

# Artigo Original

## Original Article

M Aguiar<sup>1</sup>  
M Felizardo<sup>1</sup>  
AC Mendes<sup>2</sup>  
D Moniz<sup>2</sup>  
R Sotto-Mayor<sup>3</sup>  
A Bugalho de Almeida<sup>4</sup>

### Pneumonia organizativa – Experiência da consulta de um hospital central

#### *Organising pneumonia – the experience of an outpatient clinic of a central hospital*

Recebido para publicação/received for publication: 09.07.06

Aceite para publicação/accepted for publication: 09.10.01

#### Resumo

**Introdução:** A pneumonia organizativa, anteriormente designada como BOOP, é uma entidade individualizada desde há duas décadas, que apresenta características clínicas, radiológicas e critérios histológicos de diagnóstico específicos. Caracterizámos os doentes com pneumonia organizativa seguidos em consulta de Pneumologia/Doenças do Interstício do nosso hospital, no período de Janeiro de 1997 a Dezembro de 2006, e comparámos os resultados com os da literatura. **Materiais e métodos:** Foram consultados retrospectivamente os processos dos doentes com o diagnóstico de pneumonia organizativa (OP) e avaliados os seguintes parâmetros: idade, sexo, clínica, características imagiológicas, tempo até ao diagnóstico, etiologia, alterações laboratoriais e histológicas, tratamento e recidivas. **Re-**

#### Abstract

**Aim:** to characterise outpatients of a Portuguese central hospital diagnosed with organising pneumonia (OP) and compare results with current literature. **Methods:** medical processes with diagnosis of OP were retrospectively studied as to demographics, aetiology, clinical and radiological features, average time until and date of diagnosis, laboratory and histological changes, treatment and relapse. Results – thirteen patients with a mean follow-up of 171.6 weeks (max 334 and min 28 weeks) were evaluated. Nine of these patients (70%) had cryptogenic OP (COP) while 30% had secondary OP (SOP), two with rheumatoid arthritis, one with dermatomyositis and another undergoing radiotherapy for breast cancer. Mean age was 55.6

<sup>1</sup> Interna do Complementar de Pneumologia/Resident, Pulmonology

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Pneumologia/Consultant, Pulmonology Specialist

<sup>3</sup> Chefe de Serviço de Pneumologia/Head, Pulmonology Unit

<sup>4</sup> Director de Serviço do Serviço de Pneumologia I/Head, Pulmonology Unit I

Serviço de Pneumologia I, Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE, Lisboa

#### Correspondência/Correspondence to:

Margarida Aguiar

Serviço de Pneumologia I, Hospital de Santa Maria, CHLN

Av. Egas Moniz, 1500 Lisboa

e-mail: m\_aguiar@netcabo.pt

**sultados:** Foram estudados 13 doentes, 12 dos quais do sexo feminino (92%), idade média de apresentação 55,6 anos (+-15,3); 10 eram não fumadores e dois ex-fumadores. O tempo médio desde o início da sintomatologia até ao diagnóstico foi de 77,2 semanas (máximo 432 e mínimo 3 semanas) e o tempo médio do acompanhamento de 171,6 semanas (máximo 334 e mínimo 28 semanas). No grupo de OP primária (pneumonia organizativa criptogénica – COP) incluíram-se nove doentes e quatro no secundário (pneumonia organizativa secundária – SOP), sendo dois com artrite reumatóide (AR), um com dermatomiosite e um submetido a radioterapia por neoplasia da mama. Os principais sintomas na altura do diagnóstico foram fadiga (92%), tosse (85%), febre (65%), dispneia (54%), dor torácica (23%), perda ponderal (23%) e mialgias (17%). Laboratorialmente apresentavam velocidade de sedimentação média de 70mm; (máximo de 127mm e mínimo de 16mm), proteína C reactiva elevada em oito doentes, e ausência de leucocitose. A radiografia de tórax e TC torácica mostravam doença bilateral em doze doentes (92%), imagem de consolidação com broncograma aéreo presente também em doze doentes, quatro dos quais com lesões migratórias. Quatro realizaram biópsia pulmonar transbrônquica, todas incharacterísticas, e oito fizeram biópsia pulmonar cirúrgica, quatro das quais diagnósticas de OP. Onze fizeram terapêutica com corticoterapia com uma duração média de 61,6 semanas (máximo 288 e mínimo 16). Dois doentes mantêm doses baixas de corticoterapia, um pela sua patologia de base e outro por múltiplas recidivas. Houve recidiva em quatro doentes (30,8%), um dos quais por cinco vezes.

**Discussão e conclusão:** De salientar, nesta série, a elevada incidência desta patologia no sexo feminino. É preconizada a confirmação histológica, mas, na presente série, foi possível estabelecer o diagnóstico em nove doentes, com base apenas em parâmetros clínicos, imagiológicos e de resposta à terapêutica. O tempo médio

(+15.3 years), 92% female, 77% were non-smokers. Average time until diagnosis was 77.2 weeks (min 3 and max 432 weeks). Symptoms at presentation were tiredness (92%), cough (85%), fever (65%), shortness of breath (54%), thoracic pain (23%) and weight loss (23%). At the time of diagnosis, the mean erythrocyte sedimentation rate was 70mm (max 170mm and min 16mm). C-reactive protein level was increased in eight patients. Significant leucocytosis was absent. Chest X-ray and chest CT scan showed bilateral distribution in 12 patients (92%). Consolidation with an air bronchogram was present in 12 patients and in four (31%), consolidation was migratory. Four patients (30%) underwent transbronchial pulmonary biopsy, all uncharacteristic and eight patients surgical pulmonary biopsy, four showed histological confirmation of SOP. Corticosteroids were started in 11 patients and average treatment was 61.6 weeks (16-288 weeks). 15% (2/13) had spontaneous resolution. Four patients (31%) relapsed, one of them five times. Two patients are dependent on a low dose of corticosteroids, one due to underlying disease and another due to multiple relapses. Therapy of relapse was corticosteroids alone in minimum effective dosage or associated to azathioprine or ciclosporin. **Discussion and conclusion:** such a high incidence in females (92%) may be explained by the limited sample of patients. In 70% of the patients diagnosis were established by clinical and radiology criteria. Mean time to diagnosis was very variable which suggests that in some cases the disease was not diagnosed and treated as another interstitial lung disease or as recurrent pneumonia. Most patients (53.8%) had a favourable clinical course after treatment with corticosteroids with a very low number of relapses (30.8%), much lower than described by other authors (60%). Only in experienced centres should

de diagnóstico foi muito variável, o que sugere que a doença por vezes não é diagnosticada e os doentes são tratados como apresentando pneumonias ou outras doenças do interstício. A maioria apresentou uma evolução clínica favorável com recidiva francamente inferior à descrita na literatura. Perante quadros clínicos de “pneumonia arrastada” que não resolvem com antibioticoterapia em 3-4 semanas, impõe-se a realização de exames complementares subsequentes no sentido de despistar outras patologias, nomeadamente a pneumonia organizativa. Apenas em centros com experiência nesta área se deverá aceitar um diagnóstico exclusivamente com critérios clínicos e radiológicos.

**Rev Port Pneumol 2010; XVI (3): 369-389**

**Palavras-chave:** Pneumonia organizativa criptogénica, pneumonia organizativa secundária.

the diagnosis of OP established by clinical and radiological criteria.

**Rev Port Pneumol 2010; XVI (3): 369-389**

**Key-words:** Cryptogenic organising pneumonia, secondary organising pneumonia.

## Introdução

A pneumonia organizativa (OP) é uma entidade de individualizada desde há duas décadas com características clínicas, radiológicas e critérios histológicos específicos de diagnóstico<sup>1</sup>.

Do ponto de vista histológico, é caracterizada pela presença de rolhões de tecido de granulação no lúmen dos espaços aéreos distais e, por vezes, no lúmen bronquiolar<sup>2</sup>.

Sendo a OP um processo inflamatório pulmonar inespecífico, pode surgir em vários contextos. É habitual classificá-la em três categorias; A) pneumonia organizativa de causa determinada, agentes infecciosos, fármacos e radioterapia (Quadro I); B) pneumonia obstrutiva de causa indeterminada mas que ocorre em determinado contexto, como nas doenças do tecido conectivo, estados de imu-

## Introduction

Organising pneumonia (OP) has been an individual entity with specific clinical and radiology characteristics and histology criteria of diagnosis for two decades<sup>1</sup>.

It is characterised histologically by the presence of buds of granulation tissue in the lumen of the distal pulmonary airspaces and sometimes the bronchiolar lumen<sup>2</sup>.

As OP is a nonspecific lung inflammatory process, it can onset as a part of several conditions. It is usually divided into three categories; (A) organising pneumonia of determined cause, infectious and pharmacological agents, and radiotherapy (Table I); (B) obstructive pneumonia of undetermined cause but which onsets as part of a defined clinical picture such as connective

Quadro I – Agentes infecciosos e farmacológicos causadores de OP

Agentes infecciosos	Fármacos
<b>Bactérias</b>	Ácido 5-aminosalicílico
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Acebutolol
<i>Coxiella burnetii</i>	Acramine FWN
<i>Legionella pneumophila</i>	Amiodarona
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Anfotericina
<i>Nocardia asteróides</i>	Bleomicina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bulsulfano
<i>Serratia marcescens</i>	Carbamazepina
<i>Staphylococcus aureus</i>	Cocaína
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Fluoxetina
<b>Vírus</b>	Sais de ouro
Herpes vírus	Interferão alfa
Vírus da imunodeficiência humana	Interferão beta-1 a
Vírus influenza	L-triptofano
Vírus parainfluenza	Mesalazina
<b>Parasitas</b>	Minociclina
<i>Plasmodium vivax</i>	Nilutamida
<b>Fungos</b>	Paraquat
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Fenitoína
<i>Penicillium janthinellum</i>	Sotalol
<i>Pneumocystis jirovecci</i> (na SIDA)	Sulfasalazina
	Ticlopidina

Adaptado de<sup>2</sup>

Table I – Infectious and pharmacological agents which cause OP

Infectious agents	Drugs
<b>Bacteria</b>	5-aminosalicylic acid
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Acebutolol
<i>Coxiella burnetii</i>	Acramin FWN
<i>Legionella pneumophila</i>	Amiodarone
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Amphotericin
<i>Nocardia asteróides</i>	Bleomycin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Busulfan
<i>Serratia marcescens</i>	Carbamazepine
<i>Staphylococcus aureus</i>	Cocaine
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Fluoxetine
<b>Viruses</b>	Gold salts
Herpes virus	Interferon alpha
Human immunodeficiency virus	Interferon beta-1 a
Influenza virus	L-tryptophan
Parainfluenza virus	Mesalazine
<b>Parasites</b>	Minocycline
<i>Plasmodium vivax</i>	Nilutamide
<b>Fungi</b>	Paraquat
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Phenytoin
<i>Penicillium janthinellum</i>	Sotalol
<i>Pneumocystis jirovecci</i> (in AIDS)	Sulphasalazine
	Ticlopidine

Adapted from<sup>2</sup>

nossupressão, entre outros; e C) pneumonia organizativa criptogénica (COP).

No desenvolvimento de OP, a lesão do epitélio alveolar é o primeiro evento. Inicialmente há necrose dos pneumócitos, deixando exposta a lâmina basal do epitélio. As células endoteliais são apenas parcialmente atingidas e há um infiltrado de células inflamatórias (linfócitos, neutrófilos e alguns eosinófilos) no interstício alveolar<sup>3</sup>. Este infiltrado inflamatório vai “amadurecendo”, acabando por formar rolhões constituídos por fibroblastos-miofibroblastos, intercalados por fibras de colagénio tipo I, procolagénio tipo III e proteoglicanos; estes rolhões podem ainda estar associados a proeminente capilarização, outro tipo de lesão fibro-inflamatória reversível<sup>3</sup>.

Estas alterações dos padrões anatomopatológicos traduzem-se por um quadro clínico sugestivo de pneumonia, com repercussão no estado geral, associado a um padrão imagiológico por vezes muito característico, permitindo a possibilidade de diagnóstico clínico e radiológico em centros com experiência nesta área<sup>3</sup>.

A propósito da presente revisão, caracterizámos os doentes com OP seguidos em consulta de doenças do interstício pulmonar do nosso hospital e comparámos os resultados com os da literatura.

### **Materiais e métodos**

A consulta de doenças do interstício do nosso hospital decorre desde 1999, englobando as doenças pulmonares difusas não infecciosas e não neoplásicas.

Foram consultados retrospectivamente os processos dos doentes seguidos nesta consulta, no período entre 1999 e 2006, com o diagnóstico de OP.

tissues diseases and of immunosuppressive states; and (C) cryptogenic organising pneumonia (COP).

Alveolar epithelium injury is the first event in the development of OP. Initially there is necrosis of the pneumocytes, leaving the epithelial basal laminae denuded. The endothelial cells are only partially affected and inflammatory cells (lymphocytes, neutrophils and some eosinophils) infiltrate the alveolar interstitium<sup>3</sup>. This inflammatory infiltration will mature, forming fibroblast-myofibroblast buds, intercalated by collagen type I fibres, procollagen type III and proteoglycans. A further characteristic of the intra-alveolar buds in COP is the prominent capillarisation, another type of a reversible fibro-inflammatory lesion<sup>3</sup>.

These anatomopathological changes mean a clinical picture suggesting pneumonia, with repercussion on overall health, associated to an imaging pattern which is usually so characteristic that it allows clinical and radiology diagnosis at centres experienced in this area<sup>3</sup>.

In this study we characterised patients with OP who were pulmonary interstitial disease outpatients at our hospital and compared these results with those seen in the literature.

### **Material and methods**

We have been seeing interstitial disease outpatients at our hospital since 1999. These encompass diffuse lung diseases which are non-infectious and non-neoplastic.

We retrospectively studied medical processes of outpatients with diagnosis of OP in the years 1999-2006 as to demographics, aetiology, clinical and radiology features (chest X-ray and chest CT scan), average

Foram avaliados os seguintes parâmetros: idade, sexo, etiologia, principais queixas clínicas de apresentação, características imagiológicas (telerradiografia do tórax e tomografia computadorizada do tórax), tempo médio e data de diagnóstico, alterações laboratoriais e histológicas relevantes, tratamento e recidiva.

Estes resultados foram comparados com apresentados pelo *Groupe d'Etudes et de Recherche sur Maladies Orphelines* – um grupo francês de pneumologistas que se dedica a estudar as patologias pulmonares raras, fundado em 1993 com mais de 200 colaboradores englobando 40 hospitais universitários.

### Resultados

De um total de 120 doentes, treze apresentavam diagnóstico de OP (10,8%) que foram incluídos no presente estudo. Verificou-se um marcado predomínio do sexo feminino (n=12 – 92%) (Fig. 1).

A população estudada apresentava uma idade média, na altura de apresentação do quadro clínico, de 55,6 (+-15,3) anos. Dez doentes (83%) eram não fumadores e dois ex-fumadores.

time until and date of diagnosis, relevant laboratory and histological changes, treatment and relapse.

We compared these results with those of the *Groupe d'Etudes et de Recherche sur Maladies Orphelines*, a group of French pulmonologists dedicated to studying rare lung pathologies. This group formed in 1993 with over 200 members encompassing 40 university hospitals.

### Results

Thirteen out of the total 120 patients were diagnosed with OP (10.8%) and are subjects of this study. There were more females than males (n=12 – 92%) (Fig. 1).

Mean age of the study population at onset of clinical picture was 55.6 ( $\pm$ 15.3) years old. Ten patients (83%) were non-smokers and two ex-smokers.

Mean time from onset of symptoms until diagnosis was 77.2 weeks (3-432 weeks). In two patients time until diagnosis was 432 weeks and excluding these mean time in weeks until diagnosis was 12.8 weeks. Mean follow-up was 171.6 weeks (28-344 weeks).

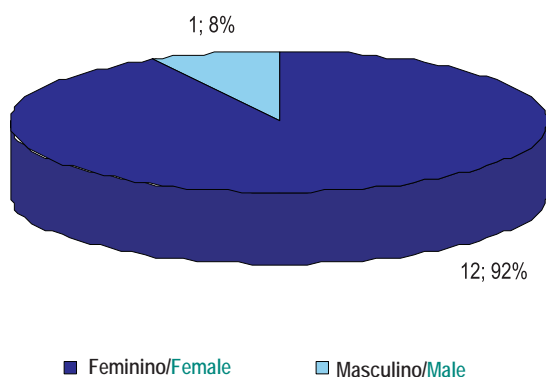


Fig. 1 – Distribuição dos doentes por sexo

Fig. 1 – Gender distribution of patients

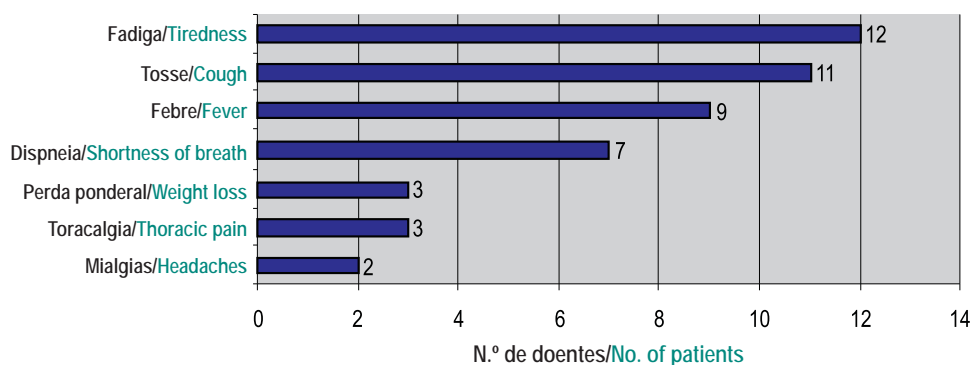


Fig. 2 – Sintomatologia de apresentação mais frequente nos doentes com OP

Fig. 2 – Symptoms most frequently seen in OP patients

O tempo médio desde o início da sintomatologia até ao diagnóstico foi de 77,2 semanas, com o máximo de 432 e mínimo de 3 semanas. Em dois doentes o tempo de diagnóstico foi de 432 semanas. Excluindo estes dois doentes, a média de semanas para o diagnóstico foi de 12,8. O tempo médio de acompanhamento em consulta foi de 171,6 semanas (máximo 344 e mínimo 28 semanas).

Os principais sintomas na altura do diagnóstico (Fig. 2) foram cansaço (92%), tosse (85%), febre (65%), dificuldade respiratória (54%), dor torácica (23%), perda ponderal (23%) e mialgias (17%).

Laboratorialmente apresentavam velocidade de sedimentação elevada (média 70mm; máximo de 127mm e mínimo de 16mm) (Fig. 3), proteína C reactiva elevada em oito doentes (Fig. 4), sem leucocitose ou neutrofilia. O fibrinogénio encontrava-se também elevado com valor médio de 629mg/dL (Fig. 5), estando normal apenas em dois doentes.

Foram também avaliadas as provas de função hepática dos doentes na altura da apresentação; AST elevado em três (média 24 U/L, má-

Main symptoms at presentation were tiredness (92%), cough (85%), fever (65%), shortness of breath (54%), chest pain (23%), weight loss (23%) and headache (17%). (Fig. 2).

Laboratory tests showed increased sedimentation rate (SR) (mean 70mm; maximum 127mm, minimum 16mm) (Fig. 3) and increased C-reactive protein (CRP) in eight patients (Fig. 4), leucocytosis and neutrophilia were absent. Fibrinogen was also increased, with a mean value of 629mg/dL (Fig. 5), and only normal in two patients.

We also evaluated the liver function tests patients underwent at time of presentation; three had elevated AST (mean 24 U/L, maximum 69 U/L and minimum 12 U/L), two elevated ALT (mean 29 U/L, maximum 120 U/L and minimum 7 U/L), three elevated lactic acid dehydrogenase (mean 363 U/L maximum 709 U/L and minimum 164 U/L), three elevated alkaline phosphatase (mean 78 U/L, maximum 133 U/L and minimum 26 U/L) and three elevated Gamma GT (mean 56 U/L, maximum 221 U/L

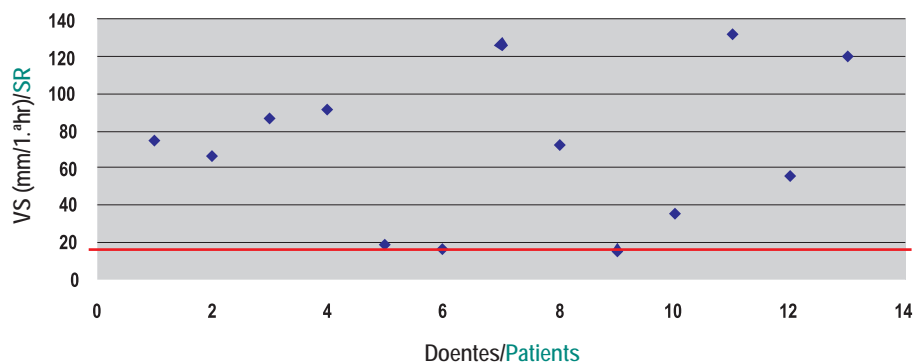


Fig. 3 – Padrão de distribuição dos valores de VS, dez doentes apresentavam valores acima da referência (—)

Fig. 3 – SR distribution pattern, ten patients had results above reference levels (—)

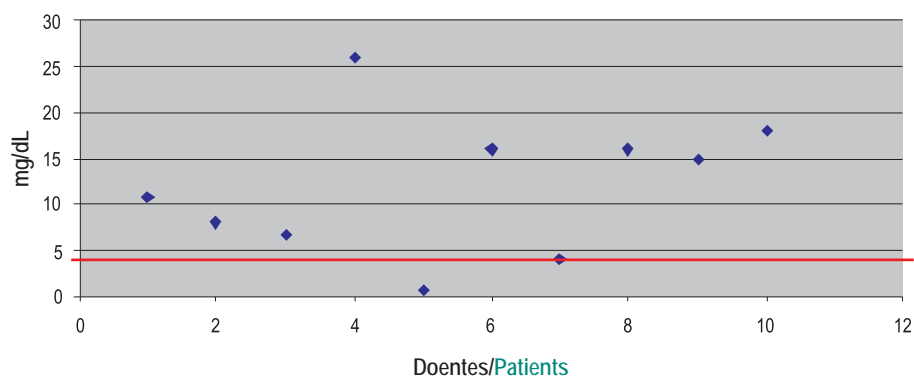


Fig. 4 – Padrão de distribuição dos valores de proteína C reactiva, onde se verifica que apenas dois doentes apresentavam valores dentro do intervalo da normalidade (—)

Fig. 4 – CRP distribution pattern, two patients had results inside the normal range (—)

ximo 69 U/L e mínimo 12 U/L), ALT elevado em dois (média 29 U/L, máximo 120 U/L e mínimo 7 U/L), desidrogenase láctica elevada em três (média de 363 U/L máximo de 709 U/L e mínimo de 164 U/L), fosfatase alcalina elevada em três (média 78 U/L, máximo 133 U/L e mínimo 26 U/L) e Gama GT elevada também em três (média 56 U/L, má-

and minimum 9 U/L). Two of the three patients with a laboratory pattern of cholestasis had multiple relapses.

In twelve patients (92%) chest X-ray and CT showed bilateral disease distribution with consolidation with air bronchogram (Figs. 6 and 7). The disease was only unilateral in the patient with post-radiotherapy OP. There was



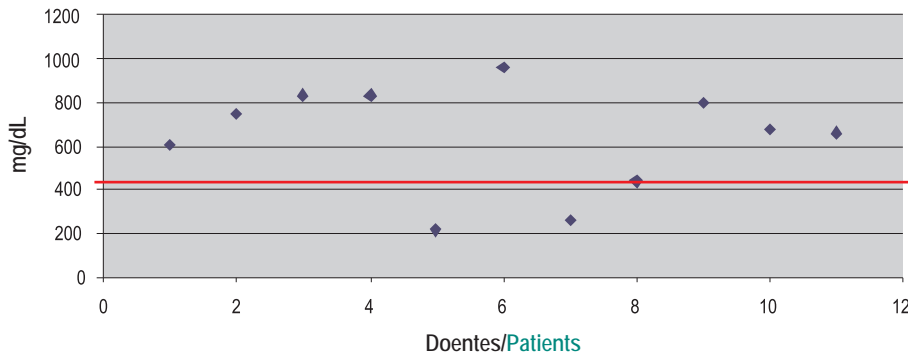


Fig. 5 – Padrão de distribuição dos valores de fibrinogénio com oito doentes com valores acima da referência (—)

Fig. 5 – Fibrinogen distribution pattern, eight patients had results above reference level (—)

ximo 221 U/L e mínimo 9 U/L). Destes três doentes com padrão analítico de colestatase, dois apresentavam múltiplas recidivas.

Em doze doentes (92%) a radiografia de tórax e TC torácica apresentavam doença bilateral, com imagens de consolidação e broncograma aéreo (Figs. 6 e 7). Apenas no doente com OP pós-radioterapia a doença era unilateral. Em três havia um franco predomínio basal das alterações radiológicas e num estava atingido apenas pela periferia do pulmão. Quatro doentes apresentavam um padrão migratório das lesões quando foram comparados exames imagiológicos seriados. Um apresentava derrame pleural bilateral. Todos os doentes apresentavam mais do que um lobo pulmonar atingido.

Do ponto de vista de funcional, sete doentes (58%) apresentavam um padrão restritivo com uma capacidade pulmonar total média de 75% (Fig. 9) (98-48%).

A DLCO só foi possível determinar em onze doentes, apresentando-se reduzida em 70% (oito doentes) (Fig. 10), com um valor médio 69 ml/min (106-45ml/min).

a definite basal predominance of radiology changes in three and only the periphery of the lung was affected in one. In four patients consolidation was migratory when comparing a series of imaging exams. One had bilateral pleural effusion. All patients had more than one pulmonary lobe affected.

In terms of lung function, seven patients (58%) presented a restrictive pattern with mean total lung capacity 75% (Fig. 9), maximum 98% and minimum 48%.

It was only possible to assess DLCO in 11 patients. It was reduced in 70% (eight patients) (Fig. 10), mean 69 ml/min (maximum 106 ml/min and minimum 45ml/min).

Seven patients presented hypoxaemia with mean PaO<sub>2</sub> 74.1mmHg (maximum 91mmHg and minimum 61mmHg) (Fig. 11).

Only six patients had bronchoalveolar lavage (BAL) on presentation available (Table II). We highlight the increased number of cells, many at the cost of lymphocytes.

Four patients underwent transbronchial pulmonary biopsy, all uncharacteristic, revealing non-specific inflammatory processes. Eight

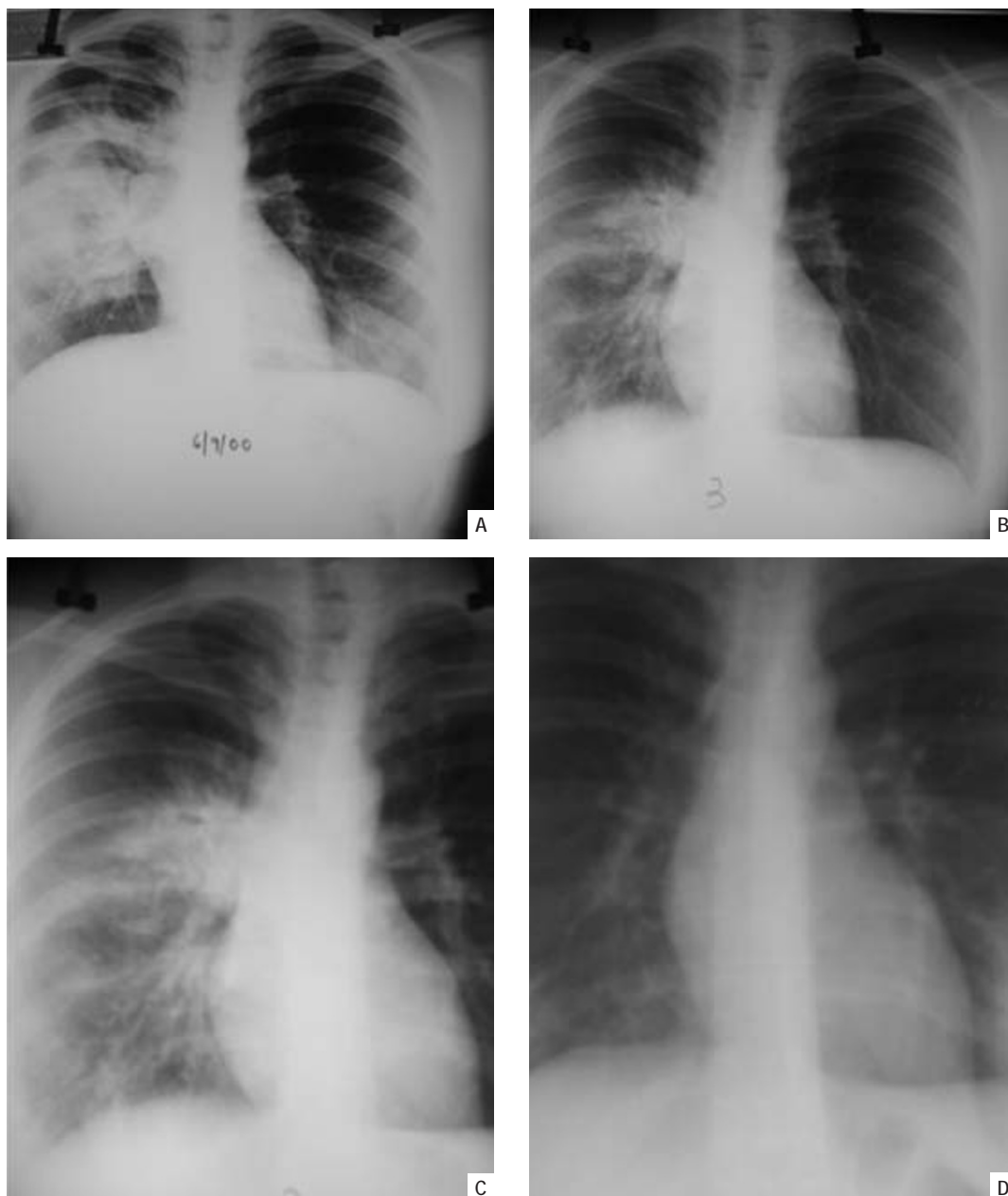


Fig. 6 (A a D) – Telerradiografia PA do tórax de um doente com COP; A, B e C num primeiro episódio de OP, infiltrado envolvendo lobos inferiores e médio; D refere-se a episódio de recidiva com envolvimento pulmonar bilateral.

Fig. 6 (A-D) – PA teleradiography of a COP patient, A, B and C in a first episode of OP, infiltrating lower and mid lobes. D refers to the relapse episode with bilateral lung involvement.

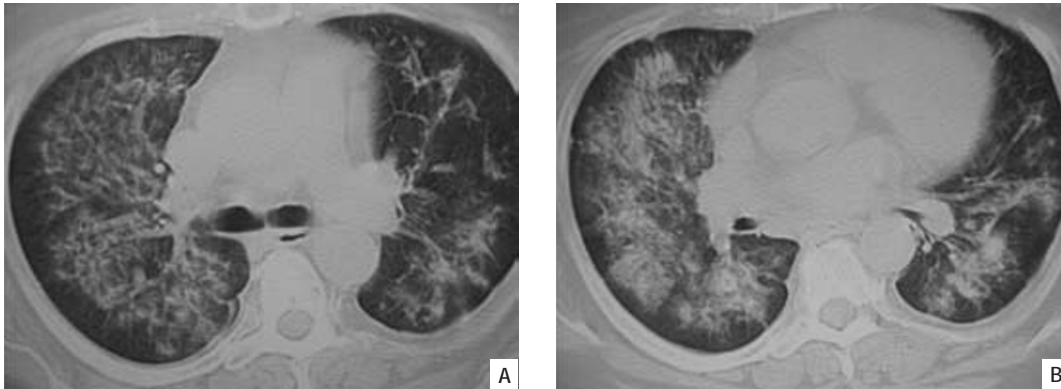


Fig. 7 (A e B) – Cortes de TC do tórax sagittais de um doente, seguido na nossa consulta, onde se observa um envolvimento extenso e bilateral

Fig. 7 (A and B) – Chest CT slices, sagittal view, of a patient we followed up. Extensive bilateral involvement can be seen

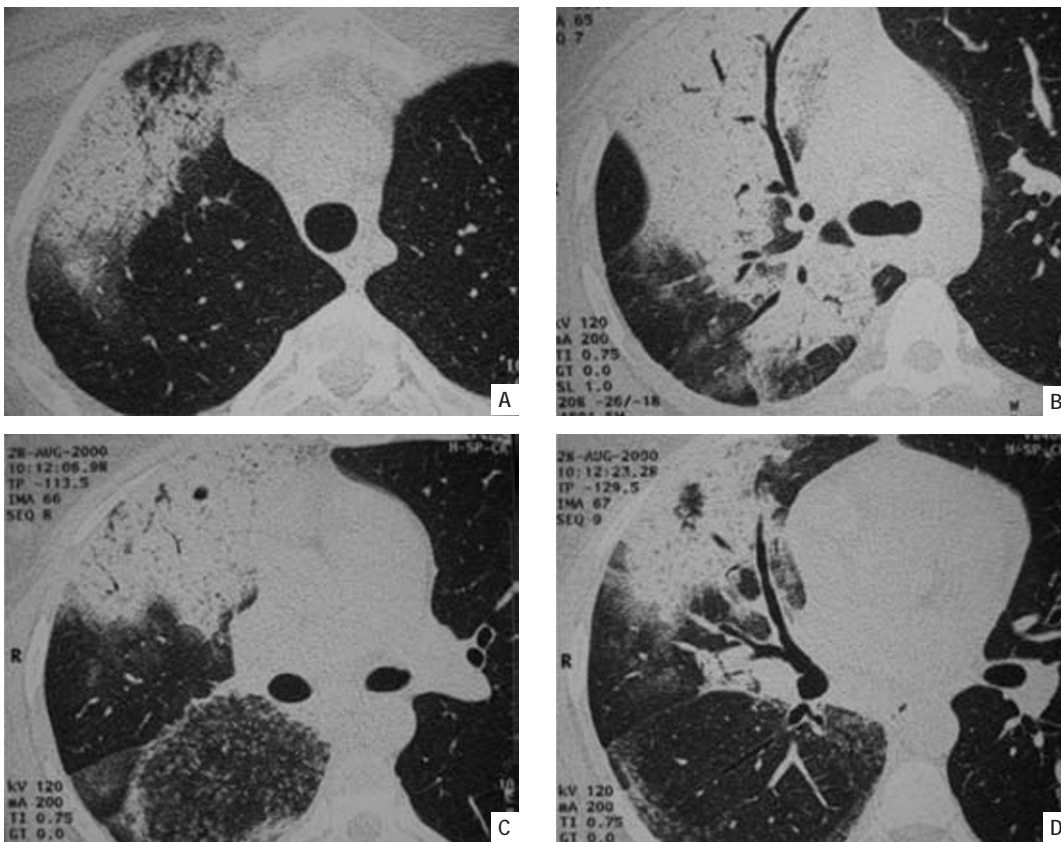


Fig. 8 (A a D) – Cortes de TC do tórax sagittais de um doente, seguido na nossa consulta, onde se realça a extensão do envolvimento de quase todo o hemitórax direito

Fig. 8 (A-D) – Chest CT slices, sagittal view, of a patient we followed up. The extent of involvement of almost all the right hemithorax can be seen

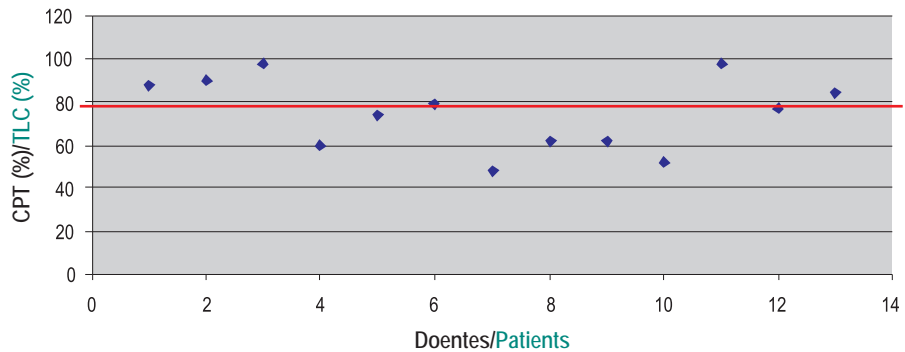


Fig. 9 – Padrão de distribuição dos valores de capacidade pulmonar total, onde se observa um padrão de restrição grave em dois doentes

Fig. 9 – Total lung capacity distribution pattern, showing a severe restrictive pattern in two patients

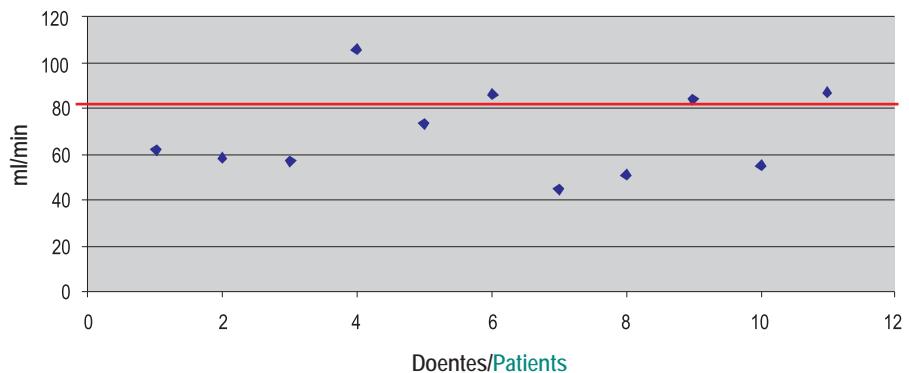


Fig. 10 – Padrão de distribuição dos valores de difusão de CO. Apenas quatro doentes apresentavam valores dentro dos valores de referência

Fig. 10 – CO diffusion distribution pattern. Only four patients presented results within the reference range

Sete doentes apresentavam hipoxemia com valor médio de PaO<sub>2</sub> de 74,1mmHg (máximo 91mmHg e mínimo de 61mmHg) (Fig. 11). Em seis doentes estava disponível um lavado broncoalveolar (LBA) da altura do diagnóstico (Quadro II), onde se salienta o au-

patients underwent surgical pulmonary biopsy, with four diagnosed with OP (Figs. 12 and 13). The remainder revealed mild enlargement of the septa due to nonspecific inflammatory processes; normal lung; UIP pattern; pattern compatible with R-BILD, and this results are

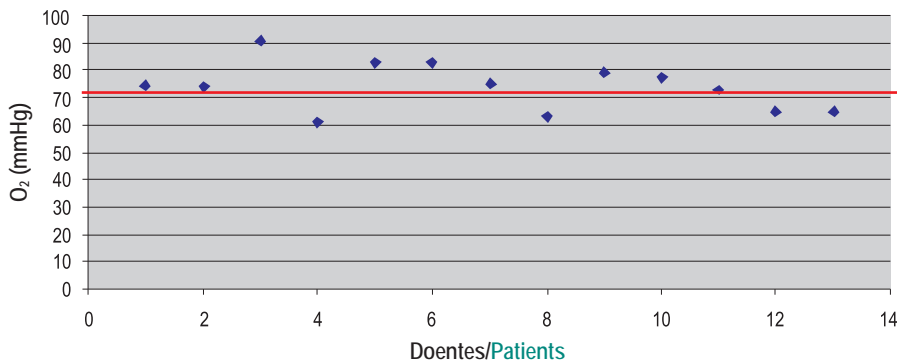


Fig. 11 – Padrão de distribuição dos valores de PaO<sub>2</sub> em repouso

Fig. 11 – PaO<sub>2</sub> distribution pattern on rest

mento do número de células, muito à custa dos linfócitos.

Quatro doentes realizaram biópsia pulmonar transbrônquica, todas incharacterísticas revelando processos inflamatórios inespecíficos. Oito doentes foram submetidos a biópsia pulmonar cirúrgica, quatro das quais diagnósticas de OP (Figs.12 e 13). As restantes revelaram: ligeiro alargamento dos septos por

probably because OP zones were not biopsied. In nine patients (70%) the diagnosis was established based on clinico-radiological data. The lung structure was not disorganised and there was preserved lung architecture, with mild chronic interstitial inflammation. COP was diagnosed in nine patients with infectious agents and drug ingestion or other causes ruled out. In four OP was associated

Quadro II – Resumo dos LBA (n=6)

	Número médio	Número máximo	Número mínimo
Número de células	41,8 × 10 <sup>4</sup>	160 × 10 <sup>4</sup>	12 × 10 <sup>4</sup>
Macrófagos	54,5%	86,4%	34%
Neutrófilos	6,3 %	15%	2%
Linfócitos	32,3 %	57%	11%
Eosinófilos	4,3%	10%	0,6%

Table II – BAL summary (n=6)

	Mean	Maximum	Minimum
Number of cells	41.8 × 10 <sup>4</sup>	160 × 10 <sup>4</sup>	12 × 10 <sup>4</sup>
Macrophages	54.5%	86.4%	34%
Neutrophils	6.3%	15%	2%
Lymphocytes	32.3%	57%	11%
Eosinophils	4.3%	10%	0.6%

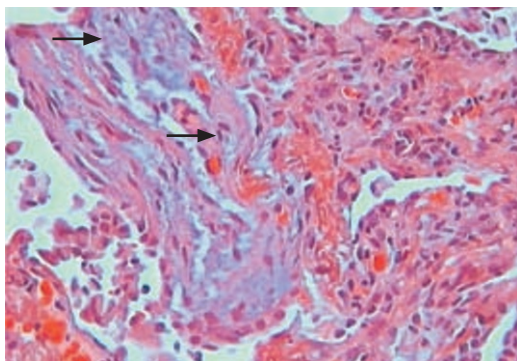


Fig. 12 – Padrão histológico da OP com os rolhões de tecido de granulação (→→)

Fig. 12 – Histological pattern of OP with the buds of granulation tissue (→→)

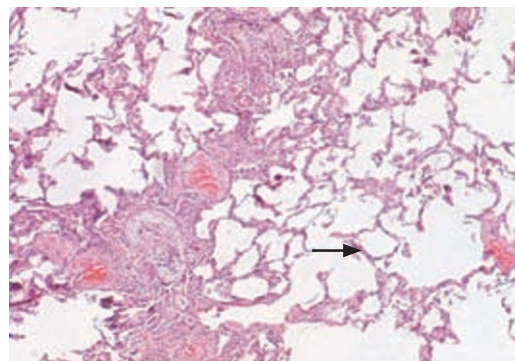


Fig. 13 – Padrão histológico da OP onde se observa a integridade dos espaços alveolares (→→). A estrutura pulmonar não está desorganizada, há preservação da arquitectura do pulmão, com ligeira inflamação crónica intersticial

Fig. 13 – Histological pattern of OP showing the integrity of the alveolar spaces (→→). Lung structure is not disorganised, there is preservation of lung architecture with mild chronic interstitial inflammation

processo inflamatório inespecífico, pulmão de características normais, padrão de UIP, padrão compatível com R-BILD, por não terem sido biopsadas as zonas de OP. Portanto, em nove doentes (70%) o diagnóstico foi estabelecido baseado em dados clínico-radiológicos.

A estrutura pulmonar não se encontrava desorganizada, havendo preservação da arquitectura do pulmão, com ligeira inflamação crónica intersticial.

A COP foi diagnosticada em nove doentes a quem foram excluídos agentes infecciosos e ingestão de fármacos ou outras causas. Em quatro, a OP foi associada a outras patologias. Dois doentes apresentavam artrite reumatóide, num a OP surgiu na evolução da sua doença de base e noutra a artrite reumatóide surgiu cerca de um ano após o diagnóstico de OP. Numa doente com dermatomiosite, a OP apresentou-se como episódio inaugural. Uma última doente tinha sido submetida a radioterapia torácica por neoplasia da mama nos seis meses anteriores ao aparecimento da OP.

Em dois doentes objectivou-se remissão espontânea sem necessidade de recorrer a tera-

with other pathologies. Two patients presented rheumatoid arthritis; in one, OP emerged as part of the underlying disease and in the other rheumatoid arthritis onset around a year after OP was diagnosed. In a patient with dermatomyositis, OP presented as the inaugural episode. The final patient had undergone radiotherapy for breast cancer in the six months before OP onset. Two patients had spontaneous resolution with no need for corticosteroids. Corticosteroids were started in eleven patients (maximum 60mg and minimum 30mg prednisolone). Mean treatment time was 61.6 weeks (maximum 288 and minimum 16 weeks). Four patients relapsed, one of them five times. Therapy of relapse was corticosteroids alone or associated to cyclophosphamide in one patient and azathioprine in two.

Nine patients had a favourable clinical course of over a year with no disease or need for

pêutica antibiótica ou a corticoterapia. Onze fizeram terapêutica com corticoterapia (máximo 60mg e mínimo 30mg de prednisolona); o tempo médio de tratamento foi de 61,6 semanas (máximo 288 e mínimo 16 semanas). Houve recidiva em quatro doentes, um dos quais cinco vezes. A terapêutica associada à recidiva foi corticoterapia ou esta associada a ciclofosfamida num doente e azatioprina em dois.

Nove doentes apresentam uma evolução de mais de um ano sem doença e sem necessidade de medicação e dois têm mais de seis meses livres de doença. Uma doente encontra-se actualmente medicada com azatioprina e corticoterapia pela sua patologia reumatológica de base e outra com macrólido e corticoterapia em baixas doses por múltiplas recidivas.

### Discussão

Clinicamente, ambos os sexos são atingidos em igual proporção, por volta da sexta década, com uma incidência anual de 0,85/100 000<sup>4</sup>. Foram descritos alguns casos raros em crianças<sup>3</sup>. Ainda não foram identificados factores predisponentes e é claramente uma doença não relacionada com o tabagismo<sup>3</sup>.

Neste estudo há a salientar a elevada incidência desta patologia no sexo feminino (92%), apesar de estar descrito uma distribuição igual entre ambos os sexos. Poderá ser um viés, pelo facto de a amostra ser reduzida. A idade média dos doentes na presente série é de 55,6 anos, coincidindo com a descrita na literatura.

Não fumadores ou ex-fumadores têm uma prevalência da doença duas vezes superior à dos fumadores<sup>3</sup>, o que é reforçado nesta revisão, onde 83% dos doentes são não fumadores.

medication and two had over six months free of disease. One patient is currently taking low doses of azathioprine and corticotherapy for underlying rheumatological pathology and the other low doses of corticotherapy for multiple relapses.

### Discussion

The disease affects both genders equally around the sixth decade of life, with an annual rate of 0.85/100 000<sup>4</sup>. A few cases have been seen in children<sup>3</sup>. Predisposing factors remain to be identified and it is clear the disease is not related to smoking<sup>3</sup>.

Our study found an increased rate of this pathology in females (92%) although an equal gender distribution is described. This could be a bias introduced by the limited sample size. The mean age of patients in our series was 55.6 years old, in accordance with that seen in the literature.

Non-smokers and ex-smokers have a rate of disease which is twice that of smokers<sup>3</sup>, a fact reinforced in this review where 83% of patients were non-smokers.

Onset of symptoms is gradual, with patients most frequently complaining of tiredness, dry cough, general lack of well being, anorexia and weight loss<sup>4</sup>. When it is present breathlessness is generally mild. Haemoptyses are infrequent and seldom severe. The main symptoms in our patients at presentation were tiredness (92%), cough (85%), fever (65%), shortness of breath (54%), thoracic pain (23%), weight loss (23%) and headaches (17%). These complaints are somewhat non-specific and could explain mean time until diagnosis. This was very variable (maximum 432 and minimum 3 weeks), which suggests that in some cases

O início dos sintomas é gradual, referindo os doentes mais frequentemente fadiga, tosse seca, mal-estar geral, anorexia e perda ponderal<sup>4</sup>. A dispneia, quando presente, é geralmente ligeira. As hemoptises são pouco frequentes e raramente graves. Nos doentes estudados, os principais sintomas na altura do diagnóstico foram fadiga (92%), tosse (85%), febre (65%), dispneia (54%), dor torácica (23%), perda ponderal (23%) e mialgias (17%). Estas queixas são algo inespecíficas, o que poderá explicar o tempo médio de diagnóstico. Este apresenta uma grande variabilidade (3-432 semanas), apontando para casos em que a doença não é diagnosticada ou é incorrectamente tratada como um quadro infeccioso respiratório, levando a um atraso de chegada à nossa consulta. O tempo para o diagnóstico está claramente aumentado, quando comparado com a literatura (seis a dez semanas)<sup>4</sup>.

Laboratorialmente, e de acordo com o descrito na literatura<sup>1</sup>, os doentes estudados apresentavam um aumento de alguns marcadores inflamatórios de fase aguda, como PCR, VS e fibrinogénio. É também importante salientar que 23% dos doentes (três) apresentam colestase ligeira, dois dos quais com múltiplas recidivas, confirmando que o aumento destes valores poderá sugerir uma maior susceptibilidade para recidivas.

Do ponto de vista imagiológico, a apresentação mais frequente é um padrão alveolar com distribuição bilateral e periférica. O tamanho das opacidades varia de alguns centímetros a um lobo inteiro e a sua densidade desde vidro despolido a consolidação com broncograma aéreo<sup>5</sup>. Este padrão radiológico coloca o diagnóstico diferencial, com as pneumonias eosinofílicas crónicas idiopáti-

the disease was not diagnosed or patients were treated for an infectious respiratory disease, resulting in a delay in the patient being referred to us. Time until diagnosis was clearly increased in comparison to that in the literature (six to ten weeks)<sup>4</sup>.

Laboratory analysis, and in accordance with the literature<sup>1</sup>, showed our patients had an increase in some acute stage inflammatory markers such as PCR, SR and fibrinogen. It is also important to highlight that 23% of patients (three) presented mild cholestasis, two of which had multiple relapses, confirming that an increase in these results can suggest greater susceptibility to relapses.

The most frequent imaging presentation was an alveolar pattern with bilateral and peripheral distribution. The size of the opacities ranged from a few centimetres to a whole lobe and density varied from ground glass pattern to consolidation with air bronchogram<sup>5</sup>. This radiology pattern leads to differential diagnosis with idiopathic chronic eosinophilic pneumonias, low grade lung lymphomas and bronchiolar-alveolar carcinoma<sup>3</sup>.

Almost all of our patients presented bilateral disease (92%), with images of consolidation and an air bronchogram. The disease was only unilateral in the patient with post-radiology OP. Three patients had a marked basal predominance of radiology changes and in one the periphery of the lung only was affected.

Pleural effusion is seldom seen in patients with OP despite there being series which present it in 22% of cases<sup>3</sup>. Only one of our patients presented pleural effusion and it was bilateral. Only four of our patients presented migratory consolidation when the series of imaging exams was compared. This



cas, os linfomas pulmonares de baixo grau e o carcinoma bronquíolo-alveolar<sup>3</sup>.

Quase todos os doentes estudados apresentavam doença bilateral (92%), com imagens de consolidação e broncograma aéreo. Apenas no doente com OP pós-radioterapia a doença era unilateral. Em três havia um franco predomínio basal das alterações radiológicas e num estava atingida apenas a periferia do pulmão.

O derrame pleural é raramente observado nos doentes com OP; apesar de haver séries que apresentam a sua presença em 22% dos casos<sup>3</sup>, tendo apenas um dos nossos doentes apresentado derrame pleural que era bilateral. Nesta série, apenas quatro doentes apresentavam um padrão migratório das lesões quando foram comparados exames imagiológicos seriados, percentagem bastante inferior à da literatura, que chega a referir 50% dos casos<sup>3</sup>. Todos os doentes apresentavam mais do que um lobo pulmonar atingido. Outros padrões de imagem menos frequentes são infiltrados difusos bilaterais, pequenas opacidades alveolares ou lesões focais solitárias. Em casos raros há extensão da doença a todo o pulmão, a chamada OP maciça. Nenhum dos nossos doentes apresentava este tipo de alteração.

Do ponto de vista funcional, e de acordo com a literatura<sup>4</sup>, os doentes apresentam um padrão restritivo ligeiro a moderado, a difusão do CO (DLCO) encontra-se em geral reduzida e é frequente encontrar-se hipoxemia em repouso e/ou com o exercício. Nos doentes estudados, sete (58%) apresentavam um padrão restritivo com uma capacidade pulmonar total média de 75%. Dos onze casos em que estava disponível a DLCO inicial, em oito (72%) havia uma diminuição da difusão de CO com um valor médio de

percentage is markedly lower than that seen in the literature, which cites 50% of cases<sup>3</sup>.

All of our patients presented more than one pulmonary lobe affected.

Other less frequent imaging patterns are bilateral diffuse infiltrates, small alveolar opacities and solitary focal lesions. In rare cases the disease extends throughout the lung; widespread OP. None of our patients presented this type of change.

In functional terms, and in accordance with the literature<sup>4</sup>, patients presented a mild to moderate restrictive pattern, DLCO was generally reduced and hypoxaemia at rest and/or on exertion was frequently seen. Seven (58%) of our patients presented a restrictive pattern with mean total lung capacity 75%. Eight (72%) of the 11 patients who had an initial DLCO available showed reduced DLCO, with mean 69 ml/min. Seven patients presented hypoxaemia. These results are in accordance with the literature<sup>4</sup>.

Six patients underwent bronchofibroscopy with BAL, an important test in differential diagnosis and for ruling out infectious causes. The immunocytology pattern of the BAL seen in our series was similar to that usually described in the literature<sup>4</sup> which signals the existence of a mixed pattern with increased lymphocytes (20-40%), neutrophils (around 10%) and eosinophils (around 5%). Sometimes plasmocytes or mastocytes are seen.

It is universally accepted that a diagnosis of OP requires the presence of certain histological and clinico-radiological characteristics<sup>2</sup>. In histological terms there is the presence of buds of granulation tissue consisting of fibroblasts and myofibroblasts enclosed by connective tissue at the level of the distal

69 ml/min. A hipoxemia estava presente em sete doentes. Estes resultados são concordes com os da literatura revista<sup>4</sup>.

Seis doentes realizaram broncofibroscopia com lavado broncoalveolar, exame importante no diagnóstico diferencial e na exclusão de causa infecciosa. O padrão imunocitológico do LBA desta série foi semelhante ao habitualmente descrito na literatura<sup>4</sup>, que aponta para a existência de um padrão misto com aumento do número de linfócitos (20-40%), neutrófilos (cerca de 10%) e eosinófilos (cerca de 5%). Por vezes surgem plasmócitos ou mastócitos.

É universalmente aceite que o diagnóstico de OP requer a presença de determinadas características histológicas e clínico-radiológicas<sup>2</sup>. Do ponto de vista histológico, passa pela constatação de rolhões de tecido de granulação constituídos por fibroblastos e miofibroblastos englobados por tecido conjuntivo laxo ao nível das vias aéreas distais (espaços alveolares), envolvendo por vezes igualmente os bronquíolos<sup>7</sup>.

A biópsia pulmonar por videotoracoscopia (VATS) é actualmente a técnica diagnóstica de eleição, pois permite a obtenção de amostras tecidulares de tamanho adequado e de diferentes lobos. Estas possibilitam a exclusão de outras patologias associadas ou diferentes padrões de pneumonia intersticial<sup>3</sup>. A biópsia pulmonar transbrônquica poderá sugerir pneumonia organizativa em alguns casos, mas, por vezes, não permite a exclusão de lesões ou patologias associadas. Começam a descrever-se os primeiros casos de pneumonia organizativa sem confirmação histológica, perante um quadro clínico-radiológico típico com resposta favorável à terapêutica, mas não está aconselhada esta prática de forma universal.

airways (alveolar spaces), with the bronchioles sometimes equally involved<sup>7</sup>.

Video-assisted thoracoscopic lung biopsy (VATS) is currently the diagnostic technique of choice as it allows adequately sized tissue samples from different lobes to be obtained. This allows other associated pathologies or different interstitial pneumonia patterns to be ruled out<sup>3</sup>. Transbronchial lung biopsy can suggest OP in some cases but it sometimes does not allow the exclusion of associated lesions or pathologies. We are now seeing the first descriptions of OP without histological confirmation when there is a typical clinico-radiological picture with favourable response to treatment, but universal use of this practice is not recommended.

It was possible in our series to establish a diagnosis in nine patients with no anatomopathological evidence, only based on clinico-radiological criteria.

There is evidence<sup>3</sup> that corticotherapy leads to a rapid clinical improvement with the disappearance of lung opacities and no major sequelae. This is the standard treatment, but the ideal dosage and time are not yet consensual. The dosage usually recommended is prednisolone 0.75mg/kg/day for two-four weeks and then weaning for six-twelve months<sup>2</sup>. While relapses as treatment is tapered off are frequent (usually with amounts of 10-15mg), this has no effect on long-term prognosis<sup>1</sup>. Azathioprine and cyclophosphamide are used in combination with corticosteroids in rare cases of greater severity or when there is resistance to treatment with corticosteroids.

Two patients in our study had spontaneous resolution with no need for corticosteroids. The remaining eleven patients were pre-

Contudo, na presente série, foi possível estabelecer o diagnóstico, em nove doentes sem evidência anatomopatológica, apenas por critérios clínico-radiológicos.

Está descrito<sup>3</sup> que a corticoterapia leva a uma melhoria clínica rápida, com o desaparecimento das opacidades pulmonares, sem deixar importantes sequelas. É o tratamento padrão, mas a dose e o tempo ideais ainda não são consensuais. Habitualmente, a dose recomendada é 0,75mg/kg/dia de prednisolona durante duas a quatro semanas e, posteriormente, desmame até completar seis a doze meses<sup>2</sup>. É frequente haver recidivas com o desmame da terapêutica (habitualmente com valores de 10-15mg), no entanto não têm efeito negativo no prognóstico a longo prazo<sup>1</sup>. A azatioprina e a ciclofosfamida são utilizadas em combinação com os corticóides em casos raros de maior gravidade ou de resistência à terapêutica com corticóides.

Neste estudo, em dois doentes objectivou-se remissão espontânea sem necessidade de recorrer a corticoterapia. Os restantes onze doentes fizeram terapêutica com corticoterapia variando entre 0,5 -1mg/kg/dia de prednisolona. O tempo médio de tratamento foi de 61,6 semanas (16-288 semanas), um pouco superior ao descrito, por patologia sistémica associada.

As recidivas têm sido associadas a um número variável de casos (60%)<sup>4</sup>. A maioria dos doentes apresentou uma evolução clínica favorável, com presença de recidiva (30,8%) globalmente inferior à descrita, mas tal poderá dever-se ao pequeno número de doentes incluídos nesta série.

A remissão espontânea das lesões surge ocasionalmente, e melhoria prolongada foi referido com tratamento à base de macrólidos<sup>4</sup>. Um dos doentes com múltiplas

scribed corticosteroids ranging from prednisolone 0.5 -1mg/kg/day. Mean length of treatment was 61.6 weeks (maximum 288 and minimum 16 weeks), slightly higher than that described, for associated systemic pathology.

Relapses have been associated with a varying number of cases (60%)<sup>4</sup>. The majority of our patients had a favourable clinical course with relapse (30.8%) overall lower than that described, but this could be due to the small number of patients in our series.

Spontaneous resolution of the lesions is an occasional occurrence and prolonged recoveries have been seen with macrolide-based treatment<sup>4</sup>. One of the patients with multiple relapses was prescribed a low dose of corticosteroids in association with a macrolide three times a week and his/her disease was managed.

The prognosis for COP is good after treatment with corticosteroids, depending on the secondary OP and associated pathologies. There is a favourable course to clinical, functional and radiological resolution in two-thirds of patients, with one-third presenting persistent disease.

The factors usually associated with a poor prognosis are predominantly interstitial imaging pattern, BAL with no lymphocytes, associated pathologies and histological pattern of scarring and remodeling associated with OP. It was not possible to confirm these data in our patients as we had a small sample.

It was unfortunate that these patients were only referred to us at a later stage. It was felt to be unwarranted in view of the ease of access to Pulmonology consultations in general. Despite the delay in diagnosis and treatment, the great majority of cases saw a

recidivas encontra-se medicado com baixa dose de corticóide associado a um macróli-do três vezes por semana e encontra-se com a doença controlada.

O prognóstico de COP é bom após tratamento com corticóides, dependendo da pneumonia organizativa secundária ou das patologias associadas. Em 2/3 dos doentes há evolução para resolução clínica, funcional e radiológica; apresentando, no entanto, 1/3 doença persistente.

Os factores habitualmente associados a mau prognóstico são: padrão imagiológico predominantemente intersticial, lavado broncoalveolar sem linfócitos, patologias associadas, padrão histológico de cicatrização e de remodelação associado ao de pneumonia organizativa. Não foi possível confirmar estes dados nos doentes estudados por se tratar de uma amostra bastante reduzida.

Lamentamos o facto de estes doentes chegarem tardiamente à nossa consulta, o que não se justifica, dada a acessibilidade fácil às consultas de pneumologia, de um modo geral. Apesar do atraso no diagnóstico e na terapêutica, a doença, numa grande percentagem dos casos, teve uma evolução clínica favorável, com boa resposta à corticoterapia.

### Conclusão

Apesar de ser uma patologia pouco frequente, o diagnóstico de OP deve ser colocado na presença de doentes com quadros de “pneumonia” arrastada, que não resolve com antibioticoterapia. Todos os doentes com “pneumonia” devem ser vigiados até completa resolução das alterações. Perante um quadro de pneumonia da comunidade que não responde à terapêutica ao fim de 3-4 semanas, é sempre de considerar a realização de outros

favourable clinical course with good response to corticotherapy.

### Conclusion

While a seldom seen pathology, a diagnosis of OP should be suggested in patients with lingering “pneumonia” which is refractive to antibiotics. All patients with “pneumonia” should be monitored until all abnormalities have cleared up. When there is community acquired pneumonia which has not responded to treatment after 3-4 weeks, performing other ancillary diagnostic tests should be considered and other diagnoses suggested, namely primary or secondary OP. High resolution chest CT performed by an experienced technician is a valuable aid to diagnosis. Bronchofibroscopy is also an important tool in differential diagnosis and BAL presents a characteristic cell composition while transbronchial lung biopsy can sometimes lead to diagnosis. In less typical cases and when there is not much experience in this field, surgical or VATS lung biopsy should be considered.

exames complementares, colocando-se outras hipóteses de diagnóstico, nomeadamente a pneumonia organizativa primária ou secundária. A TC do tórax de alta resolução realizada por imagiologista experiente é uma ajuda preciosa no diagnóstico. A broncofibroscopia é também um instrumento de diagnóstico diferencial importante, o LBA apresenta uma celularidade característica, enquanto a biópsia pulmonar transbrônquica pode por vezes sugerir o diagnóstico. Nos casos menos típicos, e quando não há muita experiência nesta área, a biópsia pulmonar cirúrgica ou por VATS deve ser considerada.

### **Bibliografia/Bibliography**

1. Lazor R, Vandevienne A, Pelletier A, Leclerc P, Court-Fortune I, Cordier JF, *et al.* Relapses in cryptogenic organizing pneumonia-characteristics of relapses in a series of 48 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:571-577.
2. Cordier JF. Update on cryptogenic organising pneumonia (idiopathic bronchiolitis obliterans organising pneumonia). *Swiss Med Wkly* 2002; 132:588-591.
3. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28(2):422-446.
4. Cordier JF. Organising pneumonia. *Thorax* 2000; 55:318-328.
5. Lynch DA, Travis WD, Muller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, King Jr TE. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005; 236(1):10-21.
6. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304.
7. Costabel U, Guzman J, Tescler H. Bronchiolitis obliterans with organising pneumonia: outcome. *Thorax* 1995; 50(1):S59-S64.
8. Bellomo R, Finlay M, McLaughlin P, Tai E. Clinical spectrum of cryptogenic organising pneumonia. *Thorax* 1995; 46:554-558.