

Le linee guida sulla fibrosi polmonare idiopatica: considerazioni e alcune critiche (costruttive)

Diagnostic guidelines on idiopathic pulmonary fibrosis: comments and some (positive) criticisms

Le linee guida sulla diagnosi della fibrosi polmonare idiopatica recentemente pubblicate ¹ sono un riferimento importante per la pratica clinica quotidiana. In esse sono codificate le varie combinazioni fra quadro clinico, radiologico e, quando ritenuto necessario, istopatologico per formulare una diagnosi con elevato grado di confidenza. Si basano sul sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) e riportano raccomandazioni “forti” o raccomandazioni “condizionali” (suggerimenti). In particolare queste raccomandazioni o suggerimenti vedono come principale interlocutore il paziente (Tabella I).

Le linee guida, come tutti i documenti di natura scientifica, sono tali però perché criticabili (e secondo Popper dimostrabili come erronei almeno in parte) ².

La attenzione in questo breve articolo è posta su due punti: la separazione fra quadri UIP (*Usual Interstitial Pneumonia*), UIP probabile, quadri indeterminati e quadri suggestivi per altre diagnosi sia alla TAC che nella biopsia chirurgica e le (non)raccomandazioni sulle biopsie transbronchiali con criosonda.

In queste linee guida è raccomandata la biopsia (chirurgica) nel caso in cui il quadro radiologico non sia tipico di UIP.

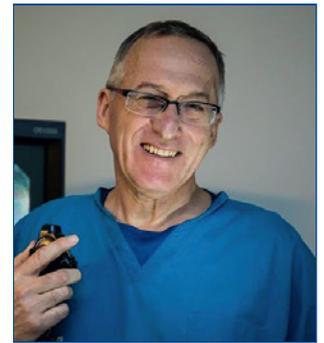
Nelle Tabelle 4 e 5 del documento sono riportati i criteri per definire i diversi

quadri sia sulla TAC che sul prelievo biotico chirurgico. La combinazione di questi diversi quadri porta ad una diagnosi con elevato grado di confidenza nella maggioranza dei casi (Figura 8 nell'articolo). Tuttavia in queste linee guida è raccomandata la biopsia (chirurgica) nel caso in cui il quadro radiologico non sia tipico di UIP (quindi da probabile ad alternativo) (suggerimento e non raccomandazione forte). Il riconoscere quadri differenti con criteri non quantitativi ma solo qualitativi è però il primo punto critico. La variabilità interosservatore è abbastanza importante e le situazioni di sovrapposizione fra “un quadro-colonna” ed un altro sono quindi ben possibili ^{3,4}.

Si realizza in pratica quanto descritto da Harold Hotelling e reso metaforicamente dal “paradosso dei due gelatai”.

Si realizza in pratica quanto descritto da Harold Hotelling ⁵ e reso metaforicamente dal “paradosso dei due gelatai”.

Su una spiaggia lunga 1 km ci sono due gelatai. Per non farsi concorrenza dividono la spiaggia in due zone e ciascuno si pone al centro della sua, risultando così a 500 metri di distanza l'uno dall'altro. In questo modo ogni bagnante non deve percorrere più di 250 metri per prendere il gelato. A questo punto un gelataio decide di avvicinarsi un po' verso il centro della spiaggia allo scopo di sottrarre al con-



Venerino Poletti

Presidente AIPO
Dipartimento Malattie Apparato Respiratorio e Torace
Ospedale GB Morgagni, Forlì (FC)
Department of Respiratory Diseases & Allergy, Aarhus University Hospital, Aarhus (DK)

Tabella I.

	Raccomandazione forte (noi raccomandiamo)	Raccomandazione “condizionale” (noi suggeriamo)
Per i pazienti	La stragrande maggioranza dei soggetti in questa situazione accetta di seguire le indicazioni mentre una minoranza di poco conto preferisce seguire altre indicazioni	La maggioranza (51%) dei soggetti in questa situazione accetta di seguire le indicazioni ma una significativa (49%) minoranza preferisce seguire altre indicazioni



Venerino Poletti
Dipartimento Malattie Apparato Respiratorio e Torace
Ospedale GB Morgagni, Forlì (FC)
via Carlo Forlanini, 34
47121 Forlì (FC)
venerino.poletti@gmail.com

corrente una parte dei clienti che si trovano a metà strada tra i due. Conseguentemente i bagnanti agli estremi della spiaggia saranno costretti a fare più di 250 metri. L'altro gelataio se ne accorge e si sposta di pari distanza. Se la distanza dagli estremi della spiaggia non è eccessiva, ossia se i "costi di trasporto" non scoraggiano i bagnanti a recarsi a prendere il gelato, il processo si ripete finché i due gelatai si trovano nello stesso punto in mezzo alla spiaggia. In pratica molti clinici si troveranno non infrequentemente proprio molto vicino – quando sia richiesta la decisione – al confine fra un quadro ed un altro con un aumento significativo di confusione fra un quadro e quello o quelli a esso prossimo. Le linee guida suggeriscono la biopsia chirurgica (ciò significa, come riportato nella Tabella I, che una maggioranza riscata di pazienti accetterà di fare la biopsia chirurgica) quando ci si trovi di fronte ad un quadro TAC non tipico di UIP. Nella pratica si pongono alcuni dilemmi. Se ci si trova di fronte ad un quadro di UIP probabile, o fra UIP tipico e UIP probabile, la probabilità di essere affetti dalla malattia appare elevata – la maggioranza dei soggetti ha 65 anni o più, risulterà affetta da comorbidità e la biopsia chirurgica suggerita ha, a priori – una mortalità a 30 giorni del 2% (mortalità più elevata se la diagnosi clinica di fibrosi polmonare idiopatica è elevata e se la funzionalità ventilatoria è compromessa)^{6,7}.

Appare realistico che la maggioranza dei pazienti (e non una minoranza significativa) non vorrà essere sottoposta a biopsia chirurgica.

Appare allora realistico che la maggioranza dei pazienti (e non una minoranza significativa) non vorrà essere sottoposta a biopsia chirurgica e che anche i Clinici saranno propensi a prescrivere farmaci "antifibrotici" senza richiedere la "prova istologica". Se ci si trova di fronte a quadri indeterminati o "suggestivi di altra diagnosi" la utilità di una biopsia potrebbe essere importante viste le probabilità che la diagnosi finale sia "non fibrosi polmonare idiopatica". In questo ultimo contesto le complicanze della biopsia chirurgica si scontrano con una significativa probabilità di poter/dover scegliere trattamenti appropriati o identificare una prognosi favorevole.

In pratica la raccomandazione debole (suggerimento) per la biopsia chirurgica non pare essere modulata in relazione alle diverse probabilità di diagnosi in rapporto ai differenti – e nella pratica clinica a volte difficilmente separabili – quadri TAC ed al suo profilo di rischio.

Nel documento si afferma che per i pazienti con sospetto clinico-radiologico di interstiziopatia da causa sconosciuta con un *pattern* TAC di UIP probabile, indeterminato o "suggestivo di una diagnosi alternativa" non c'è raccomandazione (a favore o contro) l'utilizzo della criobiopsia. Questa posizione è comprensibile

poiché queste linee guida hanno come bacino di utilizzo pneumologi e pazienti in varie parti del mondo. Tuttavia i dati sul rendimento diagnostico della criobiopsia, la attendibilità della identificazione del *pattern* UIP sui prelievi così ottenuti e i dati sul suo profilo di sicurezza quando eseguita in centri esperti rendono il suo utilizzo (ed in effetti nel documento ciò è riconosciuto poiché si afferma che la metodica va utilizzata dai centri che già hanno esperienza con essa) ormai pratica consolidata in Europa ed in altri centri extraeuropei⁸⁻¹³.

I dati sul rendimento diagnostico della criobiopsia e i dati sul suo profilo di sicurezza quando eseguita in centri esperti rendono il suo utilizzo pratica consolidata in Europa.

In conclusione, le linee guida sulla diagnosi della fibrosi polmonare idiopatica rappresentano un ulteriore progresso nella definizione dell'approccio clinico ad una malattia di cui solo ultimamente si inizia a capire bene la patogenesi¹⁴ e contro la quale solo recentemente sono stati individuati farmaci in grado di rallentare la progressione.

Le linee guida sulla diagnosi della fibrosi polmonare idiopatica rappresentano un ulteriore progresso nella definizione dell'approccio clinico ad una malattia di cui solo ultimamente si inizia a capire bene la patogenesi.

Alcuni punti sono e dovranno (e lo sono già in pratica in molti Centri) essere migliorati nel breve futuro. Il ruolo di nuove modalità di *imaging* quantitativo¹⁵, della criobiopsia, delle nuove modalità di guida bioptica adottabili^{16,17} o della biopsia chirurgica in paziente non-intubato andrà approfondito¹⁸.

Bibliografia

- 1 Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. *Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline*. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:e44-68.
- 2 Popper K. In: AA.VV. *Filosofia e pedagogia dalle origini a oggi*. Brescia: La Scuola 1989, p. 615.
- 3 Walsh SL, Calandriello L, Sverzellati N, et al. *Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT*. Thorax 2016;71:45-51.
- 4 Makela K, Hodgson U, Piilonen A, et al. *Analysis of the histologic features associated with interobserver variation in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Surg Pathol 2018;42:672-8.
- 5 Hotteling H. *Stability in competition*. The Economic Journal 1929;39:41-57.
- 6 Fischer JH, Shapera S, To T, et al. *Procedure volume and mortality after surgical lung biopsy in interstitial lung disease*. Eur Respir J 2019;53. pii:1801164.
- 7 Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. *In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung*

- disease in the United States, 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1161-7.
- ⁸ Guenther A, Krauss E, Tello S, et al. *The European IPF registry (eurIPFreg) baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. *Respir Res* 2018;19:141.
- ⁹ Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, et al. *Diagnostic yield and risk/benefit analysis of transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients*. *BMC Pulm Med* 2019;19:16.
- ¹⁰ Ravaglia C, Bosi M, Wells AU, et al. *Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic impact of histologic honeycombing in transbronchial lung cryobiopsy*. *Multidiscip Respir Med* 2019;14:3.
- ¹¹ Colella S, Haentschel M, Shah P, et al. *Transbronchial lung cryobiopsy in interstitial lung disease: best practice*. *Respiration* 2018;95:383-91.
- ¹² Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, et al. *Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure*. *Respiration* 2018;95:188-200.
- ¹³ Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A, et al. *Transbronchial cryobiopsy in diffuse lung disease: update for the pathologist*. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:891-900.
- ¹⁴ Chilosi M, Carloni A, Rossi A, Poletti V. *Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema*. *Transl Res* 2013;16:156-73.
- ¹⁵ Wu X, Kim GH, Salisbury ML, et al. *Computed tomographic biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. The future of quantitative analysis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:12-21.
- ¹⁶ Wijmans L, Bonta PI, Rocha-Pinto R, et al. *Confocal laser endomicroscopy as a guidance tool for transbronchial lung cryobiopsies in interstitial lung disorder*. *Respiration* 2018 [Epub ahead of print].
- ¹⁷ Hariri LP, Adams DC, Wain JC, et al. *Endobronchial optical coherence tomography for a low-risk microscopic assessment and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in vivo*. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:949-52.
- ¹⁸ Pompeo E, Rogliani P, Atinkaya C, et al. *Nonintubated surgical biopsy of undetermined interstitial lung disease: a multi-center outcome analysis*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018 [Epub ahead of print].

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.