

BOOP - COP

Η κρυπτογενής πνευμονία αποκαλύπτεται

King TE Jr

www.uptodate.com

Απόδοση στα ελληνικά: ΗΛΙΑΣ ΠΟΡΦΥΡΙΔΗΣ

Ειδικευόμενος Πνευμονολογίας, ΚΕΘ/ΠΝ Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»

Η BOOP (idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) ή αλλιώς COP (cryptogenic organizing pneumonia), όρος που χρησιμοποιείται και προτιμάται τελευταία, είναι οργανούμενη πνευμονία που χαρακτηρίζεται από την παρουσία συναθροίσεων κοκκιωματώδους ιστού στον αυλό των περιφερικών αεραγωγών (βρογχιόλια, κυψελίδες, κυψελιδικό πόρο).

Η κρυπτογενής οργανούμενη πνευμονίτιδα (COP) αποτελεί λοιπόν μια κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται περισσότερο από βλάβες τύπου πνευμονίας, παρά πρωτοπαθούς βλάβης των αεραγωγών. Γι' αυτό το λόγο ο όρος αυτός προτιμάται από τον όρο BOOP, που μπορεί να οδηγήσει σε σύγχυση με άλλες διαταραχές των βρογχιολίων, όπως η αποφρακτική βρογχιολίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται κυρίως από απόφραξη των αεραγωγών.

Η κλινική αυτή οντότητα περιγράφηκε πρώτη φορά το 1983 από τους Davison και συν., ενώ η BOOP το 1985 από τους Epler και συν. Από τότε ακολούθησαν πολλές μελέτες, που μας βοήθησαν να κατανοήσουμε καλύτερα τη νόσο και τις βλάβες που προκαλεί.

Παθολογοανατομικές αλληλώσεις

Οι χαρακτηριστικές παθολογοανατομικές αλληλώσεις της COP περιλαμβάνουν εκτεταμένη διήθηση από κοκκιωματώδη ιστό στους μικρούς αεραγωγούς (διηθητική βρογχιολίτιδα) και στους κυψελιδικούς πόρους, η οποία συνδυάζεται με χρόνια φλεγμονώδη διήθηση των γύρω κυψελίδων. Η σημαντικότερη διεργασία που παρατηρείται και είναι υπεύθυνη για την κλινική και ακτινολογική εικόνα της COP είναι η οργανούμενη πνευμονία. Σε αντίθεση με άλλες νόσους, όπως π.χ. αγγειίτιδα Wegener, ηωσινοφιλική πνευμονίτιδα, πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία, μη ειδική διάμεση πνευμονία, η οργανούμενη πνευμονία είναι μικρή αλληλώση που συνυπάρχει πάντα με άλλες διαφορετικού τύπου αλληλώσεις (εικόνα 1). Συνυπάρχουσες βλάβες που διαπιστώνονται είναι οι εξής:

- Ένα πρότυπο με πρώιμες αλληλώσεις, χωρίς σοβαρή διαταραχή της αρχιτεκτονικής των πνευμόνων.
- Μια μικροζώδης κατανομή γύρω από τα βρογχιόλια.
- Εντόπιση των βλαβών μέσα στους αερα-

γωγούς.

- Αφρώδη μακροφάγα παρατηρούνται συχνά μέσα στους κυψελιδικούς πόρους, πιθανότερα δευτεροπαθώς ως αποτέλεσμα της απόφραξης των βρογχιολίων.

- Οι ενδοαυλικές συναθροίσεις από κοκκιωματώδη ιστό αποτελούνται από χαλαρό συνδετικό ιστό με ινοβλάστες και μυσινοβλάστες, που

εκτείνονται μεταξύ των κυψελίδων διαμέσου των πόρων του Kohn, προσδίδοντας την εικόνα του χαρακτηριστικού προτύπου «πεταλούδας».

- Οι βλάβες των βρογχιολίων εμφανίζονται δευτεροπαθώς μετά από ενδοαυλική εναπόθεση κοκκιωματώδους ιστού, πάντα σε συνδυασμό με παρόμοιες εναποθέσεις στους κυψελιδικούς πόρους και κυψελιδικούς χώρους.

- Σοβαρές ινωτικές αλληλώδες τύπου μελικηρήθρας είναι σπάνιες την ώρα της διάγνωσης.

- Γιγαντοκύτταρα ανευρίσκονται σπάνια ή καθόλου.

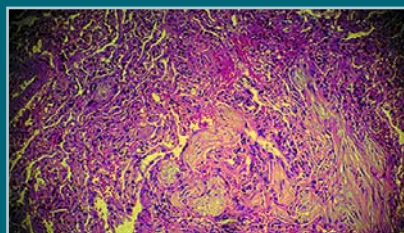
- Διαταραχές τύπου αγγειίτιδας δεν υπάρχουν.

Η παθογένεια των παραπάνω βλαβών παραμένει ακόμα άγνωστη. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται διαταραχή του VEGF, διαταραχή στη δράση της μιτοχονδριακής μεταλλοπρωτεϊνάσης σε συνδυασμό με COP. Ωστόσο, παρόμοιες δυσλειτουργίες διαπιστώθηκαν και σε πλήθος άλλων πνευμονικών νοσημάτων.

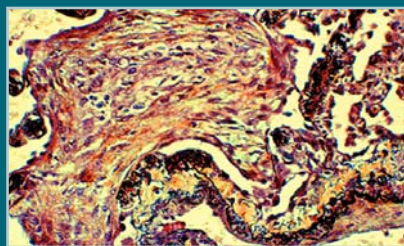
Πρέπει να σημειωθεί πάντως ότι η επαναφορά της αγγειογένεσης σε φυσιολογικά επίπεδα φαίνεται να παίζει ρόλο στην αναστρεψιμότητα των βλαβών της COP, σε αντίθεση με τις μη αναστρέψιμες αλληλώσεις των άλλων συνηθέστερων διάμεσων πνευμονοπαθειών.

Κλινική εικόνα

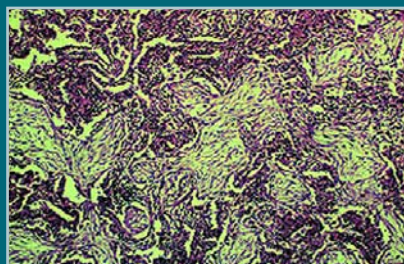
Ο επιπολασμός της νόσου είναι άγνωστος, αν και σε μια μελέτη αναφέρονται 6-7 περιπτώσεις ανά 100.000 εισαγωγές σε μεγάλο νοσοκομείο¹². Άνδρες και γυναίκες προσβάλλονται το ίδιο, συχνότερα μεταξύ 50 και 60 ετών. Το κάπνισμα δεν αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα. Η κλινική εικόνα μοιάζει με αυτή της πνευμονίας της κοινότητας. Πιο συγκεκριμένα, η έναρξη της νόσου είναι συνήθως υποξεία, με μη ειδικά συμπτώματα, ενώ σε πολλές περιπτώσεις προηγείται ιογενής λοίμωξη του αναπνευστικού. Η συμπτωματολογία εξελίσσεται σε χρονικό διάστημα αρκετών εβδομάδων. Πυρετός, ξηρός μη παραγωγικός βήχας, ανορεξία, καταβολή και απώλεια βάρους είναι συχνά, ενώ αιμόπτυση, πα-



Εικόνα 1. Μικροφωτογραφία ιστοτεμαχιδίου από ανοιχτή βιοψία πνεύμονα ασθενούς με COP. Παρατηρούμε πολυποειδή μάζα από κοκκιωματώδη ιστό που πληρεί τον αυλό αναπνευστικού βρογχιολίου και κυψελιδικό πόρο, πασματοκυτταρική φλεγμονώδη διήθηση των κυψελίδων. Χρώση αιματοξυλίνης-νωσίνης.



Εικόνα 2. Μικροφωτογραφία ιστοτεμαχιδίου από ανοιχτή βιοψία πνεύμονα ασθενούς με COP. Παρατηρούμε πολυποειδή μάζα από κοκκιωματώδη ιστό που πληρεί τον αυλό κυψελιδικού πόρου.



Εικόνα 3. Μικροφωτογραφία πνευμονικού ιστού που δείχνει αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία (BOOP) με ενδοαυλικά βύσματα ινοβλαστικού ιστού.

ραγωγή πτυέλων, θωρακικό άλγος, αρθραλγίες και νυκτερινές επιδρώσεις εμφανίζονται σπανιότερα. Η δύσπνοια είναι συνήθως ήπια. Η διάγνωση μπαίνει συνήθως 6-10 εβδομάδες μετά, όταν ο ασθενής δε βελτιώνεται μετά τη χορήγηση αντιβιοτικών για πνευμονία της κοινότητας.

Κατά την κλινική εξέταση ανευρίσκονται συχνά εισπνευστικοί ρόγχοι (74%), σπανιότερα συριγγμός, ενώ πηληκτροδακτυλία διαπιστώνεται μόλις στο 5% των περιπτώσεων. Σημειώνεται ότι στο 25% των ασθενών η αντικειμενική εξέταση είναι φυσιολογική.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Οι συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις είναι μη ειδικές. Λευκοκυττάρωση παρατηρείται στο 50% των περιπτώσεων, ενώ επίσης συχνά ανευρίσκονται αυξημένη ΤΚΕ (περί τα 100mm) και αυξημένη CRP στο 70-80% των ασθενών. Αυτοαντισώματα είναι συνήθως αρνητικά ή ανευρίσκονται σε πολύ χαμηλό τίτλο.

Απεικονιστικά ευρήματα

Παρόλο που τα απεικονιστικά ευρήματα της COP ποικίλλουν, πολλές φορές είναι τόσο χαρακτηριστικά που μας οδηγούν στη διάγνωση. Πιο συγκεκριμένα, στην απλή ακτινογραφία θώρακος οι πιο χαρακτηριστικές εικόνες που εγείρουν την υπόνοια COP είναι οι αμφοτερόπλευρες διάχυτες οζώδεις ή μικροοζώδεις πνευμονικές διηθήσεις με περιφερική κατανομή, συνθέςτερα στις βάσεις των πνευμόνων, των οποίων το μέγεθος ποικίλλει από λίγα cm μέχρι και ολόκληρο πνευμονικό λοβό. Η πυκνότητά τους ποικίλλει επίσης από εικόνα «θολής υάλου» μέχρι πύκνωση με αεροβρογχόγραμμα.

Άλλα ευρήματα στην α/α θώρακος είναι:

- Μια περιφερική κατανομή των διηθήσεων όπως στη χρόνια πωσινοφιλική πνευμονία παρατηρείται συχνά στην COP.
- Οι κυψελιδικές διηθήσεις σπανιότερα είναι ετερόπλευρες.
- Εικόνα μελικηρήθρας εμφανίζεται επίσης σπάνια και κυρίως στους ασθενείς με προοδευτική νόσο και καθυστερημένη διάγνωση.
- Πλευριτική συλλογή, παχυπλευρίτιδα, υπερδιάταση και σπήλαια παρατηρούνται σπανιότερα.

Στη CT θώρακος παρατηρούνται μικροοζώδεις διηθήσεις με αεροβρογχόγραμμα, πυκνώσεις τύπου "ground glass", οζώδεις διηθήσεις, πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων και βρογχεκτασίες. Σε μια μελέτη των απεικονιστικών ευρημάτων ασθενών με COP βρέθηκαν τα εξής ευρήματα: πύκνωση με αεροβρογχόγραμμα (95%) με υποϋπεζωκοτική και περιβρογχική κατανομή, διηθήσεις τύπου "ground glass" με ανομοιογένεια στην κατανομή (86%), οζώδες ή δικτυωτό πρότυπο με κατανομή στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία και κυρίως στα περιφερικά τμήματα αυτών, πάντα σε συνδυασμό με πυκνώσεις ή με διηθήσεις τύπου "ground glass". Επίσης παρατηρήθηκε και περιλοβιακό πρότυπο με κατανομή σε όλα τα πνευμονικά πεδία, κυρίως όμως στα μέσα και κάτω, το οποίο επίσης συνδυαζόταν με πύκνωση με αεροβρογχόγραμμα ή διηθήσεις τύπου "ground glass".

Λειτουργικές δοκιμασίες

Το συχνότερο εύρημα σε ασθενείς με COP κατά τις λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων είναι ήπιο μέχρι μέτριου βαθμού περιοριστικό σύνδρομο. Αποφρακτικό σύνδρομο μπορεί να παρατηρηθεί επίσης, αλλά μόνο στους καπνιστές. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι δοκιμασίες

είναι φυσιολογικές.

Πιο συγκεκριμένα, η καμπύλη πίεσης-όγκου μετακινείται προς τα δεξιά και κάτω, ενδεικτική ενός πνεύμονα ανελαστικού με μειωμένη ενδοτικότητα. Η διαχυτική ικανότητα (DLCO) είναι επίσης μειωμένη. Διαταραχές αερίων εμφανίζονται σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις. Υποξαιμία στην ηρεμία ή στην άσκηση ανευρίσκεται στο 80% των ασθενών. Σοβαρή υποξαιμία μπορεί να εμφανιστεί, αλλά δεν είναι χαρακτηριστική της COP.

Βρογχοκυψελιδικό έκπληγμα

Στο BAL των ασθενών με COP παρατηρείται αύξηση του αριθμού των κυττάρων. Γενικά τα ευρήματα του BAL μοιάζουν με αυτά της πνευμονίτιδας από υπερευαισθησία. Το ποσοστό των λεμφοκυττάρων, των ουδετερόφιλων και των πωσινοφίλων είναι υψηλότερο, αλλά το ποσοστό των μακροφάγων είναι χαμηλότερο σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Επίσης οι ασθενείς με COP τείνουν να εμφανίζουν μεγαλύτερο αριθμό λεμφοκυττάρων στο BAL σε σύγκριση με αυτούς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, όπως και αυξημένα επίπεδα Th1 κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων και των IFN-γ, IL-12, IL-18. Άλλα ευρήματα που ανευρίσκονται είναι η παρουσία αφρωδών μακροφάγων, βασεόφιλων, περυσιασικά πηλασματοκυττάρων και ελαττωμένη σχέση CD4/CD8.

Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση

Η διάγνωση της COP τίθεται με βάση το ιστορικό, τη συμβατή κλινική και ακτινολογική εικόνα που περιγράφηκε παραπάνω, και κυρίως με βάση τα παθολογοανατομικά ευρήματα από τη βιοψία πνεύμονα. Επομένως ανοιχτή ή θωρακοσκοπική (VATS) βιοψία πνεύμονα είναι απαραίτητη για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση και να προχωρήσουμε στη θεραπεία. Η διαβρογχική βιοψία πνεύμονα γενικά δεν βοηθάει στη λήψη ικανοποιητικού δείγματος, αφενός για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση και αφετέρου για να αποκλειστούν άλλες νόσοι. Το δείγμα της TBNA συχνά δεν πετυχαίνει την περιοχή με την κατάλληλη ιστολογική αλληλοίωση της COP, αφού μεταξύ των βλαβών παρεμβάλλονται και περιοχές υγιούς πνεύμονα. Θα πρέπει να τονιστεί ότι αλλοιώσεις τύπου οργανούμενης πνευμονίας εμφανίζονται και σε άλλες νόσους, όπως θα δούμε παρακάτω. Το κλινικοπαθολογοανατομικό σύνδρομο της COP

Πίνακας 1. ΛΟΙΜΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΝΟΧΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΟΡΓΑΝΟΥΜΕΝΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ.

Βακτήρια Chlamydia pneumoniae Coxiella burnetii Legionella pneumophila Mycoplasma pneumoniae Nocardia asteroides Serratia marcescens Staphylococcus aureus Στρεπτόκοκκος ομάδας B Streptococcus pneumoniae
Ιοί Ιός απλού έρπητα HIV Ιός της ινφλουέντζας Ιός της παραϊνφλουέντζας
Παράσιτα Plasmodium vivax
Μύκητες Cryptococcus neoformans Penicillium janthinellum Pneumocystis carinii (σε AIDS)

Πίνακας 2. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΕΝΟΧΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΟΤΙ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΟΡΓΑΝΟΥΜΕΝΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ.

5-αμινοσαλικυλικό οξύ Ακεβουτολόλη Ακραμίνη FWN Αμιωδαρόνη Αμφοτερικίνη Μπλεομυκίνη Busulphan Καρβαμαζεπίνη Κοκαΐνη Άλατα χρυσού Ιντερφερόνη α Ιντερφερόνη β-1α L-τροπτοφάνη Μεσαλαζίνη Μινοκυκλίνη Νιλουταμίδη Paraquat Φαιτυοΐνη Σοταλόλη Σουλφασαλαζίνη Τικλοπιδίνη
--

- ⇒ αποτελεί διάγνωση εξ αποκλεισμού.
Η διαφοροδιάγνωση συχνά περιλαμβάνει τα εξής:

Λοιμώδης πνευμονία

Διάφοροι λοιμογόνιοι παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν οργανούμενη πνευμονία, κυρίως όταν η φλεγμονώδης διεργασία παραμένει ενεργός με παραπέρα οργάνωση του ενδοαυλικού εξιδρώματος, παρά την αντιμετώπιση του λοιμογόνου παράγοντα με αντιμικροβιακά. Βακτήρια, ιοί, παράσιτα και μύκητες αποτελούν τέτοιους παράγοντες, όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

Φάρμακα

Πληθώρα φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει οργανούμενη πνευμονία. Ωστόσο το να καταλήξουμε σε αυτή τη διάγνωση είναι δύσκολο, αφού η νόσος μπορεί να προκαλείται από την υποκείμενη νόσο. Πάντως λύση της οργανούμενης πνευμονίας παρατηρείται συνήθως με τη διακοπή του φαρμάκου. Στον πίνακα 2 βλέπουμε φαρμακευτικές ουσίες που αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι προκαλούν οργανούμενη πνευμονία.

Άλλες παθήσεις

- Διάχυτη κυψελιδική βλάβη (ARDS)
- Χρόνια πωσινοφιλική πνευμονία
- Πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία

Πνευμονική προσβολή ρευματικών νοσημάτων

Η πνευμονική συμμετοχή ορισμένων ρευματικών νοσημάτων εκδηλώνεται ως οργανούμενη πνευμονία. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται τέτοιες περιπτώσεις σε περιστατικά ρευματοειδούς αρθρίτιδας, συνδρόμου Sjögren και ιδιοπαθούς φλεγμονώδους μυοπαθητικού συνδρόμου.

Μετακτινική πνευμονίτιδα

Ένα σύνδρομο παρόμοιο με την COP αναπτύσσεται σε γυναίκες που

υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία για καρκίνο του μαστού. Η διαφορά της COP έγκειται στο ότι οι πνευμονικές διηθήσεις εντοπίζονται και έξω από το πεδίο ακτινοβολίας, ενώ υποχωρούν πλήρως μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Θεραπεία

Φάρμακα εκλογής για τη θεραπεία της COP είναι τα κορτικοειδή. Αυτόματη βελτίωση είναι σπάνια, ενώ τα αντιμικροβιακά φάρμακα δε βοηθούν. Συστήνεται η έναρξη χορήγησης πρεδνιζόνης σε δόση 1,0-1,5 mg/kg ιδανικού ΒΣ ημερησίως (μέγιστη δόση 100mg ημερησίως) σε εφάπαξ χορήγηση το πρωί, για 4 έως 8 εβδομάδες. Αν ο ασθενής είναι σταθερός ή βελτιώνεται προχωρούμε σε μείωση της χορηγούμενης πρεδνιζόνης σε 0,5-1,0mg/kg ΒΣ ημερησίως για τις επόμενες 4 με 6 εβδομάδες. Στις περιπτώσεις που η νόσος είναι επιθετική και ο ασθενής επιδεινώνεται ραγδαία συνιστάται η παρεντερική χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοειδών (μεθυλοπρεδνιζολόνη 125 ως 250mg ανά 6 ώρες για 3-5 ημέρες).

Η πρεδνιζόνη, εφόσον ο ασθενής συνεχίζει να βελτιώνεται και η νόσος είναι υπό έλεγχο για 3-6 μήνες μετά, μειώνεται σταδιακά ως την πλήρη διακοπή της. Κατά το follow-up ο ασθενής υποβάλλεται σε έλεγχο με ακτινογραφία θώρακος και λειτουργικό έλεγχο των πνευμόνων κάθε 6-8 εβδομάδες τον πρώτο χρόνο. Η θεραπεία προσαρμόζεται ανάλογα με τα αποτελέσματα των εξετάσεων.

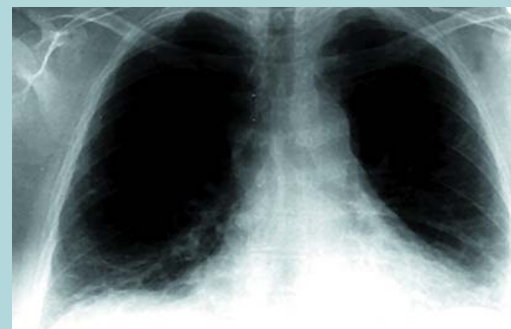
Στις περιπτώσεις που ο ασθενής δεν ανέχεται ή εμφανίζει παρενέργειες από τη χρήση κορτικοειδών συνιστάται η έναρξη θεραπείας με κυτταροστατικά, με ταυτόχρονη όμως χορήγηση της μικρότερης δυνατής δόσης κορτιζόνης (0,25 mg/kg ΒΣ πρεδνιζόνης p.o. ημερησίως) αν είναι δυνατόν. Από τα κυτταροστατικά συχνότερα χρησιμοποιείται η κυκλοφωσφαμίδη με συνιστώμενη δόση 1-2 mg/kg ημερησίως. Ξεκινούμε με 50mg ημερησίως και σταδιακά (2-4 εβδομάδες) αυξάνεται η δόση, με μέγιστη δόση τα 150mg ημερησίως.



Εικόνα 4. Α/α θώρακα ασθενούς με COP. Πυκνωτικές κυψελιδικές διηθήσεις ΔΕ κάτω λοβού και γλωσσίδας.



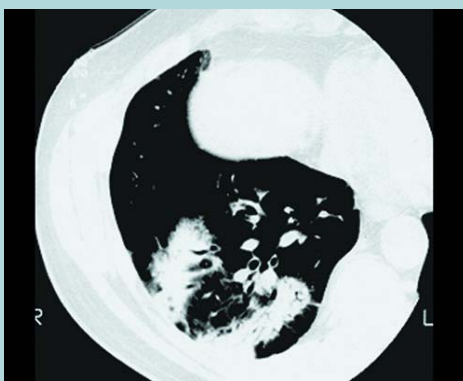
Εικόνα 5. Α/α θώρακα ασθενούς με COP. Δικτυοοζώδεις κυψελιδικές διηθήσεις αμφοτερόπλευρα με μείωση των πνευμονικών όγκων.



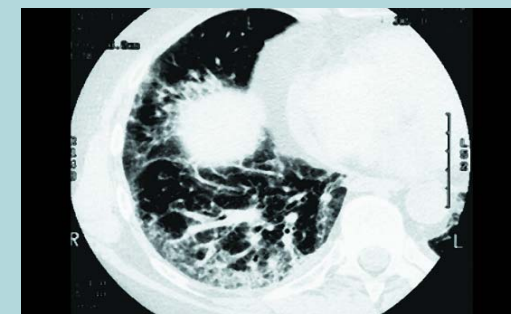
Εικόνα 6. Α/α θώρακα ασθενούς με COP. Αμφοτερόπλευρη μείωση πνευμονικών όγκων με δικτυοοζώδεις σκιάσεις στις βάσεις άμφω.



Εικόνα 7. Αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία. Εικόνα "ground glass" με περιφερική κυρίως κατανομή.



Εικόνα 8. Κρυπτογενής οργανούμενη πνευμονία. Πύκνωση με αεροβρογχόγραμμα στο ΔΕ κάτω λοβό.



Εικόνα 9. Αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) σε ασθενή με COP που δείχνει δικτυοοζώδεις σκιάσεις στο δεξιό κάτω λοβό υποίπεζωκοτικά. Αυτό το πρότυπο στην αξονική είναι πιο κοινό σε ασθενείς με χρόνια προοδευτική νόσο και φαίνεται παρόμοιο με αυτό που συνήθως βλέπουμε στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση.

➔ Πρόγνωση

Ίαση, με πλήρη κλινική, εργαστηριακή βελτίωση και υποχώρηση των διηθήσεων στην α/α θώρακος παρατηρείται στα 2/3 των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοειδή. Το υπόλοιπο 1/3 εμφανίζει ανθεκτική νόσο. Η βελτίωση συνήθως επιτελείται σταδιακά μετά από αρκετές εβδομάδες ως και 3 μήνες, ωστόσο έχουν αναφερθεί και περιστατικά με θεματική βελτίωση σε 1-2 εβδομάδες.

Υποτροπή της νόσου κατά τη σταδιακή μείωση της κορτιζόνης παρατηρείται συχνά. Οι υποτροπές αντιμετωπίζονται με αύξηση της δόσης κορτιζόνης και δε φαίνεται να επηρεάζουν την πρόγνωση της νόσου. Ωστόσο οι ασθενείς που εμφανίζουν συχνές υποτροπές της νόσου χρήζουν θεραπειών με πρεδνιζόνη, κυκλοφωσφαμίδη ή συνδυασμό των δύο. Η πρόγνωση της COP είναι γενικά καλύτερη από αυτή της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης. Οξεία, ραγδαία επιδεινούμενη COP είναι σπάνια.

Βιβλιογραφία

1. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Clin Chest Med* 2004; 25:727.
2. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161:158.
3. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1277.
4. Grinblat J, Mechlis S, Lewitus Z. Organizing pneumonia-like process. An unusual observation in steroid responsive cases with features of chronic interstitial pneumonia. *Chest* 1981; 80:259.
5. Davison AG, Heard BE, McAllister WAC, Turner-Warwick MEH. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983; 52:382.
6. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312:152.
7. Cordier JF. Organising pneumonia. *Thorax* 2000; 55:318.
8. King TE Jr. Idiopathic interstitial pneumonias. In: King TE Jr, Schwarz MI, editors. *Interstitial Lung Disease*. 4th ed. Hamilton, ON, Canada: B.C. Decker; 2003. p. 701.
9. Choi KH, Lee HB, Jeong MY, et al. The role of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in cryptogenic organizing pneumonia. *Chest* 2002; 121:1478.
10. Lappi-Blanco E, Soini Y, Kinnula V, Paakko P. VEGF and bFGF are highly expressed in intraluminal fibromyxoid lesions in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *J Pathol* 2002; 196:220.
11. Suga M, Iyama K, Okamoto T, et al. Characteristic elevation of matrix metalloproteinase activity in idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1949.
12. Alasaly K, Muller N, Ostrow D, et al. Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine* 1995; 74:201.
13. Oymak FS, Demirbas HM, Mavili E, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respiration* 2005; 72:254.
14. Cordier JF, Loire R, Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest* 1989; 96:999.
15. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Clin Chest Med* 1993; 14:677.
16. Muller NL, Guerry-Force ML, Staples CA, et al. Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and usual interstitial pneumonia clinical, functional, and radiologic findings. *Radiology* 1987; 162:151.
17. Bartter T, Irwin RS, Nash G, et al. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with peripheral infiltrates on chest roentgenogram. *Arch Intern Med* 1989; 149:273.
18. Izumi T, Kitaichi M, Nishimura K, Nagai S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. *Chest* 1992; 102:715.
19. Cazzato S, Zompatori M, Baruzzi G, et al. Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia: an Italian experience. *Respir Med* 2000; 94:702.
20. Muller NL, Staples CA, Miller RR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154:983.
21. Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, et al. Organizing pneumonia: perilobular pattern at thin-section CT. *Radiology* 2004; 232:757.
22. 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.
23. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, et al. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:1251.
24. Arakawa H, Kurihara Y, Niimi H, et al. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia versus chronic eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 81 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:1053.
25. King TE Jr, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonia. The North American experience. *Chest* 1992; 102:85.
26. Katzenstein ALA, Myers JL, Prophet DW, et al. Bronchiolitis obliterans and usual interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:373.
27. Forlani S, Ratta L, Bulgheroni A, et al. Cytokine profile of bronchoalveolar lavage in BOOP and UIP. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19:47.
28. Colby TV, Myers JL. The clinical and histologic spectrum of bronchiolitis obliterans including bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Semin Respir Med* 1992; 13:119.
29. Miyagawa Y, Nagata N, Shigematsu N. Clinicopathological study of migratory lung infiltrates. *Thorax* 1991; 46:233.
30. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, 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 (GERMOP). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:571.
31. Chandler PW, Shin MS, Friedman SE, et al. Radiographic manifestations of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia versus usual interstitial pneumonia. *AJR* 1986; 147:899.
32. Cohen AJ, King TE Jr, Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1670.