



I T S
I T A L I A N
T H O R A C I C
S O C I E T Y



A I P O
A S S O C I A Z I O N E
I T A L I A N A
P N E U M O L O G I
O S P E D A L I E R I

FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA [un aggiornamento] e FIBROSI POLMONARE PROGRESSIVA NEGLI ADULTI

LINEE GUIDA UFFICIALI **ATS/ERS/JRS/ALAT** PER LA PRATICA CLINICA

LINEE GUIDA ERS

SULLA CRIOBIOPSIA POLMONARE TRANSBRONCHIALE
NELLA DIAGNOSI DELLE MALATTIE POLMONARI INTERSTIZIALI



I T S
I T A L I A N
T H O R A C I C
S O C I E T Y



A I P O
A S S O C I A Z I O N E
I T A L I A N A
P N E U M O L O G I
O S P E D A L I E R I

Slide Kit curato da

Bruno Iovene e Francesco Lombardi

U.O.C. Pneumologia, CEMAR - Centro Malattie Apparato Respiratorio,
Dipartimento di Neuroscienze, Organi di Senso e Torace, Fondazione
Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma

Lara Bertolovic e Stefano Oldani

Pneumologia Interventistica, Dipartimento Medicine Specialistiche Forlì-
Cesena, Ospedale "G.B. Morgagni - L. Pierantoni", Forlì

Coordinamento e redazione:

AIPO Ricerche Edizioni, Milano - edizioni@aiporicerche.it



Il presente *Slide Kit* si basa sulla traduzione italiana delle Linee Guida
**ATS/ERS/JRS/ALAT Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and
Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults** (Am J Respir Crit Care Med Vol 205,
Iss 9, pp e18–e47, May 1, 2022) ed **ERS Transbronchial lung cryobiopsy in the
diagnosis of interstitial lung diseases** (Eur Respir J 2022 Nov 10; 60:2200425)



I T S
I T A L I A N
T H O R A C I C
S O C I E T Y



A I P O
A S S O C I A Z I O N E
I T A L I A N A
P N E U M O L O G I
O S P E D A L I E R I

FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA [un aggiornamento] e FIBROSI POLMONARE PROGRESSIVA NEGLI ADULTI

LINEE GUIDA UFFICIALI **ATS/ERS/JRS/ALAT** PER LA PRATICA CLINICA

La **fibrosi polmonare idiopatica (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)** è una polmonite interstiziale cronica fibrosante di causa sconosciuta, che si associa alle caratteristiche radiologiche e istologiche della **polmonite interstiziale usuale (Usual Interstitial Pneumonia, UIP)**. Si verifica principalmente negli anziani ed è caratterizzata da un progressivo peggioramento della dispnea e della funzione polmonare. Ha una prognosi infausta.

Si definisce **fibrosi polmonare progressiva (Progressive Pulmonary Fibrosis, PPF)** una forma di **interstiziopatia polmonare (Interstitial Lung Disease, ILD)**, diversa dalla IPF, che soddisfi almeno due dei seguenti criteri in un periodo d'osservazione di un anno:

- peggioramento dei sintomi respiratori;
- evidenza di progressione di malattia alle prove di funzionalità respiratoria;
- evidenza di progressione di malattia da un punto di vista radiologico.

La diagnosi e la gestione della IPF erano state affrontate nella precedente edizione delle linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT (2018). L'aggiornamento 2022 si basa sulle recenti acquisizioni relative alle caratteristiche radiologiche e istologiche della UIP, alle terapie farmacologiche e agli approcci diagnostici, in particolare con **criobiopsia polmonare transbronchiale (Transbronchial Lung Cryobiopsy, TBLC)**. Inoltre, i dati sull'efficacia dei farmaci antifibrotici nel trattamento delle ILD progressive diverse dalla IPF rendono necessario l'inclusione di tali forme nelle linee guida.

L'approccio metodologico GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) è stato utilizzato per valutare la qualità dell'evidenza e per formulare le raccomandazioni (**Tabella 1**).

Una raccomandazione forte è introdotta dalla dichiarazione «*Noi raccomandiamo*»; una raccomandazione condizionale è introdotta dalla dichiarazione «*Noi consigliamo*». In caso di accordo insufficiente a produrre raccomandazioni l'esito è introdotto dalla dichiarazione «*Non facciamo raccomandazioni a favore o contro*».

Implicazioni delle raccomandazioni delle linee guida

Tabella 1

Raccomandazione FORTE (“Noi raccomandiamo”)

Raccomandazione CONDIZIONALE (“Noi consigliamo”)

Per i pazienti

La stragrande maggioranza delle persone in questa situazione vorrebbe la linea di condotta consigliata e solo una piccola minoranza non lo farebbe

La maggior parte delle persone in questa situazione vorrebbe la linea d'azione suggerita, ma una considerevole minoranza no

Per i clinici

La stragrande maggioranza delle persone dovrebbe ricevere la linea di condotta raccomandata. L'aderenza a questa raccomandazione secondo la linea guida potrebbe essere utilizzata come criterio di qualità o indicatore di performance. È probabile che non siano necessari supporti decisionali formali per aiutare le persone a prendere scelte coerenti con i loro principi e le loro preferenze

Scelte diverse saranno appropriate per pazienti diversi e ogni paziente va valutato caso per caso per ottenere una gestione coerente con i suoi valori e le sue preferenze. I supporti decisionali possono essere utili per aiutare le persone a prendere scelte coerenti con i loro principi e le loro preferenze. I medici dovrebbero aspettarsi di dover trascorrere più tempo con i pazienti per prendere una decisione

Per i decisori

La raccomandazione può essere adattata come linea di condotta nella maggior parte delle situazioni, anche per l'uso come indicatori di performance

L'elaborazione delle linee di condotta richiederà discussioni sostanziali e il coinvolgimento di molte parti interessate. È inoltre più probabile che le linee condotta siano diverse a livello locale. Gli indicatori di performance dovrebbero assicurarsi che si sia svolta un'adeguata riflessione sulle opzioni di gestione

Concettualizzazione aggiuntiva dalla tavola rotonda per le linee guida ufficiali ATS/ERS/JRS/ALAT per la pratica clinica della fibrosi polmonare idiopatica (un aggiornamento) e delle fibrosi polmonari progressive nell'adulto

- È la giusta linea d'azione nel 95% dei casi
- “Procedi”
- Saresti disposto a dire a un collega, che non ha seguito la raccomandazione, che ha fatto la cosa sbagliata
- La linea d'azione raccomandata può essere una misura appropriata delle prestazioni

- È la giusta linea d'azione nel 50% dei casi
- “Prendi tempo, riflettici, discutilo con il paziente”
- Non saresti disposto a dire a un collega, che non ha seguito la raccomandazione, che ha fatto la cosa sbagliata; è la sua “prassi”
- La linea d'azione consigliata non è appropriata per una misura delle prestazioni



I T S
I T A L I A N
T H O R A C I C
S O C I E T Y



A I P O
A S S O C I A Z I O N E
I T A L I A N A
P N E U M O L O G I
O S P E D A L I E R I

Parte I

Aggiornamento sulla diagnosi e trattamento della IPF

Ruolo della TC ad alta risoluzione nella diagnosi di IPF

L'approccio diagnostico alla IPF è altamente dipendente dalle immagini generate dalla **TC del torace ad alta risoluzione (High Resolution CT Scan, HRCT)** con scansioni volumetriche.

Si può rilevare la presenza di una fibrosi polmonare alla HRCT in presenza di bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione e/o honeycombing (polmone a favo d'ape).

Le linee guida per la diagnosi della IPF sostengono l'utilizzo di quattro categorie diagnostiche alla HRCT, che includono un "pattern UIP", un "pattern UIP probabile", un "pattern UIP indeterminato" e "diagnosi alternativa" (**Tabella 2**).

L'aggiornamento delle linee guida ha preso in considerazione una fusione fra il pattern UIP e il pattern UIP probabile in un'unica categoria, alla luce delle evidenze in merito alla stretta associazione fra honeycombing e bronchiolectasie da trazione e dell'elevato valore predittivo positivo di pattern UIP istologico in caso di pattern UIP probabile radiologico. Tuttavia, la commissione ha deciso di mantenere distinte le due categorie per via della maggiore predittività di pattern UIP istologico in caso di UIP radiologica e per le apparenti differenze in termini di sopravvivenza e comportamento clinico nei pazienti con fibrosi lieve ed età più giovanile.

Pattern di IPF alla HRCT

Tabella 2

	UIP	UIP probabile	Indeterminato per UIP	Reperti TC suggestivi di diagnosi alternativa
Livello di confidenza per UIP istologico	<ul style="list-style-type: none"> Alta confidenza (90%) 	<ul style="list-style-type: none"> Alta confidenza provvisoria (70-89%) 	<ul style="list-style-type: none"> Bassa confidenza provvisoria (51-69%) 	<ul style="list-style-type: none"> Confidenza bassa o molto bassa (< 50%)
Distribuzione	<ul style="list-style-type: none"> Prevalenza basale e subpleurica Spesso eterogenea (aree di polmone normali alternate da aree di fibrosi) Occasionalmente diffusa Può essere asimmetrica 	<ul style="list-style-type: none"> Prevalenza basale e subpleurica Spesso eterogenea (aree di polmone normali alternate da reticolazione e bronchiectasie/ bronchiolectasie da trazione) 	<ul style="list-style-type: none"> Distribuzione diffusa senza prevalenza subpleurica 	<ul style="list-style-type: none"> Prevalenza peribroncovascolare con risparmio subpleurico (si consideri NSIP) Distribuzione perilinfatica (si consideri la sarcoidosi) Interessamento dei lobi superiori o medi (si consideri HP fibrotica, CTD-ILD e sarcoidosi) Risparmio subpleurico (si consideri NSIP o IP correlata al fumo)
Caratteristiche TC	<ul style="list-style-type: none"> Honeycombing con o senza bronchiectasie / bronchiolectasie da trazione Presenza di ispessimento irregolare dei setti interlobulari Di solito sovrapposto a un pattern reticolare, lieve GGO Ci può essere ossificazione polmonare 	<ul style="list-style-type: none"> Pattern reticolare con bronchiectasie/ bronchiolectasie da trazione Può esserci lieve GGO Assenza di risparmio subpleurico 	<ul style="list-style-type: none"> Caratteristiche TC della fibrosi polmonare che non suggeriscono alcuna eziologia specifica 	<ul style="list-style-type: none"> Reperti polmonari: <ul style="list-style-type: none"> Cisti (si consideri LAM, PLCH, LIP, e DIP) Attenuazione del mosaico o segno a tre densità (si consideri HP) Prevalenza di GGO (si consideri HP, malattia fumo relata, tossicità da farmaci, e riacutizzazione di fibrosi) Abbondanti micronoduli centrolobulari (si consideri HP o malattia correlata al fumo) Noduli (si consideri sarcoidosi) Consolidazioni (si consideri polmonite organizzativa, etc.) Reperti mediastinici: <ul style="list-style-type: none"> Placche pleuriche (si consideri asbestosi) Dilatazione esofagea (considerare CTD)

Legenda: CTD = connettivopatie; DIP = polmonite interstiziale desquamativa; HP = polmonite da ipersensibilità fibrotica; LIP = polmonite interstiziale linfocitica; LAM = linfoangiomiomatosi; NSIP = non specific interstitial pneumonia; OP = polmonite organizzativa; PLCH = istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans (istiocitosi X).

Pattern polmonite interstiziale usuale (UIP) radiologico (HRCT)

UIP è il pattern radiologico distintivo della IPF, con una percentuale di concordanza del 90% col pattern istologico, ma può osservarsi anche in pazienti affetti da **polmonite da ipersensibilità fibrotica (Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis, HP)**, **connettivopatie (Connective Tissue Diseases, CTD)** e nelle **ILD da esposizione**.

La caratteristica principale del pattern UIP radiologico è l'honeycombing (**Figura 2**), cui si associa un ispessimento irregolare dei setti interlobulari.

Le linee guida sottolineano che l'honeycombing va distinto dall'enfisema parasettale (**Figura 3**) e dallo "airspace enlargement with fibrosis" (AEF) (**Figura 4**).

Infine, nel 6-10% dei casi alla UIP si può associare **fibroelastosi pleuroparenchimale (Pleuroparenchymal Fibroelastosis, PPFE)** (**Figure 5-7**).

Caratteristica honeycombing del pattern polmonite interstiziale usuale (UIP) radiologico (HRCT)

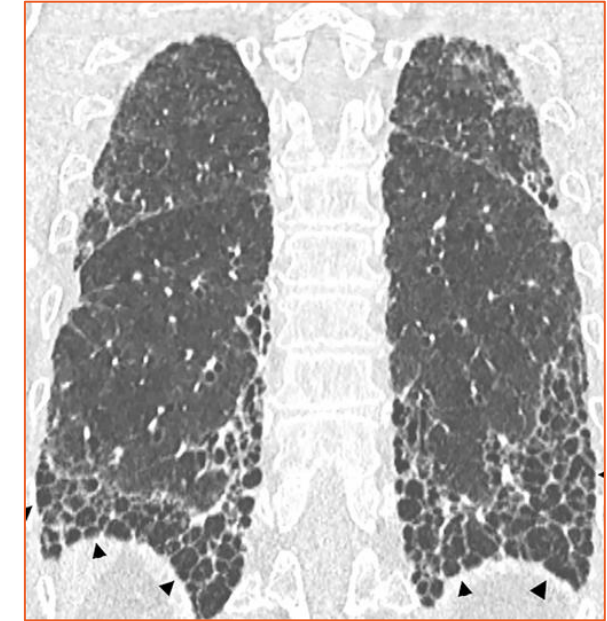
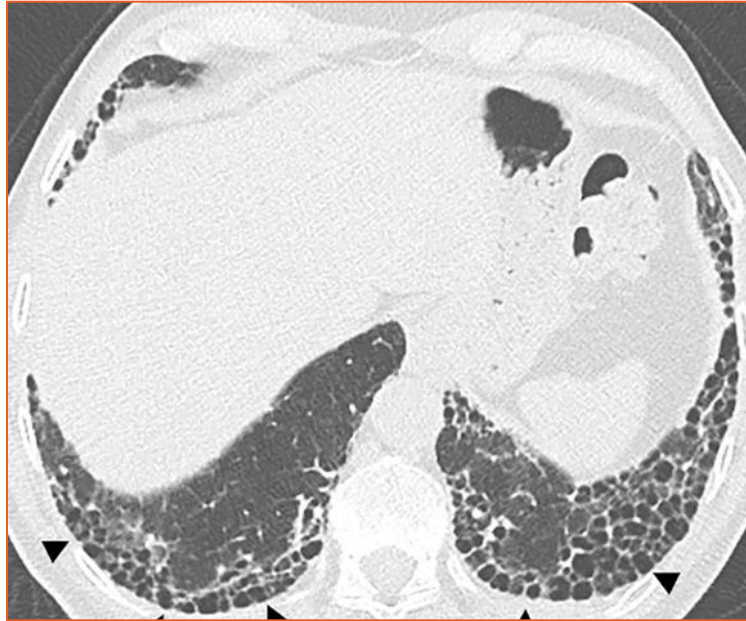


Figura 2. Honeycombing. Le immagini della tomografia computerizzata assiale, sagittale e coronale mostrano un'anomalia reticolare con predominanza subpleurica e polmonare inferiore con struttura a nido d'ape (punte di freccia). L'honeycombing è definito da spazi cistici a grappolo, con pareti spesse, di diametro simile, che misurano tra 3 e 10 mm ma a volte anche fino a 2,5 cm. Le dimensioni e il numero delle cisti spesso aumentano con il progredire della malattia. Spesso descritto in letteratura come stratificato, anche un singolo strato di cisti subpleuriche è una manifestazione di honeycombing. **L'honeycombing è un criterio essenziale per la tomografia computerizzata per il pattern di polmonite interstiziale-fibrosi polmonare idiopatica tipica ("UIP definito")**, se osservata con una predominanza basale e periferica. In questo pattern, l'honeycombing è solitamente associato a bronchiolectasie da trazione ed a vari gradi di attenuazione a vetro smerigliato.

Pattern polmonite interstiziale usuale (UIP) radiologico (HRCT): diagnosi differenziale con enfisema parasettale e AEF



Figura 3. Enfisema parasettale. Le immagini della tomografia computerizzata assiale e coronale mostrano bolle subpleuriche relativamente grandi di enfisema parasettale (freccie), principalmente nei lobi superiori. È presente anche enfisema centrolobulare. Le bolle subpleuriche dell'enfisema parasettale di solito si presentano in un unico strato e sono più grandi delle cisti di honeycombing (tipicamente 0,1 cm); non sono associati ad altre caratteristiche della fibrosi come l'anomalia reticolare o le bronchiectasie da trazione.

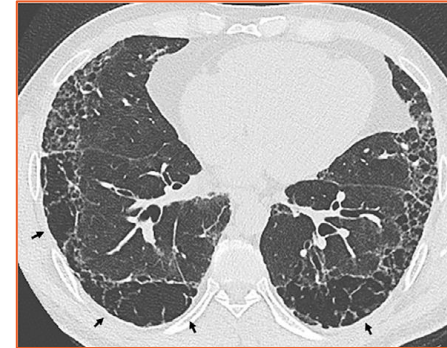


Figura 4. Allargamento dello spazio aereo con fibrosi ("airspace enlargement with fibrosis" - AEF), chiamata anche fibrosi interstiziale correlata al fumo, in un fumatore di sigarette. Le immagini assiali e sagittali mostrano cisti asimmetriche raggruppate che sono più grandi e più irregolari delle tipiche cisti di honeycombing, senza bronchiectasie da trazione o altri segni di fibrosi (freccie). È presente anche l'enfisema. L'AEF non è considerata una forma distinta di polmonite interstiziale idiopatica, ma deriva dalla presenza di una quantità maggiore di fibrosi rispetto a quella solitamente descritta nella definizione classica di enfisema.

Pattern polmonite interstiziale usuale (UIP) radiologico (HRCT) in ILD non IPF

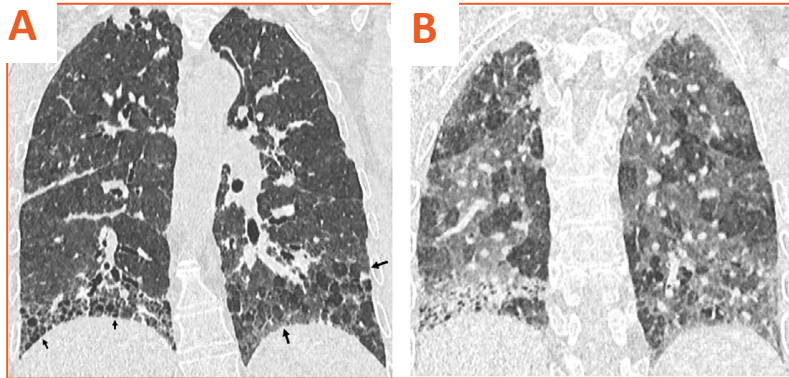
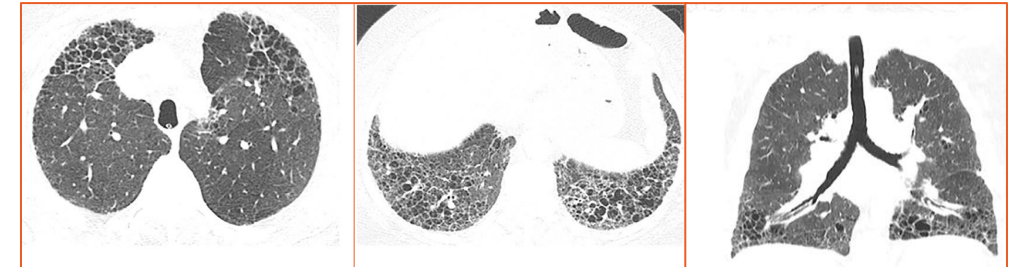


Figura 5. Aspetto in tomografia computerizzata (TC) del pattern di **polmonite interstiziale usuale (UIP) dovuta a polmonite da ipersensibilità (HP)**. **(A)** Sezione TC coronale ottenuta in inspirazione profonda che mostra honeycombing con bronchiolectasie da trazione nella parte periferica del lobo inferiore destro (frecche corte) e numerosi lobuli iperlucenti nel lobo inferiore sinistro (frecche lunghe). **(B)** L'intrappolamento dell'aria lobulare è stato confermato alle scansioni in fase espiratoria. L'HP-UIP dovrebbe essere presa in considerazione quando la fibrosi e le cisti di honeycombing predominano nella parte superiore o media dei polmoni, quando è presente un'attenuazione del mosaico o un segno a tre densità o quando la fibrosi appare diffusa nel piano assiale.

Figura 6. Pattern di **polmonite interstiziale usuale (UIP) dovuta a malattia del tessuto connettivo (CTD-UIP)** in un paziente con sovrapposizione di dermatomiosite/sclerodermia. Le immagini assiali e coronali mostrano una fibrosi nettamente delimitata con esuberante struttura a nido d'ape nei lobi inferiori e nei lobi superiori anteriori. CTD-UIP dovrebbe essere presa in considerazione quando le cisti a nido d'ape sono estese, occupando il 70% delle porzioni fibrotiche del polmone (segno dell'honeycombing esuberante); quando l'anomalia fibrotica è nettamente delimitata sulle immagini coronali rispetto ai campi superiori relativamente normali (segno straight-edge) e quando c'è un aumento relativo della fibrosi nei lobi superiori anteriori (segno del lobo superiore anteriore).



Pattern polmonite interstiziale usuale (UIP) radiologico (HRCT) associato a PPF

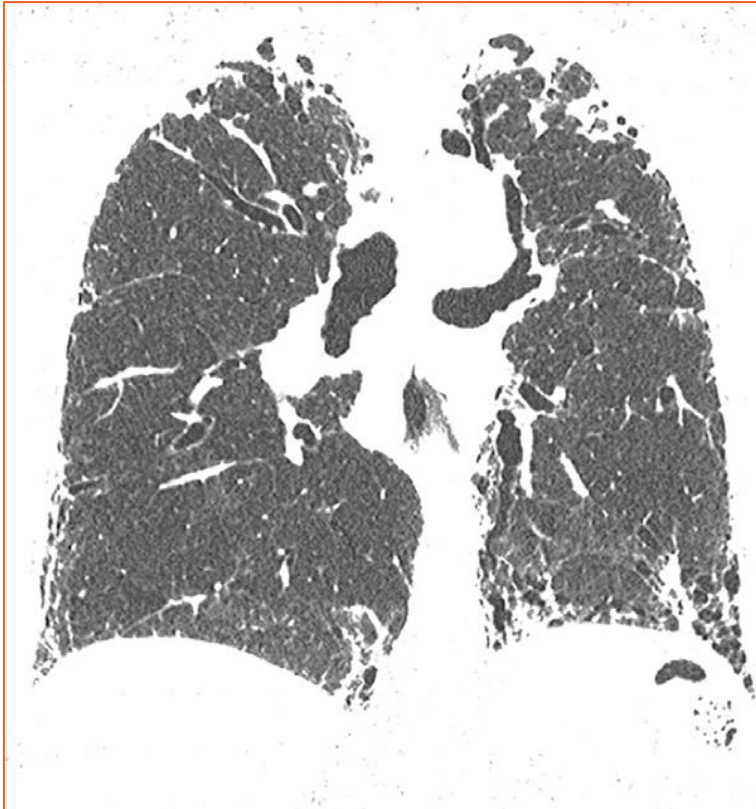
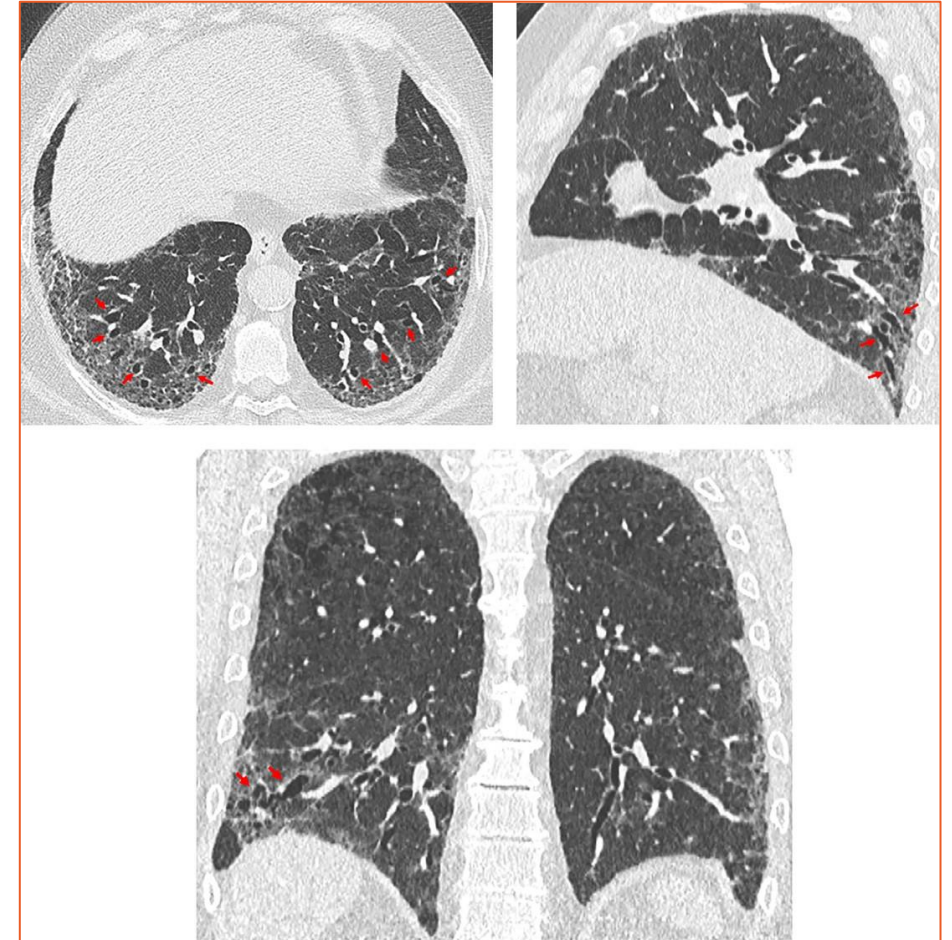


Figura 7. Combinazione di fibroelastosi pleurorenchimale e pattern di polmonite interstiziale usuale. L'immagine della tomografia computerizzata coronale mostra una densa fibrosi subpleurica agli apici polmonari con bronchiectasie da trazione e perdita di volume del lobo superiore. È presente un'anomalia reticolare subpleurica e honeycombing in entrambi i lobi inferiori.

Il pattern UIP probabile ha un'alta confidenza provvisoria di concordanza con UIP istologica (70-89%).

Si caratterizza per la presenza di un pattern reticolare associato a bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione, a prevalenza basale e subpleurica, spesso a distribuzione eterogenea (**Figura 1**).

Figura 1. Bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione. Le immagini della tomografia computerizzata assiale, sagittale e coronale mostrano un'anomalia reticolare con predominanza subpleurica e polmonare inferiore con bronchiectasie da trazione (freccie). La bronchiectasia da trazione/bronchiolectasia rappresenta una dilatazione bronchiale e/o bronchiolare irregolare causata dalla fibrosi retraente circostante; le vie aeree distorte sono così identificate in un contesto di reticolazione e/o attenuazione a vetro smerigliato. Su sezioni contigue di tomografia computerizzata ad alta risoluzione, i bronchi o i bronchioli dilatati possono essere ricondotti ai bronchi più centrali. Il pattern in questo paziente rappresenta **probabile UIP**.



Il pattern “UIP indeterminato” ha una bassa confidenza provvisoria di concordanza per UIP istologica (51-69%).

Le alterazioni radiologiche hanno una distribuzione diffusa, senza chiara prevalenza subpleurica.

Le caratteristiche TC non suggeriscono alcuna eziologia specifica (**Figura 8**).

Figura 8. Pattern UIP indeterminato (opacità peribroncovascolari e subpleuriche a vetro smerigliato, associate a reticolazione fine ma senza bronchiectasie da honeycombing o da trazione).



Sono situazioni in cui c'è una bassa/molto bassa confidenza per UIP istologica (< 50%).

Le alterazioni possono presentarsi con diverse modalità: peribroncovascolari con risparmio subpleurico, come nella NSIP; perilinfatiche, come nella sarcoidosi; prevalentemente ai lobi superiori, come nella HP, nelle CTD-ILD e nella sarcoidosi, etc.

In questa categoria si classificano reperti polmonari molto eterogenei, come le alterazioni cistiche (per esempio, LAM, PLCH, LIP, DIP), le disomogeneità a mosaico/three density pattern (HP), le aree a vetro smerigliato (HP, forme fumo-relate, quadri subacuti), ne consolidazioni (per esempio, OP).

Legenda: CTD = connettivopatie; DIP = polmonite interstiziale desquamativa; HP = polmonite da ipersensibilità fibrotica; LIP = polmonite interstiziale linfocitica; LAM = linfoangiomiomatosi; NSIP = non specific interstitial pneumonia; OP = polmonite organizzativa; PLCH = istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans (istiocitosi X).

Caratteristiche istopatologiche del pattern UIP e UIP probabile

I criteri istopatologici che caratterizzano UIP e UIP probabile, presentati approfonditamente nella precedente edizione delle linee guida, sono stati rivalutati e confermati. Una diagnosi di UIP effettuata mediante biopsia si basa su una combinazione dei seguenti:

- fibrosi densa a chiazze con distorsione architettonica (cioè cicatrizzazione distruttiva e/o honetcombing);
- una predilezione per il parenchima polmonare subpleurico e parasettale;
- focolai di fibroblasti e
- assenza di caratteristiche che suggeriscono una diagnosi alternativa.

Quando tutte queste caratteristiche sono presenti, il **pattern UIP** può essere stabilito con sicurezza.

Il **pattern UIP probabile** si riferisce a biopsie in cui alcuni di questi reperti sono presenti, in assenza di caratteristiche tali da suggerire una diagnosi alternativa.

In **Figura 9** si riportano per chiarezza le immagini della precedente edizione delle linee guida¹ (rif. Figura 7), corredate di didascalie, al fine di mostrare gli aspetti istopatologici salienti del pattern UIP.

¹ Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al.; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. *Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.* Am J Respir Crit Care Med 2018;198:e44-68.

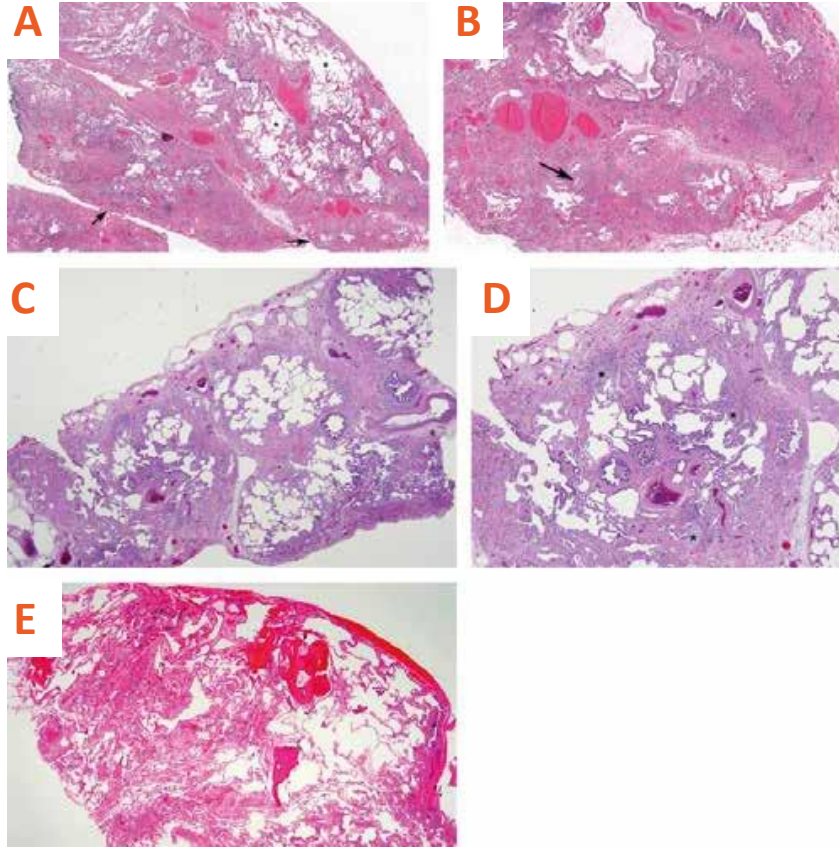


Figura 9. Dimostrazione istopatologica di polmonite interstiziale comune (UIP). (A) Fotomicrografia a basso ingrandimento che mostra il classico pattern UIP/IPF caratterizzato da fibrosi densa con predilezione per il parenchima subpleurico e parasettale con associata distorsione architettónica sotto forma di alterazioni microscopiche a nido d'ape (freccia) giustapposto a parenchima polmonare relativamente inalterato. La pleura viscerale è visibile nella parte superiore della figura. (B) Fotomicrografia a elevato ingrandimento che mostra cicatrici subpleuriche e alterazioni a nido d'ape con foci fibroblastici associati (freccia). (C) Fotomicrografia a basso ingrandimento che mostra il pattern UIP probabile/IPF caratterizzato da fibrosi a mosaico prevalentemente subpleurica e parasettale, che appare meno sviluppata e manca del grado di distorsione architettónica associata sotto forma di cicatrici distruttive o delle alterazioni a nido d'ape illustrate in A e B. (D) Fotomicrografia a elevato ingrandimento che mostra fibrosi irregolare e foci fibroblastici ma senza l'estensione delle cicatrici e delle alterazioni a nido d'ape illustrate in A e B. (E) Pattern UIP indeterminato/IPF in cui è evidente una fibrosi non specifica lieve che non presenta la distribuzione ben sviluppata a mosaico e prevalentemente subpleurica/parasettale, la distorsione architettónica, e i focolai fibroblastici caratteristici del pattern comune UIP/ IPF. C'è inoltre metaplasia ossea associata, un ritrovamento comune ma non specifico di UIP. Sebbene questi risultati non siano diagnostici, non precludono una diagnosi di UIP/IPF in un paziente con caratteristiche cliniche e radiologiche che ne supportano la diagnosi.

Caratteristiche istopatologiche del pattern UIP e UIP probabile: SLB e TBLC

L'aggiornamento 2022 delle linee guida si esprime in merito al ricorso alla TBLC.

L'applicazione dei criteri istopatologici per UIP è più impegnativa con i campioni di TBLC perché

- 1) la predominanza subpleurica dei cambiamenti patologici potrebbe non essere facilmente apprezzata,
- 2) il potenziale errore di campionamento si traduce in un'esclusione meno sicura di caratteristiche che potrebbero suggerire una diagnosi alternativa.

Rispetto alla biopsia polmonare chirurgica (Surgical Lung Biopsy, SLB), è più probabile che la TBLC dimostri un pattern UIP probabile rispetto a un pattern UIP definito, dato il campionamento limitato del parenchima polmonare subpleurico nella maggior parte dei casi.

Nonostante ciò, una combinazione di fibrosi a chiazze, focolai di fibroblasti e l'assenza di caratteristiche che suggeriscano una diagnosi alternativa è solitamente sufficiente per stabilire un pattern UIP probabile su TBLC.

Combinando UIP e UIP probabile nel contesto di una discussione multidisciplinare (MDD) si ottengono tassi di accordo diagnostico comparabili a quelli per SLB e TBLC in pazienti con IPF.

La commissione delle linee guida 2022 ha aggiornato i dati chiave delle linee guida del 2018 per la diagnosi di IPF.

Le modifiche più rilevanti sono (**Figura 10**):

- i pazienti con UIP probabile radiologica (HRCT) sono gestiti in modo sovrapponibile a quelli con pattern UIP (= minor probabilità di campionamento istologico dopo MDD);
- i pazienti con pattern radiologico indicativo di diagnosi alternativa e pattern istopatologico di UIP probabile, sono considerati indeterminati per IPF anziché non IPF.

Sospetto clinico di IPF: quadro di fibrosi polmonare bilaterale (Rx torace o TC torace) + crepitii inspiratori bibasali + età > 60 anni (fra i 40 e i 60 anni le stesse caratteristiche suggeriscono una fibrosi polmonare familiare).

Diagnosi di IPF: l'algoritmo diagnostico (Figura 11) prevede l'esclusione di altre cause note di ILD, e #1 o #2:

- la presenza del pattern HRCT di UIP o UIP probabile;
- combinazioni specifiche (Figura 10) dei pattern HRCT e dei pattern istopatologici nei pazienti sottoposti al campionamento del tessuto polmonare con SLB o TBLC.

Diagnosi verosimile di IPF: quando è presente qualsiasi delle seguenti (Figura 10):

- bronchiectasie da trazione e/o bronchiolectasie da moderate a gravi in un uomo con età > 50 anni o in una donna con età > 60 anni;
- reticolazione diffusa (> 30%) alla HRCT ed età > 70 anni;
- aumento dei neutrofili e/o assenza di linfocitosi nel fluido del BAL;
- alta confidenza per una diagnosi di IPF alla discussione multidisciplinare (MDD).

Diagnosi indeterminata: quando la combinazione fra pattern radiologico e istopatologico non consente una diagnosi confidente o verosimile, ma è tale per cui le evidenze scientifiche suggeriscono che i pazienti possano avere modelli eterogenei di comportamento ed esito della malattia, talvolta simili ai pazienti con IPF.

Diagnosi di IPF: integrazione HRCT e istopatologia

Sospetto di IPF*		Pattern istologico†			
		UIP	UIP probabile	Indeterminato per UIP o biopsia non eseguita	Diagnosi alternativa
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non IPF
	UIP probabile	IPF	IPF	IPF (Verosimile)‡	Non IPF
	Indeterminato	IPF	IPF (Verosimile)‡	Indeterminato§	Non IPF
	Diagnosi alternativa	IPF (Verosimile)‡	Indeterminato§	Non IPF	Non IPF

Figura 10. Diagnosi della fibrosi polmonare idiopatica (IPF) sulla base della tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) e dei pattern alla biopsia, sviluppata utilizzando il consenso mediante discussione.

*Si definisce “Clinicamente sospettato di avere IPF” un pattern altrimenti inspiegabile di fibrosi polmonare bilaterale alla radiografia del torace o alla tomografia computerizzata del torace, associato a crepitii inspiratori bibasilarari ed età > 60 anni. Adulti di mezza età (> 40 e < 60 anni) possono raramente presentare caratteristiche cliniche altrimenti simili, specialmente in pazienti con caratteristiche che suggeriscono una fibrosi polmonare familiare.

†L’affidabilità diagnostica andrebbe considerata inferiore se la valutazione istopatologica si basa sulla TBLC, data la minore dimensione della biopsia e il maggiore potenziale di errore di campionamento rispetto alla biopsia polmonare chirurgica.

‡IPF è la diagnosi verosimile quando è presente una qualsiasi delle seguenti caratteristiche: 1) bronchiectasie da trazione e/o bronchiolectasie da moderate a gravi (definite come bronchiectasie da trazione lieve e/o bronchiolectasie in quattro o più lobi, compresa la lingula come lobo, o bronchiectasie da trazione da moderate a gravi in due o più lobi) in un uomo con età > 50 anni o in una donna con età > 60 anni; 2) reticolazione diffusa (> 30%) alla HRCT ed età > 70 anni; 3) aumento dei neutrofili e/o assenza di linfocitosi nel fluido del BAL e 4) alta confidenza per una diagnosi di IPF alla discussione multidisciplinare.

§Indeterminato per IPF: 1) senza un’adeguata biopsia rimane indeterminato e 2) con un’adeguata biopsia può essere riclassificato a una diagnosi più specifica dopo discussione multidisciplinare e/o ulteriore consultazione.

Algoritmo diagnostico per la diagnosi di IPF

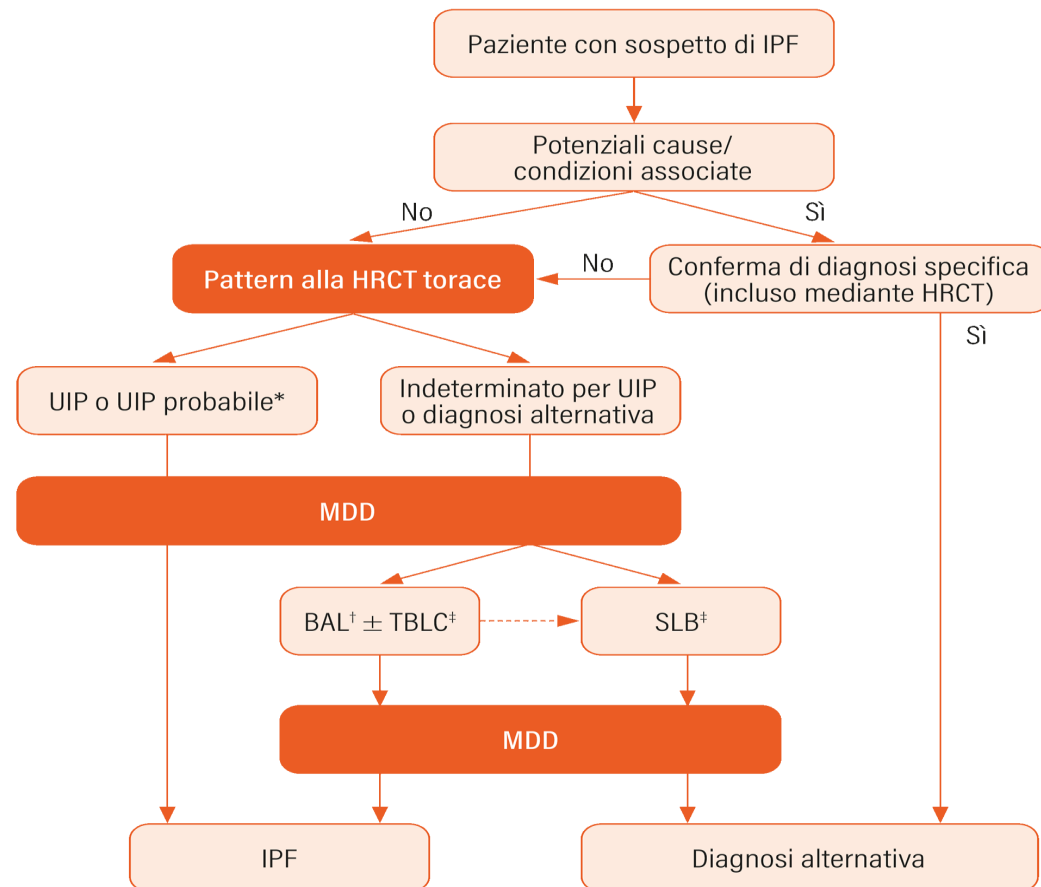


Figura 11. Algoritmo diagnostico per la fibrosi polmonare idiopatica (IPF), sviluppato utilizzando il consenso tramite discussione (si veda in Appendice).

*I pazienti con un pattern radiologico di probabile polmonite interstiziale usuale (UIP) possono ricevere una diagnosi di IPF dopo discussione multidisciplinare (MDD) senza conferma mediante biopsia polmonare nel contesto clinico appropriato (per esempio, 60 anni, maschio, fumatore). Il BAL può essere appropriato in alcuni pazienti con un pattern UIP probabile.

†Il BAL può essere eseguito prima della MDD in alcuni pazienti valutati in centri esperti.

‡La TBLC può essere preferita alla SLB in centri con competenze adeguate e/o in alcune tipologie di pazienti, come descritto nel testo. Una SLB successiva può essere giustificata in alcuni pazienti con risultati non diagnostici alla TBLC.



I T S
I T A L I A N
T H O R A C I C
S O C I E T Y



A I P O
A S S O C I A Z I O N E
I T A L I A N A
P N E U M O L O G I
O S P E D A L I E R I

Raccomandazioni basate sull'evidenza per la diagnosi e il trattamento dell'IPF

[Aggiornamento delle linee guida 2022]

I pazienti con ILD di tipo indeterminato di nuova diagnosi che sono sospettati clinicamente di avere IPF dovrebbero sottoporsi a TBLC al fine di ottenere campioni per fare una diagnosi istopatologica?

Suggeriamo che la TBLC sia considerata un'alternativa accettabile alla SLB per la diagnosi istopatologica nei pazienti con ILD di tipo indeterminato in centri medici con esperienza nell'esecuzione e nell'interpretazione della TBLC.

		NO				SÌ			
Forza della raccomandazione		FORTE		CONDIZIONALE		FORTE		CONDIZIONALE	
Qualità dell'evidenza		B/MB	M/A	B/MB	M/A	B/MB	M/A	B/MB	M/A
Pattern HRCT	UIP UIP probabile								
	Indeterminato per UIP Diagnosi alternativa								

La commissione ha analizzato le nuove evidenze pubblicate dopo le precedenti LG. Non ha modificato le indicazioni relative alla SLB. La resa diagnostica stimata per la TBLC è dell'80% (vs 90% SLB). Le due tecniche forniscono una confidenza simile nel contesto della MDD. La commissione ha anche sottolineato che la TBLC potrebbe non essere appropriata per tutti i pazienti.

Il test di classificazione genomica dovrebbe essere eseguito allo scopo di diagnosticare l'UIP in pazienti con ILD di tipo indeterminato sottoposti a biopsia con forcipe transbronchiale?

Non facciamo alcuna raccomandazione a favore o contro l'aggiunta del test di classificazione genomica allo scopo di diagnosticare l'UIP in pazienti con ILD di tipo indeterminato sottoposti a biopsia transbronchiale, a causa dell'insufficiente accordo tra i membri della commissione.

I pazienti con IPF e GER confermato, con o senza sintomi di GERD, dovrebbero essere trattati con farmaci antiacidi per migliorare gli esiti respiratori?

Suggeriamo di non trattare i pazienti con IPF con farmaci antiacidi allo scopo di migliorare gli esiti respiratori

		NO				SÌ			
		FORTE		CONDIZIONALE		FORTE		CONDIZIONALE	
		B/MB	M/A	B/MB	M/A	B/MB	M/A	B/MB	M/A
Pattern HRCT	IPF								

I farmaci antiacidi e altri interventi possono essere appropriati per i pazienti con IPF e sintomi di malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) allo scopo di migliorare gli esiti correlati al reflusso gastroesofageo (GER) in accordo con le linee guida specifiche per il GER.

I pazienti con IPF e GER confermato, con o senza sintomi di MRGE, dovrebbero essere sottoposti a chirurgia antireflusso per migliorare gli esiti respiratori?

Suggeriamo di non indirizzare i pazienti con IPF alla chirurgia antireflusso allo scopo di migliorare gli esiti respiratori.

		NO				SÌ			
		FORTE		CONDIZIONALE		FORTE		CONDIZIONALE	
		B/MB	M/A	B/MB	M/A	B/MB	M/A	B/MB	M/A
Pattern HRCT	IPF								

La chirurgia antireflusso può essere appropriata per i pazienti con IPF e sintomi di GERD allo scopo di migliorare gli esiti correlati al GER in accordo con le linee guida specifiche per il GER.

Legenda: GER = reflusso gastroesofageo

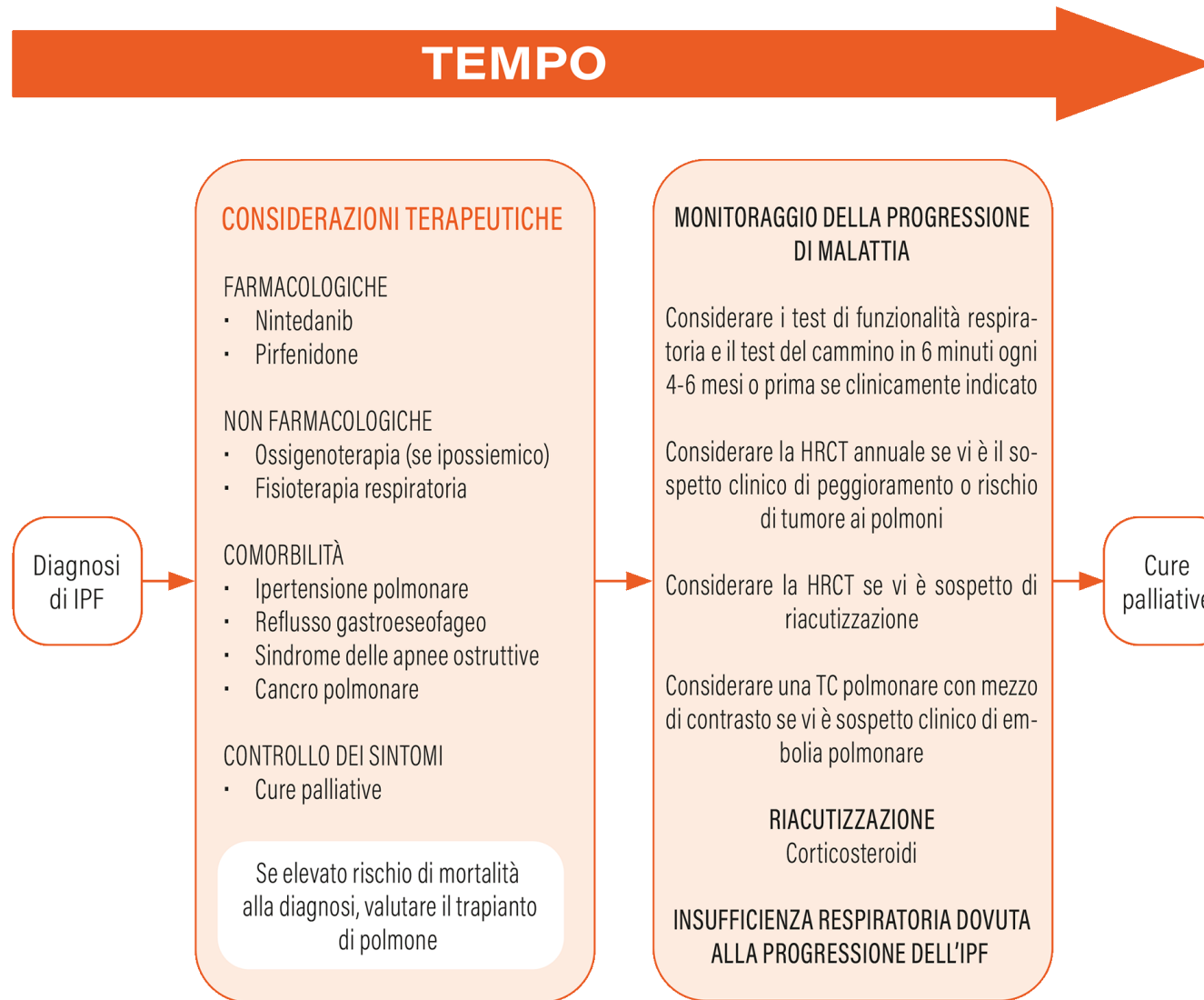


Figura 12. Percorso schematico per la gestione clinica dei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF), sviluppato utilizzando il consenso mediante discussione. Le considerazioni terapeutiche dovrebbero includere terapie sia farmacologiche (nintedanib e pirfenidone) che non farmacologiche (ossigenoterapia e/o riabilitazione polmonare). I pazienti devono essere valutati e trattati per le comorbidità esistenti, tra cui ipertensione polmonare, reflusso gastroesofageo, apnea ostruttiva del sonno e tumore ai polmoni. I pazienti possono trarre beneficio dall'inclusione delle cure palliative per aiutare nella gestione dei sintomi (tosse, dispnea e/o ansia). I principi e le preferenze del paziente dovrebbero essere tenuti in considerazione. I pazienti ad aumentato rischio di mortalità dovrebbero essere sottoposti a trapianto di polmone al momento della diagnosi. I pazienti devono essere valutati ogni 3-6 mesi o più frequentemente per la progressione della malattia. Le riacutizzazioni possono essere trattate con corticosteroidi. La ventilazione meccanica non è raccomandata nella maggior parte dei pazienti con insufficienza respiratoria. Adattato dalla referenza 1.

Legenda: CT = tomografia computerizzata; HRCT = tomografia computerizzata ad alta risoluzione.



I T S
I T A L I A N
T H O R A C I C
S O C I E T Y



A I P O
A S S O C I A Z I O N E
I T A L I A N A
P N E U M O L O G I
O S P E D A L I E R I

Parte II

Diagnosi e trattamento delle PPF nelleILD fibrotiche diverse dall'IPF

La versione 2022 delle linee guida, introducendo per la prima volta un consenso sulle PPF, fornisce innanzitutto risalto a quattro punti.

1. La PPF è definita separatamente rispetto alla IPF.
2. La PPF non è una diagnosi e la definizione di PPF non considera la condizione clinica di base.
3. I criteri per PPF derivano da diversi studi clinici in quanto la commissione ritiene che un singolo studio non dovrebbe guidare le decisioni relative alla terapia antifibrotica.
4. I criteri per PPF sono stati associati unicamente con la prognosi, non è chiaro se abbiano o meno un valore predittivo circa gli esiti della terapia antifibrotica.

L'evidenza funzionale di progressione di malattia è stata definita come la presenza di una delle seguenti rilevazioni, quando attribuibili a un peggioramento della fibrosi:

- Declino assoluto* della FVC > 5% in 1 anno di follow-up.
- Declino assoluto* della DL_{CO} (corretta per HB) > 10%§ in 1 anno di follow-up.

Un criterio aggiuntivo considerato dalla commissione sono state le **riacutizzazioni**, ma non è ritenuto appropriato per la definizione di PPF perché hanno una loro definizione separata. Nella pratica, i clinici dovrebbero rivalutare i pazienti dopo le riacutizzazioni, attenendosi ai criteri sopra elencati per definire la progressione di malattia.

Legenda: *Il declino assoluto della FVC è calcolato come il valore di FVC iniziale meno il valore finale della FVC dopo 1 anno di follow-up (per esempio, [FVC iniziale = 60% predetto] a cui si sottrae [FVC dopo 1 anno = 55% predetto] è uguale a un [declino assoluto del 5%]); §La commissione ha definito un declino assoluto della DL_{CO} come significativo > 10%, giustificando una soglia più alta sulla base delle limitazioni tecniche che influenzano la riproducibilità di questa misura.

*La progressione della fibrosi è tipicamente valutata visivamente, confrontando le HRCT torace disponibili.
L'evidenza radiologica di progressione di malattia è presente quando si riscontra uno o più dei seguenti criteri:*

- aumentata estensione o gravità delle bronchiectasie e bronchioloectasie da trazione;
- nuove aree a vetro smerigliato con bronchiectasie da trazione;
- nuove reticolazioni fini;
- aumento dell'estensione o della grossolanità delle alterazioni reticolari;
- comparsa/peggioramento dell'honeycombing;
- peggioramento della perdita di volume lobare polmonare.

Il follow-up HRCT è indicato quando c'è un sospetto clinico di peggioramento della fibrosi.

Non è noto tuttavia quale sia l'intervallo ottimale per determinare la progressione.

Nei pazienti affetti da sclerosi sistemica con funzione polmonare stabile c'è evidenza che **ripetere una HRCT torace entro 12–24 mesi** dal baseline potrebbe essere utile per rilevare prontamente la progressione e teoricamente influenzare la prognosi.

La HRCT annuale può essere anche considerata per valutare le complicanze, particolarmente il tumore polmonare.

Le caratteristiche TC di iniziale fibrosi polmonare includono reticolazioni fini, linee intralobulari, e distorsioni architettoniche, sia come alterazioni singole o sovrapposte alle aree a vetro smerigliato. Tali alterazioni potrebbero – per estensione e morfologia – non essere direttamente indicative di patologia specifica ed essere definite come **alterazioni polmonari interstiziali (Interstitial Lung Abnormalities, ILA)**.

Almeno il 40% dei pazienti con ILA mostra progressione delle alterazioni TC quando seguite nell'arco di 4–6 anni.

I criteri funzionali e radiologici di progressione sono elencati in **Tabella 4**.

Tabella 4

Definizione di PPF

In un paziente con ILD di origine conosciuta o sconosciuta, diversa dall'IPF, con evidenza radiologica di fibrosi polmonare, si può definire una PPF se sono verificati almeno due fra i seguenti 3 criteri nell'anno precedente, in assenza di altre possibili cause*:

Peggioramento dei sintomi respiratori

Evidenza funzionale di progressione di malattia (uno fra i seguenti):

- declino assoluto FVC > 5% in 1 anno di follow-up;
- declino assoluto della DL_{CO} (corretta per Hb) > 10% in 1 anno di follow-up.

Evidenza radiologica di progressione di malattia (uno o più fra i seguenti):

- aumentata estensione o gravità delle bronchiectasie e bronchioloectasie da trazione;
- nuove aree a vetro smerigliato con bronchiectasie da trazione;
- nuove reticolazioni fini;
- aumento dell'estensione o della grossolanità delle alterazioni reticolari;
- comparsa/peggioramento dell'honeycombing;
- peggioramento della perdita di volume lobare polmonare.

* Sebbene sia cruciale escludere possibili cause del peggioramento per tutti i pazienti con sospetta progressione, ciò è particolarmente importante nei pazienti con peggioramento sintomatologico e/o peggioramento della DL_{CO} , a causa della minor specificità di questi dati per PPF rispetto all'FVC e alla HRCT.

Fibrosi polmonare progressiva a pattern UIP probabile

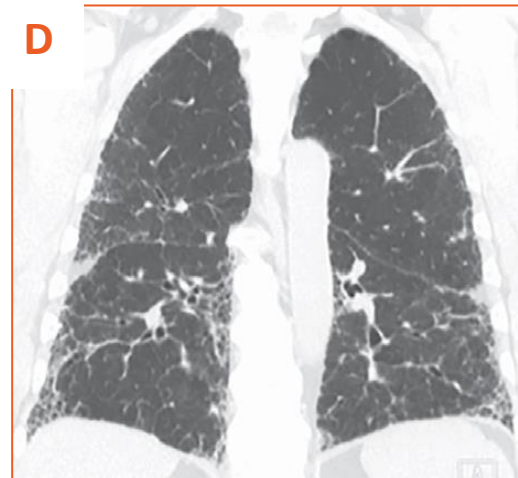
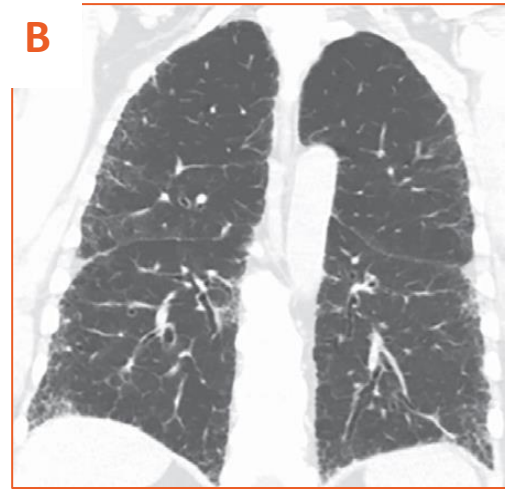
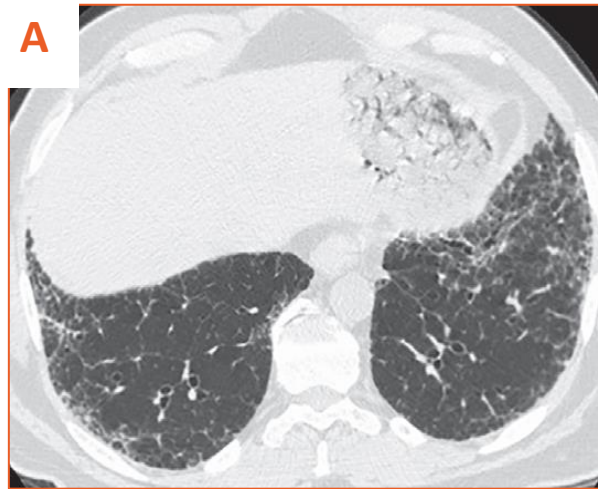
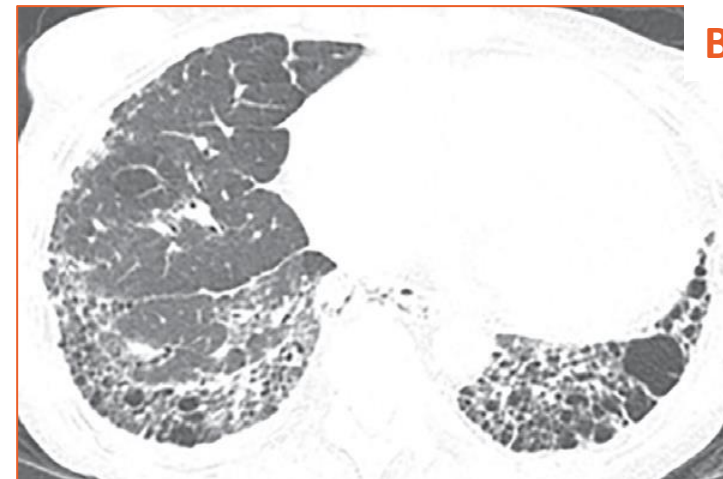
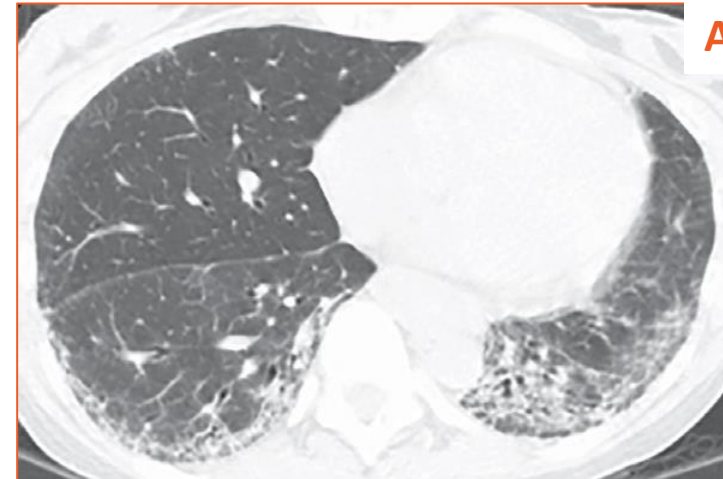


Figura 13. Fibrosi polmonare progressiva in un paziente con fibrosi polmonare idiopatica (pattern UIP probabile). (A) e (B) immagini basali assiali e coronali mostrano moderata estensione delle reticolazioni con bronchiectasie da trazione, con predominanza subpleurica delle basi polmonari (C) e (D) immagini corrispondenti di 4 anni dopo mostrano notevole aumento in estensione delle alterazioni e aumentate bronchiectasie da trazione.

Figura 14. PPF secondaria a polmonite interstiziale non specifica fibrotica (NSIP). **(A)** tomografia computerizzata in una donna di 45-anni con scleroderma mostra reticolazioni maggiori alle basi polmonari e aree a vetro smerigliato con risparmio subpleurico, tipica della NSIP. **(B)** nove anni dopo, la fibrosi è progredita con aumentata estensione delle reticolazioni, aumentate bronchiectasie da trazione, ed evoluzione delle reticolazioni in honeycombing. È presente sottile versamento pleurico bilaterale.



Malattie polmonari fibrosanti che possono manifestare PPF

Tabella 5

ILD potenzialmente fibrotiche	Pattern istologici
idiopatica F-NSIP	<ul style="list-style-type: none"> F-iNSIP
PPFE	<ul style="list-style-type: none"> IAFE può coesistere con altri pattern come UIP nei pazienti con altre forme diILD concomitante (per esempio, IPF)
FOP	<ul style="list-style-type: none"> polmonite organizzativa cicatriziale polmonite organizzativa con fibrosi interstiziale concomitante (qualche volta secondaria a danno alveolare diffuso/polmonite interstiziale acuta)
DIP	<ul style="list-style-type: none"> DIP*
CTD-ILD Fibrotica	<ul style="list-style-type: none"> F-NSIP, FOP,UIP (usare criteri istologici per malattie idiopatiche)
HP Fibrotica	<ul style="list-style-type: none"> HP e probabile HP elementi fibrotici possono essere della UIP, F-NSIP, o fibrosi bronchiolocentrica
ILD occupazionale fibrotica	<ul style="list-style-type: none"> dipende dalla malattia polmonare occupazionale (asbestosi, HP fibrotica, silicosi, pneumoconiosi, o altro)
LCH Fibrotica	<ul style="list-style-type: none"> F-LCH
Sarcoidosi Fibrotica	<ul style="list-style-type: none"> granuloma non necrotizzanti con distribuzione linfatica e fibrosi coesistente
ILD fibrotica inclassificabile	<ul style="list-style-type: none"> idealmente denominati “inclassificabili” solo dopo discussione multidisciplinare. La maggioranza dei casi pattern combinati o sovrapposti di polmoniti interstiziali classificabili, e dovrebbero essere riportati come tali
Altro	<ul style="list-style-type: none"> fibrosi in associazione a difetti congeniti del metabolismo, disordini da proteine del surfattante, coinvolgimento polmonare da disordini sistemici o altro

Legenda: CTD= malattie del tessuto connettivo; DIP= polmonite interstiziale desquamativa; F-LCH = istiocitosi a cellule di Langerhans fibrotica; F-iNSIP = polmonite interstiziale non specifica idiopatica fibrotica; F-NSIP = polmonite interstiziale non specifica fibrotica; FOP = polmonite organizzativa fibrosante; HP = polmonite da ipersensibilità; IAFE = fibrosi ed elastosi intralveolare; ILD = malattie interstiziali del polmone; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; LCH = istiocitosi a cellule di Langerhans; PPFE = fibroelastosi pleuroparenchimale; UIP = polmonite interstiziale usuale.* La terminologia per le polmoniti interstiziali fibrotiche con caratteristiche tipo DIP è controversa, sovrapponendosi con F-NSIP.

ILD diverse dall'IPF che possono manifestare PPF

Malattie interstiziali del polmone (ILDs) oltre alla fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

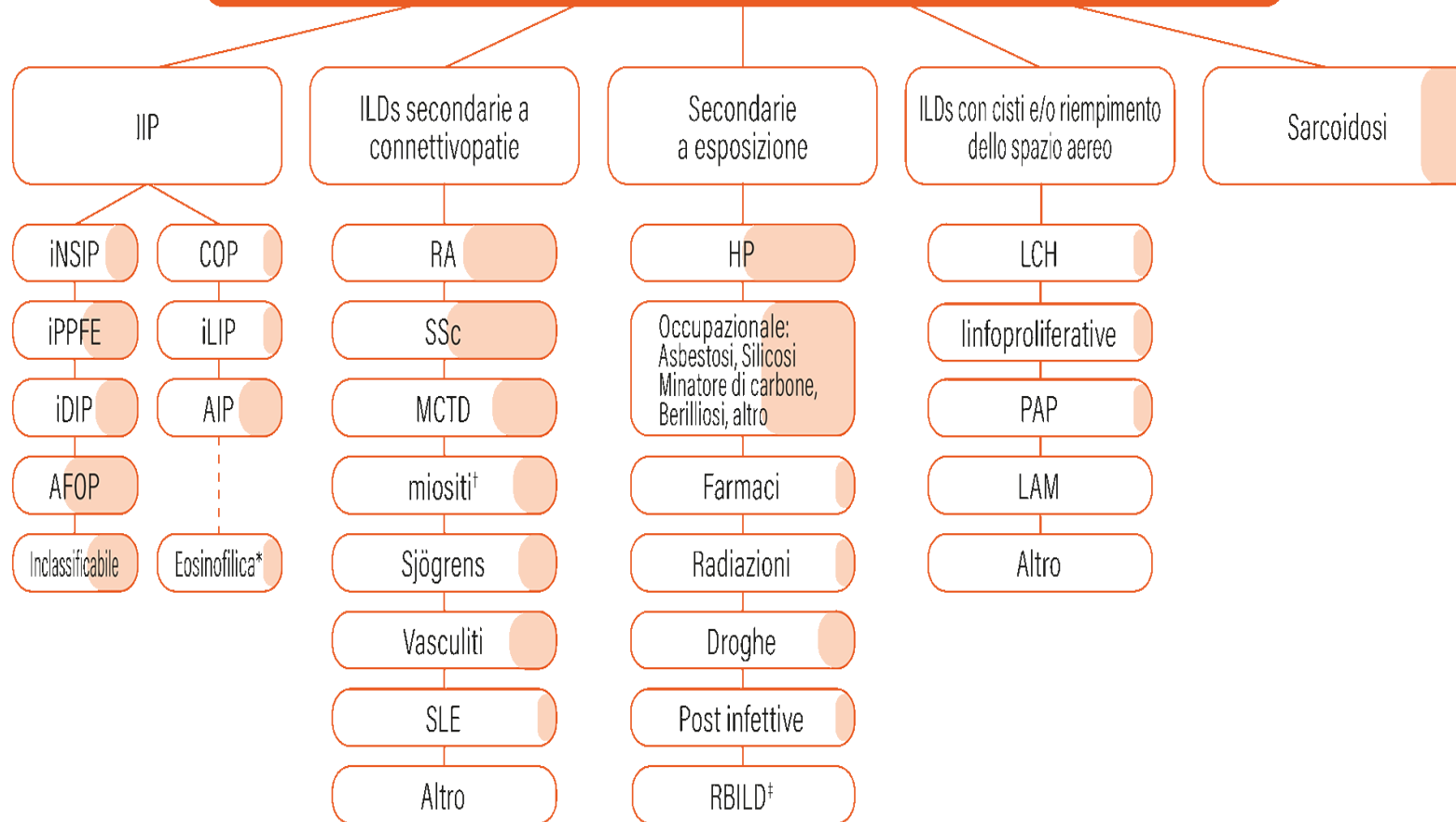


Figura 15. La superficie colorata in ciascuna casella indica la probabilità di acquisizione di un fenotipo progressivo.

Legenda: AFOP = polmonite acuta fibrinosa organizzativa; AIP = polmonite interstiziale acuta; COP = polmonite organizzativa criptogenetica; DM = dermatomiosite; HP = polmonite da ipersensibilità; iDIP = polmonite interstiziale desquamativa idiopatica; IIP = polmonite interstiziale idiopatica; iLIP = polmonite interstiziale linfocitica idiopatica; iNSIP = polmonite interstiziale non specifica idiopatica; iPPFE = fibroelastosi pleuroparenchimale idiopatica; LAM = linfangioleiomiomatosi; LCH = istiocitosi a cellule di Langerhans; MCTD = connettivite mista; PAP = proteinosi alveolare polmonare; PM = polimiosite; RA = artrite reumatoide; SLE = lupus sistemico eritematoso; SSc = sclerosi sistemica.



I T S
I T A L I A N
T H O R A C I C
S O C I E T Y



A I P O
A S S O C I A Z I O N E
I T A L I A N A
P N E U M O L O G I
O S P E D A L I E R I

PPF

Raccomandazioni in merito alla terapia

I pazienti con PPF dovrebbero essere trattati con il pirfenidone?

Raccomandiamo ricerche ulteriori sulla efficacia e sicurezza del pirfenidone sia:

- 1) nelle ILD fibrotiche non-IPF che manifestano fenotipo progressivo in generale;
- 2) nei vari sottogruppi di ILD fibrotiche non-IPF che manifestano fenotipo progressivo.

Circa un terzo della commissione si è astenuta dal voto a favore o contro il pirfenidone, citando insufficienti evidenze, cedendo a una raccomandazione di ricerca in accordo con le regole di voto prespecificate. Tra i membri della commissione che erano disposti a votare a favore o contro il pirfenidone, c'è stato un consenso unanime a favore del pirfenidone:

- forte raccomandazione a favore del pirfenidone, 0 di 34 (0%);
- raccomandazione condizionale a favore del pirfenidone, 21 di 34 (62%);
- raccomandazione condizionale contro il pirfenidone, 0 di 34 (0%);
- forte raccomandazione contro il pirfenidone, 0 di 34 (0%);
- astenuti, 13 di 34 (38%).

I pazienti con PPF dovrebbero essere trattati con il nintedanib?

Consigliamo il nintedanib per il trattamento delle PPF nei pazienti in cui la gestione standard per la ILD fibrotica non-IPF non ha funzionato

	NO				SÌ			
Forza della raccomandazione	FORTE		CONDIZIONALE		FORTE		CONDIZIONALE	
Qualità dell'evidenza	B/MB	M/A	B/MB	M/A	B/MB	M/A	B/MB	M/A
PPF								

La commissione ha inoltre posto una raccomandazione a ulteriori ricerche circa gli effetti e la sicurezza del nintedanib nei vari sottogruppi di ILD fibrotiche non IPF a fenotipo progressivo.

Conclusioni riguardo la terapia delle PPF

Le raccomandazioni terapeutiche non sono da considerarsi mandatorie, alla luce delle scarse evidenze e non potendo spiegare tutte le circostanze cliniche particolari, e dovrebbero essere riviste appena nuove evidenze verranno pubblicate.



I T S
I T A L I A N
T H O R A C I C
S O C I E T Y



A I P O
A S S O C I A Z I O N E
I T A L I A N A
P N E U M O L O G I
O S P E D A L I E R I

LINEE GUIDA ERS SULLA CRIOBIOPSIA TRANSBRONCHIALE delle MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI

DOCUMENTO UFFICALE ERS

Nei pazienti affetti da interstiziopatie polmonari (ILD) è importante giungere a una diagnosi accurata per avere informazioni sulla prognosi e impostare un approccio terapeutico corretto.

In molti casi la discussione multidisciplinare (MDD) è in grado di portare a una diagnosi, integrando i dati anamnestici, clinici, laboratoristici e radiologici del paziente.

Tuttavia, in un numero considerevole di casi, la MDD consiglia di procedere ad accertamenti cito-istologici per giungere a una diagnosi precisa.

Diagnostica invasiva nelle ILD: BAL e TBLB

Diverse procedure possono essere utilizzate per ottenere informazioni citologiche e istologiche nel percorso diagnostico delle ILD.

Lavaggio bronchiolo-alveolare (BAL): la sua utilità è generalmente limitata a patologie intralveolari (per esempio, infezioni, proteinosi alveolare, polmonite eosinofila, polmonite organizzativa, emorragia alveolare e danno alveolare diffuso). È comunque una procedura associata a un tasso di eventi avversi molto basso.

Biopsie polmonari transbronchiali (TBLB): è indicata soprattutto nella diagnostica delle malattie centrolobulari, se caratterizzate da alterazioni morfologiche facilmente inquadrabili (per esempio, linfoangite carcinomatosa, sarcoidosi, polmonite organizzativa e danno alveolare diffuso).

Biopsia polmonare chirurgica (SLB): è una biopsia polmonare ottenuta per via toracoscopica ed è generalmente considerata lo standard di riferimento nella diagnosi istologica dei pazienti con ILD. Tuttavia, molti pazienti non sono clinicamente in grado di affrontare una procedura così invasiva. Inoltre, gli effetti avversi, la durata dell'ospedalizzazione e i costi possono anche essere considerevoli.

Diagnostica invasiva nelle ILD: TBLC

Criobiopsia polmonare transbronchiale (TBLC): è una procedura endoscopica eseguita in anestesia generale con paziente intubato in broncoscopia rigida o con tubo endotracheale. Si utilizza un fibroscopio attraverso cui passa una criosonda, che viene fatta avanzare nel polmone periferico sotto guida fluoroscopica. Una volta in posizione, la punta della sonda raggiunge in pochi istanti temperature estremamente basse (-80°C), congelando il parenchima polmonare circostante. L'area di tessuto congelata rimane quindi adesa alla criosonda, per poi essere estratta con essa.

La TBLC permette di ottenere pezzi bioptici più grandi di quelli ottenuti in TBLB e senza artefatti da schiacciamento.

La TBLC si propone quindi come tecnica alternativa e meno invasiva rispetto alla SLB per ottenere materiale istologico nei pazienti con ILD.

Sono già presenti in letteratura consensus statement e linee guida sulla standardizzazione della metodica di esecuzione delle TBLC. Tuttavia, non erano disponibili linee guida sull'applicazione della TBLC nei pazienti con ILD.

Queste linee guida hanno lo scopo di fornire raccomandazioni basate sulle evidenze attualmente disponibili per capire in quali scenari proporre la TBLC ai pazienti affetti da ILD che non hanno ancora ricevuto una diagnosi precisa.

Inoltre, esse hanno anche tentato di confrontare il rendimento della TBLC rispetto alla SLB in termini di resa diagnostica, eventi avversi e Patient-Important Outcomes (PIOs).

Materiali e metodi

È stata formata una Task Force ERS costituita da clinici esperti nel campo di ILD e/o TBLC ed esperti metodologi. Sono state formulate quattro domande PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcomes) e due domande discorsive. Sono state eseguite ricerche sistematiche della letteratura su MEDLINE ed Embase (fino a giugno 2021).

I membri della Task Force hanno partecipato a un sondaggio online per stimare, su una scala da 1 a 9, ogni outcome delle domande PICO per l'importanza percepita per prendere decisioni cliniche.

L'evidenza è stata gradata secondo lo schema GRADE (Grading, Recommendation, Assessment, Development and Evaluation).

La certezza dell'evidenza è stata inizialmente valutata "alta" se originata da studi randomizzati o da studi di accuratezza diagnostica ben sviluppati, invece è stata valutata "bassa" se derivante da studi osservazionali o comunque con possibilità di essere soggetti a bias o imprecisioni.

Per ogni domanda PICO è stata creata una bozza di tabelle GRADE "dall'evidenza alla decisione" tenendo conto della qualità dell'evidenza, dell'equilibrio tra effetti desiderati e avversi, preferenze e valutazioni del paziente, risorse necessarie, equità di sanità, accettabilità delle indagini per figure chiave e fattibilità dell'implementazione delle indagini.

Da questo processo è derivata una raccomandazione che poteva essere "forte" (formulata come "la Task Force raccomanda") o "condizionale" (formulata come "la Task Force suggerisce").

Inoltre, sono stati anche coinvolti tre rappresentanti dei pazienti del Pulmonary Fibrosis Patient Advisory Group della European Lung Foundation che hanno fornito la propria opinione riguardo alle tabelle "dall'evidenza alla decisione", le raccomandazioni e il manoscritto.

Domanda PICO 1

In pazienti con ILD senza diagnosi precisa e candidabili alla SLB, la TBLC può rappresentare un valido test alternativo?

Raccomandazione

*Per pazienti con ILD senza diagnosi precisa, considerati candidabili alla SLB, la Task Force **suggerisce** di eseguire TBLC se è indicato ottenere materiale istologico (raccomandazione condizionale per l'indagine, certezza dell'evidenza "molto bassa").*

Osservazione: *questo si applica a centri esperti nell'esecuzione delle TBLC.*

Tema centrale di questa PICO è il **confronto tra TBLC e SLB**.

Gli studi disponibili in questo campo e la loro qualità hanno permesso di fornire un grado di evidenza giudicata come “molto bassa”, data l’assenza di studi randomizzati e controllati o la presenza di possibili bias.

1. Contributo alla diagnosi

Confronto degli outcome incentrati sul paziente: per quanto riguarda il lungo termine (qualità di vita, funzionalità respiratoria, mortalità, tolleranza allo sforzo o sopravvivenza) non sono stati trovati trial randomizzati e controllati, quindi non è stata individuata alcuna evidenza comparativa tra TBLC e SLB.

Concordanza diagnostica: studi di concordanza tra l’esito della TBLC e la MDD finale basata sui risultati della TBLC oppure su quelli della SLB, hanno riportato una concordanza moderata. I due studi considerati in questo campo mostravano rispettivamente una concordanza del 47,6% e del 76,9% con coefficiente κ di concordanza rispettivamente di 0,31 e 0,62.

Contributo nel raggiungimento di una diagnosi precisa o ad alta confidenza: è dimostrato che una diagnosi finale precisa o con alta confidenza possa essere ottenuta per la maggioranza dei pazienti, sia con TBLC che con SLB. Nello specifico, in base allo studio considerato, grazie alla TBLC il MDD riusciva ad arrivare a diagnosi precisa o ad alta confidenza nel 60% de casi, mentre nel 73,8% dei casi basandosi sui risultati della SLB. Inoltre, il 94,8% dei pazienti che avevano raggiunto la diagnosi tramite TBLC, avrebbe ricevuto la medesima diagnosi anche con una SLB. Da ultimo solo il 23,1% dei pazienti ancora senza diagnosi dopo TBLC, riusciva a ottenerla tramite SLB.

1. Contributo alla diagnosi

Aumento della confidenza nella diagnosi: gli studi disponibili dimostrano che l'esito della TBLC è in grado di aumentare la confidenza nella diagnosi finale formulata dal MDD. Nella diagnosi di IPF, la TBLC era infatti in grado di aumentare la confidenza diagnostica, rispetto al solo MDD, dal 29 al 63% o al 65% sfruttando invece il contributo della SLB. Secondo un altro studio invece, nella diagnosi di ILD in generale, il MDD con le informazioni del BAL riusciva ad arrivare a diagnosi precisa o ad alta confidenza nel 60% dei casi, mentre nell'81,2% dei casi con i dati ricavati dalla TBLC.

Resa diagnostica per individuazione di diagnosi istologica: la resa diagnostica per il riconoscimento di un pattern istologico è elevata per la TBLC, ma leggermente maggiore per SLB. Una metanalisi sulla capacità di ottenere una diagnosi istologica della TBLC e della SLB ha dimostrato una resa diagnostica del 72,9% per la TBLC e del 91,1% per la SLB.

2. TBLC in IPF

Accuratezza diagnostica per IPF: l'accuratezza diagnostica per IPF è moderata per MDD con TBLC. In base agli studi considerati il contributo della TBLC portava il MDD a poter formulare una diagnosi di IPF con una sensibilità del 66,7-91,4% e una specificità del 75- 80%.

Sopravvivenza dopo diagnosi di IPF: una diagnosi di IPF in MDD, rispetto ad altra ILD, basata su TBLC o SLB era associata in modo significativo con la sopravvivenza a 5 anni libera da trapianto. Nello specifico HR di 2,98 per TBLC e HR di 4,07 per SLB.

3. Sicurezza della TBLC

Mortalità: la mortalità è più bassa in TBLC rispetto alla SLB, basata su due confronti indiretti e sugli studi non comparativi. Nella review sistematica degli studi sulla sola TBLC, l'incidenza complessiva di decesso entro 30 giorni è risultata dello 0,3%. Nella review sistematica degli studi sulla sola SLB, l'incidenza complessiva di decesso entro 30 giorni era del 2,3%.

Eventi avversi: la TBLC è gravata da un maggior numero di effetti avversi, ma ciò dipende soprattutto dallo pneumotorace che viene conteggiato come complicanza solo per la TBLC dato che durante una SLB è presente per definizione (si ha sempre uno pneumotorace aperto durante toracosopia). In una review sistematica sulle TBLC, il tasso complessivo di complicanze era del 23,1%, mentre in una sulla SLB era del 12,9%.

Pneumotorace: in base agli studi considerati l'incidenza di pneumotorace si attesta tra il 9,4% e il 32,8%.

Sanguinamento: in alcuni studi non è stato riscontrato sanguinamento grave né per TBLC né per SLB. Una metanalisi ha invece dimostrato la presenza di sanguinamento moderato-grave nel 14,2% dei casi.

4. Ospedalizzazioni e costi

Tempo di ospedalizzazione: è più breve per TBLC rispetto a SLB. In base agli studi considerati, per la TBLC 2,6-3 giorni vs 6-6,1 per SLB. Va inoltre considerato che la TBLC non conduce sempre a ospedalizzazione, ma solamente in caso di complicanze. Uno studio in merito, per esempio, mostrava un'insorgenza di complicanze dopo TBLC del 15,2% con necessità di ricovero nel 5,4% dei casi.

Costi complessivi: i costi sembrerebbero inferiori con l'utilizzo sistematico della TBLC rispetto a quello della SLB, ma non è stato assegnato un grado alla qualità di queste evidenze in quanto i dati sono molto limitati.

Conclusioni finali della Task Force su PICO 1

La Task Force ritiene che con l'applicazione della TBLC in centri esperti il beneficio della riduzione degli eventi avversi rispetto a una SLB compensi una potenziale riduzione della resa diagnostica.

L'uso e la disponibilità della TBLC sono infatti aumentati rapidamente negli ultimi anni ed è probabile che questo trend continui. Il registro europeo per l'IPF mostra infatti come il numero di SLB sia in progressivo calo, verosimilmente a favore della TBLC, per quanto all'ultima rilevazione del 2017 solo 1/3 dei centri europei proponesse tale metodica.

Inoltre, per quanto non siano disponibili dati sulla preferenza del paziente, i tre rappresentanti dei pazienti coinvolti riferiscono che la maggior parte dei pazienti sceglierebbe la TBLC come prima procedura.

Monitoraggio e indirizzi di ricerca futura

Monitoraggio: per assicurare la qualità delle cure, è consigliato ai centri che offrono TBLC o SLB di documentare gli outcome come la resa diagnostica e le complicanze.

Indirizzi di ricerca futura: per quanto concerne la ricerca futura, sono raccomandati ulteriori confronti diretti tra TBLC e SLB.

Domanda PICO 2

In pazienti con ILD senza diagnosi considerati non candidabili alla SLB, la TBLC incrementa la confidenza diagnostica nella MDD?

Raccomandazione

*Per pazienti con ILD non classificabile che non siano ritenuti candidabili alla SLB, la Task Force **suggerisce** TBLC se è indicato ottenere dati istologici (raccomandazione condizionale, certezza dell'evidenza "molto bassa").*

Osservazione: *questa raccomandazione si applica a centri con esperienza in TBLC; per ogni paziente dovrebbero essere soppesati i potenziali vantaggi legati all'incremento della certezza diagnostica contro il rischio di eventi avversi seri legati alla procedura.*

Alcuni pazienti con ILD sono affetti da gravi *deficit* respiratori o hanno comorbilità tali per cui non possono essere candidati alla SLB. Altri pazienti, invece, possono essere affetti da ILD rapidamente progressiva e sono pertanto a rischio di ulteriore accelerazione dopo SLB. In questi pazienti, la TBLC potrebbe essere una alternativa meno invasiva per ottenere una diagnosi istologica?

Sintesi delle evidenze

La qualità delle evidenze degli studi che affrontano lo scenario clinico richiamato dalla PICO 2 è scarsa in quanto sono carenti studi randomizzati e controllati. La certezza complessiva delle evidenze disponibili è pertanto ritenuta “molto bassa”.

1. Resa diagnostica

Resa diagnostica per individuazione di diagnosi istologica: la resa diagnostica della TBLC in questo scenario appare comunque alta. In uno studio su pazienti malati critici con ILD e insufficienza respiratoria acuta, che erano difficilmente candidabili alla SLB o avevano rifiutato la procedura, la resa diagnostica è stata dell'88,2% e i dati istologici hanno determinato una variazione nella gestione del paziente nel 88,2% dei casi.

2. Sicurezza

Eventi avversi: l'incidenza degli eventi avversi è molto variabile in base agli studi considerati, date le considerevoli differenze tra i pazienti arruolati. Uno studio di confronto tra pazienti giudicati a basso o alto rischio per SLB e poi sottoposti a TBLC non ha comunque mostrato differenze significative nell'incidenza di sanguinamento, pneumotorace, mortalità e durata del ricovero ospedaliero.

Conclusioni finali della Task Force su PICO 2

La TBLC può essere una valida metodica diagnostica nei pazienti con ILD e indicazione a diagnosi istologica ma non candidabili alla SLB. Deve tuttavia essere sempre preso in considerazione il rischio di accelerare la malattia in pazienti critici o già affetti da ILD rapidamente progressiva. Data l'estrema eterogeneità di questi pazienti, il rapporto rischio-beneficio deve essere valutato caso per caso.

Monitoraggio e ricerca futura

Monitoraggio: si consiglia ai centri che offrono TBLC per pazienti non candidabili alla SLB di raccogliere dati sugli *outcome* come la resa diagnostica, le complicanze e gli *outcome patient-important*.

Indirizzi di ricerca futura: sono da promuovere studi prospettici che valutino gli *outcome* di pazienti ad alto rischio sottoposti a TBLC, per individuare le caratteristiche dei pazienti che si sono poi rivelati meno soggetti a complicazioni.

Domanda PICO 3

In pazienti con ILD che rimangono senza diagnosi anche dopo TBLC, è indicato procedere a step-up alla SLB o a una seconda TBLC?

Raccomandazione

*Per pazienti con ILD senza diagnosi e con una TBLC non dirimente, la Task Force **suggerisce** di effettuare una SLB se è indicato ottenere materiale istologico (raccomandazione condizionale, certezza dell'evidenza "molto bassa"). La Task Force non fa alcuna raccomandazione in merito all'esecuzione di una seconda TBLC dal momento che non ci sono dati disponibili.*

Non sempre la TBLC permette di condurre a una diagnosi al MDD con alta confidenza. In questi casi potrebbe essere indicato procedere a ulteriori indagini di campionamento istologico. Le opzioni per una successiva indagine istologica sono essenzialmente due: step-up alla SLB oppure una seconda TBLC.

Sintesi delle evidenze

Non sono stati individuati studi di confronto né review che paragonassero direttamente lo step-up alla SLB alla seconda TBLC in questo scenario clinico. Inoltre, gran parte degli studi in merito coinvolgevano un numero di pazienti molto basso, spesso anche < 10, e pertanto fortemente a rischio di bias. La raccomandazione in merito al step-up alla SLB sono infatti basate su evidenze riferite di grado “molto basso”.

1. Resa diagnostica

Resa diagnostica per individuazione di diagnosi istologica: negli studi considerati lo step-up alla SLB sembra avere una resa diagnostica elevata che si assesta attorno al 92%. Gli studi su una seconda TBLC mostrano invece una resa diagnostica limitata o comunque altamente variabile (62,5-100%).

Confidenza diagnostica: lo step-up alla SLB sembra incrementare la confidenza diagnostica del MDD dopo una TBLC non conclusiva. In uno studio dove si proponeva lo step-up alla SLB dopo una TBLC non conclusiva, lo step-up alla SLB conduceva ad una diagnosi nel 92,3% dei casi. Non sono disponibili dati nel caso di seconda TBLC.

2. Sicurezza

Eventi avversi: dal punto di vista della sicurezza gli studi disponibili mostrano la presenza di complicanze nell'11,8% dei step-up alla SLB. Non vi sono dati in merito per la seconda TBLC.

Conclusioni della Task Force su PICO 3

In caso di TBLC non diagnostiche potrebbe essere opportuno ripetere accertamenti invasivi e la scelta deve essere valutata caso per caso in base alle comorbidità e ad eventuali controindicazioni alla procedura. Con le evidenze disponibili si suggerisce di procedere a step-up alla SLB. Si può ipotizzare di riservare una seconda TBLC solo nei pazienti non candidabili alla SLB, ma sempre solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Anche i rappresentanti dei pazienti riferiscono di essere più propensi a sottoporsi a step-up alla SLB in questo specifico scenario.

Monitoraggio e ricerca futura

Monitoraggio: i centri che propongono step-up alla SLB o ripetizione della TBLC dovrebbero registrare i dati riguardanti gli outcome, la resa diagnostica ed eventuali complicanze.

Indirizzi di ricerca futura: dovrebbero essere incentivati studi prospettici che valutino il valore aggiunto dell'esecuzione del step-up alla SLB o ripetizione della TBLC.

Domanda PICO 4

È consigliabile eseguire un addestramento specifico per TBLC al fine di migliorare la resa diagnostica e ridurre gli effetti avversi in pazienti con ILD non diagnosticata?

Raccomandazione

*La Task Force **suggerisce** di sottoporsi ad addestramento (raccomandazione condizionale, evidenza “molto bassa”), ma una raccomandazione per la preparazione ottimale non è disponibile a causa della mancanza di evidenza.*

Non sono disponibili dati specifici riguardo alla TBLC e pertanto la forza delle evidenze a sostegno della raccomandazione non può che essere “molto bassa”.

Tuttavia per altre procedure (per esempio, EBUS-TBNA) è stato dimostrato che l’addestramento con simulatori può accorciare la curva di apprendimento e garantire procedure sicure ed efficaci. Queste considerazioni potrebbero essere applicate anche alla TBLC per ridurre gli effetti avversi e aumentare la resa diagnostica.

Resa diagnostica e sicurezza

Addestramento e resa diagnostica: i pochi studi disponibili mostrano come l’esperienza dell’operatore sia associata positivamente a un aumento delle dimensioni delle biopsie ottenute con conseguente impatto favorevole sulla resa diagnostica.

Eventi avversi: gli studi disponibili evidenziano che nelle procedure effettuate da operatori più esperti vi è minore incidenza di complicanze sia in termini di pneumotorace che di sanguinamento.

Conclusioni della Task Force su PICO 3

Conclusioni: la Task Force ritiene che sarebbe opportuno introdurre un addestramento specifico e standardizzato al fine di migliorare la resa diagnostica e ridurre gli effetti avversi della TBLC. I requisiti minimi per implementare in sicurezza TBLC dovrebbero prevedere elementi come presenza di operatori competenti nella procedura, possibilità di sedazione in sicurezza, gestione tempestiva delle complicanze e protezione delle vie aeree.

Monitoraggio e ricerca futura: sarebbe utile tracciare l’efficacia di programmi di training specifici mediante studi mirati.

Domanda narrativa 1

Ci sono dei pattern radiologici specifici che suggeriscono di praticare una TBLC come prima scelta?

Non è stato possibile dare raccomandazioni sulla sicurezza e l'efficacia della TBLC in sottogruppi di pazienti con specifici pattern radiologici per assoluta mancanza di studi a riguardo.

La Task Force raccomanda l'esecuzione di studi prospettici per valutare la resa diagnostica e le complicanze in pazienti con specifici pattern radiologici.

Domanda narrativa 2

Quali sono i rischi della procedura di TBLC in pazienti con ILD non diagnosticata?

Gli eventi avversi collegati alla procedura di TBLC sono frequenti, per quanto nella maggior parte dei casi siano di lieve entità.

I più frequenti sono lo pneumotorace e il sanguinamento lieve.

Gli eventi avversi più gravi sono sanguinamento maggiore, insufficienza respiratoria e fase accelerata di ILD fino anche a morte, ma sono infrequenti.

Per ridurre il più possibile l'insorgenza di eventi avversi e per poter valutare con maggior contezza il rapporto rischio-beneficio di una TBLC è quindi importante capire quali sono le caratteristiche che rendono i pazienti più prone a sviluppare complicanze.

Nello specifico, la Task Force si è concentrata su pazienti con severi deficit funzionali ($FVC < 50\%$, $DL_{CO} < 35\%$), ipertensione polmonare ($sPAP > 40$ mmHg), età avanzata (> 65 anni), fase accelerata di ILD (insufficienza respiratoria o rapido peggioramento), presenza di comorbilità maggiori o aumentato rischio di sanguinamento.

Sintesi delle evidenze: pazienti con ridotta funzionalità respiratoria

TBLC in corso di insufficienza respiratoria acuta: uno studio ha analizzato le complicanze della TBLC nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta, dimostrando incidenza di pneumotorace nel 35,5% dei casi, sanguinamento moderato nel 5,9% e mortalità a 8 giorni del 47,1%, ma non reputata collegabile alla procedura.

TBLC in deficit funzionali severi: uno studio ha analizzato la TBLC in pazienti con ($FVC < 50\%$, $DL_{CO} < 35\%$) mostrando pneumotorace nel 19,4% dei casi, sanguinamento lieve-moderato nel 19,4% ed empiema nel 3,2% dei casi. Un secondo studio non ha riportato un aumento di complicanze nei pazienti con $DL_{CO} < 40\%$, mentre un terzo studio ha confrontato pazienti con $FVC < 50\%$, $DL_{CO} < 30\%$ con pazienti con $FVC > 50\%$, $DL_{CO} > 30\%$ riportando rispettivamente pneumotorace in 6,7% vs 20,7% dei casi e nessuna differenza nel rischio di sanguinamento.

Sintesi delle evidenze: pazienti ospedalizzati

Solo tre studi hanno confrontato l'incidenza di complicanze tra pazienti già ospedalizzati e non, senza però indicare le cause del ricovero. Uno di questi ha riportato nei pazienti ospedalizzati un aumento significativo di: incidenza di pneumotorace (23,5% vs 9,9%), perdita aerea persistente (5,9% vs 0,7%), necessità di trasferimento presso la Rianimazione entro le 48h successive alla procedura (11,8% vs 2,1%) e mortalità a 30 giorni (5,9% vs 1,4%). Un secondo studio ha invece riportato una mortalità a 30 giorni nel 25% dei pazienti ospedalizzati vs 1,1% dei controlli.

Età: un solo studio si è occupato di confrontare l'insorgenza di sanguinamento moderato-severo in pazienti con età $> 0 < 65$ anni, dimostrando un tasso di incidenza maggiore nei pazienti > 65 anni (20% vs 10%).

Body mass index (BMI): un solo studio ha analizzato la differenza di incidenza di complicanze in pazienti con BMI $> 0 < 35$, riportando un maggior numero di pneumotoraci nei pazienti con BMI < 35 (6,7% vs 20,7%) e nessuna differenza nell'incidenza di sanguinamento.

Antiaggreganti e anticoagulanti: uno studio ha dimostrato come la concomitante terapia con aspirina non abbia condotto a un aumento dei sanguinamenti moderati-severi in corso di TBLC. Un secondo studio ha invece dimostrato come la sospensione di terapie antiaggreganti (non ASA) o anticoagulanti, nelle tempistiche corrette, non conducesse a un aumento di incidenza di sanguinamenti in corso di TBLC rispetto ai controlli.

Conclusioni della Task Force sulla domanda narrativa 2

Le evidenze sulle complicanze derivanti dalla TBLC in pazienti ad alto rischio procedurale sono limitate, con limitato potere statistico e in ampi intervalli di confidenza.

I dati provenienti dai centri con un'elevata esperienza nella TBLC, mostrano che questa procedura può essere eseguita con relativa sicurezza anche nei pazienti con età avanzata, elevato BMI, con compromissione cardiologica (non acuta) o pneumologica anche con valori di FVC $< 50\%$ o $DL_{CO} < 30\%$. Il rischio di complicanze gravi sembra essere particolarmente elevato nei pazienti ospedalizzati per insufficienza respiratoria acuta o nelle ILD a rapida progressione.

Studi prospettici futuri condotti nei centri con maggiore esperienza sono necessari per meglio indagare in quali pazienti ad alto rischio la TBLC possa essere effettuata in relativa sicurezza.

Domande e raccomandazione delle linee guida

Tabella 1

Domanda PICO 1	<p>Domanda: nei pazienti con una ILD senza diagnosi e considerati candidabili per essere sottoposti a SLB, la TBLC può essere una valida alternativa?</p> <p>Raccomandazioni: nei pazienti con una ILD senza diagnosi e considerati candidabili per essere sottoposti a SLB, la Task Force suggerisce di eseguire la TBLC se c'è indicazione a ottenere il dato istopatologico (raccomandazione condizionale per l'intervento, evidenza "molto bassa").</p> <p>Osservazione: questa raccomandazione si riferisce ai centri con esperienza nell'esecuzione della TBLC.</p>
Domanda PICO 2	<p>Domanda: nei pazienti con una ILD senza diagnosi non candidabili alla SLB, la TBLC aumenta la confidenza diagnostica del team multidisciplinare?</p> <p>Raccomandazione: nei pazienti con una ILD senza diagnosi non candidabili alla SLB, la Task Force suggerisce di eseguire la TBLC se c'è indicazione a ottenere il dato istopatologico (raccomandazione condizionale per l'intervento, evidenza "molto bassa").</p> <p>Osservazione: questa raccomandazione si riferisce ai centri con esperienza nell'esecuzione della TBLC, i vantaggi di un potenziale incremento della certezza diagnostica eseguendo la TBLC vanno confrontati con il potenziale svantaggio di complicanze in ogni singolo individuo.</p>
Domanda PICO 3	<p>Domanda: nei pazienti con una ILD senza diagnosi e una TBLC non dirimente, la SLB è da considerarsi lo step successivo o dovrebbe essere ripetuta la TBLC?</p> <p>Raccomandazioni: nei pazienti con una ILD senza diagnosi e una TBLC non dirimente, la Task Force suggerisce di eseguire la SLB se c'è indicazione a ottenere il dato istopatologico (raccomandazione condizionale per l'intervento, evidenza "molto bassa"). Nei pazienti con una ILD senza diagnosi e una TBLC non dirimente, la Task Force non pone raccomandazioni sul ripetere nuovamente una TBLC se c'è indicazione a ottenere il dato istopatologico, poiché non esistono evidenze in tal senso.</p>
Domanda PICO 4	<p>Domanda: è necessario un periodo di formazione per migliorare la resa diagnostica e ridurre le complicanze nell'esecuzione della TBLC nei pazienti con una ILD senza diagnosi?</p> <p>Raccomandazione: la Task Force suggerisce che gli operatori dovrebbero eseguire un periodo di formazione per eseguire la TBLC (raccomandazione condizionale per l'intervento, evidenza "molto bassa"), ma a causa della mancanza di evidenze non è possibile porre una raccomandazione su quale sia il miglior metodo di formazione.</p>
Domanda narrativa 1	<p>Domanda: esistono reperti HRCT specifici che portino a scegliere la TBLC come prima scelta bioptica?</p>
Domanda narrativa 2	<p>Domanda: quali sono le complicanze della TBLC nei pazienti con ILD senza diagnosi?</p>

1 Lo **scopo** delle linee guida ERS è stabilire delle raccomandazioni basate sull'evidenza per l'uso della TBLC nei pazienti affetti da ILD senza diagnosi.

Le linee guida sono state sviluppate in linea con i **principi GRADE** e ogni domanda è stata indagata attraverso una sistematica revisione della letteratura pubblicata.

Possibili **limitazioni**: la maggior parte dei membri della Task Force sono pneumologi con esperienza nella TBLC ed è presente un solo patologo e un solo radiologo.

2 Nella maggior parte delle domande PICO, la TBLC e la SLB sono state poste a confronto, ma la **certezza delle evidenze** è stata **“molto bassa”** per la maggior parte degli *outcome* considerati.

La Task Force ha formulato **raccomandazioni per future ricerche** per ciascuna domanda delle linee guida, al fine di poter gettare le basi per futuri studi.



Sulla base delle evidenze disponibili (PICO 1 e 3) **la Task Force ritiene che un approccio per gradi sia da preferire nella maggior parte delle situazioni.**

Algoritmo diagnostico proposto per pazienti affetti da malattia polmonare interstiziale non diagnosticata

Figura 1

Pazienti con una ILD senza diagnosi in cui è necessario ottenere il dato istopatologico (per esempio, nei casi in cui non è possibile porre una diagnosi ad alta confidenza mediante discussione multidisciplinare con i dati clinici, di laboratorio o radiologici a disposizione)

HRCT: alterazioni localizzate soprattutto a livello **intraalveolare** o **centrolobulare** (per esempio, sospetto di infezioni, AP, EP, OP, AH, DAD, CL, sarcoidosi). Proposta diagnostica: considerare il BAL e/o la TBLB. *Non valutato dalle attuali linee guida*

HRCT: alterazioni localizzate soprattutto perifericamente ai **lobuli polmonari secondari** o **caratterizzate da aspetti variegati** (per esempio, sospetto UIP/IPF, NSIP, HP, patologie cistiche o nodulari)

Pazienti eleggibili per eseguire SLB

Proposte diagnostiche: considerare la TBLC. Si veda la Domanda PICO 1 per i dettagli

Riassunto esemplificativo:

- a paragone della SLB, la TBLC ha minori eventi collaterali maggiori e costi, a scapito di una minor accuratezza diagnostica
- in generale, la Task Force considera superiori i vantaggi rispetto agli svantaggi, in particolare nei pazienti con elevato rischio di sviluppare complicanze con la biopsia chirurgica

Pazienti non eleggibili per SLB

Proposte diagnostiche: considerare la TBLC. Si veda la Domanda PICO 2 e la Domanda narrativa 2 per i dettagli

Riassunto esemplificativo:

- i pazienti possono essere giudicati non candidabili alla SLB a causa della severa insufficienza respiratoria o di patologie associate o per ILD a rapida progressione in cui è aumentato il rischio di un'ulteriore accelerazione di malattia
- i dati sull'accuratezza diagnostica e gli outcome in pazienti non candidabili all'esecuzione di biopsia chirurgica sono limitati; tuttavia, possono essere estrapolati dalla considerevole quantità di dati dei pazienti candidabili alla SLB (Domanda PICO 1).
- i dati sulla sicurezza sono pochi e la Task Force riconosce che la varietà dei potenziali pazienti (e dei rischi corrispondenti) in questo contesto è ampia, e quindi i vantaggi e gli svantaggi di eseguire una TBLC variano di conseguenza

TBLC non dirimente. Proposte diagnostiche: considerare la SLB. Si veda la Domanda PICO 3 per i dettagli. Riassunto esemplificativo:

- eseguire una SLB dopo una TBLC non dirimente migliora la resa diagnostica a scapito di un maggior numero di complicanze
- in generale, la Task Force considera questi vantaggi superiori agli svantaggi, se il MDD ritiene indicato ottenere il dato istopatologico
- anche se ci sono poche evidenze sull'eseguire una seconda TBLC

TBLC non dirimente. Proposte diagnostiche: nessuna raccomandazione. Si veda la Domanda PICO 3 per i dettagli. Riassunto esemplificativo: evidenze sull'accuratezza diagnostica o sulle complicanze di una seconda TBLC in questo gruppo di pazienti non sono disponibili

3 I pazienti dovrebbero inizialmente essere sottoposti alla TBLC (per il minor numero di complicanze, di giorni di ospedalizzazione e i costi ridotti), nei centri che hanno esperienza della metodica.



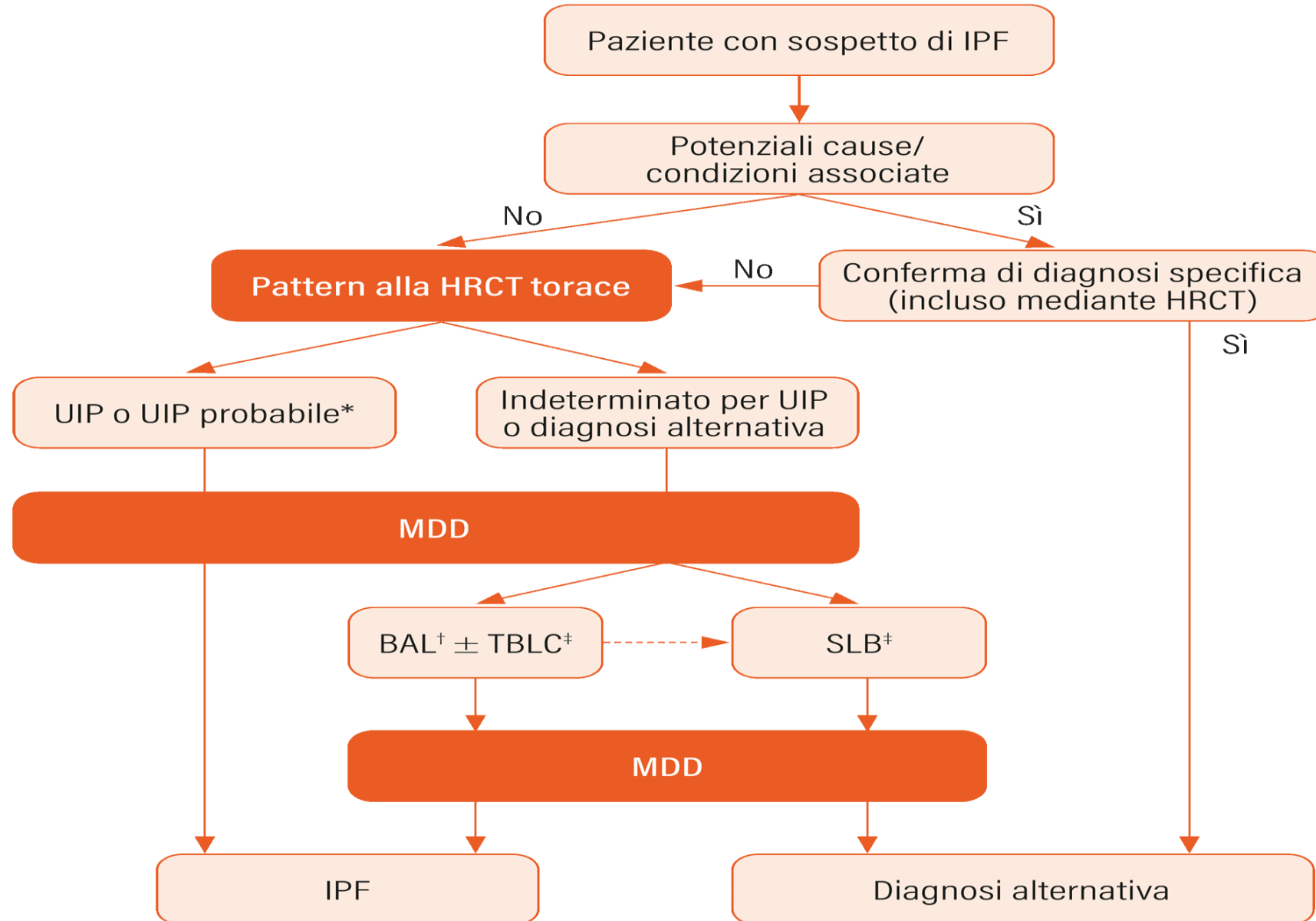
Se la TBLC non è dirimente si potrebbe considerare una SLB.

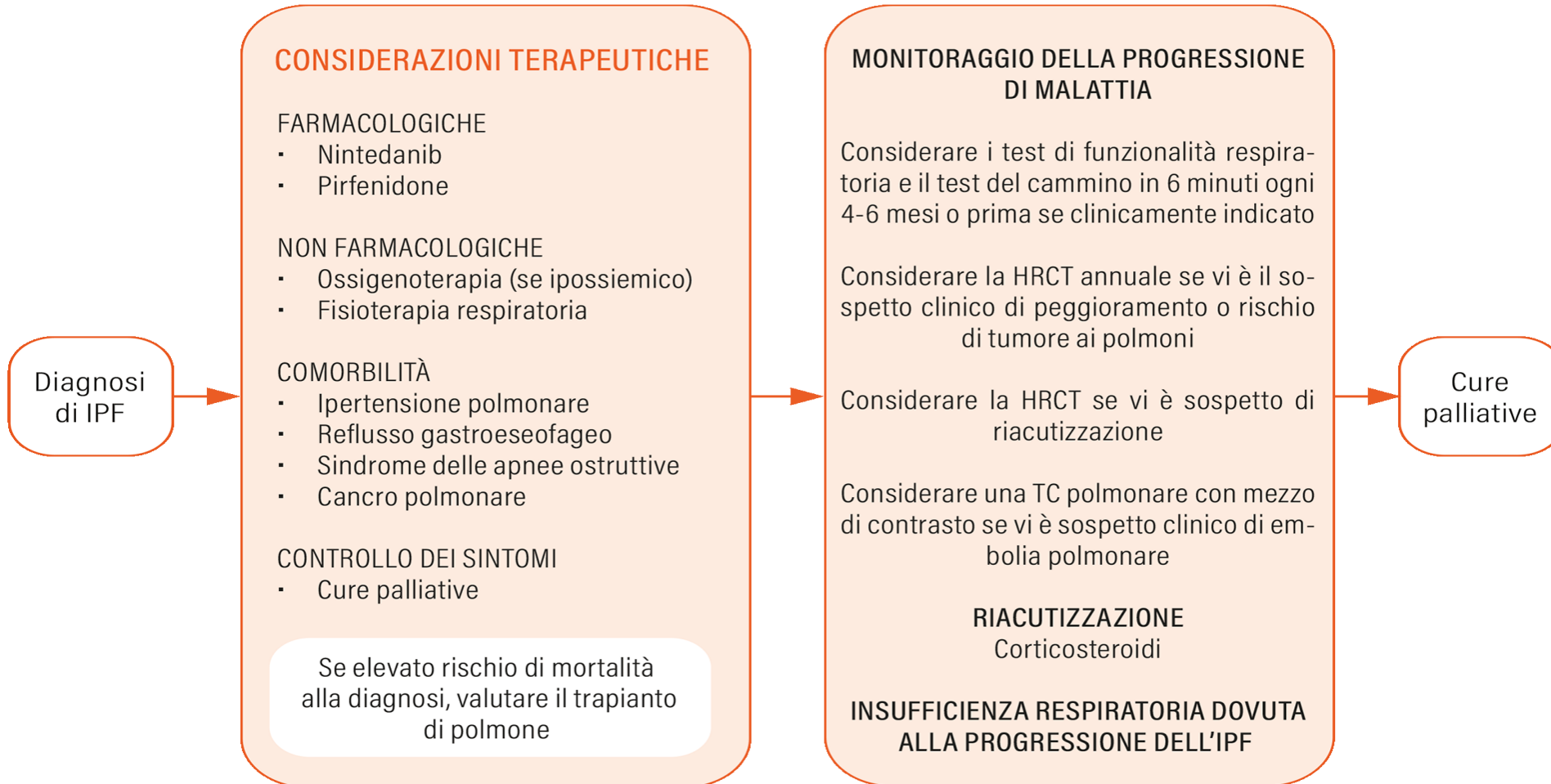
Questo approccio diagnostico è stato preferito anche da tre pazienti rappresentativi che hanno fornito la loro opinione.

Mai dimenticare che le caratteristiche dei pazienti con ILD sono molto varie per quanto riguarda la severità della malattia sottostante, le comorbidità, il livello di certezza diagnostica derivante da dati clinici, laboratoristici e radiologici e l'importanza di ottenere una diagnosi istologica:

I vantaggi e gli svantaggi di effettuare test invasivi dovrebbero essere soppesati con attenzione caso per caso.

Appendice - Algoritmo diagnostico per la diagnosi di IPF





Appendice - ILD diverse dall'IPF che possono manifestare PPF

Malattie interstiziali del polmone (ILDs) oltre alla fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

