ανοιχτή βιοψία ή VATS
- Παθολογ/κα: μάζες κοκκιώδους ιστού (ινοβλάστες, μυοινοβλάστες, χαλαρό συνδετικό ιστό) που εκτείνονται από την μία κυψελίδα στην επόμενη μέσω των πόρων του Kohn (πρότυπο πεταλούδας) και συχνά και στα βρογχιόλια

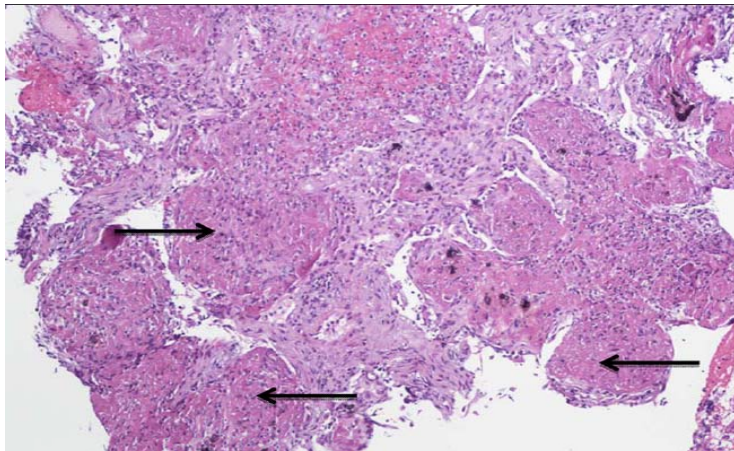


ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- ✓ Η κρυπτογενής οργανούμενη πνευμονία έχει πολύ καλή πρόγνωση (λιγότερο καλή έχει η δευτεροπαθής-CTD)
- ✓ Αυτόματη ύφεση σε 3-6 μήνες στην COP (5-10%)
- ✓ Εστιακή COP δεν χρήζει θεραπείας μετά την χειρ/κή αφαίρεση
- ✓ Η δευτεροπαθής ΟΠ χρήζει θεραπείας της υποκείμενης αιτίας(νόσος κολλαγόνου, λοίμωξη) ή αποφυγή του αιτιολογικού παράγοντα

Lazor R, et al. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"Π). Am J Respir Crit Care Med 2000;162(2 Pt 1):571–577

ΟΞΕΙΑ ΙΝΟΠΟΙΟΣ ΟΡΓΑΝΟΥΜΕΝΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ(AFOR)



Major features

- Dominant finding of organizing intra-alveolar fibrin
- Organizing pneumonia
- Patchy distribution

Minor features

- Associated interstitial changes
- Acute and/or chronic inflammation
- Type 2 pneumocyte hyperplasia
- Alveolar septal expansion with myxoid connective tissue
- Interstitial inflammation and expansion typically mild to moderate
- Interstitial changes primarily confined to areas adjacent to intra-alveolar fibrin with the intervening lung showing only minimal changes

Pertinent negatives

- Hyaline membranes NOT observed
- Eosinophils inconspicuous or absent
- Extensive bronchopneumonia and/or abscess formation absent
- Granulomatous inflammation absent

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Τα **κορτικοστεροειδή** αποτελούν τη θεραπεία εκλογής
- Ταχεία βελτίωση
- πιθανότητα υποτροπών όταν μειώνεται η δόση (50%)

Σε σοβαρές περιπτώσεις , χορηγούνται
ώσεις κορτιζόνης: **2mg/kg/d**
πρεδνιζολόνης για 3-5 μέρες

0.75mg/kg/d πρεδνιζολόνης για 4
εβδομάδες

0.5mg/kg/d πρεδνιζολόνης για 4
εβδομάδες

20mg/d πρεδνιζολόνης για 4 εβδομάδες

10mg/d πρεδνιζολόνης για 6 εβδομάδες

5mg/d πρεδνιζολόνης για 6 εβδομάδες

Lazor R et al. Cryptogenic Organizing Pneumonia. Characteristics of relapses in series of 48 patients. Am J Respir Crit Care Med 2000;162;571-577

Vincent Cottin, Jean-Francois Cordier. Cryptogenic Organizing Pneumonia Semin Respir Crit Care Med 2012;33:462-475

J-F Cordier. Cryptogenic Organizing Pneumonia. ERJ2006 28:422-446;

ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ

- ✓ 20mg/d πρεδνιζολόνης για 12 εβδομάδες
- ✓ 10mg/d πρεδνιζολόνης για 6 εβδομάδες
- ✓ 5mg/d πρεδνιζολόνης για 6 εβδομάδες

Αν σημειωθεί υποτροπή ενώ λαμβάνει 15-30mg πρεδνιζολόνης, θα πρέπει να επανεκτιμηθεί η διάγνωση

ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

Reference	Year	No. of patients	Gender	Age (years)	Diagnosis	Macrolide	Regimen	Efficacy
Cai <i>et al</i> (10)	2013	6	1F/5M	64±2	BOOP	CAM or AZM	Unknown	Unknown
Chang <i>et al</i> (5)	2012	1	F	37	COP	CAM	Adjunctive	Effective
Vaz <i>et al</i> (7)	2011	1	F	60	COP	AZM	Adjunctive	Effective
Lee <i>et al</i> (8)	2011	1	F	38	COP	Macrolide	Adjunctive	Effective
Radzikowska <i>et al</i> (6)	2008	12	9F/3M	44-71	OP	CAM	Single	Effective 9; invalid 3
Stover <i>et al</i> (14)	2005	6	M	72	OP	CAM	Single	Effective
			M	76	OP	CAM	Single	Effective
			F	65	OP	CAM	Single	Invalid
			F	56	BOOP	CAM	Single	Effective
			F	62	BOOP	CAM	Single	Effective
			M	67	BOOP	CAM	Single	Invalid
Ishii <i>et al</i> (13)	2000	1	M	13	BOOP	EM	Adjunctive	Effective
Ichikawa <i>et al</i> (12)	1993	6		52±21.8				
			F	47	BOOP	EM	Single	Effective
			F	57	BOOP	EM	Single	Effective
			F	64	BOOP	EM	Single	Effective
			F	83	BOOP	EM	Single	Effective
			F	43	BOOP	EM	Single	Effective
Present case	2013	1	F	18	BOOP	EM	Single	Effective
			F	58	COP	AZM	Adjunctive	Effective

F, female; M, male; OP, organizing pneumonia; COP, cryptogenic organizing pneumonia; BOOP, bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. CAM, clarithromycin; AZM, azithromycin; EM, erythromycin.

ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

- ✓ Ερυθρομυκίνη 600mg/d για 3-4 μήνες
- ✓ Κλαριθρομυκίνη 500mg/dx2, για 3-4 μήνες
- ✓ Σε ήπιες μορφές κρυπτογενούς οργανούμενης πνευμονίας
- ✓ Σε δευτεροπαθή οργανούμενη πνευμονία μετά από ακτινοθεραπεία
- ✓ Για αποφυγή των επιπλοκών των στεροειδών

Qun-Li Ding et al. Macrolide therapy in cryptogenic organizing pneumonia: A case report and literature review.. Experimental and Therapeutic Medicine 9:829-834.2015

Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, 25 years: a variety of causes, but what are the treatment options? Expert Rev Respir Med 2011;5(3):353-361

Stover DE, Mangino D. Macrolides: a treatment alternative for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia? Chest 2005;128(5):3611-3617

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Σε περιπτώσεις ΟΠ ανθεκτικής στα στεροειδή ή με σοβαρές παρενέργειες, χρησιμοποιούνται εναλλακτικές θεραπείες.

- Κυκλοφωσφαμίδη
- Αζαθειοπρίνη
- Κυκλοσπορίνη
- Συνήθως σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή σε χαμηλές δόσεις (0,25mg/kg/d πρεδνιζολόνης)

ΟΡΓΑΝΟΥΜΕΝΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

Ο ασθενής επανήλθε για εκτίμηση μετά από δύο μηνές από τα αποτελέσματα της βιοψίας χωρίς να λαμβάνει αγωγή με αναφερόμενη μερική βελτίωση των συμπτωμάτων και φέρει νέα αξονική τομογραφία θώρακος και λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής....

Λειτουργικός Έλεγχος της Αναπνοής (3/2017)

FEV1/FVC=85, FEV1=95.7% προ, 98.5% μετά (3410ml προ & 3510ml μετά βρογχοδιαστολή)

FVC=93.3% προ, 95.2% μετά (4010ml προ & 4100ml μετά βρογχοδιαστολή)

TLCOc SB=61.4%

ΟΡΓΑΝΟΥΜΕΝΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

Τέθηκε σε **32mg methylprednisolone** και επανήλθε 1 μήνα αργότερα με πλήρη λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής και νέα αξονική τομογραφία θώρακος.

Τότε διαπιστώσαμε ότι, από λάθος, λάμβανε **16mg methylprednisolone**. Η αξονική τομογραφία θώρακος ήταν χωρίς αλλαγές ενώ είχε βελτίωση στον λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής.

ΟΡΓΑΝΟΥΜΕΝΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

- Συνέχιση 16mg methylprednisolone
- Σταδιακό tapering κορτιζόνης 4mg
- Περαιτέρω βελτίωση ακτινολογικής εικόνας και λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής

Λειτουργικός Έλεγχος της Αναπνοής (10/2017)

FEV1/FVC=84, FEV1=99.9% προ, 104.1% μετά (3530ml προ & 3670ml μετά βρογχοδιαστολή)

FVC=100.3% προ, 102.3% μετά (4290ml προ & 4370ml μετά βρογχοδιαστολή)

TLCOc SB=78.4%

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ

