

- 
- OSPITI IMMUNOCOMPROMESSI
  - SOGGETTI IMMUNOCOMPETENTI
  - CONCLUSIONI
- 

Le malattie polmonari che, già all'esordio clinico e/o nel loro decorso, coinvolgono più di un lobo e caratterizzate dall'accumulo od infiltrazione nel lobulo polmonare secondario di sostanze o cellule non normalmente presenti in tale sede o presenti, comunque, in quantità anomala, possono essere definite con il termine di *pneumopatie infiltrative diffuse* (PID) [1].

Il *lobulo polmonare secondario*, descritto inizialmente da Miller nel 1947, è quella struttura parenchimale polmonare che, nelle porzioni più periferiche e sottopleuriche è circondata da setti connettivali completi; esso è comunque composto da tre-cinque acini (unità parenchimale polmonare costituita dal bronchiolo respiratorio e dagli spazi aerei ad esso distali) ed è riconoscibile in tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT). Nelle porzioni centrali del lobulo secondario, decorrono i bronchioli terminali con le associate arterie polmonari, entrambi avvolti in un manicotto connettivale. Alla periferia, nei setti connettivali interlobulari, decorrono le vene polmonari. I dotti alveolari, i sacchi alveolari e gli alveoli sono interposti fra queste due aree. I linfatici sono presenti solo nei manicotti connettivali centrolobulari e nei setti interlobulari.

La diagnosi delle malattie diffuse del polmone è un processo "a tappe" e le procedure invasive sono prese in considerazione solo quando le altre tecniche non risultino conclusive ed i dati morfologici e/o immunofenotipici ottenibili dalla analisi di tessuto, elementi cellulari o liquido alveolare, sia ritenuta necessaria per una diagnosi definitiva o per le decisioni terapeutiche [1]. I punti chiave nella discussione del ruolo di tali procedure nel complessivo assetto clinico delle malattie diffuse del polmone sono quindi:

1. quando una procedura invasiva sia utile o necessaria;
2. quali procedure invasive risultino essere le più appropriate (rendimento diagnostico atteso, specificità delle informazioni ottenibili, impatto sulle decisioni terapeutiche) ed, eventualmente;
3. in quale ordine debbano essere effettuate.

Questi punti sono ancora controversi soprattutto perché il vero impatto dei presidi diagnostici invasivi, stimato prendendo in considerazione la probabilità diagnostica pre-test, non è stato ancora formalmente analizzato.

Una comprensione delle correlazioni tra anomalie radiologiche e caratteristiche patologiche è stata ottenuta con l'introduzione della tomografia computerizzata ad alta definizione (HRCT).

L'HRCT ha enormemente migliorato la risoluzione spaziale che può essere apprezzata dai radiologi toracici e ha permesso di definire meglio le lesioni attraverso l'interpretazione di caratteristiche morfologiche e distribuzione anatomica (analisi per patterns) [2]. Sostanzialmente sono otto i patterns riconoscibili: reticolare, nodulare, alveolare, a vetro smerigliato, ad "albero in fiore", cistico, oligoemia a mosaico con o senza *air trapping* espiratorio ed infine misto [1].

Nel *pattern reticolare* l'alterazione prevalente è costituita da opacità lineari sottili, variamente disposte a realizzare come un reticolo a maglie più o meno strette. Quando sono coinvolte le strutture settali interlobulari il quadro reticolare evidenzia i confini del lobulo polmonare secondario (interlobulare). Nelle forme che coinvolgono i setti interalveolari o comunque le strutture aeree intralobulari il reticolo è molto più fine (intraalveolare). L'interessamento prevalentemente *interlobulare*, dovuto a lesioni con distribuzione perilinfatica (pattern linfangitico all'esame istologico) si riscontra nella linfangite carcinomatosa, nella sarcoidosi, nel sarcoma di Kaposi, nei processi mielolinfoproliferativi, nell'edema cardiogeno, mentre quello *intraalveolare* è frequentemente visualizzabile nella fibrosi polmonare idiopatica, nella polmonite interstiziale nonspecifica, nelle polmoniti da farmaci.

Le tipiche alterazioni del *pattern nodulare* sono rappresentate da minute opacità rotondegianti (micronoduli se di diametro inferiore a 3 mm, macronoduli tra 3 mm e un centimetro) che possono posizionarsi a distanza dalla superficie pleurica occupando le zone centrolobulari (bronchiolite respiratorie, istiocitosi X in fase iniziale) oppure in sede subpleurica e nell'interstizio perilobulare (tipica distribuzione delle malattie che si diffondono per via linfatica: polmonite interstiziale linfocitica, sarcoidosi). Noduli distribuiti omogeneamente nel contesto del lobulo secondario e del parenchima, spesso a contatto con le strutture vascolari, dalle quali sembrano originare, si possono riscontrare nella TB miliare o essere di origine metastatica.

Il *pattern alveolare* è rappresentato da aumento della densità con perdita di definizione del pattern vascolare legato alla sostituzione di gran parte dell'aria del polmone con materiale con diversa densità. Quando la sostituzione è solo parziale (per processi endoalveolari o ispessimento non massivo dei setti interalveolari) l'aumento di densità parenchimale è inferiore ed i vasi polmonari sono ancora riconoscibili all'interno (pattern a *vetro smerigliato* o *ground-glass*). L'associazione fra *ground-glass* e pattern reticolare viene denominata *crazy-paving* e può riscontrarsi nella proteinosi alveolare, nella emorragia, nel carcinoma broncoalveolare mucinoso, nella polmonite lipoidea esogena, nel danno alveolare diffuso ad eziologia conosciuta o idiopatica, nelle polmoniti virali, nei processi linfoproliferativi, e più raramente nella sarcoidosi.

In condizioni normali alla HRCT, le arterie centrolobulari appaiono come minuscoli punti o sottili linee di 2-5 mm sotto la superficie pleurica. I bronchioli, di norma non visibili alla HRCT, diventano visibili come noduli quando sono pieni di materiale di tipo mucoide o quando le loro pareti diventano marcatamente ispessite; in quest'ultimo caso le strutture centrolobulari si mostrano come linee ramificate, spesso con una terminazione puntiforme assumendo l'aspetto ad "*albero in fiore*" ("*tree-in-bud*"), evidenziabile nei pazienti affetti da forme di bronchiolite infettiva o bronchiectasie o panbronchiolite o nella fibrosi cistica.

Il *pattern cistico* è rappresentato da veri e propri "buchi neri" che occupano più o meno estesamente il parenchima polmonare e sono costituiti da areole di iperdiafania assoluta (cisti), delimitate o meno da parete.

Un raggruppamento di cisti attorno ad un peduncolo broncovascolare (come chicchi d'uva attorno ad un picciolo) è tipico delle bronchiectasie cistiche frequenti nella fibrosi cistica.

Cisti poste "a collana di perle" cioè in maniera lineare in un unico strato in sede subpleurica sono tipiche dell'enfisema parasettale.

Un pattern cistico costituito da cisti rotondegianti a pareti spesse disposte in più strati concentrici spesso associate a bronchiectasie e bronchiolectasie (pattern a favo d'api o *ho-*

*neycombing*) si riscontra nelle forme di fibrosi avanzate (fibrosi polmonare idiopatica, collagenopatie evolute).

Un pattern cistico a distribuzione random può chiamare in causa l'enfisema centrolobulare (cisti senza parete) o l'istiocitosi X (cisti a pareti spesse, con risparmio dei seni costo-frenici) o la linfangioleiomiomatosi (cisti a pareti sottili diffuse senza risparmio dei seni costo-frenici).

Aree di iperdiafania a chiazze, spesso a distribuzione lobulare, nel cui contesto i vasi sono ridotti di numero e di calibro (*oligoemia*) si riscontrano nella bronchioliti costrittive o nelle patologie con ostruzione/obliterazione dei piccoli vasi arteriosi polmonari. La HRCT dinamica (con scansioni ottenute anche in fase espiratoria) permette in genere di osservare nella patologia delle piccole vie aeree un *air-trapping* espiratorio, fenomeno questo meno frequentemente osservabile nelle aree di oligoemia a mosaico secondarie a patologia primitivamente vascolare.

Il potenziale diagnostico differenziale fornito dalla HRCT si è dimostrato utile nel predire l'accuratezza diagnostica delle procedure invasive [3-5]. Dopo l'avvento dell'HRCT nella pratica clinica il punto di vista secondo cui la valutazione istologica rappresenti il "gold standard" diagnostico è sempre più discusso [6-8]. Infine il repertorio di analisi immunologiche e molecolari che possono essere effettuate su cellule e tessuto è stato ampliato; questo può migliorare significativamente l'accuratezza diagnostica su campioni di tessuto ottenuti con procedure minimamente invasive.

Il ruolo e il tempo delle diverse procedure invasive nel *work-up* diagnostico delle malattie diffuse del polmone possono, perciò, essere valutati prendendo in considerazione le correlazioni tra le caratteristiche istologiche e le tecniche di imaging (in particolare l'HRCT) ora utilizzate routinariamente.

Posto che la malattia diffusa del polmone comprende tutti quei disordini che comportano infiltrazione o accumulo di liquido, cellule o matrice extracellulare nelle strutture del lobulo polmonare secondario e che la diagnosi differenziale è vasta e spesso scoraggiante, il primo passo è differenziare tra pazienti immunocompromessi e immunocompetenti [9, 10]. L'approccio diagnostico alla malattia respiratoria nel primo gruppo di pazienti rimane una sfida per almeno tre ragioni: 1) la acuzie con cui spesso queste malattie insorgono, 2) il sempre più frequente riscontro di malattie diffuse del polmone in questi pazienti, e 3) il fatto che le nuove procedure di laboratorio fanno aumentare la sensibilità a scapito della specificità.

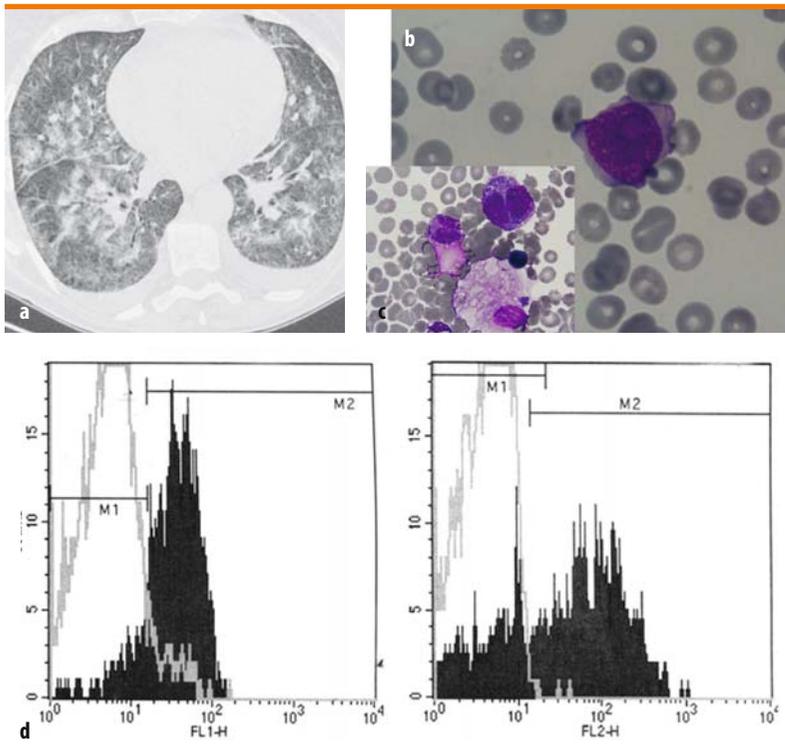
Nei pazienti immunocompetenti le procedure diagnostiche non devono essere completate in tempi così brevi e i nuovi test microbiologici di laboratorio hanno solo un ruolo secondario. Infatti in questo gruppo di pazienti solo alcune malattie infiltrative diffuse polmonari possono presentarsi acutamente (polmoniti da ipersensibilità, tossicità polmonare da farmaci, polmoniti correlate a esposizioni tossiche -malattia del "silo filler"-, polmonite eosinofila acuta, polmonite acuta interstiziale, e polmonite in via di organizzazione criptogenetica, neoplasie disseminate a primitivo esordio polmonare, malattie rare quali la iperplasia micronodulare dei pneumoniti di secondo ordine) [11] e le forme infettive (ad esclusione delle micobatteriosi) sono veramente rare.

## ■ OSPITI IMMUNOCOMPROMESSI

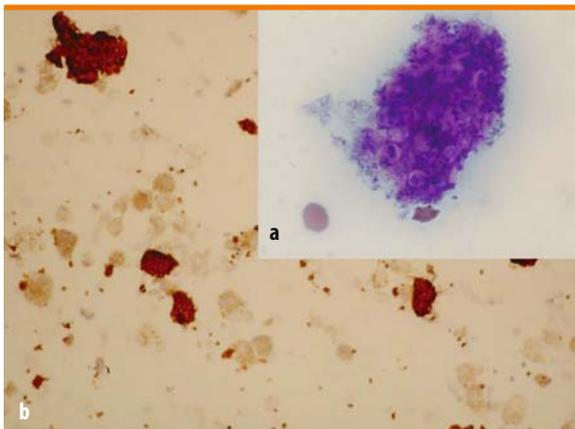
I pazienti immunocompromessi che sviluppano malattia diffusa del polmone hanno di solito un esordio acuto con tosse, dispnea, febbre e spesso ipossiemia rapidamente progressiva [9, 10, 12]. In queste circostanze può essere difficile distinguere infiltrazioni neoplastiche del polmone da coinvolgimento polmonare di malattie collageneo-vascolari o vasculiti, da iperidratazione, insufficienza cardiaca, infezioni opportunistiche o effetti tossici della chemioterapia. Radioterapia, *graft-versus-host disease* (GVHD), rigetto acuto e cronico, e disordini polmonari idiopatici (es. proteinosi alveolare in soggetti neutropenici, danno alveolare diffuso, polmoni-

te in via di organizzazione) possono anche contribuire allo sviluppo di complicanze polmonari in questo scenario clinico. Una diagnosi tempestiva sembra anche essere cruciale per una migliore sopravvivenza [13, 14].

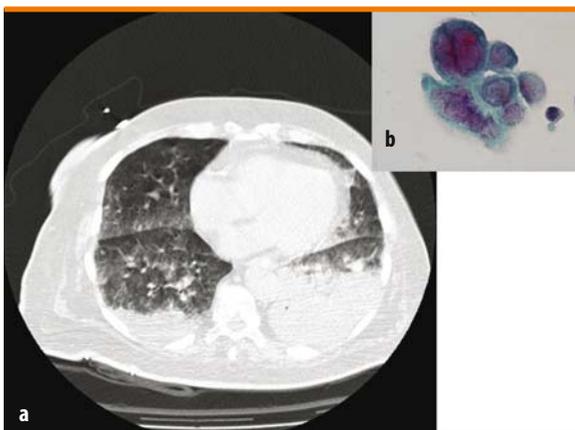
L'espettorato indotto ha un ruolo solo nei pazienti HIV-positivi per la sua alta resa diagnostica nella polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e nella tubercolosi [15, 16]. Il lavaggio broncoalveolare (BAL), soprattutto quando il broncoscopio è guidato dai reperti dell'HRCT eseguita poche ore prima, è generalmente di valore nella diagnosi di infezioni opportunistiche, proteinosi alveolari, emorragia alveolare e capillariti, infiltrazione polmonare leucemica (Fig. 1) o linfomatosa, linfangite carcinomatosa, metastasi polmonari ematogene diffuse, polmoniti da ipersensibilità, polmoniti eosinofile, o danno alveolare diffuso dovuto a radiazioni o farmaci [17-20]. Aspetti morfologici di per sé diagnostici sono: ammassi di *P. jirovecii* (Fig. 2), presenza di bacilli alcool acidi resistenti (con più precisa tipizzazione con test di biologia molecolare), identificazione con test di immunofluorescenza diretta della *Legionella pneumophila*, presenza di inclusioni virali intracitoplasmatiche o intranucleari (Fig. 3) (con più precisa tipizzazione utilizzando test di immunocitochimica), *Strongyloides stercoralis* o altri agenti parassitari, di cellule neoplastiche, emoderina intracitoplasmatica o un recupero di liquido viepiù emorragico, presenza di eosinofili nella polmonite eosinofila, di macrovacuoli intracitoplasmatici e gocce di olio *red-positive* intra- ed extra-cellulari nella polmonite lipoidea, di materiale amorfo extra-cellulare PAS-positivo e alcian-negativo nelle lipoproteinosi alveolari, pneumociti di tipo II reattivi raggruppati in pseudopapille attorno a materiale amorfo extra-cellulare nel danno alveolare diffuso. Il ritrovamento di batteri o virus o funghi dopo aver utilizzato le più sofisticate indagini colturali o di biologia molecolare senza corrispettivo morfologico non è di per sé diagnostico di polmonite. In questi casi la distinzione tra polmonite e colonizzazione è basata sugli aspetti radiologici e sul contesto clinico [19, 21].



**Fig. 1 a-d.** (a) Donna con recente diagnosi di leucemia mieloide acuta (M5), grave piastrinopenia, ricoverata prima della terapia antitumorale per insufficienza respiratoria acuta. TAC ad alta risoluzione; addensamenti a vetro smerigliato a distribuzione "patchy". (b) Cellula mieloide blastica nel sangue periferico (*diff quick*). (c) Cellule con gli stessi aspetti morfologici nel BAL (*diff quick*). (d) Alla analisi citofluorimetrica le cellule esprimono markers mielo-monoblastici (CD33 e CD 34)



**Fig. 2 a, b.** (a) Ammassi di cisti di *Pneumocystis jirovecii* ben visibili con *diff quick*. (b) Gli ammassi sono marcati da anticorpi monoclonali anti-*Pneumocystis*



**Fig. 3 a, b.** (a) Donna con insufficienza renale cronica, sottoposta a biopsia chirurgica polmonare per addensamenti e fibrosi ai lobi superiori. Dopo alcuni giorni insufficienza respiratoria acuta e addensamenti alveolari bilaterali alla TAC. (b) Nel BAL presenza di cellule con inclusioni Cowdry A e B nel nucleo diagnostiche di herpes simplex virus (Papanicolaou)

Caratteristiche non specifiche nel BAL possono essere di aiuto alla diagnosi insieme a un'estesa indagine clinica e radiologica [10, 22-24]. Nella tossicità da farmaci o radiazioni accanto ai cambiamenti iperplastici/displastici dei pneumociti di tipo II e le indagini microbiologiche negative, è stata descritta ogni tipo di alveolite nel liquido del BAL. Comunque, linfociti CD8+ morfologicamente attivati che indicano una reazione di ipersensibilità sono il reperto più frequente e suggestivo. La polmonite interstiziale cellulare come manifestazione clinico-patologica di GVHD nel polmone può essere sospettata sulla base di indagini microbiologiche negative e linfocitosi CD8+ nel liquido di BAL [24-26].

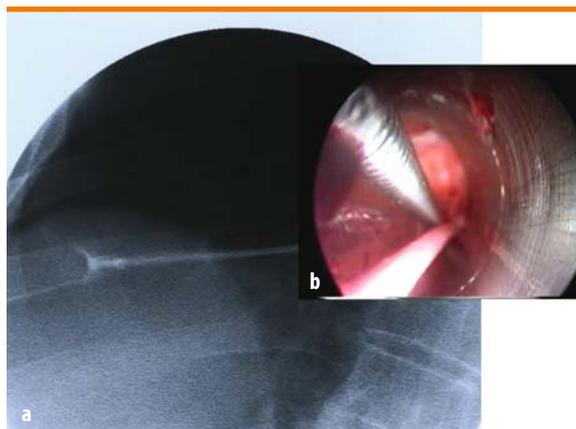
L'applicazione di sedazione profonda e l'utilizzo di maschera laringea sembra essere una sicura ed efficace alternativa all'intubazione per effettuare fibrobroncoscopia con BAL in pazienti (adulti e bambini) con sospetta polmonite e severa ipossiemia [27-29]. Il *brushing* protetto e il broncolavaggio hanno una accuratezza diagnostica e specificità inferiori poiché non permettono di correlare i dati microbiologici con il profilo citologico rilevato nelle vie aeree respiratorie e il *brushing* è associato con una più alta incidenza di effetti collaterali, in particolare emorragie e pneumotorace [19]. I pattern HRCT che si sono mostrati predittivi di una più alta accuratezza diagnostica della procedura del BAL sono [10, 18, 23, 26]: opacità alveolari e/o di *ground-glass* (pattern non specifici osservati più frequentemente nelle infezioni, tossicità farmaco-indotta, polmonite organizzante, emorragia alveolare e danno alveolare diffuso), pattern ad "albero in fiore" (più tipicamente osservato nelle bronchioliti e peribronchioliti da causa in-

fettiva, es. tubercolosi, polmoniti lobulari), pattern nodulare o reticolonodulare con una distribuzione perilinfatica (tipicamente osservati nelle infiltrazioni linfomatose e nelle linfangiti carcinomatose), e noduli scavati (di solito di natura infettiva) [24, 30]. Una diagnosi conclusiva non è ottenuta nella minoranza dei casi. In questi pazienti la biopsia polmonare transbronchiale o anche la biopsia a cielo aperto devono essere considerate.

La biopsia polmonare transbronchiale (TBB) è una procedura in cui lo pneumotorace e l'emorragia bronchiale rappresentano gli effetti collaterali più frequenti e pericolosi (osservati comunque in <3% dei casi) [31]. Nei casi in cui una TBB sia ritenuta necessaria e praticabile (assenza di significativa coagulopatia, piastrine >50000, pazienti senza precedente intervento di pneumonectomia, etc.), le procedure broncoscopiche possono essere effettuate in anestesia generale con broncoscopio rigido per un miglior controllo della ventilazione e del sanguinamento [32]. In questo modo le pinze bioptiche non sono introdotte attraverso il canale operativo del fibrobroncoscopio e perciò, i campioni, frequentemente più larghi delle valve della pinza, non vengono lacerati. In questo modo si possono utilizzare anche pinze di più grandi dimensioni (nella nostra esperienza pinze da duodenoscopia modificate con shaft di circa 3,4 mm). Il controllo della eventuale emorragia può essere completato con l'aiuto di un aspiratore rigido da 4 mm e l'utilizzo di palloncini di Fogarty (Tabella 1, Fig. 4). BAL e TBB in combinazione possono anche essere eseguiti in maniera sicura nei pazienti ventilati meccanicamente [33].

**Tabella 1.** Modalità di esecuzione della biopsia tranbronchiale con broncoscopio rigido

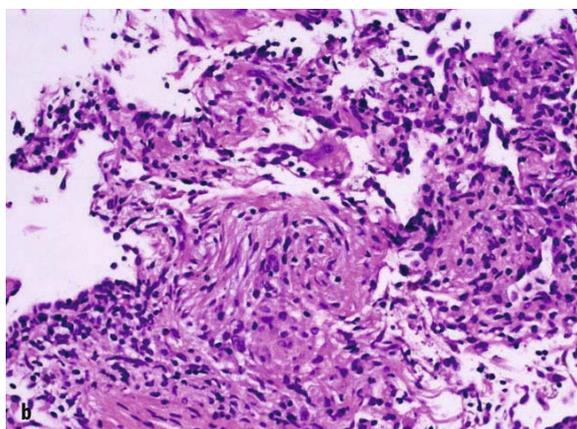
1. Paziente in sedazione profonda utilizzando propofol con o senza remifentanest
2. Intubazione con broncoscopio rigido con diametro interno superiore a 1 cm
3. Introduzione dell'ottica rigida, dell'aspiratore rigido da 4 mm di diametro e di palloncino di Fogarty posizionandolo poco sopra il bronco o i bronchi segmentari prescelti come distretto da sottoporre a biopsia
4. Introduzione della pinza e effettuazione delle biopsie nel distretto prescelto sotto controllo fluoroscopico. La pinza dopo essere stata chiusa viene recuperata senza che passi all'interno di canali operativi.
5. Controllo della eventuale emorragia con l'aspiratore e con il palloncino gonfiato



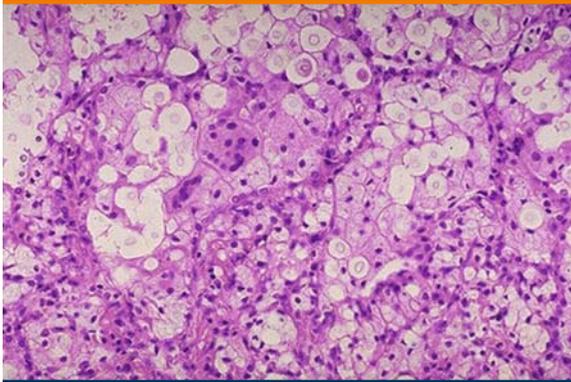
**Fig. 4 a, b.** Biopsia polmonare transbronchiale con pinze aventi uno shaft di 3,4 mm e 8 mm di apertura delle valve. **(a)** Pinze aperte e controllate in fluoroscopia. **(b)** Broncoscopio rigido al cui interno è riconoscibile un aspiratore rigido di 4 mm di diametro, un palloncino di Fogarty e le pinze che scorrono libere. L'ottica rigida, non visibile, illumina il campo

Alterazioni patologiche non specifiche sono comuni nei campioni ottenuti da TBB in questi pazienti, ma se interpretati nel contesto di uno specifico assetto clinico e dei pattern HRCT, possono contribuire alla definizione di una diagnosi specifica (in particolare i quadri di polmonite interstiziale cellulata associata o meno alla presenza di granulomi con eventuale presenza nell'in-

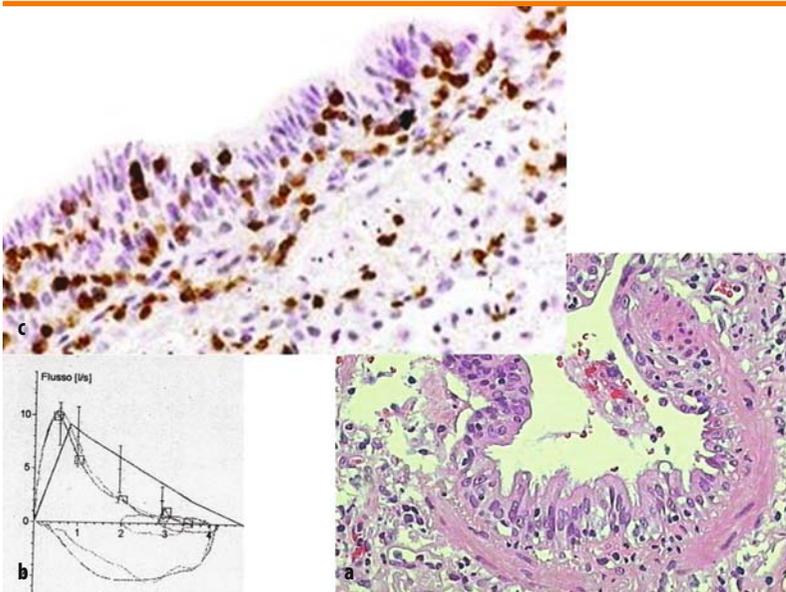
filtrato infiammatorio di eosinofili, di organizzazione endoalveolare, di danno alveolare diffuso osservabili in diversi contesti: tossicità polmonare da farmaci (Fig. 5), soggetti con dermatomiosite/polimiosite o altre connettiviti o in pazienti trapiantati) [2, 34]. La TBB è a volte di aiuto nel dirimere fra colonizzazione e vera polmonite in casi in cui nel BAL siano evidenziati microrganismi patogeni facoltativi (Fig. 6). Il rendimento diagnostico della TBB in questo contesto clinico è comunque molto discusso. Katzenstein ed Askin [34] in una serie di 50 biopsie ottenute in 45 pazienti immunodepressi osservarono alterazioni morfologiche nel 75% dei campioni ma soltanto nel 36% dei prelievi fu generata dagli autori una diagnosi anatomopatologica autonoma. Anche le infezioni possono avere alterazioni non specifiche come unici reperti morfologici. Colorazioni speciali sono quindi indispensabili quando campioni da TBB sono valutati nei pazienti immunodepressi [34]. Speciali colorazioni sono anche utili nella classificazione di tumori epiteliali e indispensabili per una miglior identificazione di infiltrati linfoidi. Ora stabilire il valore di reperti morfologici non specifici è un problema non tecnico ma concettuale: molte malattie possono avere ed hanno un background morfologico non specifico; tuttavia la associazione fra clinica, imaging e morfologia è sicuramente in grado di fornire dati utili per una approccio non solo diagnostico, ma anche terapeutico; questo è vero soprattutto nei casi di danno polmonare da farmaci, nella diagnosi di lesioni interstiziali GVHD correlate (Fig. 7), nella diagnosi di rigetto polmonare. Inoltre i prelievi chirurgici non riescono a trasformare un pattern istopatologico, di per sé non specifico, in pattern specifico; in tale maniera si diminuisce solo la probabilità di non prelevare aree contenenti lesioni altrimenti specifiche. Questa probabilità elevata circa 15 anni fa oggi è comunque molto ridotta se si prendono in considerazione i dati ottenibili con HRCT.



**Fig. 5 a, b.** Uomo trattato per mesi con metotressato per artrite reumatoide. Per la comparsa di tosse, dispnea e febbre esegue TAC ad alta risoluzione del torace che documenta lesioni centrolobulari nodulari (a). La biopsia polmonare transbronchiale documenta aspetti di polmonite interstiziale cellulata con sparse cellule giganti, e un bottone di granulazione endoalveolare (ematossilina-eosina): reperti compatibili con diagnosi di polmonite da metotressato (b)



**Fig. 6.** Frammento biptico transbronchiale. Gli spazi alveolari sono ripieni di criptococchi. L'infiltrato interstiziale è modesto. Reperti diagnostici di polmonite da criptococco (ematosilina-eosina)



**Fig. 7a-c.** Paziente con deficit ventilatorio ostruttivo 12 mesi dopo il trapianto di cellule staminali allogene per linfoma B mantellare. **(a)** Biopsia transbronchiale. Bronchiolo con aspetti "up and down" dell'epitelio e flogosi a cellule mononucleate della mucosa. **(b)** Curva flusso/volume con pattern ostruttivo. **(c)** L'infiltrato flogistico è composto da cellule CD8+

L'agoaspirato (transparietale o transbronchiale) del polmone o dei linfonodi mediastinici può essere utile soprattutto nei casi in cui i processi infettivi o malattie linfoproliferative siano le più probabili ipotesi diagnostiche [35, 36].

La biopsia polmonare chirurgica (di solito per via toracosopia video-assistita o VATS) è effettuata nella residua minoranza dei casi. White et al. [37] hanno riportato la loro esperienza nei pazienti ematologici. Una diagnosi specifica è stata trovata in 41 (62%) biopsie. Il fattore più predittivo per giungere ad una diagnosi specifica era la presenza di un'alterazione radiologica focale piuttosto che diffusa. Le diagnosi polmonari specifiche finali erano malattie infiammatorie nel 23% dei casi, infezioni nel 21%, e neoplasie nel 18%. Il pattern istologico di polmonite in via di organizzazione era l'aspetto morfologico più frequentemente osservato e funghi e batteri erano i più frequenti patogeni infettivi. I pazienti neutropenici o quelli sottoposti a ventilazione meccanica avevano una più bassa probabilità di giungere ad una diagnosi specifica. L'aver ricevuto chemioterapia pneumotossica nei 6 mesi precedenti la biopsia era associato al ritrovamento di danno polmonare non specifico [36]. Modificazioni terapeutiche sono state apportate nel 57% dei pazienti dopo i risultati della biopsia, ma nel 69% di quelli con una dia-

gnosi specifica, e la sopravvivenza a 30 e 90 giorni era aumentata in quelli con una diagnosi polmonare specifica piuttosto che non specifica [37]. Complicanze sono comparse nel 13% dei pazienti, compresi 5 pazienti che hanno avuto necessità di ventilazione meccanica dopo la procedura; un decesso è stato associato alla biopsia. Il rischio era aumentato in coloro con meno di 50000 piastrine. Le complicanze sono simili con la VATS confrontata con la toracotomia.

Alcuni autori hanno obiettato che la perdita di impatto delle tecniche diagnostiche invasive sulla sopravvivenza era la motivazione principale per non effettuarle in pazienti immunocompromessi [38]. Tuttavia, Rano et al. [39] hanno trovato una significativa diminuzione della mortalità in quei pazienti con un'etiologia infettiva in cui una diagnosi precoce (7 giorni dalla comparsa di infiltrati polmonari) ha condizionato un cambiamento terapeutico (29%) in confronto con quelli in cui la diagnosi era ottenuta dopo 7 giorni (71%). Lo stesso gruppo ad un'analisi multivariata nei pazienti immunocompromessi con infiltrati polmonari ha evidenziato che la necessità di ventilazione meccanica, un punteggio APACHE II (*acute physiology and chronic health evaluation*) >20 e ancora un ritardo >5 giorni nello stabilire una diagnosi specifica, sono le variabili associate con la mortalità.

Il valore aggiunto della TBB nei pazienti sottoposti a BAL rimane controverso. In uno studio retrospettivo su pazienti immunocompromessi, la TBB è risultata più sensibile del BAL (77% vs 48% nella malattia da HIV, 55% vs 20% nelle neoplasie ematologiche, 57% vs 27% nei riceventi trapianto di rene) e con poche e gravi complicanze [40]. Nei pazienti con infezione da HIV è stato affermato che un risultato BAL negativo suggerirebbe una ripetizione del BAL con TBB nel sito con maggiori alterazioni [41]. In uno studio retrospettivo su pazienti ventilati meccanicamente, la TBB era diagnostica nel 35% dei casi e ha portato ad un cambiamento della gestione nel 60% dei pazienti "medici" e nel 25% dei pazienti con trapianto polmonare [42]. La frequenza di pneumotorace era più alta (14%) di quella generalmente riportata nei soggetti non ventilati (<5%), ma non vi erano serie complicanze [42]. A successive biopsie a cielo aperto o esami autoptici vi era una concordanza dell'85% con i reperti da TBB. Gli autori affermano [42] che la TBB è sicura nei pazienti ventilati meccanicamente con infiltrati polmonari non diagnosticati e può evitare il ricorso alla biopsia polmonare chirurgica.

La raccomandazione è quindi di utilizzare procedure semplici non invasive come primo step nella diagnosi degli infiltrati polmonari nei pazienti immunocompromessi. Queste procedure non invasive devono comprendere antigenemia ematica per specifici agenti infettivi, colture ematiche, dell'escreato e del liquido nasofaringeo così come dell'aspirato tracheobronchiale nei pazienti con ventilazione meccanica. L'utilizzo di tecniche non invasive conduce alla diagnosi nel 40% dei casi e costituisce una buona alternativa in quei pazienti con controindicazioni ad un'esplorazione broncoscopica. Per l'importanza di ottenere una diagnosi con un minimo ritardo, il BAL dovrebbe essere sempre eseguito quando possibile poiché tale procedura ha un'alta probabilità diagnostica sia per etiologie infettive che non infettive. L'uso del *brushing* protetto può essere evitato in quanto non contribuisce ad aumentare la probabilità diagnostica del BAL. Infine, stabilito che non vi sono controindicazioni, pazienti selezionati devono essere sottoposti ad agoaspirato o biopsie transbronchiali come step prima delle procedure chirurgiche.

## ■ SOGGETTI IMMUNOCOMPETENTI

Nei pazienti immunocompetenti lo spettro clinico delle malattie diffuse del polmone è molto vasto. Inoltre, nelle ultime due decadi, l'HRCT utilizzata insieme alla clinica e altre modalità investigative non invasive ha aumentato l'accuratezza della diagnosi per alcune malattie senza necessità di biopsia chirurgica (la maggioranza dei casi di fibrosi polmonare idiopatica, polmoniti

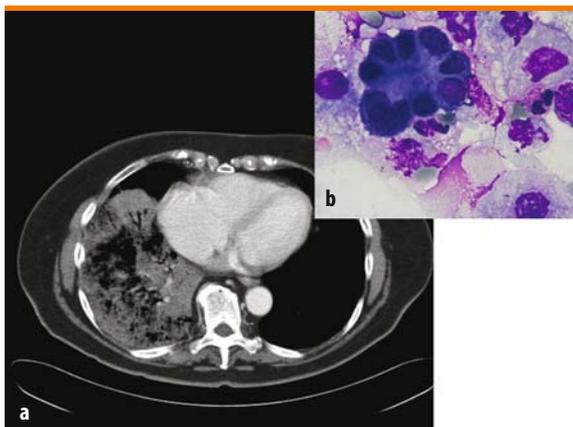
da ipersensibilità, IPF, istiocitosi a cellule di Langherans, linfangioleiomiomatosi, silicosi) e i pattern HRCT con cui la malattia si presenta all'esordio, si sono dimostrati molto utili nella scelta delle procedure diagnostiche invasive [2, 5-8, 11].

L'espettorato indotto ha un ruolo subordinato, essendo diagnostico nei casi di polmonite lipoidea, polmonite eosinofila e, solo in mani esperte e in centri di ricerca, nella sarcoidosi quando il rapporto CD4/CD8 è significativamente alto [43, 44].

Il BAL è attualmente considerato una pietra miliare nel *work-up* diagnostico dei soggetti immunocompetenti che hanno una malattia diffusa del polmone. In tale contesto ci sono alcune malattie polmonari in cui il BAL può fornire specifici reperti che, se presenti, evitano il ricorso alla biopsia: proteinosi alveolare, esposizione a polveri, malattie eosinofile polmonari, emorragia alveolare, danno alveolare diffuso qualunque sia il contesto clinico in cui si sviluppi (polmonite acuta interstiziale, esacerbazione acuta di IPF, ARDS), istiocitosi a cellule di Langherans, linfoma a cellule B tipo MALT, linfangite carcinomatosa, carcinoma bronchioloalveolare (Fig. 8), polmonite lipoidea, e disturbi più rari, quali le malattie metaboliche congenite (malattia di Gaucher, malattia di Hermansky-Pudlak) [22, 45-49]. È rilevante che molti di questi disordini siano caratterizzati da un punto di vista patologico dall'accumulo di cellule diagnostiche o materiale extracellulare negli spazi alveolari (il cosiddetto gruppo delle malattie da riempimento alveolare) e da un punto di vista radiologico da opacità alveolari o aree a vetro smerigliato all'HRCT. La probabilità diagnostica è molto alta (circa 100% nella proteinosi alveolare e nelle eosinofilie polmonari) eccetto per l'istiocitosi a cellule di Langherans in cui più del 4% delle cellule CD1a+ sono ritrovate in meno del 40% dei casi nella nostra esperienza (e di solito nei casi con tipiche lesioni nodulari e cistiche all'HRCT).

In un numero maggiore di malattie diffuse del polmone, i reperti del BAL non sono specifici, ma possono essere utilizzati come supporto alla diagnosi. In queste condizioni l'analisi del BAL può essere la chiave per la diagnosi, insieme ad un'accurata valutazione clinico/radiologica, rendendo una biopsia non necessaria [22]. Comunque, se a dispetto di queste accurate indagini la diagnosi rimane incerta, una biopsia deve essere considerata come ulteriore passo diagnostico.

La TBB deve essere considerata come prima scelta. Ad Andersen et al. [50] è attribuita la prima descrizione di TBB a seguito della loro osservazione che i campioni di biopsie bronchiali delle piccole vie aeree raccolti in corso di broncoscopia rigida spesso contenevano parenchima polmonare. Le pinze da TBB raggiungono il tessuto polmonare attraverso le vie bronchiali e perciò i campioni così ottenuti provengono dalle regioni centrolobulari [51]. I disordini che

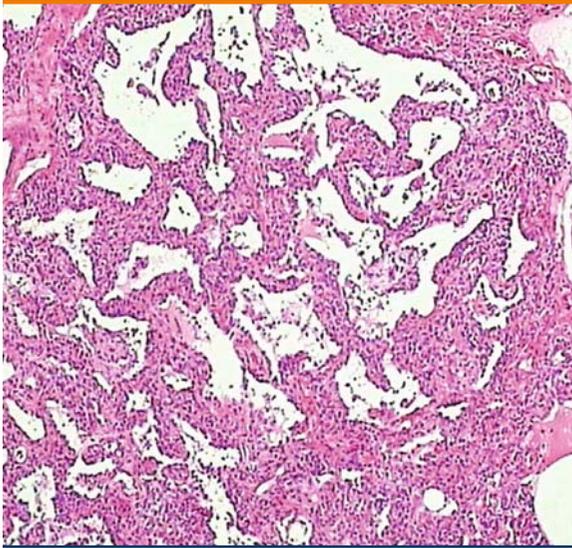


**Fig. 8 a, b.** Donna di 71 anni con dispnea da sforzo. (a) La TAC documenta una ampia area di consolidazione nel lobo inferiore del polmone destro. All'interno sono riconoscibili i vasi polmonari impregnati con mezzo di contrasto (*angiogram sign*). (b) Il BAL evidenzia la presenza di papille composte da cellule epiteliali, con nucleolo e disposte su diversi piani (diagnostiche di adenocarcinoma papillifero/carcinoma bronchioloalveolare, diff quick)

sono centrati attorno ai bronchioli terminali e respiratori (bronchioliti respiratorie, RB, tubercolosi, polmoniti infettive lobulari, bronchioliti cellulari) o che coinvolgono significativamente queste strutture (polmonite in via di organizzazione) o sono distribuiti lungo le vie linfatiche (sarcooidosi, linfangite carcinomatosa) possono essere facilmente campionate con le pinze. Nei disordini con distribuzione linfatica e perilinfatica le biopsie bronchiali possono anche contribuire ad aumentare l'accuratezza diagnostica [11, 51]. La polmonite da ipersensibilità nel suo stadio subacuto è istologicamente definita dalla presenza di infiltrato linfocitico peribronchiolare (bronchiolite cellulare), piccoli granulomi mal definiti, e polmonite organizzante [52]. Campioni numerosi e di dimensione superiori ai 2-3 millimetri da TBB possono documentare la presenza di questa triade e, perciò, essere diagnostici. La probabilità diagnostica della TBB nella polmonite da ipersensibilità varia da circa il 20% a più del 90%, ma questo vasto range di probabilità diagnostica è forse dovuto ai differenti criteri istologici accettati, al numero di campioni biopsici raccolti [53, 54] e alle cause di polmonite (essendo i granulomi più frequentemente riscontrabili nel polmone del contadino). Altri pattern istologici monomorfi (polmonite organizzante, polmonite eosinofila, danno alveolare diffuso con o senza eosinofili, emorragia alveolare con o senza capillarite, proteinosi alveolare) [51, 55] sono facilmente identificabili in piccoli frammenti di polmone, ma sono più o meno non specifici e sono considerati diagnostici solo in accordo con i dati clinici, radiologici e di laboratorio. Le vasculiti polmonari si manifestano con aspetti morfologici variegati: necrosi a carta geografica, background infiammatorio, organizzazione endoalveolare, capillarite, vasculite neutrofilica e a cellule giganti o con prevalenza di eosinofili, infiltrati eosinofili. La biopsia chirurgica è raramente necessaria (specialmente nei casi in cui il laboratorio abbia in precedenza dimostrato la presenza di autoanticorpi anti-neutrofili, ANCA). Il ruolo della biopsia transbronchiale è discusso: casi aneddotici di angioite di Wegener o di Churg Strauss con lesioni morfologiche caratteristiche su frammenti biopsici transbronchiali sono rintracciabili in letteratura. Anche in questo campo il valore diagnostico e terapeutico di una biopsia dipende dal contesto clinico: la presenza di aspetti morfologici in piccoli prelievi caratteristici ma non completamente esaustivi della forma di vasculite sospettata possono essere ritenuti sufficienti per impostare una terapia impegnativa con steroidi e immunosoppressori. Con la TBB è possibile ottenere prelievi con aspetti di per sé diagnostici in: linfangite carcinomatosa, metastasi da neoplasia maligna, granulomatosi a cellule di Langerhans, linfangioeliomiomatosi, proteinosi alveolare, processi linfoproliferativi, infezioni (quando oltre agli aspetti morfologici compatibili sia possibile identificare nel tessuto l'agente infettivo), pneumoconiosi (in particolare silicosi) [1]. Indagini immunoistochimiche possono aumentare la specificità diagnostica [1].

I piccoli campioni ottenuti con TBB possono non essere sufficienti nei casi in cui le caratteristiche morfologiche siano tipiche solo in ampi volumi (polmonite interstiziale usuale, polmonite interstiziale desquamativa, polmonite interstiziale non specifica varietà fibrosante).

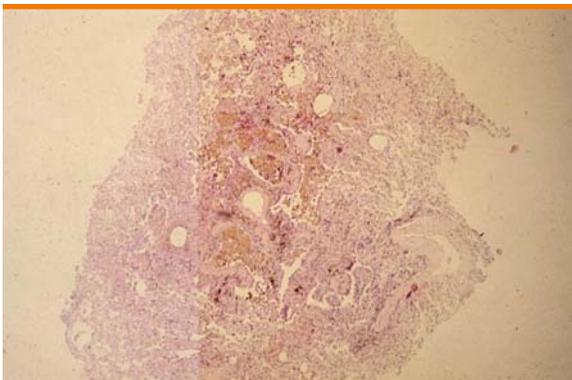
Dal punto di vista morfologico il pattern di polmonite interstiziale nonspecifica (NSIP), variante cellulare, è molto caratteristico (conservazione dell'architettura polmonare, ispessimento interstiziale dovuto a infiltrazione cellulare mononucleare, metaplasia cuboidale tipo II), ma è clinicamente non specifico essendo osservato in casi di malattie collagene-vascolari (miosite infiammatoria in particolare), nei pazienti con tossicità farmaco-correlata, nei danni polmonari da GVHD, e in una minoranza dei casi ha un'origine sconosciuta (NSIP idiopatica) [56]. La biopsia polmonare chirurgica è considerata la via migliore per ottenere tessuto sufficiente a dimostrare tale pattern. Comunque, TBB generose possono consentire buoni prelievi per una diagnosi morfologica (Fig. 9). Questa diagnosi morfologica è accettabile in specifici contesti clinici (malattia polmonare interstiziale correlata a polimiosite-dermatomiosite, tossicità da farmaci), ma può anche essere di valore clinico nei casi ad eziologia ignota [57]. RB è facil-



**Fig. 9.** Frammento bioptico transbronchiale. L'architettura parenchimale è conservata ed i setti interalveolari sono infiltrati da cellule mononucleate (pattern NSIP variante cellulata, ematossilina-eosina)

mente riconoscibile nei campioni TBB (Fig. 10) e oggi giorno l'utilità della biopsia polmonare chirurgica nella diagnosi di malattia interstiziale polmonare associata a RB è discutibile e probabilmente eticamente non corretta. Per la diagnosi di pattern UIP (*usual interstitial pneumonia*) sono al momento necessarie biopsie chirurgiche; tuttavia, del tutto recentemente, Berbesku et al. [58] hanno riportato che una “*patchwork fibrosis*” associata a focolai fibroblastici e/o *honeycomb lung* è presente nel 32% dei soggetti con IPF sottoposti a TBB.

Il ruolo del numero dei campioni ottenuti e della grandezza delle pinze non è stato valutato in dettaglio nella letteratura. Descombes et al. [54] hanno rivisto i dati clinici e istologici di 530 TBB consecutive effettuate in 516 pazienti immunocompetenti, che presentavano o infiltrati polmonari diffusi cronici, o una lesione periferica polmonare o adenopatie ilari. Gli autori hanno dimostrato che esiste una correlazione diretta tra il numero di campioni ottenuti attraverso TBB e la probabilità diagnostica globale (es. 38% con 1-3 frammenti vs 69% con 6-10 frammenti,  $p < 0,01$ ). Essi raccomandano che debbano essere prelevati cinque o sei campioni, essendo comunque il numero ottimale di campioni da sette a dieci. Curley et al. [59] hanno riportato che prelievi bioptici più grandi contenevano più probabilmente tessuto diagnostico ( $r=0,29$ ,



**Fig. 10.** Biopsia polmonare transbronchiale. Un bronchiolo respiratorio con la adiacente arteria polmonare (sul lato destro) presenta il lume irregolare e in parte occupato da macrofagi con pigmento brunoastro. I macrofagi sono numerosi anche negli spazi aerei centrolobulari. Reperti tipici di “*bronchiolite respiratoria*” (ematossilina-eosina)

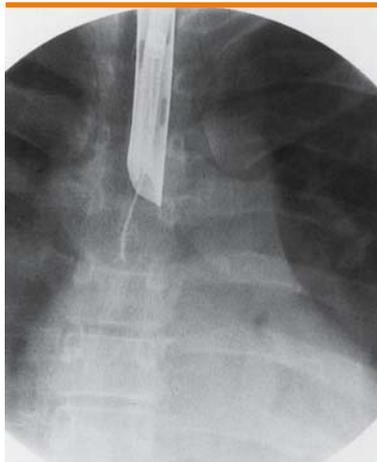
$p=0,001$ ). Le pinze a coppa recuperavano frammenti di tessuto più piccoli ( $p=0,007$ ) ed erano meno idonee a ottenere tessuto diagnostico ( $p=0,06$ ). Campioni che galleggiavano erano meno probabilmente diagnostici o anormali rispetto a quelli che affondavano ( $p<0,05$ ). Loube et al. [60] hanno confrontato prospetticamente la resa diagnostica delle biopsie transbronchiali usando pinze larghe e piccole. Le pinze grandi hanno ottenuto più tessuto di quelle piccole in maniera significativa (20 su 27 pazienti, 74%, vs 5 su 27 pazienti, 19%,  $p<0,005$ ). Inoltre le pinze grandi hanno ottenuto significativamente più tessuto alveolare rispetto a quelle piccole (16 su 22 pazienti, 73%, vs 6 su 22, 27%,  $p<0,05$  con 5 pazienti in cui non è stato ottenuto tessuto alveolare). Se le pinze più grandi non vengono chiuse attraverso il canale operativo, possono essere evitati artefatti da lacerazione. Becker et al. [61] e Casoni et al. [32] hanno riportato una significativa resa diagnostica e/o una miglior conservazione dei campioni quando le TBB sono eseguite in anestesia generale utilizzando pinze più grandi e senza tirarle fuori dal canale bioptico (Fig. 11). Una tec-



**Fig. 11.** Alla sinistra pinze di maggiori dimensioni in commercio per fibrobroncoscopi con canale operativo di 3,2 mm di diametro con frammento bioptico ottenuto. Alla destra pinza bioptica di dimensioni maggiori ottenuta modificando quelle in commercio per duodenoscopi e frammento bioptico ottenuto utilizzandola

nica simile (la cosiddetta tecnica *non-pull-through*) è stata descritta da Mullins et al. [62] nei bambini. Utilizzando un catetere a suzione di plastica come canale operativo attraverso cui le pinze bioptiche vengono introdotte e un fibrobroncoscopio flessibile ultrasottile (2,2 mm) per guidare il catetere visivamente all'interno del segmento polmonare desiderato, gli autori hanno ottenuto tessuto adeguato in otto su nove interventi (89%). I prelievi ottenuti da TBB possono essere sezionati serialmente e indagini immunostochimiche devono essere incrementate: istiocitosi a cellule di Langherans, linfangioleiomiomatosi, sarcoidosi, metastasi carcinomatosa o da neoplasie dei tessuti molli e disordini linfoproliferativi sono meglio definiti utilizzando specifici anticorpi monoclonali (espressione immunostochimica di CD1a, Langerin, HMB-45, CD68, TTF-1 o CDX-2). Nel prossimo futuro probabilmente nuovi marker, identificati sulla base di nuove ipotesi patogenetiche, saranno utili nell'identificazioni di lesioni patologiche in piccoli frammenti [63]. L'agoaspirato transbronchiale flessibile, una procedura diagnostica broncoscopica minimamente invasiva utilizzata in maniera sempre maggiore nella diagnosi e nello staging del tumore del polmone, e recentemente effettuata dopo ispezione endobronchiale ultrasonografica, ha un ruolo nella diagnosi delle malattie diffuse del polmone quando esse coinvolgono i linfonodi mediastinici all'esordio o lungo il corso della malattia (sarcoidosi, micobatteriosi, disordini linfoproliferativi) [36, 64]. Si possono effettuare biopsie con pinze flessibili nei linfonodi sottocarenali dopo aver perforato la mucosa bronchiale con un ago 19 Gauge ottenendo così frammenti utili per la diagnosi (Fig. 12). La biopsia polmonare chirurgica può essere effettuata attraverso una minitoracotomia o durante una VATS. La seconda opzione è oggi

preferita a causa della maggiore quantità di tessuto ottenuta e per la possibilità di effettuare prelievi biotici in più di un sito [65, 66]. Riduce anche il tempo di permanenza del tubo di drenaggio toracico e del ricovero ospedaliero. Comunque non è praticabile in presenza di molteplici aderenze pleuriche o di uno spazio pleurico oblitterato o in pazienti che non siano in grado di tollerare la ventilazione monopolmonare. Sembra che la biopsia polmonare a cielo aperto per



**Fig. 12.** Biopsia con pinze flessibili da prelievo transbronchiale di linfonodo sottocarenale (durante esame condotto in sedazione profonda e intubazione con broncoscopio rigido)

la diagnosi di malattia polmonare diffusa non deteriori la funzionalità polmonare se eseguita attraverso una procedura a cielo aperto o minimamente invasiva [67].

Le regole da applicare quando una biopsia chirurgica sia ritenuta necessaria sono:

1. Il sito della biopsia deve essere scelto tenendo conto delle caratteristiche HRCT. Gaensler e Carrington [68] hanno affermato che la lingula e l'apice del lobo medio devono essere evitate per il fatto che spesso mostrano fibrosi non specifica. Tale questione è ancora controversa; due recenti studi che hanno indagato specificatamente questo quesito non hanno trovato alcuna ragione per cui debba essere evitata la biopsia della lingula e del lobo medio [69, 70]. Oggi i punti su cui occorre insistere sono l'ausilio dell'HRCT nella scelta del sito da biopsiare e che gli apici dei lobi devono essere evitati perché possono mostrare alterazioni fibrotiche o infiammatorie non specifiche. Due campioni devono essere prelevati da due differenti lobi; uno da un'area di evidente, ma moderata anormalità, e uno da un'area che appare quasi normale. Zone con fibrosi grave (pattern *honeycombing* all'HRCT) non dovrebbero essere biopsiate poiché le lesioni trovate non sono utili per la diagnosi differenziale.
2. I prelievi da biopsia chirurgica dovrebbero essere fissati in insufflazione.
3. Per assicurarsi che il massimo di informazioni diagnostiche sia ottenuto, una parte della biopsia polmonare dovrebbe essere inviato al laboratorio di microbiologia per colture e colorazioni.

Una biopsia chirurgica è necessaria per una diagnosi certa di IPF/polmonite interstiziale usuale in casi con reperti HRCT atipici, di pattern NSIP o di polmonite interstiziale desquamativa, in casi di polmonite interstiziale linfocitaria idiopatica, per confermare una diagnosi di bronchiolite costrittiva idiopatica e iperplasia cellulare neuroendocrina, o in rari casi di malattia infiltrativa diffusa del polmone quando altre procedure non abbiano reso possibile una diagnosi definitiva [11]. La mediastinoscopia è attualmente raramente utilizzata nel *work-up* diagnostico delle malattie infiltrative diffuse del polmone e una diagnosi di sarcoidosi in stadio I e/o II solo con mediastinoscopia senza prima avere provato un approccio meno invasivo può essere criticabile. Sono richiesti chirurghi esperti per risultati ottimali. La morbilità e la mortalità sono basse, ma non trascurabili. Soprattutto nei pazienti con sospetto clinico di fase accelerata di IPF le biopsie chirurgiche andrebbero evitate poiché associate a elevato rischio di mortalità. La esecuzione della biopsia polmonare chirurgica può altresì essere il fattore scatenante una insufficienza respiratoria acuta. Kondoh et al. [71], in uno studio retrospettivo dal 1989 al 2000, identificarono 236 pazienti con polmonite interstiziale idiopatica in cui fu eseguita per la

diagnosi una biopsia polmonare chirurgica; cinque di essi svilupparono una esacerbazione acuta della malattia interstiziale (IPF 3; NSIP 1; COP 1) nel decorso postoperatorio (1-18 giorni). Due dei tre soggetti con IPF morirono a causa della complicanza.

## CONCLUSIONI

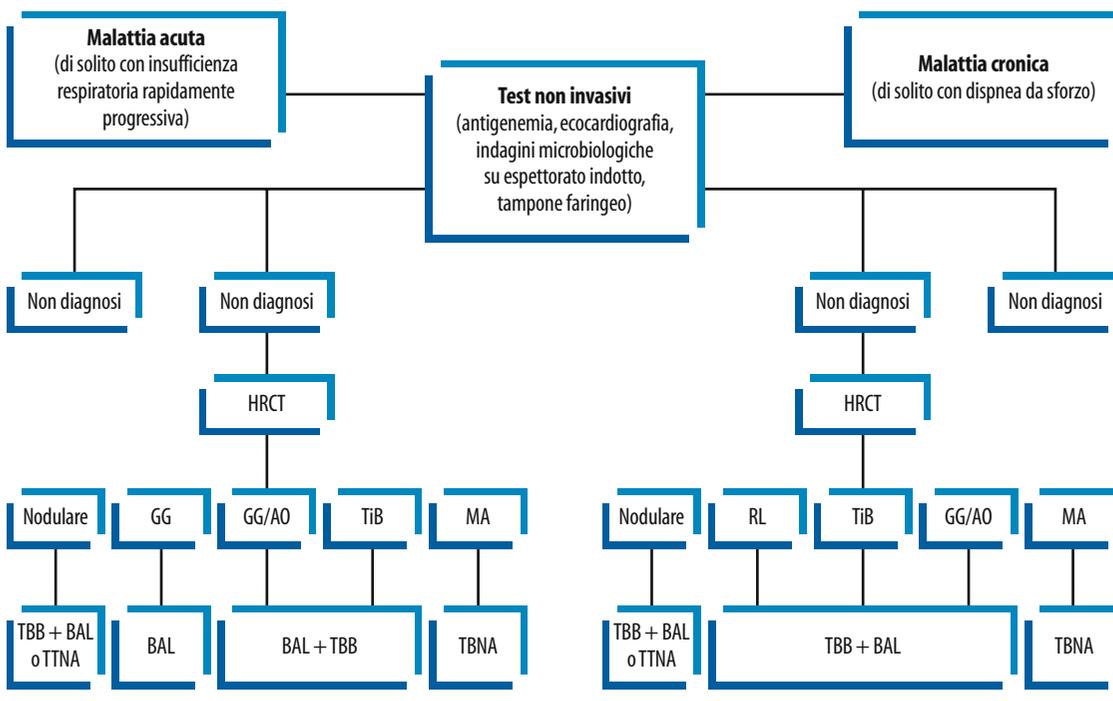
Le procedure invasive praticabili nel *work-up* diagnostico delle malattie infiltrative diffuse del polmone sono numerose. Esistono ancora controversie sul ruolo di queste differenti procedure e sul *timing* del loro utilizzo. Comunque, dopo l'introduzione dell'HRCT nella pratica clinica, la valutazione dei pattern di imaging, unitamente allo stato immunologico del paziente e al decorso clinico della malattia (acuto vs cronico) sembra cruciale per risolvere il problema sopra menzionato. Nella Tabella 2 sono riportati i punti che riassumono il ruolo del BAL e della biopsia polmonare transbronchiale nella diagnosi delle pneumopatie diffuse infiltrative. Un algoritmo utile per l'approccio pratico ai pazienti con sospetta malattia infiltrativa diffusa del polmone è rappresentato nella Figura 13 [72]. Nuove prospettive sono ipotizzabili in base a recenti studi genetici e ai nuovi concetti patogenetici [73-75].

**Tabella 2.** I punti chiave delle procedure broncoscopiche nelle pneumopatie diffuse infiltrative

- Il lavaggio broncoalveolare (BAL) deve essere eseguito con almeno 100 ml di soluzione fisiologica; un recupero superiore al 40% del liquido istillato è ritenuto rappresentare la cellularità del distretto parenchimale polmonare.
- Recuperi inferiori permettono solo una diagnosi attendibile quando si evidenzino cellule neoplastiche o microrganismi sicuramente patogeni.
- La metodica può essere eseguita in soggetti con grave ipossia, ventilati meccanicamente e piastrinopenici (anche con valori di piastrine < 10000). Rischi relativi di complicanze sono presenti in soggetti con aritmie instabili sia dal punto di vista emodinamico che elettrofisiologico, nei pazienti con insufficienza cardiaca sistolica o diastolica o con FEV<sub>1</sub> < 60% del valore predetto.
- Il BAL è metodica diagnostica fondamentale nelle pneumopatie diffuse in soggetti immunodepressi
- Il BAL può essere diagnostico nelle seguenti patologie (con percentuali diverse di rendimento diagnostico): polmonite da *Pneumocystis jiroveci*, tubercolosi, proteinosi alveolare, polmonite lipoidea esogena, emorragia alveolare, polmonite eosinofila, granulomatosi a cellule di Langerhans, MALT linfoma polmonare primitivo, linfangite carcinomatosa o metastasi polmonari disseminate e altre patologie rare (microlitiasi, sindrome da Gaucher o di Nieman Pick)
- Il BAL può essere diagnostico nelle seguenti patologie (con percentuali diverse di rendimento diagnostico): polmoniti infettive (in cui l'agente causale possa avere teoricamente anche il ruolo di semplice commensale come polmoniti virali, micobatteriosi, VAP, etc.), polmonite eosinofila acuta, danno alveolare diffuso (DAD), capillarite, sarcoidosi, polmonite in via di organizzazione criptogenetica, embolia grassosa.
- Il BAL è procedura necessaria nell'iter diagnostico delle seguenti patologie: IPF, NSIP, RB-ILD/DIP; LIP; polmoniti da farmaci e/o radiazioni; lingangioleiomiomatosi; ipertensione polmonare (malattia veno-occlusiva); altre malattie polmonari rare.
- Il BAL è particolarmente utile come elemento diagnostico nelle patologie polmonari con pattern HRCT di tipo alveolare e/o *ground-glass*.
- Il BAL e la biopsia transbronchiale devono essere eseguiti comunque durante la medesima indagine broncoscopia in caso di patologia polmonare diffusa: quando il pattern è *ground glass*. Negli altri casi non vi sono in letteratura dati dirimenti.
- Il BAL deve essere analizzato da laboratori specializzati.
- Il BAL non ha valore nel monitoraggio delle patologie polmonari diffuse.

**Tabella 2.** continua

- La TBLB può essere considerata sempre di più una procedura di prima scelta nei pazienti immunocompetenti affetti da pneumopatie infiltrative diffuse in particolare quando si riesca ad ottenere un numero elevato di frammenti ed utilizzando pinze di più grandi dimensioni. L'utilizzo del broncoscopio rigido può essere di ausilio per queste finalità.
- I quadri HRCT compatibili con un elevato rendimento diagnostico della procedura TBLB sono: consolidazioni, *ground-glass*, *tree-in-bud*, nodulazioni, ispessimento dei setti interlobulari (pattern "perilinfatico") addensamenti scavati, presenza del "bronchus sign".
- L'uso della radioscopia, anche se è tuttora discusso, può essere indicata di routine durante l'esecuzione della TBLB attraverso il broncoscopio flessibile/rigido.
- L'analisi di frammenti biotici può fornire elementi morfologici di per sé diagnostici (linfangite carcinomatosa, micobatteriosi e altre infezioni quando siano riconoscibili nel tessuto i microrganismi in causa, granulomatosi a cellule di Langerhans, linfangioleiomiomatosi, proteinosi alveolare, etc.) o mettere in evidenze patterns non specifici che vanno messi in correlazione con le ipotesi diagnostiche formulabili in base ai dati clinici e radiologici (organizzazione endoalveolare, granulomi nonnecrotizzanti, polmonite interstiziale cellulata, bronchiolite respiratoria, etc.).
- La dimensione del nodulo polmonare (in particolare se questo è <2 cm) rappresenta il fattore limitante del rendimento diagnostico della procedura TBLB in corso di fibrobroncosopia. Tuttavia l'ausilio dell'ecografia per via endoscopica (EBUS) migliora sensibilmente il rendimento diagnostico della TBLB in presenza di un nodulo polmonare periferico con diametro inferiore a 3 cm. Pertanto tale ausilio può essere suggerito.
- Al fine di una soddisfacente resa diagnostica della procedura TBLB è ragionevole effettuare più di 7-8 prelievi (frammenti di tessuto validi!) per esame. Può essere necessario un maggior numero di biopsie se una parte del tessuto deve essere inviata per le colture o studi speciali.

**Fig. 13.** Algoritmo in cui sono presentate le metodiche diagnostiche invasive in rapporto allo stato immunitario e ai patterns della HRCT

**BIBLIOGRAFIA**

- Poletti V, Messina M, Chilosi M (2006) Le pneumopatie diffuse infiltrative. In: Monsignore G, Bellia V (eds) *Malattie dell'apparato respiratorio*. 3° Ed. Mac Graw Hill, Milano, pp 389-444
- Colby TV, Swensen SJ (1996) Anatomic distribution and histopathologic patterns in diffuse lung disease: correlation with HRCT. *J Thorac Imaging* 1:1-26
- Cazzato S, Zompatori M, Burzi M et al (1999) Bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in alveolar and/or ground-glass opacification. *Monaldi Arch Chest Dis* 54:115-119
- Zompatori M, Sverzellati N, Poletti V et al (2005) High-resolution CT in diagnosis of diffuse infiltrative lung disease. *Semin Ultrasound CT MR* 26:332-347
- Muller NL (2002) Computed tomography and magnetic resonance imaging: past, present and future. *Eur Respir J* 35[Suppl]:3s-12s
- Souza CA, Muller NL, Flint J et al (2005) Idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 185:1531-1539
- Remy-Jardin M, Philippe D, Remy J (2003) High-resolution computed tomography techniques in diffuse parenchymal lung disease and their application to clinical practice. *Semin Respir Crit Care Med* 24:333-346
- Wells A (2003) High-resolution computed tomography in the diagnosis of diffuse lung disease. A clinical perspective. *Semin Respir Crit Care Med* 24:347-356
- Poletti V, Costabel U, Semenzato G (2005) Pulmonary complications in patients with haematological disorders: pathobiological bases and practical approach. *Semin Respir Crit Care Med* 26:439-444
- Poletti V, Trisolini R, Tura S (2002) Pulmonary disease in patients with hematologic malignancies. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 19:29-45
- Ryu JH, Olson EJ, Midthun DE, Swensen SJ (2002) Diagnostic approach to the patient with diffuse lung disease. *Mayo Clin Proc* 77:1221-1227
- Pechkam D, Elliott MW (2002) Pulmonary infiltrates in the immunocompromised: diagnosis and management. *Thorax* 57[Suppl 2]:II3-II7
- Bach PB, Schrag D, Nierman DM et al (2001) Identification of poor prognostic features among patients requiring mechanical ventilation after hemopoietic stem cell transplantation. *Blood* 98:3234-3240
- Shorr AF, Kollef MH (2002) The quick and the dead. *Chest* 122:9-12
- Turner D, Schwarz Y, Yust I (2003) Induced sputum for diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV patients: new data, new issues. *Eur Respir J* 21:204-208
- Bell D, Leckie V, McKendrick M (2003) The role of induced sputum in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Infect* 47:317-321
- Santamauro JT, Mangino DA, Stover DE (1999) The lung in immunocompromised host: diagnostic methods. *Respiration* 66:481-490
- Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE et al (1999) Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood-stem cell transplant patients: Use of high resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 17:796-805
- Danes C, Gonzalez-Martin J, Pumarola T et al (2002) Pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients: Analysis of a diagnostic protocol. *J Clin Microbiol* 40:2134-2140
- Rano A, Agusti C, Jimenez P et al (2001) Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: A diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 56:379-387
- Pisani RJ, Wright AJ (1992) Clinical utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised hosts. *Mayo Clin Proc* 67:221-227
- Costabel U, Guzman J (2001) Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 7:255-261
- Soubani AO, Qureshi MA, Baynes RD (2001) Flexible bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary infiltrates following autologous peripheral stem cell transplantation for advanced breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 28:981-985
- Trisolini R, Stanzani M, Lazzari Agli L et al (2001) Delayed non-infectious lung disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 18:75-84
- Palmas A, Tefferi A, Myers JL et al (1998) Late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 100:680-687
- Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E et al (1994) Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 149:788-794
- Shah S, Mehta P, Stallard NJ (2001) Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage via the laryngeal mask airway in high-risk hypoxemic immunosuppressed patients. *Crit Care Med* 29:1848-1849

28. Hilbert G, Gruson D, Vargas F et al (2001) Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage via the laryngeal mask airway in high-risk hypoxic immunosuppressed patients. *Crit Care Med* 29:2492-2495
29. Nussbaum E (2002) Pediatric fiberoptic bronchoscopy: clinical experience with 2,836 bronchoscopies. *Pediatr Crit Care Med* 3:171-176
30. Rottoli P, Bargagli E (2003) Is bronchoalveolar lavage obsolete in the diagnosis of interstitial lung disease? *Curr Opin Pulm Med* 9:418-425
31. Haussinger K, Kohlauffl MJ, Bolliger CT (2003) Diagnostic bronchoscopy. In Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B (eds) *Respiratory medicine*. Elsevier Sciences, Amsterdam, pp 415-430
32. Olivieri D, du Bois RM (2000) Interstitial lung diseases. *Eur Respir Monograph* 5:1-288
33. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L et al (2003) Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J* 21:489-494
34. Katzenstein AL (1997) Transbronchial lung biopsy. In: Katzenstein A-LA, Askin FB, Katzenstein A-L, Day L (eds) *Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. Saunders, Philadelphia, pp 442-459
35. Wong PW, Stefanec T, Brown K, White DA (2002) Role of fine-needle aspirates of focal lung lesions in patients with hematologic malignancies. *Chest* 121:527-532
36. Cetinkaya E, Yildiz P, Kadakal F et al (2003) Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy. *Respiration* 69:335-338
37. White DA, Wong PW, Downey R (2000) The utility of open lung biopsy in hematologic patients with pulmonary infiltrates. *Am J Respir Crit Care Med* 161:723-729
38. Mayaud C, Cadranet J (2000) A persistent challenge: the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host. *Thorax* 55:511-517
39. Rano A, Agusti C, Benito N et al (2002) Prognostic factors of non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest* 122:253-261
40. Cazzadori A, Di Perri G, Todeschini G (1995) Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 107:101-106
41. Cadranet J, Gillet-Juvin K, Antoine M et al (1995) Site-directed bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in HIV-infected patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1103-1106
42. O'Brien JD, Ettinger NA, Shevlin D et al (1997) Safety and yield of transbronchial lung biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 25:440-446
43. Fireman E (2001) Induced sputum: opening a new window to the lung. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 18:263-271
44. Olivieri D, D'Ippolito R, Chetta A (2000) Induced sputum: diagnostic value in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 6:411-414
45. Poletti V, Romagna M, Allen KA et al (1995) Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of disseminated lung tumors. *Acta Cytol* 39:472-477
46. Bonaccorsi A, Cancellieri A, Chilosi M et al (2003) Acute interstitial pneumonia: report of a series. *Eur Respir J* 21:187-191
47. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M et al (2003) Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 22:821-826
48. Carson KF, Williams CA, Rosenthal DL et al (1994) Bronchoalveolar lavage in a girl with Gaucher's disease. A case report. *Acta Cytol* 38:597-600
49. White DA, Smith GJ, Cooper JA Jr et al (1984) Hermansky-Pudlak syndrome and interstitial lung disease: report of a case with lavage findings. *Am Rev Respir Dis* 130:138-141
50. Andersen HA, Fontana RS, Harrison EG Jr (1965) Transbronchoscopic lung biopsy in diffuse pulmonary disease. *Dis Chest* 48:187-192
51. Poletti V, Patelli M, Ferracini R et al (1998) Transbronchial lung biopsy in infiltrative lung disease. The importance of the pathologic approach. *Sarcoidosis* 5:43-50
52. Coleman A, Colby TV (1988) Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol* 12:514-518
53. Lacasse Y, Fraser RS, Fournier M, Cormier Y (1997) Diagnostic accuracy of transbronchial biopsy in acute farmer's lung disease. *Chest* 112:1459-1465
54. Descombes E, Gardiol D, Leuenberger P (1997) Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Arch Chest Dis* 52:324-329
55. Poletti V, Cazzato S, Minicuci N et al (1996) The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 9:2513-2516

56. Drent M, Du Bois RM, Poletti V (2003) Recent advances in the diagnosis and management of nonspecific interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 9:411-417
57. Watanabe K, Higuchi K, Ninomiya K et al (2002) Steroid treatment based on the findings of transbronchial biopsy in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 20:1213-1219
58. Berbesku EA, Katzenstein AL, Snow JL et al (2006) Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Chest* 129:1126-1131
59. Curley FJ, Johal JS, Burke ME, Fraire AE (1998) Transbronchial lung biopsy: can specimen quality be predicted at the time of biopsy? *Chest* 113:1037-1041
60. Loube DI, Johnson JE, Wiener D et al (1993) The effect of forceps size on the adequacy of specimens obtained by transbronchial biopsy. *Am Rev Respir Dis* 148:1411-1413
61. Becker HD, Shirakawa T, Tanaka F et al (1998) Transbronchial (transbronchoscopic) lung biopsy in immunocompromised patient. In: Strausz J (ed) *Pulmonary endoscopy and biopsy techniques*. *Eur Respir Monogr*, Sheffield, pp 193-208
62. Mullins D, Livne M, Mallory GB Jr, Kemp JS (1995) A new technique for transbronchial biopsy in infants and small children. *Pediatr Pulmonol* 20:253-257
63. Chilosi M, Poletti V, Zamo A et al (2003) Aberrant Wnt/beta-catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 162:1495-1502
64. Trisolini R, Lazzari Agli L, Cancellieri A et al (2003) The value of flexible needle aspiration in the diagnosis of stage I sarcoidosis. *Chest* 124:2126-2130
65. Rena O, Casadio C, Leo F et al (1999) Videothoroscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 16:624-627
66. Stammberger U, Steinacher C, Hillinger S et al (2000) Early and long-term complaints following video-assisted thoracoscopic surgery: Evaluation in 173 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 18:7-11
67. Daniil Z, Gilchrist FC, Marciniak SJ et al (2000) The effect of lung biopsy on lung function in diffuse lung disease. *Eur Respir J* 16:67-73
68. Gaensler EA, Carrington CB (1980) Open lung biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease. *Ann Thorac Surg* 30:411-425
69. Westein L (1986) Sensitivity and specificity of lingular segmental biopsies of the lung. *Chest* 90:383-386
70. Miller RR, Muller NL, Evans KG, Ostrow DN (1987) Lingular and right middle lobe biopsy in the assessment of diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg* 44:269-273
71. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M et al (2006) Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med* [Epub ahead of print]
72. Poletti V, Chilosi M, Olivieri D (2004) Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung diseases. *Respiration* 71:107-119
73. Selman M, Pardo A, Barrera L et al (2006) Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 173:188-198
74. Chilosi M, Murer B, Poletti V (xxxx) Diffuse parenchymal lung diseases. Histopathologic patterns. In press
75. Poletti V, Zompatori M, Vailati P, Chilosi M (2006) Hypersensitivity pneumonitis. In: Laurent GJ, Shapiro D (eds) *Encyclopedia of respiratory medicine Vol II*. Elsevier Ltd, Oxford, pp 433-439