

Il ruolo della broncoscopia nella malattia da SARS-CoV-2. Sintesi delle linee guida internazionali

The role of bronchoscopy during SARS-CoV-2 outbreak: summarizing international guidelines

Nadia Corcione, Livio Moccia, Alfonso Pecoraro, Giuseppe Failla

UOC Pneumologia Interventistica, AORN A. Cardarelli, Napoli

Riassunto

Il ruolo della broncoscopia nella pandemia da SARS-CoV-2 è ancora dibattuto. L'isolamento dell'RNA virale su campioni del tratto respiratorio inferiore consente di diagnosticare la malattia in circa il 50% dei pazienti con un elevato sospetto clinico-radiologico di COVID-19, ma con uno o più tamponi negativi. Nei casi in cui una diagnosi alternativa possa influire significativamente sulla gestione terapeutica e, per inferenza, sulla prognosi del paziente, la broncoscopia resta l'esame di scelta. Attualmente, la diagnosi di certezza COVID-19 è basata esclusivamente sul criterio microbiologico, implicando potenzialmente un ampio campo di applicazione della broncoscopia, sia nei pazienti supportati in maniera non invasiva che in quelli intubati. La scelta del supporto respiratorio e la somministrazione di farmaci sedativi durante broncoscopia appartengono ancora ad un'area grigia di intervento, in grado di influire il decorso clinico della malattia nonché l'utilizzo delle risorse ospedaliere.

Parole chiave: COVID-19, broncoscopia, campioni respiratori, diagnosi alternativa, supporto respiratorio non invasivo, sedazione

Summary

The role of bronchoscopy during COVID-19 pandemic is still debated. The detection of SARS-CoV-2 on lower respiratory tract samples allows the diagnosis of COVID-19 in around 50% of patients with high clinical suspicion/radiologic findings but with one or more negative naso-pharyngeal swabs. When an alternative diagnosis to COVID-19 could significantly impact on the therapeutic management of the patients, bronchoscopy remains the examination of choice. Actually, the certainty of diagnosis of COVID-19 is based only on a microbiological criterion, potentially implying a broad application of bronchoscopy both in patient not invasively and invasively supported. However, the guidelines released by different scientific Societies of bronchology or infectious diseases from the beginning of the pandemic, only partially agree about the diagnostic role of bronchoscopy. The respiratory support and the sedative drugs administered during the procedure still belong to a "grey zone" of intervention, potentially conditioning the clinical course of the disease (i.e., worsening of respiratory failure) and the utilization of hospital resources.

Parole chiave: COVID-19, bronchoscopy, respiratory samples, alternative diagnosis, noninvasive respiratory support, sedative drugs

Come riportato nel *situation report* stilato il 20 settembre 2020 dalla *World Health Organization* (WHO), il numero di casi di infezione da SARS-CoV-2 nel mondo è pari a 30.675.675, con un tasso di mortalità di circa il 3,1%¹. Il ruolo della broncoscopia, dall'inizio della pandemia ad oggi, ha subito alcune modifiche riguardanti l'applicazione nella diagnostica della malattia

Ricevuto il 23-7-2020

Accettato il 23-9-2020

Corrispondenza

Giuseppe Failla

UOC Pneumologia Interventistica AORN A. Cardarelli
via A. Cardarelli 9, 80131 Napoli
giuseppe.failla@aocardarelli.it

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Corcione N, Moccia L, Pecoraro A, et al. Il ruolo della broncoscopia nella malattia da SARS-CoV-2. Sintesi delle linee guida internazionali. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2020;35:169-172. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A036>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

da nuovo coronavirus (*coronavirus disease*, COVID-19). Le linee guida pubblicate a febbraio 2020 dalla *China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care* ² stabiliscono che, pur a fronte di un quadro clinico e/o radiologico e/o laboratoristico suggestivo, la diagnosi di SARS-CoV-2 è confermata dall'isolamento, mediante *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), dell'RNA virale "su tampone faringeo o su altri campioni respiratori", senza menzionare la broncoscopia; studi successivi hanno poi dimostrato come la sensibilità dei tamponi oro- e naso-faringei sia molto minore rispetto a quella del lavaggio broncoalveolare (*Bronchoalveolar Lavage*, BAL) (rispettivamente 32, 63 e 94%) ³ per il rilevamento dell'RNA virale. Nel *position paper* di marzo 2020 dell'*American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology* (AABIP) è riportato che la broncoscopia è controindicata per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 e dovrebbe essere effettuata solo in pazienti già intubati con tampone/i negativo/i (senza tuttavia specificare il numero di tamponi negativi oltre cui procedere con il campionamento microbiologico del tratto respiratorio inferiore), in cui la diagnostica differenziale sia in grado di modificare significativamente il *management* terapeutico e, per inferenza, la prognosi del paziente (es. immunodepressi) ⁴. Successivamente, nel *report* condiviso CHEST/AABIP di maggio 2020 ⁵, e sulla scorta delle raccomandazioni WHO ⁶, l'indicazione alla broncoscopia per la diagnosi di COVID-19 è stata posta in caso di "tampone negativo e malattia severa o progressiva", senza più specificare il tipo di supporto respiratorio (invasivo o non invasivo) erogato al paziente. Tale mancato riferimento estende implicitamente l'uso dell'endoscopia anche ad ammalati in respiro spontaneo, aumentando tuttavia i rischi potenziali: maggior pericolo di contagio per il personale sanitario e/o peggioramento delle condizioni respiratorie del paziente intra- e post-procedurali (es. necessità di intubazione, necessità di trasferimento in terapia intensiva, aumento dell'utilizzo delle risorse sanitarie).

A giugno 2020, l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA), nelle linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 ⁷, ha suggerito (seppur con un basso grado di evidenza) che, in presenza di un tampone naso-faringeo negativo e di un elevato sospetto clinico di COVID-19, sia comunque preferibile isolare il virus su un campione del tratto respiratorio inferiore (espettorato indotto, BAL, aspirato tracheale), sia ai fini terapeutici sia per l'isolamento del paziente. Tale raccomandazione è stata formulata da un *panel* di esperti sulla scorta di nove studi, di cui sette caso-controllo, volti a confrontare la carica virale o la sensibilità di rilevazione dell'RNA virale su campioni del tratto respiratorio superiore ed inferiore. Benché nessuno di tali

studi riporti l'associazione fra *timing* di campionamento e stadio clinico di malattia e benché vengano utilizzati parametri laboratoristici di riferimento di volta in volta diversi, la raccomandazione IDSA rafforza l'assunto che il BAL, per la diagnosi di COVID-19, riduca drasticamente il numero di falsi negativi molto più che il tampone naso-faringeo; questo aspetto assume un particolare valore anche nell'ambito della ricerca scientifica sulla malattia da nuovo coronavirus, poiché l'arruolamento dei pazienti negli studi clinico-terapeutici richiede sempre conferma che l'agente eziologico di polmonite sia il SARS-CoV-2.

Le linee guida redatte dalle varie Società di Broncologia in corso di pandemia da COVID-19 (AABIP; *Chinese Medical Association*, CMA; *German Respiratory Society*, DGP; *Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery*, SEPAR; *Argentinean Association for Bronchology*, AABE) hanno posto come indicazione alla broncoscopia in pazienti con infezione sospetta o accertata da SARS-CoV-2, oltre che la diagnosi di infezione stessa in presenza di tampone negativo, anche: diagnosi di sovrainfezione; atelettasia da tappi di muco; assistenza alla tracheotomia; interventi indifferibili (ad es. emottisi massive, ostruzione severa delle vie aeree centrali). Nessuna delle Società ha specificato il numero di tamponi negativi oltre cui è auspicabile ricorrere alla diagnostica endoscopica, in linea di massima, da uno a tre, senza menzionare però lo stadio clinico di malattia. Ora et al. hanno riportato che, su una coorte di 28 pazienti con caratteristiche clinico-radiologiche suggestive di infezione da SARS-CoV-2 e tre tamponi oro- o naso-faringei negativi effettuati in tre giorni consecutivi + sierologia negativa, il BAL è risultato negativo per SARS-CoV-2 nel 100% dei casi ⁸; sfortunatamente, né le modalità di esecuzione della broncoscopia (ad es. tipo di supporto respiratorio utilizzato, tipo di sedazione) né la percentuale di pazienti ventilati invasivamente è stata specificata dagli Autori. Più recentemente Mondoni et al. hanno pubblicato i risultati di uno studio retrospettivo condotto su 109 pazienti sottoposti a broncoscopia in sei differenti ospedali italiani nel periodo marzo-aprile 2020, di cui 78 per sospetto clinico-radiologico di COVID-19, ma con una mediana di due tamponi negativi; la broncoscopia ha permesso di diagnosticare l'infezione da SARS-CoV-2 nel 55,1% dei casi, e senza differenze statisticamente significative in termini di sensibilità diagnostica fra BAL e *bronchial washing* ⁹. Assumendo la RT-PCR come *reference standard* per la diagnosi di COVID-19, la tomografia computerizzata (*Computed Tomography*, CT) del torace possiede una maggiore sensibilità (97%), ma la sua più bassa specificità (25%) rende probabile una diagnosi alternativa, rinforzando il ruolo della broncoscopia come procedura raccoman-

data per la diagnosi differenziale di COVID-19¹⁰; non a caso, nella casistica di Ora et al., il BAL ha consentito l'isolamento di altri agenti eziologici di polmonite infettiva nel 46% dei casi, con un impatto significativo sulla gestione terapeutica⁸.

Un adeguato supporto respiratorio in pazienti non intubati e sottoposti a broncoscopia assume un ruolo centrale per prevenire il deterioramento dell'insufficienza respiratoria e/o la necessità di uno *step-up* del supporto stesso (ad es. intubazione)¹¹; le linee guida redatte dalle varie Società di Broncologia hanno fornito solo un'indicazione generica ad evitare la *jet ventilation* e prediligere l'utilizzo di un circuito chiuso in pazienti COVID-19 sospetti/accertati, senza peraltro fare accenno alle modalità di sedazione del paziente non intubato e sottoposto ad esame endoscopico.

Nel *position paper* redatto dal Gruppo di Studio AIPO-ITS di Pneumologia Interventistica e Trapianto¹² è stato sottolineato come la comparsa o il peggioramento dell'insufficienza respiratoria legati alla broncoscopia rappresentino un potenziale sovraccarico sull'utilizzo delle risorse in epoca di pandemia (ad es. disponibi-

lità di ventilatori, disponibilità di posti letto in terapia semintensiva/intensiva); la somministrazione di una sedazione che preservi la ventilazione spontanea (benzodiazepine ± oppiacei) e un supporto adeguato alla funzione respiratoria (ad es. *high flow oxygen therapy*, AMBU, ventilazione non invasiva) possono svolgere un ruolo cruciale nel prevenire il deterioramento periprocedurale degli scambi gassosi. Tutte le linee guida concordano invece sulla necessità di ridurre al minimo il numero di operatori sanitari all'interno della sala endoscopica, al fine di minimizzare il rischio di trasmissione di SARS-CoV-2, essendo la broncoscopia una procedura generante aerosol infetto; è necessario inoltre l'utilizzo delle mascherine FFP3 o N95, nonché di guanti, camice lungo e protezione per gli occhi da parte degli operatori sanitari. Di seguito, proponiamo uno schema di sintesi delle linee guida delle Società di Broncologia, modificato da un lavoro di Lentz¹³ (Tab. I).

Indicazioni più circostanziate sono state fornite da Luo et al.¹⁴: gli Autori sottolineano l'importanza di effettuare un tampone naso-faringeo per SARS-CoV-2 in tutti i pazienti che necessitino di broncoscopia, indipendente-

Tabella I. Sintesi delle linee guida delle Società internazionali sul ruolo della broncoscopia in corso di pandemia da SARS-CoV-2.

Organizzazione	CMA	AABIP	DGP	SEPAR	AABE
Indicazioni	NS	Vedi note*	Vedi note*	Vedi note*	Vedi note*
• <i>Setting</i>	Camera a pressione negativa	Camera a pressione negativa	NS	Camera a pressione negativa	Camera a pressione negativa
• <i>Staff</i>	Minimo personale necessario	Minimo personale necessario	Minimo personale necessario	Minimo personale necessario	Minimo personale necessario
• Mascherina se paziente non intubato	Sì	NS	Sì (preferire accesso nasale)	Sì (posizionare aspiratore in bocca per suzione continua)	NS
• Mascherine per gli operatori sanitari	N95 o PAPR	N95 o PAPR	FFP3	FFP3	N95
• Anestesia, analgesia e sedazione	Non utilizzare aerosol di lidocaina	NS	NS	Sedazione per ridurre il riflesso della tosse	NS
• Tipo di broncoscopia	Evitare broncoscopia rigida. Evitare <i>in-out</i> ripetuti del broncoscopio dalle vie aeree	NS	Evitare broncoscopia rigida. Preferire l'ingresso transnasale	NS	Preferire l'ingresso transnasale
• Supporto ventilatorio	Evitare la <i>jet ventilation</i> . Preferire circuito chiuso	NS	Evitare la <i>jet ventilation</i> . Preferire circuito chiuso	NS	NS

* test diagnostici non invasivi per COVID-19 non concludenti; diagnosi differenziale; sospetto di sovrainfezione; atelettasia da tappi di muco; assistenza alla tracheotomia; interventi urgenti indifferibili (emottisi, corpi estranei, ostruzione severa vie aeree centrali). NS: Non Specificato; DPI: Dispositivi di Protezione Individuale; AABIP: American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology; CMA: Chinese Medical Association; DGP: German Respiratory Society; SEPAR: Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery; AABE: Argentinean Association for Bronchology; PAPR: Papered Air-Purifying Respirator.

mente dalla clinica e dal motivo dell'esame endoscopico, essendo i portatori asintomatici una fonte significativa di trasmissione in corso di pandemia. Si sottolinea inoltre come sia preferibile l'uso dei broncoscopi monouso e che i pazienti COVID-19 intubati sottoposti ad endoscopia debbano essere attentamente monitorizzati sotto il profilo saturimetrico sia durante che al termine della procedura endoscopica, evitando di effettuare il BAL se $\text{SpO}_2 < 92\%$ in supporto di ossigeno.

In definitiva, posta l'attuale frammentarietà delle evidenze, dati circa l'uso della broncoscopia in pazienti con infezione sospetta o accertata da SARS-CoV-2 sono urgentemente necessari per migliorare la gestione di questi pazienti. Molte incertezze rimangono infatti sulla diagnosi microbiologica indipendentemente dal sospetto clinico e/o radiologico; sulla concordanza tra il risultato del BAL e quello dei tamponi in base allo stadio clinico di malattia; sulla standardizzazione dei parametri laboratoristici e di definizione di "campione del tratto respiratorio inferiore", sia per qualità che per quantità; sul tipo di supporto respiratorio e di sedazione utilizzati per effettuare la broncoscopia in pazienti non intubati, con o senza insufficienza respiratoria.

Bibliografia

- ¹ World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports WHO. Official update 13 September 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- ² Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al.; Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team, Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020;7:4. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
- ³ Wang X, Tan L, Wang X, et al. Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for SARS-CoV-2 detection in 353 patients received tests with both specimens simultaneously. *Int J Infect Dis* 2020;94:107-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.023>
- ⁴ Whaidi M, Lamb C, Murgu S, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020;27:e52-4. <https://doi.org/10.1097/lbr.0000000000000681>
- ⁵ Wahidi MM, Shojaaee S, Lamb CR, et al. The use of bronchoscopy during the COVID-19 pandemic: CHEST/AABIP guideline and expert panel report. *Chest* 2020;158:1268-81. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.036>
- ⁶ World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance. Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19), 19 March 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>
- ⁷ Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa760>
- ⁸ Ora J, Puxeddu E, Cavalli F, et al. Does bronchoscopy help the diagnosis in COVID-19 infection? *Eur Respir J* 2020;56:2001619. <https://doi.org/10.1183/13993003.01619-2020>
- ⁹ Mondoni M, Sferrazza Papa GF, Rinaldo R, et al. Utility and safety of bronchoscopy during SARS-CoV-2 outbreak in Italy: a retrospective, multicenter study. *Eur Respir J* 2020;56:2002767. <https://doi.org/10.1183/13993003.02767-2020>
- ¹⁰ Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020;296:E32-40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
- ¹¹ Murgu S, Pecson J, Colt H. Bronchoscopy during noninvasive ventilation: indications and technique. *Respir Care* 2010;55:595-600.
- ¹² Gasparini S, Failla G, Agrusa LS, Corcione N. Ruolo e modalità di esecuzione della broncoscopia nella pandemia da COVID-19 - Position paper AIPO-ITS. Milano: AIPO Ricerche Edizioni 2020. <http://www.aiponet.it/component/attachments/download/2675.html>
- ¹³ Lentz RJ, Colt H. Summarizing societal guidelines regarding bronchoscopy during the COVID-19 pandemic. *Respirology* 2020;25:574-7. <https://doi.org/10.1111/resp.13824>
- ¹⁴ Luo F, Darwiche K, Singh S, et al. Performing bronchoscopy in times of the COVID-19 pandemic: practice statement from an international expert panel. *Respiration* 2020;99:417-22. <https://doi.org/10.1159/000507898>