

Documento AIPO-SIMeR sulla Fibrosi Polmonare Idiopatica



Caro Direttore,

ho letto con molto interesse il “Documento AIPO-SIMeR sulla Fibrosi Polmonare Idiopatica”¹ e mi congratulo con gli autori per la chiarezza e completezza del documento.

Ho solo da proporre qualche riflessione sul capitolo “Metodiche ancillari”. Concordo pienamente sulla importanza di discutere con il paziente affetto da sospetta IPF sulle possibilità diagnostiche, sui rischi e benefici attesi dalle diverse metodiche. La mia esperienza clinica mi dice peraltro che normalmente ci si trova di fronte ad un paziente affetto da patologia interstiziale diffusa tra le cui diagnosi differenziali sta la IPF e non ad un paziente con sospetta IPF.

L'approccio della comunicazione deve pertanto interessare le metodiche diagnostiche nelle patologie interstiziali diffuse e non la IPF. Ribaltando il punto di partenza cambia la esposizione e la valutazione delle procedure diagnostiche.

Qualora storia clinica, clinica, funzionalità respiratoria, HRTC, esami ematologici compresa ricerca di autoanticorpi non siano indicativi di una patologia, si renderanno necessari approfondimenti.

Come riportato dal documento, il BAL e le biopsie bronchiali e transbronchiali hanno una elevata resa diagnostica in caso di sarcoidosi, NSIP e polmonite da ipersensibilità.

Che le biopsie transbronchiali non siano indicate nella diagnosi di IPF è riportato da numerosi documenti ma si basano su pochi lavori che analizzano, su casistiche modeste e con tecniche diverse, la diagnosi su biopsie transbronchiali in paziente con IPF dimostrata. Non si riporta quante diagnosi di IPF vengono accertate escludendo tramite BAL e biopsie transbronchiali altre patologie.

Il lavoro di Tomassetti et al.² riportato nel Documento riferisce una bassa sensibilità delle TBB ma una elevata specificità. Il dato appare importante se si considera che il numero di biopsie contenenti alveoli era in media di 3. Anche il lavoro di Berbescu et al.³ presenta una bassa sensibilità delle TBB ma la diagnosi era probabile quando il numero delle biopsie era elevato.

Il messaggio che fornirei al paziente in cui tutte le indagini non invasive non abbiano prodotto la diagnosi è che il BAL e le biopsie transbronchiali potrebbero fornire la diagnosi con una elevata probabilità in caso di patologie diverse dalla IPF, una elevata probabilità di escludere la diagnosi di IPF qualora non lo fosse ed una discreta probabilità in caso di IPF se si eseguiranno numerose biopsie transbronchiali. Il rischio è il sanguinamento facilmente dominabile con l'incuneamento del broncoscopio nel bronco sanguinante ed il pneumotorace (8%) nella maggior parte dei casi senza necessità di drenaggio e eventualmente con i minicateri risolvibile in modo miniinvasivo.

La scelta di una biopsia chirurgica deve essere presentata con la probabilità di mortalità del 2-6% ma per alcuni del 16%⁴ nei 30 giorni successivi, la probabilità di scatenare una esacerbazione acuta è elevata, la morbidità è elevata con perdite di aria prolungate nel 6-12% dei casi, necessità di ventilazione meccanica, polmonite, emotorace, empiema ecc.⁵. Inoltre la revisione della casistica effettuata da Utz et al.⁴ mostra che 8 dei 68 casi precedentemente identificati come IPF con biopsie chirurgiche, non lo erano ed almeno 6 erano meritevoli di terapie alternative. Hunninghake et al.⁶ riporta che nel 15 al 20% dei casi la diagnosi è difficile anche dopo biopsia chirurgica. Pertanto anche l'esame istologico su biopsie chirurgiche non è dirimente a fronte di gravi rischi. Inoltre il lavoro di Hyldgaard C.⁷ dimostra che il gruppo di pazienti in cui non è stata fatta diagnosi certa a causa delle difficoltà di varia natura compreso il rischio operatorio la sopravvivenza era più elevata che nel gruppo con diagnosi certa di IPF.

Alla domanda del paziente su quale sia la necessità di una diagnosi di IPF certa, la risposta è: la possibilità di eseguire una terapia con Pirfenidone o Nintedanib, terapie che hanno l'effetto di rallentare la evoluzione della malattia e ridurre le probabilità di esacerbazione acuta. Un altro motivo è la necessità di una diagnosi certa per la immissione in studi clinici.

Tornando al concetto della discussione con il paziente sulle opportunità di interventi diagnostici e terapeutici, in base alle informazioni di cui sopra, se fossi il paziente fuggirei dalla chirurgia, nel dubbio di una patologia diversa dalla IPF chiederei una terapia *ex adiuvantis* e, nel caso di mancata risposta mi arrenderei alla diagnosi di IPF (che a quel punto sarebbe ragionevolmente certa) ed eseguirei la terapia con uno dei due farmaci, nella speranza che la mia forma sia di quelle a lenta evoluzione e che nel frattempo si rendano disponibili esami diagnostici non invasivi o miniinvasivi e trattamenti più efficaci.

Pietro Zanon
Pneumologia

HUMANITAS Istituto Clinico Mater Domini, Castellanza (VA)

Bibliografia

- ¹ Tomassetti S, Albera C, Aronne D, et al. *Documento AIPO-SIMeR sulla Fibrosi Polmonare Idiopatica*. *Rass Patol App Respir* 2015;30(Suppl. 1):3-31.
- ² Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, et al. *Transbronchial biopsy is useful in predicting UIP pattern*. *Respir Res* 2012;13:96.
- ³ Berbesu EA, Katzenstein AL, Snow JL, Zisman DA. *Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia*. *Chest* 2006;129:1126-31.
- ⁴ Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, et al. *High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia*. *Eur Respir J* 2001;17:175-9.
- ⁵ Kaarteenaho R. *The current position of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis*. *Respir Res* 2013;14:43.
- ⁶ Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. *Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;15:164:193-6.
- ⁷ Hyldgaard C. *A cohort study of Danish patients with interstitial lung diseases*. *Dan Med J* 2015;62:B5069.

Egr. Dr. Zanon,

abbiamo letto con interesse i suoi commenti al documento sulla Fibrosi Polmonare Idiopatica pubblicato su questa rivista. Recentissimi studi hanno affrontato gran parte delle questioni da lei sollevate, che sono riassumibili in due inviti:

1. valutare quale sia la reale necessità di avere una diagnosi di IPF certa;
2. ponderare attentamente incertezze e rischi della biopsia polmonare chirurgica prendendo in considerazione anche metodiche meno invasive, in particolare chiarendo quale potrebbe essere il ruolo della biopsia transbronchiale con pinza convenzionale nella diagnosi dei *mimickers* della IPF (in particolare la polmonite interstiziale non specifica, NSIP e la polmonite da ipersensibilità cronica CHP).

1. In merito alla necessità di avere una diagnosi di IPF certa, non si può che sottolineare che non differenziare correttamente l'IPF dai suoi *mimickers* (in particolare NSIP e CHP) ha rilevanti ricadute in termini di rischi che facciamo correre al paziente esponendolo ad una inappropriata strategia terapeutica.

Per molti anni è stata empiricamente utilizzata come terapia della IPF la "triplice terapia", una combinazione di prednisone, azatioprina e N-acetilcisteina (NAC). Questa terapia, o la combinazione di prednisone con altri immunosoppressori, quali ad esempio mofetil-micofenolato e ciclofosfamide, è ancora utilizzata nel trattamento della NSIP e della CHP quando non vi è una risposta alla sola terapia steroidea o per forme avanzate/progressive di malattia. La sicurezza e l'efficacia di questo regime a tre farmaci nella IPF è stata valutata con il trial clinico PANTHER ¹, studio internazionale multicentrico, randomizzato, controllato in doppio cieco, che ha arruolato pazienti affetti da IPF con compromissione funzionale polmonare da lieve a moderata, con una randomizzazione in cui i pazienti ricevevano o la combinazione prednisone, azatioprina, e NAC, o solo NAC, o placebo in un rapporto 1: 1: 1. L'*outcome* primario era il declino della FVC (capacità vitale forzata) per un periodo di trattamento di 60 settimane, ma lo studio è stato interrotto precocemente dopo la analisi ad interim condotta su circa il 50% dei dati (arruolati 77 pazienti nel gruppo terapia di combinazione e 78 nel gruppo placebo; veniva invece proseguito fino al termine il braccio con solo NAC). L'interruzione è stata necessaria in quanto l'analisi ad interim ha rivelato che i pazienti nel gruppo terapia di combinazione, rispetto al gruppo placebo, hanno avuto un significativo aumento di mortalità (8 decessi nel gruppo trattato, rispetto a 1 decesso nel gruppo placebo, $p = 0,01$) e di ospedalizzazioni (23, rispetto a 7, $p < 0,001$). Questo, insieme alla completa mancanza di evidenza di beneficio funzionale o clinico per la terapia di combinazione, ha indotto alla interruzione anticipata dello studio ed alla sospensione della triplice terapia in tutti i pazienti che la stavano assumendo empiricamente nella reale pratica clinica. Le successive linee guida internazionali si sono espresse con una forte raccomandazione contro questo regime terapeutico nella IPF ², raccomandazione in precedenza già chiaramente espressa anche nel documento inter-societario AIPO-SIMeR pubblicato su questa rivista ³. Alla luce di queste evidenze non possiamo che esprimere un parere fortemente contrario alla terapia *ex adjuvantis* nella IPF. Questo è peraltro dettato anche dalla nostra esperienza pratica, si prospetterebbero infatti due scenari per il nostro paziente senza diagnosi trattato con steroidi *ex adjuvantis*: 1. verrebbe trattato con steroidi, che potrebbero essere anche completamente inutili nonché dannosi visti gli effetti collaterali del prednisone, finché la malattia non progredisce, il che potrebbe significare anche per un lungo periodo; 2. quando la malattia progredisce come si proseguirebbe l'iter? Le pneumopatie fibrosanti, in particolare la CHP con pattern UIP e la NSIP fibrosante, spesso non rispondono alla terapia con steroidi e tendono a peggiorare; di fronte ad un deterioramento clinico come gestiremmo un paziente in cui non sappiamo dirimere i nostri dubbi diagnostici? Lo *switch* terapeutico a costosi farmaci antifibrotici in assenza di una diagnosi di IPF certa sarebbe inappro-



priato, d'altro canto l'introduzione di immunosoppressori, se si trattasse di IPF, esporrebbe il nostro paziente a rischi inaccettabili in termini di mortalità ed ospedalizzazioni. Sulla base di queste motivazioni riteniamo che la diagnosi differenziale della IPF debba essere condotta in maniera tempestiva, scrupolosa e quanto più possibile accurata per poter giungere ad una definizione di IPF con il maggior grado di confidenza diagnostica possibile. Questo è l'unico approccio che ci permette di offrire al paziente la migliore strategia terapeutica oggi proponibile e raccomandabile seguendo le regole della buona pratica clinica.

In conclusione, sulla base delle recenti evidenze, è fondamentale differenziare la IPF dai suoi *mimickers* per poter avviare tempestivamente il paziente alla terapia più appropriata. La non-diagnosi e la terapia *ex-adiuvantis* oggi non sono più scelte condivisibili, se non in casi straordinari in cui la diagnosi di certezza non possa effettivamente essere fatta sulla base di fondate ed importanti motivazioni cliniche (es. impossibilità di eseguire accertamenti biotipici per gravi comorbidità, età, ecc.).

2. La biopsia polmonare chirurgica per l'accertamento delle interstiziopatie ha una mortalità che negli Stati Uniti è nel migliore dei casi, dell'1,7% (per gli interventi chirurgici condotti in regime di elezione) ⁴. Numerosi altri eventi avversi possono complicare il decorso chirurgico e questo ci induce ad essere molto prudenti nel dare l'indicazione all'accertamento istologico di una interstiziopatia. Tuttavia in alcuni casi (circa la metà delle IPF, e nella totalità delle NSIP idiopatiche) la diagnosi non può prescindere dalla tipizzazione istologica. Condividiamo a pieno con il Dr. Zanon la necessità di dover cercare e voler proporre ai nostri pazienti metodi biotipici meno invasivi, tuttavia la biopsia con pinza convenzionale non può essere utilizzata nella diagnosi dei *mimickers* della IPF. Le linee guida ATS/ERS del 2011 ⁵ citano l'utilità della TBB per escludere diagnosi alternative. In realtà l'unico studio ⁶ che ha indagato l'accuratezza diagnostica della TBB nella diagnosi di UIP, pubblicato successivamente alle linee guida, ha chiaramente documentato che il potere predittivo negativo e la sensibilità della TBB nella diagnosi di UIP sono molto bassi, rispettivamente 46-55% e 30%. Questo significa che quando la TBB documenta un pattern non-UIP (es NSIP, HP, DIP o altro) la diagnosi può ancora essere UIP e la biopsia chirurgica va comunque fatta. Le due patologie in cui invece la TBB può avere un ruolo diagnostico sono la linfangite carcinomatosa e la sarcoidosi, non incluse nello studio sopracitato in quanto solo raramente queste condizioni entrano in diagnosi differenziale con la IPF.

L'unica risposta concreta ed attuale alla richiesta del Dr. Zanon di avere metodiche mini-invasive per la diagnosi delle interstiziopatie, viene dalla criobiopsia transbronchiale. La criobiopsia nelle pneumopatie infiltrative diffuse ha uno *yield* diagnostico dell'80% ^{7,8} e complicanze inferiori alla biopsia polmonare chirurgica, con una mortalità dello 0,1% ⁷. La criobiopsia ha già dimostrato di poter fornire al team multidisciplinare informazioni utili per arrivare alla diagnosi di IPF con un alto grado di confidenza, con un impatto diagnostico identico a quello della biopsia polmonare chirurgica ⁹. Sulla base di queste premesse ed a fronte di ulteriori studi che ne confermino la sicurezza ci si augura che possa essere implementata nelle future linee guida per la diagnosi delle ILDs.

Sara Tomassetti (foto)

U.O. Pneumologia, Ospedale GB Morgagni, Forlì

Alberto Pesci

Clinica Pneumologica dell'Università degli Studi di Milano Bicocca
AO San Gerardo di Monza

Bibliografia

- ¹ Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr, et al. *Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis*. N Engl J Med 2012;366:1968-77.
- ² Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, et al. *An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. an update of the 2011 clinical practice guideline*. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:e3-e19.
- ³ Tomassetti S, Albera C, Aronne D, et al. *Documento AIPO-SIMeR sulla Fibrosi Polmonare Idiopatica*. Rass Patol App Respir 2015;30 (Suppl. 1):3-31.
- ⁴ Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. *In-hospital mortality following surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the USA: 2000-2011*. Am J Respir Crit Care Med 2015. Epub ahead of print.
- ⁵ Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management*. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824.
- ⁶ Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, et al. *Transbronchial biopsy is useful in predicting UIP pattern*. Respir Res 2012;13:96.
- ⁷ Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, et al. *Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature*. Respiration 2016. Epub ahead of print.
- ⁸ Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, et al. *Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases*. PLoS One 2014;9:e86716.
- ⁹ Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. *Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2016;193:745-52.