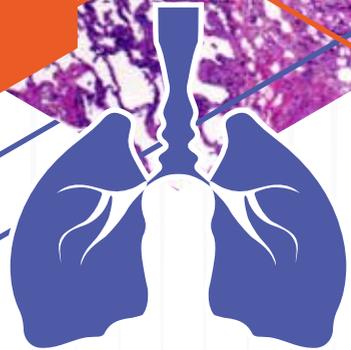
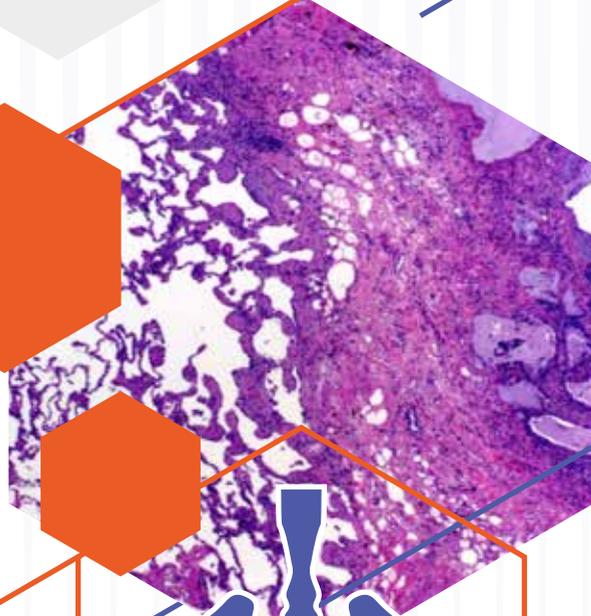


Diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica

Linee guida
ufficiali ATS/
ERS/JRS/ALAT
per la pratica
clinica



Diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica

Linee guida ufficiali ATS/ERS/JRS/ALAT per la pratica clinica

Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Jeffrey L. Myers, Luca Richeldi, Christopher J. Ryerson, David J. Lederer, Juergen Behr, Vincent Cottin, Sonye K. Danoff, Ferran Morell, Kevin R. Flaherty, Athol Wells, Fernando J. Martinez, Arata Azuma, Thomas J. Bice, Demosthenes Bouros, Kevin K. Brown, Harold R. Collard, Abhijit Duggal, Liam Galvin, Yoshikazu Inoue, R. Gisli Jenkins, Takeshi Johkoh, Ella A. Kazerooni, Masanori Kitaichi, Shandra L. Knight, George Mansour, Andrew G. Nicholson, Sudhakar N. J. Pipavath, Ivette Buendía-Roldán, Moisés Selman, William D. Travis, Simon Walsh, and Kevin C. Wilson; on behalf of the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society

Contesto: Questo documento fornisce raccomandazioni cliniche per la diagnosi della fibrosi polmonare idiopatica (IPF). Rappresenta il risultato della collaborazione tra l'American Thoracic Society, la European Respiratory Society, la Japanese Respiratory Society e la Latin American Thoracic Society.

Metodi: La sintesi delle evidenze scientifiche è stata discussa e le raccomandazioni sono state formulate da un comitato multidisciplinare di esperti nel campo dell'IPF. Le evidenze sono state valutate e le raccomandazioni sono state formulate, scritte e classificate utilizzando l'approccio di classificazione delle raccomandazioni (Grading of Recommendations), valutazione (Assessment), sviluppo (Development) e valutazione (Evaluation).

Risultati: Il pannello delle linee guida ha aggiornato i criteri per la diagnosi di IPF. I pattern precedentemente definiti della polmonite interstiziale comune (UIP) sono stati perfezionati in modelli di UIP, UIP probabile, indeterminato per UIP e diagnosi alternativa. Per i pazienti con malattia polmonare interstiziale (ILD) di nuovo riscontro che hanno un pattern UIP probabile, indeterminato per UIP o una diagnosi alternativa, alla

tomografia computerizzata ad alta risoluzione, sono state formulate raccomandazioni condizionali per l'esecuzione di BAL e della biopsia polmonare chirurgica; a causa della mancanza di evidenze, nessuna raccomandazione è stata formulata a favore o contro l'esecuzione della biopsia polmonare transbronchiale o della criobiopsia polmonare. Al contrario, per i pazienti con ILD di nuovo riscontro che hanno un pattern UIP alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione sono state formulate raccomandazioni forti contro l'esecuzione della biopsia polmonare chirurgica, della biopsia polmonare transbronchiale e della criobiopsia polmonare ed è stata formulata una raccomandazione contro l'esecuzione del BAL. Le altre raccomandazioni includono una raccomandazione condizionale per la discussione multidisciplinare e una forte raccomandazione contro la misurazione dei biomarcatori sierici al solo scopo di distinguere l'IPF dalle altre ILD.

Conclusioni: Il pannello delle linee guida ha fornito raccomandazioni relative alla diagnosi dell'IPF.

Parole chiave: fibrosi polmonare idiopatica; malattia polmonare interstiziale; fibrosi polmonare

*L'edizione italiana della presente pubblicazione
è stata prodotta grazie all'impegno di:*



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



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

Queste linee guida per la pratica clinica sono state prodotte da una commissione ad hoc dell'American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society e Latin American Thoracic Society.

Traduzione italiana a cura di:

Giacomo Sgalla e Mariarosaria Calvello, Unità Operativa Complessa di Pneumologia, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Toraciche, Fondazione Policlinico "A. Gemelli" IRCCS, Roma

La traduzione è stata effettuata con l'autorizzazione dell'American Thoracic Society ma senza il supporto delle società promotrici. Pertanto le società promotrici non possono assumersi la responsabilità dell'accuratezza del contenuto tradotto.

Coordinamento redazionale per l'edizione italiana:

AIPO Ricerche Edizioni, Milano - edizioni@aiporicerche.it

L'edizione italiana della presente pubblicazione è stata stampata nel mese di gennaio 2020 presso Artestampa Srl, Galliate Lombardo (VA)

© 2018 American Thoracic Society

Am J Respir Crit Care Med Vol. 198; Iss 5, pp e44-e68 2018, Sep 1, 2018

Indice

Sommario delle raccomandazioni	5
Introduzione	6
Metodi	6
Manifestazioni cliniche	6
Diagnosi	8
Tecnica HRCT	8
Caratteristiche HRCT del pattern UIP	9
Pattern HRCT	10
Tecnica SLB	12
Caratteristiche istopatologiche del pattern UIP	13
Modelli di istopatologia	15
Criteri diagnostici per IPF	16
Interventi diagnostici	16
Domanda 1: I pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF dovrebbero essere sottoposti ad una cronologia dettagliata dell'uso di farmaci ed esposizioni ambientali a casa, lavoro e altri luoghi che il paziente visita frequentemente per escludere le potenziali cause dell'ILD?	16
Domanda 2: I pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF dovrebbero sottoporsi a test sierologici per escludere CTD come potenziali cause di ILD?	18
Domanda 3: I pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF, devono sottoporsi all'analisi cellulare del BAL?	19
Domanda 4: Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF, la SLB dovrebbe essere eseguita per accertare la diagnosi istopatologica di UIP?	24
Domanda 5: Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF, la TBBx è una ragionevole alternativa alla SLB per confermare la diagnosi istopatologica di pattern UIP?	27
Domanda 6: Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF, la criobiopsia polmonare transbronchiale è una ragionevole alternativa alla SLB per accertare la diagnosi istopatologica del pattern UIP?	29
Domanda 7: Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF il processo diagnostico deve prevedere una MDD?	30

Domanda 8: Nei pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF, dovrebbero essere dosati biomarcatori sierici (MMP-7, SPD, CCL-18, KL-6) a scopo diagnostico? 32

Temi di ricerca e futuri sviluppi 33

Osservazioni cliniche 33

HRCT 33

BAL e biopsia polmonare transbronchiale mediante broncoscopia a fibre ottiche 34

Criobiopsia polmonare 34

Istopatologia 34

Terapia empirica 34

Marcatori genetici e consulenza genetica..... 34

Altri biomarcatori 34

Conclusioni 35

Sommario delle raccomandazioni

Il sospetto di fibrosi polmonare idiopatica (idiopathic pulmonary fibrosis – IPF) in pazienti adulti con malattia interstiziale polmonare (interstitial lung disease – ILD) ad eziologia apparentemente sconosciuta si pone in presenza di quadri sintomatici o asintomatici non spiegabili di fibrosi bilaterale ad una radiografia del torace o ad una tomografia computerizzata (TC) del torace, rantoli crepitanti inspiratori bibasali ed un'età tipicamente superiore ai 60 anni. Raramente, adulti di mezz'età (tra i 40 ed i 60 anni), specialmente quelli con rischio per fibrosi polmonare familiare, possono manifestare lo stesso quadro clinico del paziente tipico più anziano dei 60 anni. Le raccomandazioni in queste linee guida sono intese per i pattern e le distribuzioni delle immagini ottenute mediante metodiche di imaging TC ad alta risoluzione (high-resolution CT scan, HRCT) e, pertanto, richiedono che i pazienti siano sottoposti ad una HRCT del torace per la valutazione.

Per i pazienti adulti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia apparentemente sconosciuta, con sospetto clinico di IPF:

- Raccomandiamo di raccogliere una storia dettagliata sia dell'utilizzo di farmaci che delle esposizioni ambientali a casa, al lavoro, e in altri luoghi che il paziente visita frequentemente per escludere cause potenziali di ILD.
- Raccomandiamo esami sierologici per escludere malattie del connettivo (connective tissue disease – CTD) come potenziale causa di ILD.

Per i pazienti adulti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia apparentemente sconosciuta, con sospetto clinico di IPF e che presentano un pattern HRCT di UIP probabile, indeterminata o una diagnosi alternativa:

- Sugeriamo analisi cellulare del loro fluido BAL (raccomandazione condizionale, qualità di evidenza molto bassa).

- Sugeriamo una biopsia polmonare chirurgica (surgical lung biopsy – SLB) (raccomandazione condizionale, qualità di evidenza molto bassa).
- Il pannello non ha fornito alcuna raccomandazione a favore o contro la biopsia polmonare transbronchiale (transbronchial lung biopsy – TBBx).
- Il pannello non ha fornito alcuna raccomandazione a favore o contro la criobiopsia.

Per i pazienti adulti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia apparentemente sconosciuta, con sospetto clinico di IPF e che presentano un pattern HRCT di UIP:

- Raccomandiamo di NON eseguire SLB (raccomandazione forte, qualità di evidenza molto bassa).
- Raccomandiamo di NON eseguire TBBx (raccomandazione forte, qualità di evidenza molto bassa).
- Raccomandiamo di NON eseguire criobiopsia polmonare (raccomandazione forte, qualità di evidenza molto bassa).

Per i pazienti adulti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia apparentemente sconosciuta, con sospetto clinico di IPF e che presentano un pattern HRCT di UIP:

- Sugeriamo una discussione multidisciplinare (multidisciplinary discussion – MDD) per il processo decisionale diagnostico (raccomandazione condizionale, qualità di evidenza molto bassa).
- Raccomandiamo di NON misurare nel siero: MMP (metalloproteinasi di matrice)-7, SPD (proteina del surfattante D), CCL (ligando delle chemochine)-18, o KL (Krebs von den Lungen)-6 allo scopo di distinguere IPF da altre ILD (raccomandazione forte, qualità di evidenza molto bassa).

Per un confronto tra le raccomandazioni diagnostiche 2018 e 2011, vedere la Tabella 1. Per una spiegazione delle raccomandazioni forti e condizionali, vedere la Tabella 2.

Introduzione

Nel 2000, l'IPF fu definita come una forma specifica di polmonite interstiziale fibrosante cronica e progressiva ad eziologia sconosciuta, che si presentava principalmente negli adulti più anziani e limitata ai polmoni (1).

La polmonite interstiziale comune (usual interstitial pneumonia – UIP) è il pattern istopatologico dell'IPF. L'IPF è caratterizzata da un progressivo peggioramento della dispnea e della funzione polmonare ed è associata a una prognosi infausta.

Nel 2011, la American Thoracic Society (ATS), la European Respiratory Society (ERS), la Japanese Respiratory Society (JRS) e la Latin American Thoracic Society (ALAT) hanno collaborato per lo sviluppo di una linea guida per la pratica clinica per la diagnosi e la gestione dell'IPF (2). Queste linee guida basate sull'evidenza hanno fornito i criteri diagnostici per l'IPF sulla base di reperti radiologici ed istologici. Tuttavia, i criteri diagnostici del 2011 hanno dimostrato di avere importanti limitazioni nella pratica clinica (3-6). Numerosi studi osservazionali e sperimentazioni cliniche randomizzate ci permettono ora di migliorare i criteri diagnostici del 2011.

Le raccomandazioni contenute in queste linee guida del 2018 sono revisioni delle raccomandazioni diagnostiche contenute nelle linee guida del 2011 (2). Queste linee guida hanno lo scopo di aiutare i medici a fare una diagnosi accurata di IPF e di consentire loro di implementare corsi d'azione raccomandati nel contesto dei valori e delle preferenze dei singoli pazienti, in particolare le decisioni relative a quali interventi diagnostici perseguire.

Metodi

Queste linee guida sono state sviluppate in conformità con le politiche e le procedure di ATS, ERS, JRS e ALAT. Le domande

sono state selezionate in base alla loro importanza per la pratica clinica, come deciso dal pannello di esperti delle linee guida, dai consulenti esperti e da un rappresentante dei pazienti. Tutte le raccomandazioni sono state sostenute da una revisione sistematica. Abbiamo utilizzato l'approccio GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) per valutare la qualità dell'evidenza e per formulare, scrivere e classificare la maggior parte delle raccomandazioni (Tabella 2) (7). Abbiamo richiesto un accordo del 70% sulla direzione della raccomandazione (cioè a favore o contro) per fare una raccomandazione; se tale accordo non è stato raggiunto, non è stata fatta alcuna raccomandazione.

“Noi raccomandiamo” indica che la raccomandazione è forte e “noi suggeriamo” indica che la raccomandazione è debole o condizionale (Tabella 2). Definizioni, raccomandazioni tecniche sul come fare (“how to”), e raccomandazioni per le quali non vi è alcuna alternativa ragionevole alla linea d'azione raccomandata (cioè, dichiarazione madre) sono state sviluppate al di fuori del sistema GRADE.

Manifestazioni cliniche

L'IPF è una forma specifica di polmonite interstiziale fibrosante cronica, progressiva ad eziologia sconosciuta. Si presenta principalmente negli adulti più anziani, è limitata ai polmoni, ed è definita dal pattern istopatologico e/o radiologico di UIP. Dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti adulti con dispnea da sforzo cronica inspiegabile, tosse, crepitii inspiratori bibasali e/o ippocratismo digitale che si presentano senza sintomi costituzionali o di altro tipo che suggeriscono una malattia multisistemica. L'incidenza di IPF aumenta con l'età avanzata, con una presentazione tipicamente rappresentata dall'insidiosa insorgenza di dispnea nel sesto e settimo decennio (8, 9).

Tabella 1. I pattern di UIP sono stati perfezionati in queste linee guida del 2018, e confrontati con le linee guida del 2011

Linee guida 2018		Linee guida 2011: non distinguono tra pazienti con pattern HRCT differenti
Pattern HRCT di probabile UIP*, indeterminato e diagnosi alternativa	Pattern HRCT di UIP*	
Analisi cellulare BAL	Si suggerisce di eseguire analisi cellulare BAL (condizionale)	"L'analisi cellulare BAL non dovrebbe essere eseguita nella valutazione diagnostica di IPF nella maggior parte dei pazienti, ma potrebbe essere appropriata in una minoranza di pazienti".
Biopsia polmonare chirurgica	Si suggerisce di eseguire biopsia polmonare chirurgica (condizionale)	"La biopsia polmonare chirurgica non è richiesta per pazienti con un pattern HRCT consistente con UIP".
Biopsia polmonare transbronchiale	Nessuna raccomandazione fatta a favore o contro la biopsia polmonare transbronchiale	"La biopsia transbronchiale non dovrebbe essere eseguita nella valutazione di IPF nella maggior parte dei pazienti, ma potrebbe essere appropriata in una minoranza".
Criobiopsia polmonare	Nessuna raccomandazione fatta a favore o contro la criobiopsia	Non considerato
Storia clinica di uso di farmaci e di esposizioni ambientali	Si raccomanda di raccogliere una storia dettagliata sia dell'uso di farmaci che delle esposizioni ambientali a casa, al lavoro e in altri luoghi che il paziente visita frequentemente per escludere potenziali cause di ILD (dichiarazione madre)	"La diagnosi di IPF richiede l'esclusione di altre cause conosciute di ILD (ad esempio esposizioni domestiche, occupazionali ed ambientali, malattie del connettivo e tossicità da farmaci)".
Analisi sierologica per escludere malattie del connettivo	Si raccomanda l'analisi sierologica per escludere malattie del connettivo come potenziale causa di ILD (dichiarazione madre)	"La diagnosi di IPF richiede l'esclusione di altre cause conosciute di ILD (ad esempio esposizioni domestiche, occupazionali ed ambientali, malattie del connettivo e tossicità da farmaci)".
Discussione multidisciplinare	Si suggerisce la discussione multidisciplinare per il processo decisionale (condizionale)	"Raccomandiamo che una discussione multidisciplinare venga svolta nel corso della valutazione di IPF".
Biomarcatori sierici	Si raccomanda di NON misurare nel siero i livelli di MMP-7, SPD, CCL-18, o KL-6 al fine di distinguere IPF da altre ILD (forte)	Non considerato

Definizione delle abbreviazioni: ALAT = Latin American Thoracic Society; ATS = American Thoracic Society; CCL-18 = chemochina ligando 18; ERS = European Respiratory Society; HRCT = tomografia computerizzata ad alta risoluzione; ILD = malattia polmonare interstiziale; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; JRS = Japanese Respiratory Society; KL-6 = Krebs von den Lungen-6; MMP-7 = metalloproteinasi di matrice-7; SPD = proteina del surfattante D; UIP = polmonite interstiziale comune.

* I pattern di UIP sono stati perfezionati in queste linee guida del 2018, e confrontati con le linee guida del 2011.

Tabella 2. Implicazioni delle raccomandazioni forti e condizionali

	Raccomandazione forte ("Noi raccomandiamo...")	Raccomandazione condizionale ("Noi suggeriamo...")
Per i pazienti	La stragrande maggioranza degli individui in questa situazione vorrebbe la linea d'azione raccomandata e solo una piccola minoranza non lo farebbe.	La maggior parte delle persone in questa situazione vorrebbe la linea d'azione suggerita, ma una minoranza considerevole no.
Per i clinici	La stragrande maggioranza degli individui dovrebbe ricevere la linea d'azione raccomandata. L'aderenza a questa raccomandazione secondo le linee guida potrebbe essere utilizzata come criterio di qualità o indicatore di prestazioni. Non è probabile che siano necessari aiuti decisionali formali per aiutare gli individui a prendere decisioni coerenti con i loro valori e preferenze.	Diverse scelte saranno appropriate per diversi pazienti, ed è necessario aiutare ogni paziente ad arrivare a una decisione di gestione coerente con i suoi valori e preferenze. Gli aiuti alle decisioni possono essere utili per aiutare le persone a prendere decisioni coerenti con i loro valori e preferenze. I medici dovrebbero aspettarsi di trascorrere più tempo con i pazienti quando lavorano per una decisione.
Per i responsabili politici	La raccomandazione può essere adattata come politica nella maggior parte delle situazioni, anche per l'uso come indicatori di prestazioni.	L'elaborazione delle politiche richiederebbe dibattiti sostanziali e il coinvolgimento di molte parti interessate. È inoltre più probabile che le politiche varino da regione a regione. Gli indicatori di performance dovrebbero concentrarsi sul fatto che si è svolta un'adeguata deliberazione sulle opzioni di gestione.

Raramente, i pazienti con IPF possono presentare un'esacerbazione acuta come manifestazione iniziale (cioè un peggioramento inspiegabile della dispnea per alcune settimane e comparsa di nuove opacità "a vetro smerigliato" alla scansione HRCT con uno sfondo di malattia polmonare fibrotica a carico dei lobi inferiori) (10). I pazienti con IPF di età inferiore ai 50 anni sono rari; tali pazienti possono successivamente manifestare caratteristiche di una CTD sottostante che era subclinica al momento della diagnosi dell'IPF (11) o possono avere una IPF familiare (12). Sono stati segnalati più uomini con IPF che donne, e la maggior parte dei pazienti ha una storia di fumo di sigaretta (13). Altri fattori di rischio associati con IPF includono il reflusso gastroesofageo (14-17), infezioni virali croniche come il virus Epstein-Barr (18-26), l'epatite C (27-33), ed una storia familiare di ILD. Molti pazienti con IPF hanno anche altre comorbidità che includono l'enfisema (sindrome

combinata fibrosi polmonare ed enfisema), il cancro del polmone, l'ipertensione polmonare, le apnee del sonno e la malattia coronarica (34). In alcune forme genetiche c'è anche una malattia extrapolmonare che si manifesta come insufficienza del midollo osseo e malattia epatica (35, 36). In alcuni pazienti, anche i membri biologici della famiglia (parenti primari) hanno l'IPF. Almeno il 30% dei pazienti che hanno una fibrosi polmonare sporadica o familiare ha fattori predisponenti genetici che sono noti per aumentare il rischio di fibrosi polmonare (37-39); tuttavia, i fattori genetici identificati nelle vie delle telomerasi e dei telomeri sono associati anche con altre ILD (40-43).

Diagnosi

Tecnica HRCT

L'approccio diagnostico all'IPF è altamente dipendente dalle immagini dei polmoni generate dalla scansione volumetrica del

torace. Questa modalità ha essenzialmente sostituito la scansione TC sequenziale, in quanto migliora il rilevamento di tutte le anomalie, anche se tenui o focali. Garantisce inoltre un'analisi precisa delle caratteristiche e della distribuzione della lesione sulla base sia delle immagini trasversali che delle ricostruzioni multiplanari. Requisiti tecnici HRCT includono quanto segue (Tabella 3):

1. La collimazione più sottile, il tempo di rotazione più breve ed il passo più alto che assicurano la creazione di immagini prive di movimento. La selezione del kilovoltaggio e del milliamperaggio dovrebbe seguire le attuali raccomandazioni per la TC a dose ridotta (44-47).
2. Il numero di acquisizioni. La prima acquisizione è ottenuta in posizione supina a fine inspirazione sostenuta (acquisizione volumetrica). La seconda acquisizione viene ottenuta in posizione supina su tutto il torace a fine espirazione sostenuta, dopo una espirazione prolungata (acquisizione volumetrica o sequenziale) (48, 49). La terza acquisizione è finalizzata ad eliminare i cambiamenti indotti dalla posizione nel polmone dipendente della prima acquisizione (50); può essere volumetrica o sequenziale e può essere limitata ai lobi inferiori. Può essere sistematica o opzionale, a seconda dell'esperienza del radiologo/tecnico che interpreta i reperti nelle immagini inspiratorie supine una volta acquisite. Prima di ogni acquisizione sono necessarie istruzioni per quanto riguarda la manovra respiratoria; la voce diretta del tecnico è preferibile ai dispositivi automatici di istruzioni per i pazienti (51).
3. Scansione per valutare il peggioramento respiratorio acuto in un paziente noto per avere ILD. Poiché l'embolia polmonare acuta dovrebbe essere sempre nella diagnosi differenziale del peggioramento respiratorio acuto, l'angiografia della TC del torace dovrebbe essere ottenuta per rilevare l'embolo polmonare, da sola o in aggiunta

ad un protocollo HRCT non a contrasto, limitato alle acquisizioni supine. Un secondo obiettivo principale è quello di rilevare nuove opacità a vetro smerigliato che aumentano la probabilità di esacerbazione acuta.

Caratteristiche HRCT del pattern UIP

Le caratteristiche HRCT frequentemente osservate nella UIP includono il nido d'ape (honeycombing), le bronchiectasie e le bronchiolectasie da trazione, che possono essere viste con la presenza concomitante di opacità a vetro smerigliato e reticolazioni fini. *Honeycombing* si riferisce alla presenza di spazi cistici raggruppati di diametro tipicamente costante (3-10 mm, ma occasionalmente più grandi) con pareti spesse ben definite. Di solito è accompagnato da un pattern reticolare contenente bronchiectasie e bronchiolectasie da trazione (52). L'honeycombing spesso si presenta come più strati di cisti subpleuriche una sopra l'altra, ma può anche presentarsi come un singolo strato. In questi casi, la distinzione tra honeycombing e enfisema parasettale o bronchiolectasie da trazione può essere difficile (53). L'accordo inter-osservatore per l'honeycombing è incostante (54-56), con il disaccordo più comunemente dovuto alla patologia subpleurica che imita il nido d'ape (ad esempio, le bronchiolectasie da trazione, l'enfisema parasettale e le cisti subpleuriche) (55). *Le bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione* sono una caratteristica chiave della fibrosi polmonare che spazia dalla tenue irregolarità della parete bronco/bronchiolare alla marcata distorsione delle vie aeree e varicosità (57-60). Di solito sono periferiche/subpleuriche nella UIP, spesso coesistendo con le cisti a nido d'ape, e possono essere meglio definite come *bronchiolectasie da trazione periferiche*. *L'opacificazione a vetro smerigliato (ground glass)* è definita come una incrementata opacità del polmone con conservazione dei margini bronchiali e vascolari (52). Un'importante distinzione da fare è il ground glass "puro" contro il ground glass sovrapposto a *reticolazione fine* (61).

Il ground glass “puro” non è una caratteristica tipica della UIP, e la sua presenza in un paziente con IPF dovrebbe aumentare la probabilità di un’*esacerbazione acuta* (62, 63). Al contrario, il ground glass sovrapposto ad un pattern reticolare fine rappresenta fibrosi e può essere visto in pazienti con IPF. La presenza di bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione all’interno di quest’ultimo aiuta a distinguere tra questi due modelli (61).

Pattern HRCT

Sosteniamo l’utilizzo di quattro categorie diagnostiche che incorporano le caratteristiche HRCT descritte in precedenza (Tabella 4). Queste categorie includono un “pattern UIP” (Figura 1), un “pattern UIP probabile” (Figura 2), un “pattern indeterminato” (Figure 3 e 4) e “diagnosi alternativa” (Figura 5).

Pattern UIP. UIP è il pattern radiologico distintivo dell’IPF. L’honeycombing è una caratteristica distintiva della UIP e deve essere presente per fare una diagnosi definitiva HRCT di UIP. Può essere visto con o senza bronchiectasie o bronchiolectasie da trazione periferiche. La distribuzione tipica della UIP è subpleurica con predominanza basale, anche se un certo coinvolgimento dei lobi superiori è comune; in alcuni casi, la distribuzione cranio-caudale di UIP può essere relativamente uniforme (64, 65). La malattia asimmetrica può presentarsi fino al 25% dei casi (66). Diversi studi hanno dimostrato che il valore predittivo positivo di una diagnosi radiologica di UIP alla HRCT per una diagnosi patologica di UIP è compreso tra il 90% e il 100% (67-71); tuttavia, una minoranza significativa di pazienti con UIP istopatologica non soddisfa i criteri HRCT per UIP (68, 70-72). La linfadenopatia mediastinica può essere presente nei pazienti con UIP (73). Le opacità a vetro smerigliato possono essere presenti, ma non rappresentano una caratteristica dominante e sono di solito accompagnate da un pattern reticolare sovrapposto. Raramente, possono essere presenti piccoli noduli ossificati

all’interno di aree di fibrosi, e questi sono più comuni (29%) in pazienti con UIP rispetto ad altre malattie polmonari fibrotiche (74). I pazienti con UIP possono avere caratteristiche della fibroelastosi pleuroparenchimale agli apici polmonari (75, 76); tuttavia, non esiste un chiaro *cut-off* delle proporzioni dei singoli pattern, e questi casi dovrebbero essere considerati come UIP/IPF, se coerenti con tale diagnosi dopo MDD. La UIP può presentarsi come un’*esacerbazione acuta* (Figura 6) o coesistere in pazienti con enfisema (Figura E1).

Pattern UIP probabile. Nelle linee guida del 2011, ad un pattern HRCT costituito da anomalie reticolari subpleuriche con predominanza basale senza honeycombing è stata assegnata la categoria diagnostica HRCT di “UIP possibile” (2). Dal 2011, diversi studi hanno riportato che i pazienti selezionati con un pattern “UIP possibile” alla HRCT secondo le linee guida del 2011 hanno un’alta probabilità di avere UIP istopatologica, nonostante l’assenza di honeycombing radiologico (77). In particolare, un pattern HRCT di UIP possibile con bronchiectasie o bronchiolectasie da trazione periferiche nel corretto contesto clinico rappresenta probabilmente UIP istopatologica alla biopsia (65, 78-80). Pertanto, le anomalie reticolari subpleuriche a predominanza basale con bronchiectasie o bronchiolectasie da trazione periferiche devono essere considerate come “UIP probabile”. Come con il pattern UIP, le opacità a vetro smerigliato possono essere presenti nella UIP probabile, ma non sono una caratteristica dominante. Molti pazienti con un pattern HRCT di UIP probabile saranno determinati come IPF una volta che altri fattori come l’istopatologia sono considerati.

Pattern indeterminato. È ormai riconosciuto che le caratteristiche HRCT atipiche spesso si accompagnano (nel 30% dei casi circa) a un pattern istopatologico di UIP/IPF (81). Pertanto, la categoria “pattern indeterminato” deve essere assegnata quando l’HRCT dimostra

Tabella 3. Parametri di scansione della Tomografia Computerizzata ad alta risoluzione

Protocollo di scansione raccomandato	Vantaggi delle raccomandazioni aggiornate
1. Esame senza mezzo di contrasto	–
2. Acquisizione volumetrica con selezione di: <ul style="list-style-type: none"> • Collimazione sub-millimetrica • Tempo di rotazione più breve • Pitch massimale • Potenziale del tubo e corrente del tubo appropriata alle dimensioni del paziente: <ul style="list-style-type: none"> – Tipicamente 120 kVp e 9240 mAs – Potenziali di tubo inferiori (es. 100 kVp) con aggiustamento della corrente del tubo incoraggiati per pazienti magri • Uso delle tecniche disponibili per evitare inutile esposizione a radiazioni (ad es. modulazione della corrente del tubo) 	A. Acquisizione che copre l'intero volume polmonare (rispetto all'analisi del 10% del volume polmonare con scansione sequenziale) <ul style="list-style-type: none"> • Nessun rischio di perdere tenui anomalie infiltrative • Possibilità di ricostruzioni multiplanari, utili per l'analisi del pattern ILD e della distribuzione predominante delle alterazioni polmonari • Possibilità di post-elaborazione per ottimizzare il rilevamento di tenui lesioni ipoattenuate (proiezione di intensità minima) e infiltrazioni micronodulari (proiezione di intensità massima) • Possibilità di rilevamento di lesioni supplementari (ad esempio, identificazione accidentale di un nodulo polmonare o consolidamento focale nel polmone fibrotico che potrebbe corrispondere al carcinoma polmonare) • Ottimale per valutare la progressione o il miglioramento durante il follow-up del paziente B. Drammatico aumento della risoluzione temporale e della velocità di acquisizione dei dati <ul style="list-style-type: none"> • Immagini prive di movimento C. Disponibilità di numerosi strumenti di riduzione della dose
3. Ricostruzione di immagini TC a sezione sottile (91,5 mm): <ul style="list-style-type: none"> • Contigue o sovrapposte • Utilizzando un algoritmo ad alta frequenza spaziale • Algoritmo di ricostruzione iterativa se convalidato sull'unità TC (in caso contrario, proiezione inversa filtrata) 	–
4. Numero di acquisizioni: <ul style="list-style-type: none"> • Supine: inspiratorie (volumetrica) • Supine: espiratorie (può essere volumetrica o sequenziale) • Prone: solo scansioni inspiratorie (può essere sequenziale o volumetrica); opzionali (vedi testo) • scansioni inspiratorie ottenute a piena inspirazione 	A. Scansioni espiratorie utili per rilevare l'intrappolamento aereo B. Le scansioni prone consentono l'analisi delle alterazioni periferiche del polmone senza atelettasia polmonare dipendente che possono essere scambiate per infiltrazione polmonare anormale o mimare malattia (ad esempio, pseudohoneycombing quando combinato con enfisema parasettale) C. Un'inspirazione inadeguata aumenta l'attenuazione polmonare (che non dovrebbe essere interpretata come attenuazione a vetro smerigliato) ed è responsabile dell'atelettasia polmonare dipendente (che può imitare infiltrazione polmone anormale o mascherare le anomalie tenui)
5. Dose raccomandata di radiazioni per l'acquisizione volumetrica inspiratoria: <ul style="list-style-type: none"> • 1-3 mSv (cioè, "dose ridotta") • Forte raccomandazione di evitare "TC a dose ultra-bassa" (<1 mSv) 	A. Notevole riduzione della dose rispetto alla scansione sequenziale

Definizione delle abbreviazioni: TC = tomografia computerizzata; ILD = malattia polmonare interstiziale.

caratteristiche di fibrosi, ma non soddisfa UIP o criteri di UIP probabile e non suggerisce esplicitamente una diagnosi alternativa. Questa categoria include un sottoinsieme di pazienti con opacità a vetro smerigliato o reticolazione subpleurica molto limitate senza evidenti

caratteristiche CT di fibrosi, per i quali vi è il sospetto che sia presente una UIP precoce o UIP probabile. In questi casi dovrebbe essere confermato con scansioni inspiratorie prone che le opacità subpleuriche non rappresentino atelettasia dipendente (Figura E2).

Tabella 4. Pattern di scansione della Tomografia Computerizzata ad alta risoluzione

UIP	UIP probabile	Indeterminata per UIP	Diagnosi alternativa
Predominanza subpleurica e basale; la distribuzione è spesso eterogenea*	Predominanza subpleurica e basale; la distribuzione è spesso eterogenea	Predominanza subpleurica e basale Tenue reticolazione; può avere lieve GGO o distorsione ("pattern UIP precoce")	Reperti suggestivi di un'altra diagnosi, inclusi: • Caratteristiche TC: – Cisti – Attenuazione a mosaico marcata – GGO predominante – Micronoduli profusi – Noduli centrolobulari – Noduli – Consolidamenti • Distribuzione predominante: – Peribroncovascolare – Perilinfatica – Campi polmonari superiori o medi • Altro: – Placche pleuriche (considerare asbestosi) – Esofago dilatato (considerare CTD) – Erosioni clavicolari distali (considerare AR) – Ingrandimento linfonodale estensivo – Effusioni pleuriche, ispessimenti pleurici (considerare CTD/farmaci)
Honeycombing con o senza bronchiectasie o bronchiolectasie da trazione periferiche†	Pattern reticolare con bronchiectasie o bronchiolectasie da trazione periferiche Potrebbe avere una lieve GGO	Caratteristiche CT e/o distribuzione di fibrosi polmonare che non suggerisce alcuna eziologia specifica ("veramente indeterminato")	

Definizione delle abbreviazioni: TC = tomografia computerizzata; CTD = malattie del connettivo; GGO = opacità ground-glass; AR = artrite reumatoide; UIP = polmonite interstiziale comune.

* Varianti di distribuzione: occasionalmente diffusa, può essere asimmetrica.

† Funzioni TC sovrapposte: lieve GGO, pattern reticolare, ossificazione polmonare.

Diagnosi alternativa. In alcuni casi di malattia polmonare fibrotica c'è il sospetto clinico di IPF, ma il pattern HRCT suggerisce una diagnosi alternativa. Esempi includono la fibrosi broncocentrica nei lobi superiori o l'abbondante attenuazione a mosaico che suggerisce una polmonite da ipersensibilità, la retrazione fibrotica posteriore ilare nella sarcoidosi, o un'estesa opacificazione a vetro smerigliato con risparmio subpleurico nella polmonite interstiziale fibrotica non specifica (non-specific interstitial pneumonia – NSIP). Occasionalmente, la presentazione HRCT può essere quella di una UIP, UIP probabile, o pattern indeterminato, ma i risultati ausiliari suggeriscono una diagnosi alternativa. In tali situazioni, una diagnosi alternativa all'IPF dovrebbe essere riconsiderata.

Reperti TC in presenza di un'esacerbazione acuta. I pazienti con un'esacerbazione acuta di IPF hanno opacità bilaterali con o senza

consolidamento su uno sfondo di fibrosi polmonare (Figura 6). In assenza di un precedente studio HRCT, le opacità a vetro smerigliato e/o il consolidamento bilaterali su uno sfondo di un pattern UIP sono altamente suggestivi di un'esacerbazione acuta e possono essere utilizzati per confermare una diagnosi di IPF sottostante nel contesto clinico appropriato.

Tecnica SLB

La chirurgia toracoscopica video-assistita è l'approccio preferito alla SLB per i pazienti che possono tollerare la ventilazione a singolo polmone, piuttosto che la toracotomia aperta. Nei pazienti con grave compromissione fisiologica o comorbidità sostanziale, i rischi della SLB possono pesare più dei benefici di stabilire una diagnosi sicura di IPF; pertanto, la decisione finale relativa al perseguimento o meno di una biopsia deve essere adattata alla situazione clinica del singolo paziente.

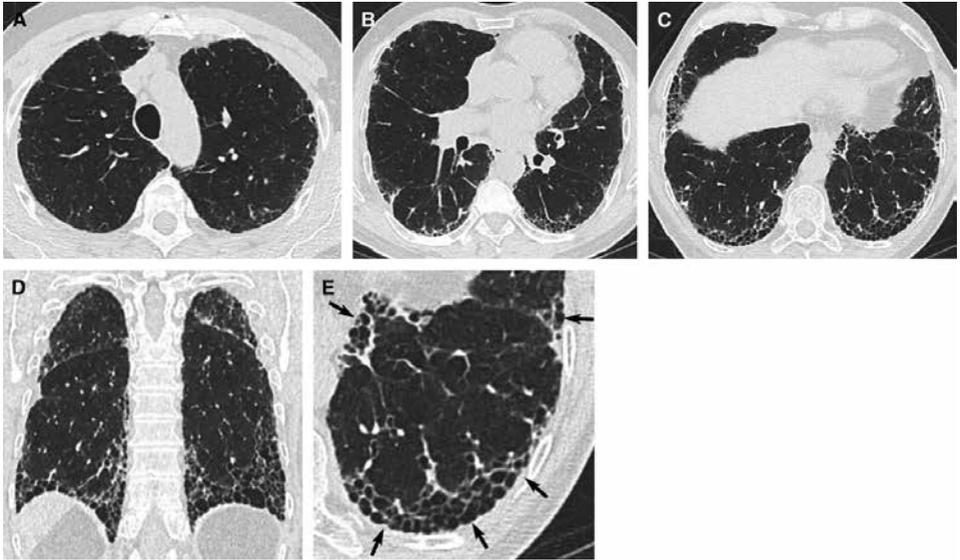


Figura 1. Immagini di tomografia computerizzata ad alta risoluzione (TC) che dimostrano un pattern di UIP. (A-C) Sezioni TC trasversali (D) e ricostruzione coronale che illustra la presenza di honeycombing con predominanza subpleurica e basale. Si noti la presenza simultanea di tenue vetro smerigliato. (E) Vista ingrandita del lobo inferiore sinistro che mostra le caratteristiche tipiche dell'honeycombing, costituito da spazi aerei cistici raggruppati con pareti ben definite e diametri variabili, visti in strati singoli o multipli (frecce).

Le biopsie multiple dovrebbero essere ottenute da due a tre lobi, perché i pattern istologici sui campioni SLB ottenuti da segmenti diversi possono essere discordanti (ad esempio, pattern UIP coesistente e pattern NSIP fibrotico da diversi lobi).

I metodi per l'elaborazione delle SLB sono variabili e richiedono un'attenta gestione dei campioni per evitare l'atelettasia meccanica iatrogena e l'uso di tecniche di inflazione per preservare la normale architettura polmonare. In alcuni pazienti possono essere utilizzate colorazioni speciali, comprese le colorazioni per il ferro per identificare i corpi di amianto nei pazienti con storie di esposizione incriminanti e colorazioni per le fibre elastiche per i pazienti in cui le anomalie vascolari differiscono dalle alterazioni secondarie comuni nel pattern UIP. Anche le colorazioni per il tessuto connettivo possono avere un valore nel distinguere i pattern di fibrosi,

ma sono di valore incrementale limitato rispetto alle biopsie elaborate con tecniche di colorazione di routine di alta qualità come l'ematosilina-eosina.

Caratteristiche istopatologiche del pattern UIP

Il segno distintivo istopatologico ed il criterio diagnostico principale della UIP è la presenza di fibrosi densa a chiazze a basso ingrandimento che 1) sta causando il rimodellamento dell'architettura polmonare, 2) spesso si traduce in alterazioni a nido d'ape, e 3) si alterna ad aree di parenchima meno colpite (Figura 7). Queste alterazioni istopatologiche in genere influenzano più gravemente il parenchima subpleurico e parasettale. L'infiammazione è solitamente lieve e consiste in un infiltrato interstiziale irregolare di linfociti e plasmacellule associate ad iperplasia degli pneumociti di tipo 2 e

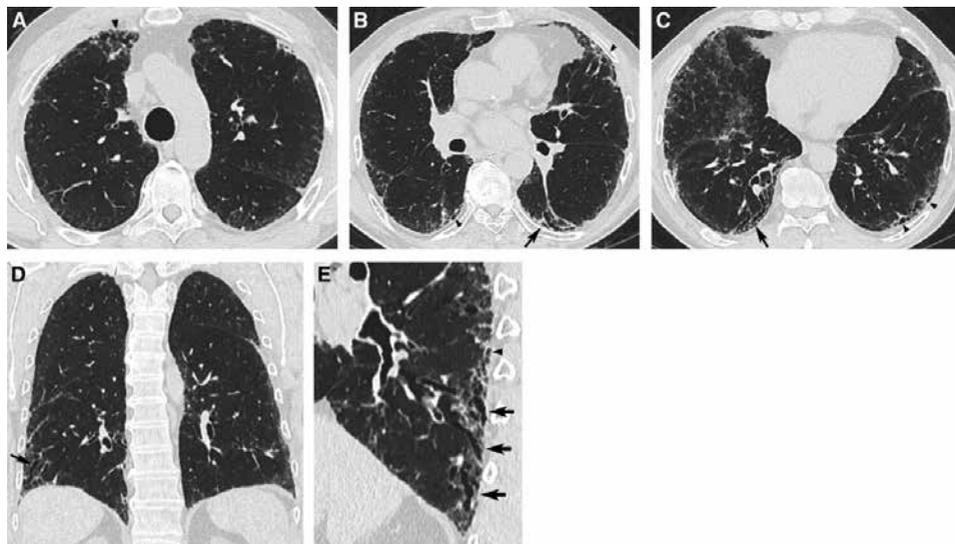


Figura 2. Pattern di polmonite interstiziale comune (UIP) probabile. (A-C) Tomografia computerizzata trasversale (TC), (D) ricostruzione coronale di entrambi i polmoni, e (E) vista sagittale ingrandita del lobo inferiore destro che illustra la presenza di un pattern reticolare con bronchiolectasie periferiche a predominanza subpleurica e basale. A seconda del loro orientamento rispetto al piano della sezione CT, le bronchiolectasie da trazione periferiche appaiono come strutture tubolari (freccette) o cistiche (freccette). Si noti la presenza simultanea di opacità lievi a vetro smerigliato nelle aree subpleuriche di entrambi i polmoni e l'assenza di honeycombing. UIP è stato confermato all'istologia.

dell'epitelio bronchiolare. Le zone fibrotiche sono composte principalmente da collagene denso, anche se sparsi foci convessi subepiteliali di fibroblasti proliferanti e miofibroblasti (i cosiddetti foci fibroblastici) sono un reperto consistente. Il nido d'ape microscopico è caratterizzato da spazi d'aria cistici fibrotici che sono spesso foderati da epitelio bronchiolare e riempiti con muco e cellule infiammatorie. La metaplasia muscolare liscia nell'interstizio è comunemente osservata nelle aree di fibrosi e a nido d'ape. Una diagnosi patologica definitiva del pattern UIP può essere effettuata quando sono presenti tutte le caratteristiche di cui sopra, in particolare quando è presente il nido d'ape. Tuttavia, anche in assenza di nido d'ape, una diagnosi definita di un pattern UIP può ancora essere fatta se tutte le altre caratteristiche tipiche sono presenti. Le caratteristiche istologiche

chiave possono essere utili per escludere diagnosi alternative, come la polmonite da ipersensibilità (ad esempio, distribuzione bronchiolocentrica con bronchiolite ricca di linfociti, metaplasia peribronchiolare estesa, granulomi non necrotizzanti scarsamente formati nell'interstizio peribronchiolare), esacerbazione acuta dell'IPF o polmonite interstiziale acuta (cioè membrane ialine), varianti cicatriziali di polmonite organizzativa criptogenica con fibrosi (polmonite organizzativa prominente), pneumoconiosi (ad esempio, corpi di amianto, macule di polveri prominenti e/o noduli silicotici), sarcoidosi (granulomi non necrotizzanti ben formati in una distribuzione linfatica), fibrosi interstiziale legata al fumo (bronchiolite respiratoria estesa e squisitamente subpleurica e/o collagene densamente eosinofilo paucicellulare peribronchiolare

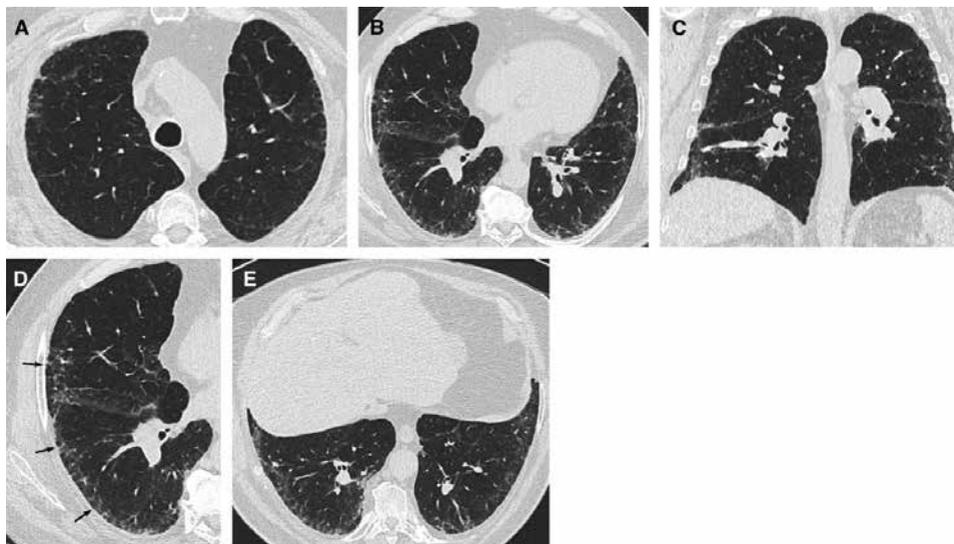


Figura 3. Pattern indeterminato (pattern di UIP precoce). (A e B) Sezioni di tomografia computerizzata trasversali (TC), (C) ricostruzione coronale di entrambi i polmoni, e (D) vista ingrandita del polmone destro in posizione supina che mostra le opacità a vetro smerigliato e la tenue reticolazione nelle aree subpleuriche (freccie) con una predominanza basale. (E) Sezione trasversale della TC delle zone polmonari inferiori in posizione prona che mostra la persistenza dell'infiltrazione polmonare in aree non dipendenti, escludendo così le anomalie gravitazionali. UIP è stato dimostrato all'istologia.

senza distorsione dell'architettura) e fibroelastosi pleuroparenchimale (fibrosi ed elastosi intraalveolare a predominanza subpleurica e fibrosi della pleura viscerale più marcata nei lobi superiori).

La specificità di questi reperti è variabile e va da diagnosi alternative solo suggestive, che saranno definite dalla correlazione con altri reperti clinici, di laboratorio e radiologici in MDD, ad altre che stabiliscono una diagnosi alternativa con maggiore certezza.

Modelli di istopatologia

Si consiglia di classificare i reperti istopatologici delle biopsie in "UIP", "UIP probabile", "indeterminato per UIP" e "diagnosi alternativa" (Tabella 5). I vantaggi di questo approccio sono che questa terminologia è consistente con le categorie di imaging (anche se la specificità delle categorie di

"diagnosi alternativa" differisce) e ci permette di discutere i pattern nel contesto di altri dati clinici durante una MDD. Questo consente di fare la diagnosi più appropriata per il paziente, indipendentemente dal fatto che la diagnosi sia IPF o meno. Le biopsie designate come indeterminate per UIP dimostrano un pattern di fibrosi che non soddisfa i criteri per UIP o qualsiasi altro pattern istopatologico di polmonite interstiziale fibrotica e, in alcuni casi, possono favorire una diagnosi alternativa senza escludere categoricamente la possibilità di bias di campionamento in un paziente che alla fine dimostra di avere UIP. Un sottoinsieme di pazienti con IPF precedentemente occulta può presentare un'esacerbazione acuta, che è comunemente caratterizzata da una combinazione di un pattern UIP complicato da danno alveolare diffuso sovrapposto con o senza membrane ialine associate.

Criteria diagnostici per IPF

La diagnosi di IPF richiede quanto segue:

1. Esclusione di altre cause note di ILD (ad esempio, esposizioni ambientali domestiche e professionali, CTD, tossicità da farmaci) e #2 o #3:
2. Presenza del pattern HRCT di UIP (Tabella 4)
3. Combinazioni specifiche (Figura 8) dei pattern HRCT (Tabella 4) e dei pattern istopatologici (Tabella 5) nei pazienti sottoposti al campionamento del tessuto polmonare.

L'approccio del pannello delle linee guida alla diagnosi è riassunto nelle figure 8 e 9. Si basa su queste linee guida del 2018 e sulle linee guida del 2011 (2) ed è simile a quello suggerito da una task force sponsorizzata dalla Fleischner Society (82). I pazienti con sospetto di IPF come descritto sopra vengono inizialmente valutati per cause identificabili di ILD, come le esposizioni ambientali domestiche e professionali, la CTD o la tossicità da farmaci. Se viene identificata una potenziale causa di ILD, il paziente viene sottoposto ad una valutazione approfondita per confermare o escludere polmonite da ipersensibilità, CTD, pneumoconiosi e cause iatrogene (ad esempio, tossicità farmacologica, radiazioni). Se non viene effettuata una diagnosi specifica o non viene identificata alcuna potenziale causa di ILD, i risultati clinici e i reperti HRCT vengono considerati durante la MDD per accertare o escludere la diagnosi di IPF (Figura 9) (83). L'IPF viene diagnosticata se sono presenti la combinazione appropriata di pattern HRCT e pattern istopatologici.

Interventi diagnostici

Le domande riportate di seguito sono destinate specificamente ai pazienti con sospetto clinico di IPF. Questo si riferisce classicamente a pazienti con fibrosi polmonare bilaterale sintomatica o asintomatica ad una radiografia toracica o una TC toracica, crepitii inspiratori bibasali ed un'età tipicamente

superiore ai 60 anni. Bisogna riconoscere che le domande affrontate non sono limitate ai pazienti di età superiore ai 60 anni, in quanto gli adulti di mezza età (> 40 e < 60 anni), in particolare i pazienti con rischio di fibrosi polmonare, raramente possono presentare la presentazione clinica del paziente tipico di età superiore ai 60 anni. Le raccomandazioni contenute in questa linea guida riguardano i pattern e le distribuzioni delle immagini ottenute con la HRCT e, pertanto, richiedono che i pazienti siano sottoposti a HRCT del torace per la valutazione.

Domanda 1: I pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF dovrebbero essere sottoposti ad una cronologia dettagliata dell'uso di farmaci ed esposizioni ambientali a casa, lavoro e altri luoghi che il paziente visita frequentemente per escludere le potenziali cause dell'ILD?

Discussione. Il gruppo delle linee guida ha riconosciuto che non esiste un'alternativa ragionevole alla linea d'azione proposta, pertanto è stata fatta la dichiarazione vaga di acquisire una cronologia dettagliata dell'uso dei farmaci e delle esposizioni ambientali a casa, al lavoro e in altri luoghi che il paziente visita frequentemente per escludere potenziali cause di ILD (ad es. polmonite da ipersensibilità, pneumoconiosi, tossicità da farmaci). Ciò è supportato da uno studio osservazionale che ha arruolato 1.084 pazienti con ILD di nuovo esordio ad eziologia sconosciuta, e che riporta che il 47% dei pazienti è stato identificato per avere polmonite da ipersensibilità a seguito di una valutazione dettagliata, suggerendo che una causa può essere trovata in molti pazienti che si presentano con ILD (84). L'esperienza clinica del pannello è che l'identificazione e la rimozione di potenziali fattori ambientali causativi possano portare a migliori risultati clinici. Molti membri del pannello utilizzano nella loro pratica clinica dei questionari

pubblicati per considerare le esposizioni ambientali a casa, al lavoro e nei luoghi visitati di frequente (84-86). Tali questionari possono essere adattati alle abitudini culturali e alle differenze geografiche. Esempi di esposizioni pertinenti includono muffe, uccelli, piume, animali, polveri metalliche (ad esempio, ottone, piombo, acciaio), polvere di legno (ad esempio, pino), polvere vegetale, esposizione al bestiame, lucidatura e taglio delle pietre, farmaci assunti, professioni attuali o recenti (ad esempio, acconciatura) e hobby attuali o recenti (27, 87-92). Anche se alcuni relatori utilizzano la presenza di anticorpi nel siero contro antigeni specifici per sollecitare un'ulteriore valutazione della polmonite da ipersensibilità, il test non è standardizzato e la specificità e la sensibilità per la diagnosi di polmonite da ipersensibilità sono sconosciute.

I membri del pannello che utilizzano test anticorpali ritengono che tali test possano identificare un antigene che non è stato sospettato dalla storia clinica e, pertanto, possono richiedere ulteriori indagini per l'eziologia sospetta; inoltre, se il test anticorpale del siero è negativo, i risultati rafforzano la conclusione che il paziente non ha polmonite da ipersensibilità.

Raccomandazione ATS/ERS/JRS/ALAT.

- **Per i pazienti con una ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF, si consiglia di raccogliere una storia dettagliata sia dell'uso di farmaci che delle esposizioni ambientali a casa, al lavoro e in altri luoghi che il paziente visita frequentemente per escludere potenziali cause di ILD.**

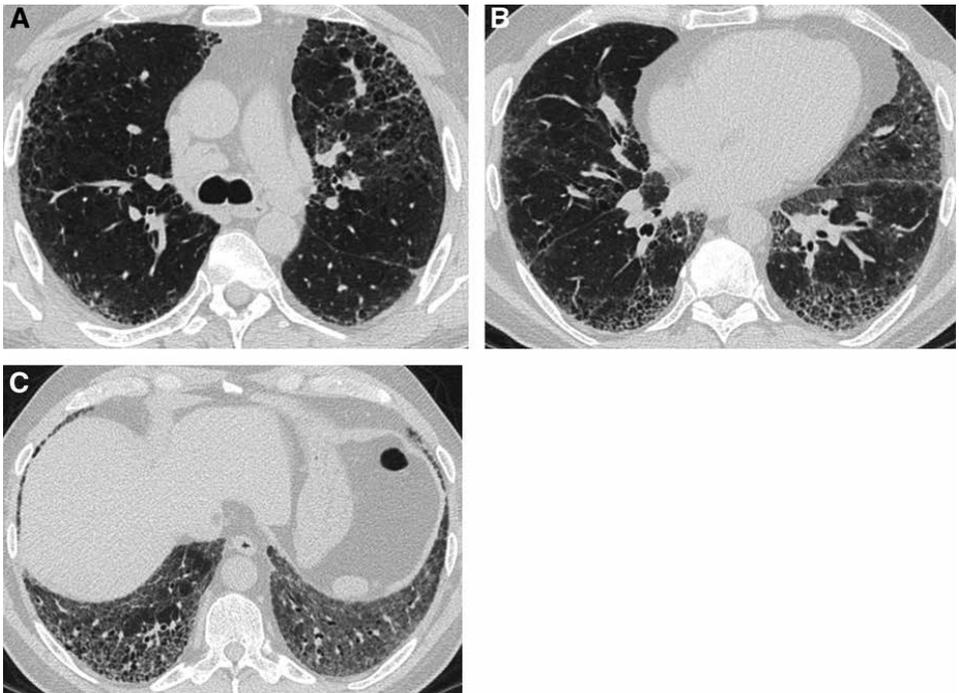


Figura 4. Pattern indeterminato. (A-C) Sezioni di tomografia computerizzata trasversali che mostrano un'ampia infiltrazione polmonare che combina honeycombing, opacità a vetro smerigliato da lievi a marcate, una distribuzione asimmetrica tra i due polmoni e nessuna predominanza subpleurica.

Domanda 2: I pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF dovrebbero sottoporsi a test sierologici per escludere CTD come potenziali cause di ILD?

Discussione. La diagnosi di IPF impone l'esclusione di altre cause di ILD, tra cui CTD-ILD. Il pannello delle linee guida ha concluso che rinunciare a test sierologici non sia un'alternativa ragionevole. Pertanto è stata fatta la dichiarazione di eseguire test sierologici di routine in tutti i pazienti con ILD appena identificata. Nonostante l'accordo schiacciante a favore dell'esecuzione dei test sierologici, c'è stato molto meno accordo su quali test sierologici eseguire. La maggior parte dei membri del pannello ha proposto di eseguire i test di routine per la PCR (proteina C-reattiva), la velocità di sedimentazione degli eritrociti, gli anticorpi antinucleari (mediante immunofluorescenza), il fattore reumatoide, il pannello della miosite e gli anticorpi anti-citrullina. Altri test dettagliati vengono eseguiti caso per caso in base ai sintomi e ai segni associati. Se si sospetta la miosite, ulteriori test includono: creatinina fosfochinasi, mioglobina, aldolasi, anticorpi antisintetasi (Jo-1 e altri se disponibili), anti-MDA5 (proteina 5 associata alla differenziazione del melanoma), anti-Mi-2, anti-NXP2 (proteina

nucleare della matrice 2), anti-TIF1-g (fattore intermedio trascrizionale 1-g), anti-SRP (particella di riconoscimento del segnale), anti-HMGCR (3-idrossi-3-metilglutaril-CoA reduttasi), anti-SAE (piccolo enzima modificatore-attivatore correlato all'ubiquitina), anti-U1RNP (U1 ribonucleoproteina), anti-PM/Scl75 (polimiosite/scleroderma 75), anti-PM/Scl100 e anti-Ku (93). Se si sospetta la sclerosi sistemica (cioè scleroderma), ulteriori test includono: anti-Scl-70/topoisomerase-1, anti-centromero, polimerasi anti-RNA III, anti-U1RNP, anti-Th/To, anti-PMScl, U3 RNP (fibrillarina) e anti-Ku. Se si sospetta la sindrome di Sjogren, ulteriori test includono: anti-SSA/Ro (anticorpo Sjogren-specifico A) e anti-SSB/La. Se si sospetta la vasculite, un test aggiuntivo include anticorpi anticitoplasmatici. Una piccola minoranza del pannello include tutti i test dettagliati sopra elencati come "pannello ILD" al momento dello screening/valutazione iniziale. I membri del pannello delle linee guida non inviano tutti i pazienti con nuova ILD ad un reumatologo; piuttosto, inviano solo quelli con positività per manifestazioni cliniche, sierologia o altre caratteristiche atipiche per l'IPF (ad esempio, sesso femminile, età < 60 anni). In molti casi di CTD-ILD, la malattia polmonare è la prima, dominante, o unica caratteristica della CTD e, pertanto, alcuni pazienti non si adattano



Figura 5. Pattern di tomografia computerizzata (TC) che indica una diagnosi alternativa per la fibrosi polmonare. (A e B) Sezioni di TC trasversali ottenute con profonda inspirazione mostrando l'infiltrazione polmonare diffusa, che risparmia alcuni lobuli polmonari secondari nelle basi polmonari. (C) Sezione trasversale della TC ottenuta in espirazione confermando l'intrappolamento aereo lobulare, tutti i reperti sono altamente suggestivi di polmonite da ipersensibilità cronica.

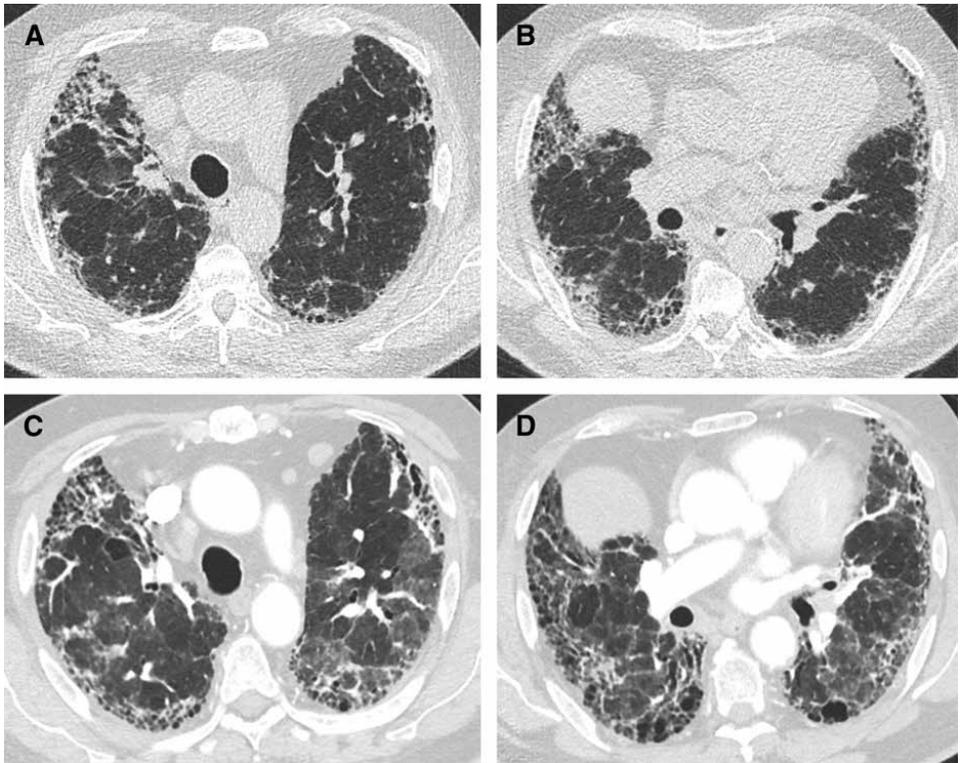


Figura 6. Esacerbazione acuta di fibrosi polmonare Idiopatica. (A e B) Sezioni di tomografia computerizzata trasversali ottenute nelle zone polmonari superiori e medie e (C e D) durante l'esacerbazione acuta che mostrano nuove opacità bilaterali a vetro smerigliato in entrambi i polmoni su un pattern di fondo di polmonite interstiziale comune.

a criteri diagnostici reumatologici standard al momento della presentazione. Il termine “polmonite interstiziale con caratteristiche autoimmuni” è stato suggerito per descrivere tali pazienti; tuttavia, si tratta di una definizione di ricerca che richiede validazione (94).

Raccomandazione ATS/ERS/JRS/ALAT.

- **Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF, si consigliano test sierologici per aiutare nell'esclusione delle CTD come potenziale causa dell'ILD (indicazione largamente condivisa).**

Domanda 3: I pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF devono sottoporsi all'analisi cellulare del BAL?

Evidenze. La nostra revisione sistematica della letteratura ha prodotto 2.492 titoli, ma non ha identificato nessuno studio che 1) abbia confrontato gli esiti clinici tra i pazienti a cui è stata eseguita l'analisi cellulare del BAL con quelli a cui non è stata eseguita l'analisi cellulare del BAL, o 2) abbia riportato le caratteristiche dell'analisi cellulare del BAL per distinguere l'IPF dalle altre ILD. Pertanto, abbiamo cercato gli studi che confrontassero la conta cellulare del BAL nelle diverse ILD.

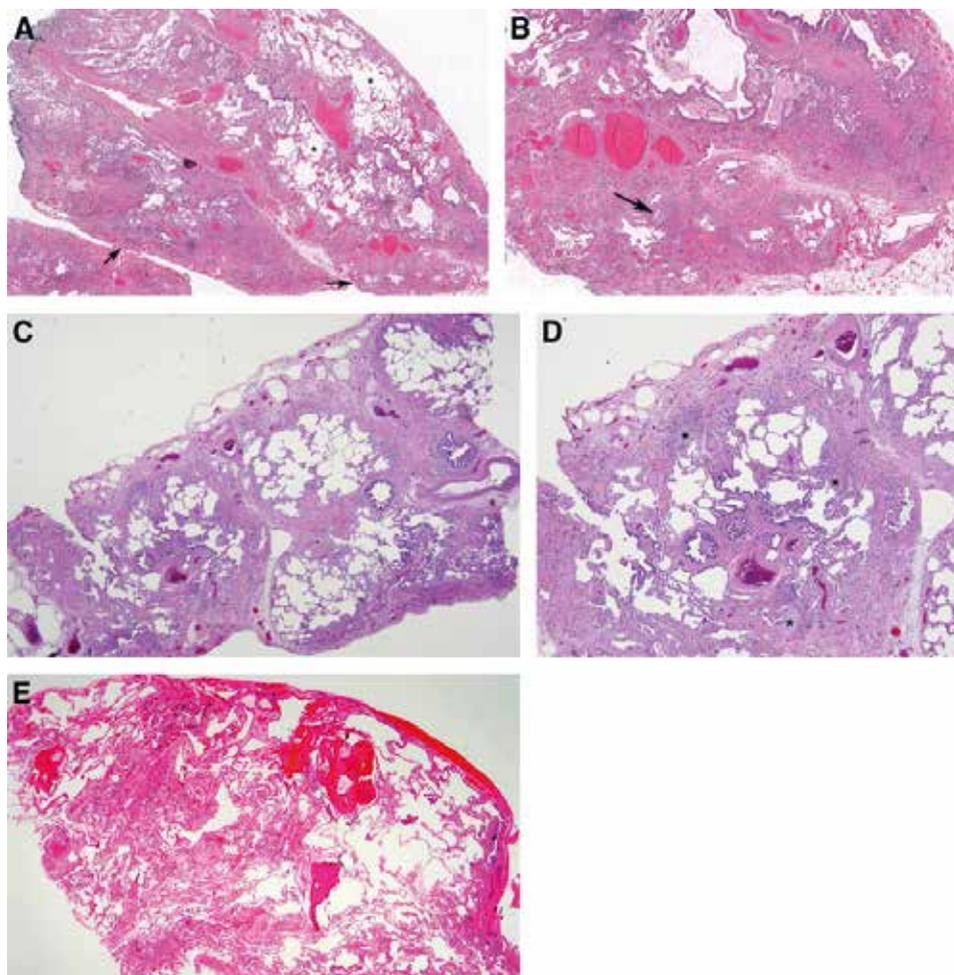


Figura 7. Dimostrazione istopatologica di polmonite interstiziale comune (UIP). (A) Fotomicrografia a basso ingrandimento che mostra il classico pattern UIP/fibrosi polmonare idiopatica (IPF) caratterizzato da fibrosi densa con predilezione per il parenchima subpleurico e parasettale con associata distorsione architettonica sotto forma di alterazioni microscopiche a nido d'ape (freccia) giustapposto a parenchima polmonare relativamente inalterato (*). La pleura viscerale è visibile nella parte superiore della figura. (B) Fotomicrografia ad elevato ingrandimento che mostra cicatrici subpleuriche ed alterazioni a nido d'ape con foci fibroblastici associati (freccia). (C) Fotomicrografia a basso ingrandimento che mostra il pattern UIP probabile/IPF caratterizzato da fibrosi a mosaico prevalentemente subpleurica e parasettale, che appare meno sviluppata e manca del grado di distorsione architettonica associata sotto forma di cicatrici distruttive o delle alterazioni a nido d'ape illustrate in A e B. (D) Fotomicrografia ad elevato ingrandimento che mostra fibrosi irregolare e foci fibroblastici (*) ma senza l'estensione delle cicatrici e delle alterazioni a nido d'ape illustrate in A e B. (E) Pattern UIP indeterminato/IPF in cui è evidente una fibrosi non specifica lieve che non presenta la distribuzione ben sviluppata a mosaico e prevalentemente subpleurica/parasettale, la distorsione architettonica, e i focolai fibroblastici caratteristici del pattern comune UIP/ IPF. C'è inoltre metaplasia ossea associata, un ritrovamento comune ma non specifico di UIP. Sebbene questi risultati non siano diagnostici, non precludono una diagnosi di UIP/IPF in un paziente con caratteristiche cliniche e radiologiche che ne supportano la diagnosi.

Tabella 5. Pattern e caratteristiche istopatologiche

UIP	UIP probabile	Indeterminato per UIP	Diagnosi alternativa
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosi densa con distorsione architettónica (cicatizzazione destruyente e/o honeycombing) • Fibrosi prevalentemente subpleurica e/o parasettale • Coinvolgimento disomogeneo del parenchima polmonare da fibrosi • Foci fibroblastici • Assenza di caratteristiche suggestive di diagnosi alternativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcune caratteristiche istologiche della colonna 1 sono presenti, ma in misura tale da precludere una diagnosi definita di UIP/IPF <li style="text-align: center;"><i>E</i> • Assenza di caratteristiche suggestive di diagnosi alternativa <li style="text-align: center;"><i>O</i> • Honeycombing isolato 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosi con o senza distorsione architettónica, con caratteristiche che depongono sia per un pattern diverso da UIP che per un pattern di UIP secondario a un'altra causa* • Alcune caratteristiche istologiche della colonna 1, ma con altre caratteristiche suggestive di una diagnosi alternativa† 	<ul style="list-style-type: none"> • Caratteristiche di altri modelli istologici di IIP (ad esempio, assenza di foci fibroblastici o ampia fibrosi) in tutte le biopsie • Risultati istologici indicativi di altre patologie (ad esempio, polmonite da ipersensibilità, istiocitosi delle cellule di Langerhans, sarcoidosi, LAM)

Abbreviazioni: IIP = polmonite interstiziale idiopatica; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; LAM = linfangioleiomiomatosi; UIP = polmonite interstiziale comune.

* Granulomi, membrane ialine (diverse da quelle associate ad esacerbazione acuta di IPF, che può essere la manifestazione di presentazione in alcuni pazienti), cambiamenti prevalentemente delle vie aeree, aree di infiammazione interstiziale prive di fibrosi associata, pleurite fibrosa cronica, polmonite organizzativa. Tali caratteristiche potrebbero non essere evidenti o facilmente visibili all'occhio non addestrato e spesso devono essere ricercate in modo specifico.

† Caratteristiche che dovrebbero sollevare dubbi circa la probabilità di una diagnosi alternativa includono la presenza di infiltrato infiammatorio cellulare lontano da aree di honeycombing, iperplasia linfoide prominente compresi i centri germinali secondari e una distinta distribuzione bronchiocentrica che potrebbe includere un'estesa metaplasia peribronchiolare.

Il testo completo di 14 articoli è stato rivisto e otto sono stati selezionati per l'analisi (95-102) (Tabella E7a).

In questi studi sono stati arruolati pazienti con IPF, è stato eseguito il BAL e sono state misurate le componenti del fluido di lavaggio bronco alveolare, tra cui la percentuale di neutrofili (95-100, 102), macrofagi (95-99, 102), linfociti (95-102) e eosinofili (95, 97-100, 102), così come il rapporto CD4/CD8 (95, 97, 99, 100). Le misurazioni sono state poi confrontate con quelle di pazienti con altri tipi di ILD, tra cui la polmonite da ipersensibilità (95, 96, 100), la sarcoidosi (95, 99, 100), la NSIP idiopatica (95, 97, 100-102), la polmonite organizzativa (COP, precedentemente chiamata bronchiolite obliterante) (95-97, 100), la polmonite eosinofila (95), la bronchiolite respiratoria associata ad ILD (RB-ILD) (96) e la polmonite interstiziale linfocitica (LIP) (96). La maggior parte degli studi ha riportato la media delle proporzioni cellulari, ma alcuni hanno riportato la mediana. Poiché l'obiettivo

era quello di utilizzare il BAL per distinguere l'IPF da altri tipi di ILD, abbiamo confrontato le conte cellulari tra pazienti con IPF con quelle tra i pazienti con altri tipi di ILD, utilizzando la differenza media (MD):

- *Proporzione di neutrofili:* gli individui sani hanno $\leq 3\%$ neutrofili nel loro BAL (23).

I pazienti con IPF avevano una percentuale media di neutrofili nel loro BAL che variava dal 5,9% al 22,08%, che era superiore a quella dei pazienti con polmonite da ipersensibilità (MD, +4,84%; 95% intervallo di confidenza [CI], +1,70% a +7,98%), NSIP cellulare (MD, +3,40%; 95% CI, +0,33% al +6,47%), polmonite eosinofila (MD, +16,79%; 95% CI, +1,96% a +31,62%), RB-ILD (MD, +11,80%; 95% CI, +9,04% a +14,56%) e LIP (MD, +7,40%; 95% CI, +3,30% a +11,50%) (Tabella E7b). Non sono state riscontrate differenze quando i pazienti con IPF sono stati confrontati con pazienti con NSIP fibrotica, COP o sarcoidosi.

- **Proporzione di macrofagi:** gli individui sani hanno > 85% di macrofagi alveolari nel loro BAL (23). I pazienti con IPF avevano una percentuale media di macrofagi alveolari nel loro BAL che variava dal 49,18% all'83%, che era superiore ai pazienti con NSIP (MD, +23,07%; 95% CI, +7,55% a +38,59%), polmonite eosinofila (MD, +26,05%; 95% CI, +8,32% a +43,78%) e LIP (MD, +36,60%; 95% CI, +29,82% a +43,38%) (Tabella E7c). Avevano una percentuale inferiore di macrofagi nel loro BAL rispetto ai pazienti con RB-ILD (MD, -15,50%; 95% CI, -19,06% a -11,94%). Non sono state riscontrate differenze quando i pazienti con IPF sono stati confrontati con pazienti con polmonite da ipersensibilità, COP o sarcoidosi.
- **Proporzione di eosinofili:** gli individui sani hanno ≤ 1% di eosinofili nel loro fluido BAL (23). I pazienti con IPF avevano una percentuale media di eosinofili nel loro BAL che variava dal 2,39% al 7,5%, che era inferiore ai pazienti con polmonite eosinofila (MD, -48,94%; 95% CI, -62,58% a -35,30%) (Tabella E7d). Non sono state riscontrate differenze quando i pazienti con IPF sono stati confrontati con pazienti con NSIP, polmonite da ipersensibilità, COP, sarcoidosi, RB-ILD o LIP.
- **Proporzione dei linfociti:** gli individui sani hanno dal 10% al 15% di linfociti nel loro liquido BAL (23). I pazienti con IPF avevano una percentuale media di linfociti nel loro fluido BAL che variava dal 7,2% al 26,7%, che era inferiore ai pazienti con NSIP (MD, -26,00%; 95% CI, -33,62% a -18,38%), sarcoidosi (MD, -14,87%; 95% CI, -25,09% a -4,65%), COP (MD, -26,00%; 95% CI, -33,62% a -18,38%), e LIP (MD, -43,20%; 95% CI, -48,83% to -37,57%) (Tabella E7e). Avevano una percentuale più alta di linfociti nel loro BAL rispetto ai pazienti con RB-ILD (MD, +3,30%; 95% CI, +1,04% a +5,56%). Non sono state riscontrate differenze quando

i pazienti con IPF sono stati confrontati con pazienti con polmonite da ipersensibilità o polmonite eosinofila.

- **Rapporto CD4/CD8:** gli individui sani hanno un rapporto CD4/CD8 da 0,9 a 2,5 nel loro fluido BAL (23). I pazienti con IPF avevano un rapporto CD4/CD8 medio da 1,4 a 7,2. I pazienti con IPF avevano un rapporto CD4/CD8 inferiore nel loro BAL rispetto ai pazienti con sarcoidosi (MD, -5,49; 95% CI, -8,45 a -2,53) e un rapporto più alto rispetto ai pazienti con NSIP (MD, +0,95; 95% CI, +0,43 a +1,47) (Tabella E7f). Non sono state riscontrate differenze quando i pazienti con IPF sono stati confrontati con pazienti con polmonite da ipersensibilità, COP, polmonite eosinofila, Rb-ILD o LIP.

Il pannello di riferimento ha ritenuto poco affidabili le differenze stimate tra la conta cellulare nel BAL dei pazienti con IPF rispetto a quella dei pazienti con altre ILD. La bassa affidabilità è dovuta principalmente al basso numero di studi e di pazienti per studio, così come all'ampia variabilità tra i diversi studi nell'espressione dei vari tipi di cellule. Inoltre, l'evidenza era indiretta (l'obiettivo è lo studio dei pazienti con ILD ad eziologia sconosciuta, ma i pazienti studiati avevano già confermato le cause di ILD), e c'era il rischio di una distorsione della selezione a causa della mancanza di arruolamento consecutivo e di una distorsione della selezione in quanto le misurazioni venivano effettuate in diversi laboratori e i campioni erano ottenuti da diversi segmenti broncopulmonari. Il pannello di esperti scientifici ha osservato che molte delle differenze statisticamente significative erano piccole e probabilmente non clinicamente importanti.

Mettere insieme le evidenze. Alcuni rapporti tra le popolazioni cellulari dei BAL erano marcatamente (> 10%) differenti nei pazienti con IPF rispetto ai pazienti con altre ILD (Figura E3). I pazienti con IPF avevano una

percentuale leggermente aumentata di eosinofili rispetto ai pazienti sani, ma una percentuale nettamente inferiore di eosinofili rispetto ai pazienti con polmonite eosinofila; pertanto, i pazienti con un numero di eosinofili marcatamente elevato hanno maggiori probabilità di avere polmonite eosinofila rispetto all'IPF. I pazienti con IPF avevano una percentuale simile o leggermente superiore di linfociti e del rapporto CD4/CD8 nel BAL rispetto ai pazienti sani, ma una percentuale nettamente inferiore di linfociti e CD4/CD8 nel loro BAL rispetto ai pazienti con sarcoidosi; pertanto, i pazienti con una percentuale marcatamente elevata di linfociti e rapporto CD4/CD8 hanno maggiori probabilità di essere affetti da sarcoidosi piuttosto che da IPF.

Vantaggi. L'analisi cellulare del liquido del BAL potrebbe aiutare a distinguere l'IPF da alcune diagnosi alternative di ILD, in particolare dalla polmonite eosinofila e dalla sarcoidosi.

Svantaggi. Anche se nessuno degli studi ha riportato complicanze nel corso dell'esecuzione del BAL, la broncoscopia è una procedura invasiva che richiede tempo ed energie, ha un rischio di complicanze non trascurabile e può risultare fastidiosa per alcuni pazienti.

Conclusioni. Sebbene sia stata attribuita una bassa affidabilità ai dati sopra descritti, il pannello di esperti ritiene che alcune delle differenze siano abbastanza forti da essere probabilmente vere, e tali differenze risultavano coerenti con i dati derivanti dall'esperienza clinica derivante dalla gestione di migliaia di pazienti da parte del gruppo di esperti. Quando il pannello ha valutato i vantaggi derivanti dall'analisi cellulare del BAL in pazienti che hanno un pattern HRCT di UIP probabile, indeterminato per UIP, o una diagnosi alternativa (cioè, identificare o escludere polmonite eosinofila, sarcoidosi,

infezione, malignità) rispetto agli svantaggi (ad esempio, il rischio di complicanza, onere, costo), la maggior parte del pannello ha concluso che, in tali pazienti, i vantaggi della procedura superano gli svantaggi. C'erano alcune forti opinioni dissenzienti, ma l'accordo generale è stato che il BAL è appropriato quando la diagnosi differenziale radiologica include polmonite eosinofila, sarcoidosi o infezione. Al contrario, il pannello ha concluso che le diagnosi alternative che possono essere escluse dall'analisi cellulare con BAL sono talmente rare nei pazienti che hanno un pattern HRCT di UIP che gli svantaggi della procedura in genere superano i vantaggi in questi pazienti.

Raccomandazioni ATS/ERS/JRS/ALAT.

- **Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF e un pattern HRCT di UIP probabile, indeterminato per UIP, o una diagnosi alternativa, suggeriamo l'analisi cellulare del loro fluido BAL** (raccomandazione condizionale, qualità di evidenza molto bassa). *Interventi:* forte per, 1 voto; condizionale per, 19 voti; condizionali contro, 4 voti; forte contro, 0 voti. L'accordo tra i relatori è stato il più ampio nelle situazioni in cui la diagnosi differenziale del pattern HRCT include polmonite eosinofila, COP, sarcoidosi o infezioni.
- **Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF e un pattern HRCT di UIP, si consiglia di NON eseguire l'analisi cellulare del loro fluido BAL** (raccomandazione condizionale, qualità di evidenza molto bassa). *Interventi:* forte per, 0 voti; condizionale per, 3 voti; condizionali contro, 20 voti; forte contro, 1 voto.

IPF sospetta*		Pattern istopatologico			
		UIP	UIP probabile	Indeterminato per UIP	Diagnosi alternativa
Pattern HRCT	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx
	UIP probabile	IPF	IPF	IPF (verosimile)**	Non-IPF dx
	Indeterminato per UIP	IPF	IPF (verosimile)**	Indeterminata per IPF***	Non-IPF dx
	Diagnosi alternativa	IPF (verosimile)** /non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx

Figura 8. Diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica basata su pattern HRCT e biopsia.

**Sospettato clinicamente di avere IPF* – inspiegabili sintomatici o asintomatici pattern di fibrosi polmonare bilaterale su una radiografia toracica o tomografia computerizzata al torace, crepiti bibasali inspiratori ed età superiore a 60 anni. (Adulti di mezza età > 40 anni e < 60 anni), in particolare i pazienti con rischi di fibrosi polmonare familiare, raramente possono presentare lo stesso scenario clinico del paziente tipico di età superiore ai 60 anni).

***L'IPF è la diagnosi probabile quando è presente una delle seguenti caratteristiche:

- bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione da moderate a gravi (definite come lievi bronchiectasie/ bronchiolectasie da trazione in quattro o più lobi, inclusa la lingua, o da moderate a severe bronchiectasie di trazione in due o più lobi) in un uomo di età superiore ai 50 anni o in una donna di età superiore ai 60 anni
- Estesa (> 30%) reticolazione alla HRCT e un'età > 70 anni
- Aumento dei neutrofili e/o assenza di linfocitosi nel BAL
- La discussione multidisciplinare raggiunge una diagnosi sicura di IPF.

***Indeterminata per IPF:

- Senza un'adeguata biopsia è improbabile che sia IPF
- Con una biopsia adeguata può essere riclassificato in una diagnosi più specifica dopo una discussione multidisciplinare e/o una consultazione aggiuntiva.

dx = diagnosi; HRCT = tomografia computerizzata ad alta risoluzione; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; UIP = polmonite interstiziale comune.

Domanda 4: Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF la SLB dovrebbe essere eseguita per accertare la diagnosi istopatologica di UIP?

Evidenze. La nostra revisione sistematica della letteratura ha prodotto 945 titoli, ma non ha identificato studi che confrontassero gli esiti clinici tra i pazienti sottoposti a SLB e i pazienti non sottoposti. Pertanto, abbiamo selezionato studi che misuravano la resa diagnostica di SLB usando la MDD come discriminante. Il testo completo di 54 articoli è stato revisionato e 26 articoli sono stati selezionati per l'analisi (103-128) (Tabella E8). Tutti gli studi hanno arruolato pazienti con ILD ad eziologia sconosciuta e non hanno escluso quelli con un pattern HRCT di UIP.

Studi di raggruppamento (non ponderati) hanno indicato che la SLB consente di ottenere un campione adeguato in tutti i pazienti (11 studi; 918 di 918, 100%; 95% CI, 99-100%), sebbene il pannello abbia riconosciuto che questo non avviene sempre nella pratica clinica. La percentuale di SLB che ha portato a una diagnosi specifica (cioè la resa diagnostica) è stata elevata (26 studi; 2.338 su 2.651, 88,2%; 95% CI, 86,9-89,4%), con una minoranza ritenuta inclassificabile (26 studi; 313 su 2.651, 11,8%; 95% CI, 10,6-13,1%). Tra le diagnosi finali, circa un terzo erano diagnosi di IPF (24 studi; 752 su 2.360, 31,9%; 95% CI, 30,0-33,8%), e molte altre erano patologie potenzialmente trattabili come infezioni, sarcoidosi, polmonite da ipersensibilità, polmonite eosinofila, linfangioleiomiomatosi, COP e vasculite.

La mortalità complessiva era bassa (23 studi; 79 su 2.268, 3,5%; 95% CI, 2,8-4,3%), ma alcuni dei decessi erano probabilmente correlati alla malattia, perché la mortalità legata alla procedura è stata inferiore (6 studi; 7 di 410, 1,7%; 95% CI, 0,8-3,5%). Molte serie non hanno riportato alcuna mortalità, suggerendo che una minore mortalità procedurale è possibile a seconda di variabili specifiche del centro come la selezione del paziente. Ulteriori complicanze includevano esacerbazioni (15 studi; 116 di 1.891, 6,1%; 95% CI, 5,1-7,3%), sanguinamento (7 studi; 6 su 756, 0,8%; 95% CI, 0,4-1,7%), sanguinamento grave (4 studi; 1 di 461, 0,2%; 5,9%; 95% CI, 4,8-7,2%), infezioni respiratorie (9 studi; 32 di 496, 6,5%; 95% CI, 4,6-9,0%), dolore neuropatico (1 studio; 3 su 66, 4,5%; 95% CI, 1,6-12,5%) e ritardata guarigione delle ferite (4 studi; 14 su 430, 3,3%; 95% CI, 2,0-5,4%).

Il pannello delle linee guida ha mostrato una confidenza molto bassa nel considerare gli effetti della SLB nei confronti di outcome importanti per il paziente a causa del disegno degli studi, dell'entità inconsistente dell'effetto mostrato e del rischio di bias di selezione dovuto alla mancanza di arruolamento consecutivo.

Mettere insieme le evidenze. In una prima versione di queste linee guida, è stato stimato che il trattamento dell'IPF riducesse la mortalità ad 1 anno da circa l'8% al 5,5% e aumentasse la probabilità di rallentare la progressione della malattia dal 60,1% al 68% (129). Queste stime, combinate con quelle sopra descritte, suggeriscono che per ogni 1.000 SLB eseguite, si otterranno 1.000 campioni adeguati, verranno fatte 882 diagnosi specifiche e 319 pazienti riceveranno una diagnosi di IPF. Supponendo che tutti ricevano la terapia, allora per ogni 1.000 pazienti che si sottopongono a SLB, la mortalità ad 1 anno sarà ridotta da 26 a 18 pazienti e la progressione di malattia sarà

rallentata in 217 pazienti invece che in 192 pazienti. Inoltre, in molti pazienti verrà riscontrata una causa alternativa diILD potenzialmente trattabile. Tuttavia, 17 pazienti moriranno a seguito della procedura, 61 pazienti sperimenteranno un'esacerbazione peri operatoria e 65 pazienti manifesteranno un'infezione respiratoria peri operatoria.

Vantaggi. La SLB consente di ottenere campioni adeguati dal 100% (95% CI, 99-100%) dei pazienti, tra cui è possibile effettuare una diagnosi definitiva nell'89% (95% CI, 88-90%). Esistono terapie potenzialmente efficaci per circa il 30% dei pazienti a cui verrà diagnosticata l'IPF, così come per molti dei pazienti che avranno una diagnosi alternativa.

Svantaggi. La SLB presenta potenziali complicanze, la più importante delle quali è la mortalità procedurale (1,7%; 95% CI, 0,8-3,5%) e la più comune delle quali è l'infezione respiratoria (6,5%; 95% CI, 4,6-9,0%). Altre includono le esacerbazioni, il sanguinamento, la perdita aerea prolungata nel tempo, il dolore neuropatico e la guarigione ritardata delle ferite, la più comune dei quali si verifica nel 6% dei pazienti.

Conclusioni. Quando i vantaggi sono stati ponderati rispetto agli svantaggi, il pannello di riferimento ha concluso che i lati positivi della SLB superano i lati negativi per la maggior parte dei pazienti con ILD di nuovo riscontro ad eziologia incerta il cui pattern HRCT è UIP probabile, indeterminato per UIP, o una diagnosi alternativa. La conclusione è stata rafforzata dall'opinione del pannello secondo cui la formulazione di una diagnosi fornisce ulteriori benefici non quantificati, come una stima più accurata della prognosi, la cessazione di ulteriori test diagnostici e l'avvio di un trattamento più specifico. Tuttavia, è stata mitigata dalla scarsa fiducia del pannello negli effetti stimati della SLB. Il pannello ha sottolineato che la decisione

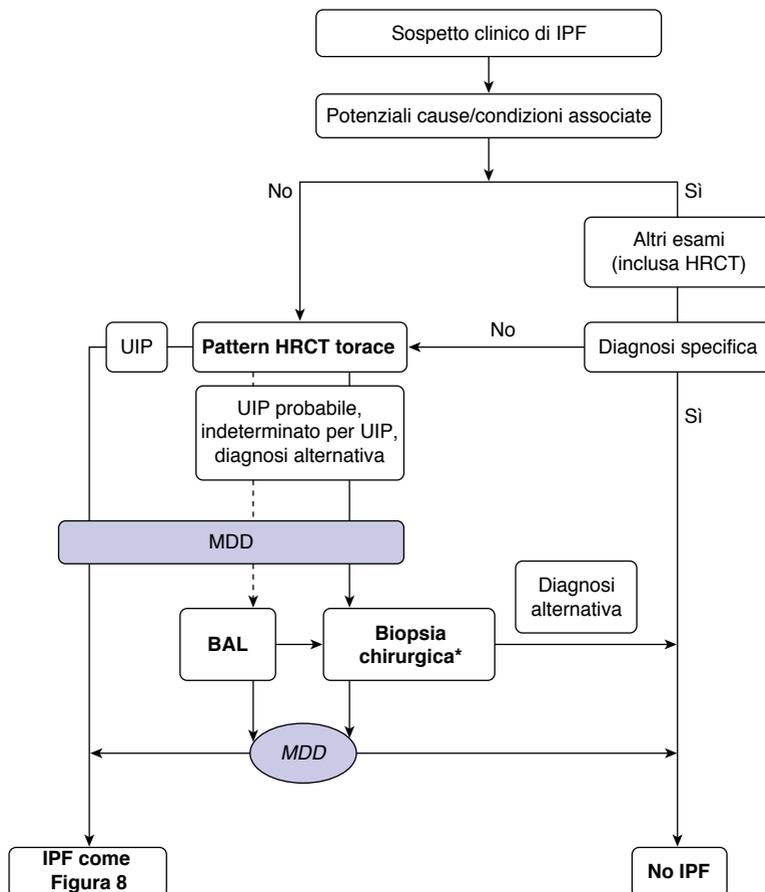


Figura 9. Algoritmo diagnostico per la diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica (IPF). Pazienti con sospetto di IPF (con infiltrati polmonari bilaterali alla radiografia toracica o tomografia computerizzata al torace [TC] sintomatici o asintomatici, non spiegati altrimenti, crepiti inspiratori bibasali ed età superiore ai 60 anni), dispnea da sforzo inspiegabile e/o tosse con evidenza di malattia polmonare interstiziale (ILD) devono essere attentamente valutati per cause potenziali e/o identificabili di ILD, come esposizioni ambientali domestiche e professionali, malattia del tessuto connettivo (CTD) o tossicità farmacologica. Gli adulti di mezza età (> 40 anni e < 60 anni), in particolare i pazienti a rischio per fibrosi polmonare familiare, raramente hanno la stessa presentazione clinica del paziente tipico di età superiore ai 60 anni. Se viene identificata una potenziale causa di ILD, il paziente deve sottoporsi a una valutazione approfondita per confermare o escludere altre cause note, come polmonite da ipersensibilità, CTD, pneumoconiosi e cause iatrogeniche (tossicità da farmaci, irradiazione). Se non viene effettuata una diagnosi specifica o non viene identificata alcuna potenziale causa di ILD, un'ulteriore valutazione viene effettuata sulla base del pattern TC ad alta risoluzione (HRCT) del torace e dei risultati clinici di supporto per accertare o escludere la diagnosi di IPF. L'IPF viene diagnosticata se è presente la combinazione appropriata di pattern HRCT e pattern istopatologici. *La biopsia polmonare chirurgica non è indicata nei pazienti ad alto rischio di complicanze intra-, peri- o postoperatorie (ad esempio, grave ipossiemia a riposo e/o ipertensione polmonare grave con una capacità di diffusione inferiore al 25% dopo la correzione per l'ematocrito; vedi referenza 156). La biopsia polmonare chirurgica può non essere necessaria in alcuni casi familiari. Il gruppo non ha alcuna raccomandazione a favore o contro la biopsia transbronchiale convenzionale e/o la criobiopsia; tuttavia, se eseguita, l'istopatologia può essere sufficiente in pazienti selezionati (vedi testo delle domande 5 e 6). MDD = discussione multidisciplinare; UIP = polmonite interstiziale comune.

di eseguire una SLB dovrebbe essere presa da medici esperti, nel contesto di una MDD. La valutazione opposta vale per i pazienti il cui pattern HRCT è UIP, in cui il pannello era certo che gli svantaggi della SLB superassero i vantaggi. Poiché la probabilità di riscontrare un'eziologia diversa da UIP è bassa in tali pazienti, la SLB rappresenterebbe una conferma, pertanto, è stata giudicata dal pannello non giustificata considerando il rischio di complicanze.

Raccomandazioni ATS/ERS/JRS/ALAT.

- **Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF e un pattern HRCT di UIP probabile, indeterminato per UIP, o una diagnosi alternativa, suggeriamo la SLB** (raccomandazione condizionale, qualità di evidenza molto bassa). *Interventi:* forte per, 0 voti; condizionale per, 17 voti; condizionali contro, 4 voti; forte contro, 0 voti.
- **Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF e un pattern HRCT di UIP, si consiglia di NON eseguire la SLB** (raccomandazione forte, qualità di evidenza molto bassa). *Interventi:* forte per, 0 voti; condizionale per, 2 voti; condizionale contro, 1 voto; forte contro, 18 voti.

Domanda 5: Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF la TBBx è una ragionevole alternativa alla SLB per confermare la diagnosi istopatologica di pattern UIP?

Evidenze. La nostra revisione sistematica della letteratura ha prodotto 945 titoli, ma non ha identificato studi che confrontassero gli esiti clinici tra i pazienti sottoposti a TBBx con quelli che non si erano sottoposti a questa procedura diagnostica. Pertanto, abbiamo

selezionato studi che misuravano la resa diagnostica di TBBx usando la MDD come discriminante. Il testo completo di 16 articoli è stato revisionato e 7 articoli sono stati selezionati per l'analisi (128, 130-135) (Tabella E9). Gli studi hanno arruolato pazienti con ILD ad eziologia sconosciuta e non hanno escluso quelli con un pattern HRCT di UIP.

Gli studi di raggruppamento (non ponderati) hanno indicato che la TBBx otteneva un campione adeguato in circa tre quarti dei casi (cinque studi; 640 di 825, 77,6%; 95% CI, 74,6-80,3%). Tra i campioni adeguati, la diagnosi specifica è stata ottenuta in circa la metà (sette studi; 409 su 948, 43,1%; 95% CI, 40,0-46,3%), con una leggera maggioranza ritenuta inclassificabile (sette studi; 539 di 948, 56,9%; 95% CI, 53,7-60,0%). Tra tutte le TBBx, solo un terzo ha prodotto una diagnosi specifica (resa diagnostica) (sette studi; 409 di 1.133, 36,1%; 95% CI, 33,4-38,9%); tuttavia, va precisato che vi è incertezza sull'esattezza di queste diagnosi specifiche, poiché i piccoli campioni sono suscettibili di errori di campionamento e vi è una ridotta capacità di rilevare caratteristiche istologiche disseminate come i granulomi. Non ci sono stati decessi correlati alla procedura (uno studio; 0 di 49, 0%; 95% CI, 0-7,3%), ad altre complicanze tra cui pneumotorace (uno studio; 5 di 49, 10,2%; 95% CI, 4,4-21,8%) e perdita aerea prolungata (uno studio; 3 su 49, 6,1%; 95% CI, 2,1-16,5%).

Il pannello delle linee guida ha mostrato un basso grado di confidenza negli effetti della TBBx sugli outcome importanti per il paziente perché la TBBx non è stata confrontata con la SLB all'interno della stessa popolazione, per l'effetto poco significativo, perché solo uno studio ha riportato complicanze con un conseguente basso tasso di eventi, e per la presenza di un rischio di distorsione della selezione dovuto alla mancanza di arruolamento consecutivo.

Mettere insieme le evidenze. Per ogni 1.000 TBBx eseguite, si otterranno 780 campioni adeguati e saranno effettuate 360 diagnosi (SLB evitate). I restanti 640 pazienti non avranno una diagnosi dopo la TBBx, molti di questi procederanno l'iter diagnostico sottoponendosi a SLB. Nessun paziente morirà, ma 102 presenteranno uno pneumotorace, con 61 con perdita aerea prolungata.

Vantaggi. TBBx ottiene campioni adeguati in 77,6% (95% CI, 74,6-80,3%) pazienti, tra cui è possibile fare una diagnosi definitiva ed evitare una SLB nel 36,1% (95% CI, 33,4-38,9%).

Svantaggi. Circa il 64% (95% CI, 61-67%) dei pazienti non avrà una diagnosi dopo la TBBx.

Conclusioni. Il pannello di esperti sosteneva che una delle principali limitazioni delle evidenze fosse che gli studi non stratificassero i pazienti secondo il pattern HRCT. È stato proposto che i pazienti il cui pattern HRCT è di UIP probabile, indeterminato per UIP, o una diagnosi alternativa hanno una probabilità significativamente maggiore di avere un'eziologia diagnosticabile attraverso TBBx (ad esempio, sarcoidosi) rispetto ai pazienti con un pattern HRCT di tipo UIP. Pertanto, se i pazienti fossero stati stratificati in base al loro pattern HRCT, la resa diagnostica e il numero di SLB evitate sarebbero state probabilmente più elevate tra i pazienti con un pattern HRCT di UIP probabile, indeterminato per UIP, o una diagnosi alternativa e sarebbero state in quantità inferiore in presenza di pattern HRCT di tipo UIP. Non c'è stato consenso sul fatto che potesse risultare più vantaggioso evitare 360 SLB piuttosto che avere 640 pazienti senza una diagnosi che dovevano sottoporsi a una seconda procedura diagnostica. Di conseguenza, non c'è accordo sul fatto che i pazienti con un pattern HRCT di UIP probabile, indeterminato per UIP, o una diagnosi alternativa dovrebbero sottoporsi regolarmente a TBBx. Il pannello di esperti scientifici non ha posto una raccomandazione

a favore o contro la TBBx in alternativa alla SLB, il che significa che fino a quando non saranno disponibili ulteriori evidenze la TBBx deve essere valutata caso per caso. C'è stato un forte accordo sul fatto che i pazienti con un pattern HRCT di UIP non dovrebbero sottoporsi a TBBx, perché la probabilità di trovare un'eziologia diversa dalla UIP è bassa e non giustifica il rischio di complicanze in tali pazienti.

L'apprendimento automatico che utilizza le firme molecolari è in fase di sviluppo per ottenere una diagnosi molecolare di UIP su campioni ottenuti mediante TBBx, ma non è ancora disponibile nella pratica clinica di routine. Il gruppo delle linee guida riconosce che sono promettenti studi recenti sull'utilità di strumenti diagnostici molecolari che coinvolgono l'apprendimento automatico su campioni TBBx (136, 137); ulteriori studi per convalidare questo sono in corso. Questa raccomandazione verrà riconsiderata negli aggiornamenti futuri di questa linea guida man mano che si accumulano evidenze correlate.

Raccomandazioni ATS/ERS/JRS/ALAT.

- **Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF e un pattern HRCT di UIP probabile, indeterminato per UIP, o una diagnosi alternativa, il gruppo non ha fatto alcuna raccomandazione per o contro TBBx.** *Indicazioni:* forte per, 0 voti; condizionale per, 10 voti; condizionali contro, 12 voti; forte contro, 2 voti.
- **Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF e un pattern HRCT di UIP, si consiglia di NON eseguire TBBx** (raccomandazione forte, qualità molto bassa delle evidenze). *Indicazioni:* forte per, 0 voti; condizionale per, 0 voti; condizionali contro, 6 voti; forte contro, 18 voti.

Domanda 6: Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF, la criobiopsia polmonare transbronchiale è una ragionevole alternativa alla SLB per accertare la diagnosi istopatologica del pattern UIP?

Evidenze. La revisione sistematica della letteratura ha prodotto 945 titoli, ma non ha identificato studi che confrontassero gli esiti clinici tra i pazienti che si sono sottoposti a criobiopsia polmonare e quelli che non si sono sottoposti a tale procedura. Abbiamo quindi selezionato studi che misuravano la resa diagnostica della criobiopsia polmonare utilizzando la MDD come indicatore diagnostico. Il testo completo di 25 articoli è stato revisionato e 13 sono stati selezionati per l'analisi (126, 127, 132, 135-146) (Tabella E10). Gli studi hanno arruolato pazienti con ILD ad eziologia ignota e non hanno escluso quelli con un pattern HRCT di UIP.

Gli studi di raggruppamento (non ponderati) hanno indicato che la criobiopsia polmonare ha ottenuto un campione adeguato nella stragrande maggioranza dei casi (10 studi; 720 di 749, 96%; 95% CI, 94-97%). Tra i campioni adeguati, una diagnosi specifica è stata ottenuta in più di quattro quinti dei casi (13 studi; 692 su 833, 83%; 95% CI, 80-85%), con i restanti considerati non classificabili (13 studi; 141 di 833, 17%; 95% CI, 15-20%). Tra le procedure di criobiopsia polmonare, la maggior parte ha fornito una diagnosi specifica (resa diagnostica) (13 studi; 692 di 862, 80%; 95% CI, 77-83%).

La mortalità complessiva era bassa (sette studi; 15 su 597, 2,7%; 95% CI, 1,7-4,3%), ma alcuni decessi erano probabilmente correlati alla malattia, perché la mortalità relativa alla procedura risultava ancora più bassa (tre studi; 1 di 427, 0,2%; 95% CI, 0,04-1,3%). Ulteriori complicanze includevano esacerbazioni (tre studi; 1 di 82, 1,2%; 95%

CI, 0,2-6,6%), sanguinamento (sei studi; 28 di 541, 5,2%; 95% CI, 3,6-7,4%), sanguinamento grave (otto studi; 5 di 674, 0,7%; 95% CI, 0,3-1,7%), perdita aerea prolungata (due studi; 47 di 352, 13,4%; 95% CI, 10,2-17,3%) e infezioni respiratorie (tre studi; 3 di 409, 0,7%; 95% CI, 0,2-2,1%).

Il pannello delle linee guida ha mostrato una fiducia molto bassa negli effetti stimati della criobiopsia polmonare sugli outcome importanti per il paziente, perché la criobiopsia polmonare non è stata confrontata con la SLB all'interno della stessa popolazione, per l'effetto poco significativo, per la bassa frequenza di complicanze e per il rischio di distorsione della selezione dovuto della mancanza di arruolamento consecutivo.

Mettere insieme le evidenze. Per ogni 1.000 criobiopsie polmonari eseguite, si ottengono 950 campioni adeguati e vengono effettuate 790 diagnosi (cioè, SLB evitate). Ciò significa che 210 pazienti rimarranno non diagnosticati dopo la criobiopsia polmonare, molti dei quali procederanno a SLB. Due pazienti moriranno in seguito alla procedura e 12 pazienti presenteranno un'esacerbazione.

Vantaggi. La criobiopsia polmonare ottiene campioni adeguati nel 96% (95% CI, 94-97%) dei pazienti, tra cui è possibile fare una diagnosi definitiva ed evitare una SLB nell'80% (95% CI, 77-83%). Rispetto alla SLB, la criobiopsia polmonare è associata a meno infezioni respiratorie ed a una tendenza verso una minore mortalità procedurale.

Svantaggi. Circa il 20% (95% CI, 17-23%) dei pazienti non avrà una diagnosi dopo la criobiopsia polmonare. Rispetto alla SLB, i pazienti sottoposti a criobiopsia polmonare hanno maggiori probabilità di sanguinamento o di una perdita aerea prolungata.

Conclusioni. Sebbene il gruppo fosse entusiasta dei vantaggi della criobiopsia

polmonare, ciò è stato compensato dalla preoccupazione per la mancanza di procedure e approcci standardizzati e per i tassi eterogenei di eventi avversi osservati negli studi precedenti (147-149). Il pannello ha identificato molte domande a cui è necessario rispondere prima di raccomandare un utilizzo diffuso della criobiopsia, tra cui: Quanti campioni devono essere prelevati per ottimizzare la resa diagnostica riducendo al minimo le complicanze? Da quale zona del polmone devono essere ottenuti in relazione alla microanatomia del polmone e dei tessuti polmonari malati? Per quanto tempo la sonda deve essere raffreddata?

Il gruppo ha concluso che è ragionevole, per i centri esperti e gli esperti con comprovata esperienza nell'eseguire la procedura in modo sicuro, continuare ad eseguire la criobiopsia polmonare in pazienti il cui pattern HRCT è di UIP probabile, indeterminato per UIP, o diagnosi alternativa. Tuttavia, il gruppo di esperti ha creduto fermamente e raccomanda che tali esperti lavorino per sviluppare una procedura standardizzata che ottimizzi l'equilibrio tra resa diagnostica e complicanze. Coloro che non hanno ancora iniziato a eseguire la criobiopsia dovrebbero aspettare fino a quando la procedura verrà standardizzata prima di implementarla nella pratica clinica. Nei pazienti il cui pattern HRCT è UIP, il gruppo ha ritenuto che gli svantaggi della criobiopsia polmonare superassero i vantaggi. Poiché la probabilità di trovare un'eziologia diversa da UIP è minima, la criobiopsia polmonare è considerata un test di conferma e, di conseguenza, il rischio di complicanze è stato giudicato non accettabile in tali pazienti.

Raccomandazioni ATS/ERS/JRS/ALAT.

- **Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF e un pattern HRCT di UIP probabile, indeterminato per UIP, o una**

diagnosi alternativa, il gruppo non ha fatto alcuna raccomandazione riguardo la criobiopsia polmonare. *Indicazioni:*

forte per, 1 voto; condizionale per, 10 voti; condizionali contro, 8 voti; forte contro, 3 voti.

- **Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF e un pattern HRCT di UIP, si consiglia di NON eseguire la criobiopsia polmonare** (forte raccomandazione, qualità molto bassa delle evidenze). *Indicazioni:* forte per, 0 voti; condizionale per, 2 voti; condizionale contro, 1 voto; forte contro, 19 voti.

Domanda 7: Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF il processo diagnostico deve prevedere una MDD?

Evidenze. La revisione sistematica della letteratura ha prodotto 189 titoli, ma non ha identificato nessuno studio che 1) confrontasse gli esiti clinici tra i pazienti discussi, nell'ambito del processo diagnostico, da un medico di una singola disciplina (SDD; un singolo medico o un gruppo di medici della stessa disciplina) e i pazienti per cui il processo diagnostico prevedesse una MDD, o 2) riportasse le caratteristiche di prova della SDD utilizzando come standard di riferimento MDD. Pertanto, abbiamo cercato studi che misurassero il consenso tra SDD e MDD. Il testo completo di 17 articoli è stato revisionato e 5 sono stati selezionati per l'analisi (84, 150-153) (Tabella E11). Numerosi studi hanno misurato il consenso tra gli individui, ma non sono stati selezionati per la nostra analisi perché non hanno specificamente confrontato SDD a MDD.

Uno studio ha arruolato pazienti con una diagnosi di IPF in seguito a SDD (84), e quattro studi hanno arruolato pazienti con una diagnosi di vari tipi di ILD, tra cui IPF, mediante SDD (150-153). Gli studi hanno sottoposto i pazienti alla MDD e quindi hanno confrontato la diagnosi di SDD con la diagnosi di MDD. In tre studi, l'SDD consisteva nella decisione di un singolo pneumologo (84, 150, 151), in uno studio consisteva in un singolo pneumologo o in un singolo internista (152), e in uno studio consisteva in un gruppo di patologi (153). In tre studi, MDD consisteva nella decisione di un pneumologo, radiologo e patologo (84, 150, 152); in uno studio consisteva in un radiologo e patologo (84); e in uno studio consisteva in un pneumologo e un patologo (153).

Se misurato in proporzione, la concordanza media tra SDD e MDD era del 70%, con un range dal 47% all'87%. Se misurato utilizzando il punteggio kappa di Cohen, la concordanza era moderata ($\kappa = 0,331$; 95% CI, 0,269-0,392). Il gruppo delle linee guida ha creduto poco in questa concordanza stimata. La convinzione è ridotta per il rischio di confondimento legato all'arruolamento di pazienti senza reali dubbi diagnostici, alla mancanza di arruolamento consecutivo, all'inconsistenza delle stime, alla dimensione dello studio, e alla possibile evidenza indiretta (la domanda riguarda coloro per i quali vi è un sospetto di IPF, ma questo non è stato riportato negli studi).

Mettere insieme le prove. Per ogni 1.000 pazienti sottoposti a iter diagnostico, SDD e MDD produrranno la stessa diagnosi in 700 pazienti e diagnosi diverse in 300 pazienti. Se si accetta MDD come standard di riferimento, fino a 300 pazienti riceveranno una terapia potenzialmente sbagliata, ritardata o test diagnostici aggiuntivi non necessari.

Vantaggi. La SDD è più efficiente nella decisione, se si considerano il tempo e

l'impegno necessari ad ottenere il parere dei colleghi in una MDD.

Svantaggi. Se si accetta MDD come standard di riferimento per l'iter diagnostico, SDD ha dimostrato una concordanza non ottimale (mediana, 70%; intervallo, 47-87%).

Conclusioni. Il pannello di riferimento ha convenuto che la MDD è da preferire, perché l'idea che ben 300 pazienti possono ricevere una terapia errata, una terapia ritardata, o test diagnostici addizionali non necessari è considerato inaccettabile. Il gruppo ritiene che i vantaggi della MDD sono maggiori quando il modello HRCT è di UIP probabile, indeterminato per UIP, o una diagnosi alternativa, o quando ci sono dati clinici, radiologici e /o istologici discordanti. C'è stata una discussione sostanziale su ciò che la MDD comporta. Fino a quando non saranno effettuati ulteriori studi per ottimizzare la MDD, il pannello ha concluso che quest'ultimo consiste in un'interazione tra un pneumologo (e reumatologo in base al caso), radiologo e patologo. Il modus operandi dell'interazione è rinviato al confronto tra i medici e potrebbe essere faccia a faccia, per telefono, via Internet/ e-mail, tramite testo e/o lettura di relazioni cliniche interpretati da esperti tramite copie (stampate, scansionate, inviate via fax). Le MDD faccia a faccia o voce a voce sono incoraggiati quando c'è discordanza tra le relazioni cliniche interpretate da esperti in diverse discipline.

Raccomandazioni ATS/ERS/JRS/ALAT.

- **Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF, suggeriamo la MDD nel corso dell'iter diagnostico** (raccomandazione condizionale, qualità di evidenza molto bassa). *Indicazioni:* forte per, 0 voti; condizionale per, 23 voti; condizionale contro, 0 voti; forte contro, 0 voti.

Domanda 8: Nei pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF dovrebbero essere dosati biomarcatori sierici (MMP-7, SPD, CCL-18, KL-6) a scopo diagnostico?

Evidenze. La revisione sistematica delle evidenze ha prodotto 429 articoli, ma non ha identificato studi che confrontassero gli esiti clinici tra i pazienti sottoposti al dosaggio di specifici biomarcatori sierici e quelli che non l'hanno fatto. La revisione della letteratura su studi di precisione diagnostica è stata limitata a quattro specifici biomarcatori sierici sulla base dell'input della commissione.

MMP-7. Abbiamo selezionato studi che misurassero l'accuratezza diagnostica di MMP-7 nel distinguere l'IPF da altri tipi di ILD. Abbiamo esaminato il testo completo di 12 articoli e selezionato due studi (154, 155). Uno studio ha valutato la capacità del MMP-7 sierico di distinguere l'IPF da una serie eterogenea di ILD alternative (154), e l'altro ha esaminato la capacità del MMP-7 sierico di distinguere LIP da sarcoidosi, NSIP idiopatica, polmonite da ipersensibilità, CTD-ILD e ILD indotta da farmaci (155). I livelli di MMP-7 sierico distinguono l'IPF dalle altre ILD con una mediana, sensibilità, specificità, precisione e rapporto di probabilità diagnostiche del 71,7% (intervallo, 71-72,3%), 64,4% (63-66,3%), 68,4% (68,3-68,5%) e 4,7 (4,2-5,1), rispettivamente (Tabella E12a).

SPD. Abbiamo selezionato studi che misuravano l'accuratezza diagnostica di SPD nel distinguere l'IPF da altri tipi di ILD. Abbiamo esaminato il testo completo di 16 articoli e selezionato uno studio (154). Lo studio ha valutato la capacità del SPD sierico di distinguere l'IPF da una serie eterogenea di ILD alternative. I livelli di SPD sierico distinguevano l'IPF da altre ILD con un rapporto di sensibilità, specificità, precisione e probabilità diagnostiche del 70,0%, 65,0%, 68,5% e 3,1, rispettivamente (Tabella E12b).

CCL-18. Abbiamo cercato studi che

riportassero l'accuratezza diagnostica del CCL-18 per distinguere l'IPF da altri tipi di ILD. Abbiamo esaminato il testo completo di sei articoli e non abbiamo selezionato studi. **KL-6.** Abbiamo cercato studi che segnalassero l'accuratezza diagnostica di KL-6 per distinguere l'IPF da altri tipi di ILD. Abbiamo esaminato il testo completo di 55 articoli e non abbiamo selezionato studi. Il pannello delle linee guida ha creduto poco negli effetti stimati. La loro convinzione è diminuita a causa del rischio di confondimento legato all'assenza di uno standard di riferimento, all'arruolamento di pazienti senza reali dubbi diagnostici e alla mancanza di arruolamento consecutivo. Inoltre, gli studi erano piccoli, e nessuno degli studi è stato eseguito utilizzando gli emendamenti per il miglioramento del laboratorio clinico-test approvati.

Mettere insieme le evidenze. Supponendo che il 30% dei pazienti affetti da ILD abbia l'IPF, quindi per ogni 1.000 pazienti sottoposti a misurazione del MMP-7 sierico allo scopo di distinguere l'IPF dalle altre ILD, 672 pazienti otterranno un risultato reale positivo o vero negativo, mentre 338 pazienti un risultato falso che potenzialmente porterà a una terapia inappropriata, una terapia ritardata o ad ulteriori test diagnostici non necessari. Allo stesso modo, per ogni 1.000 pazienti in cui verrà dosato SPD sierico allo scopo di distinguere l'IPF da altre ILD, 665 pazienti otterranno un risultato vero positivo o vero negativo, mentre 335 pazienti otterranno un risultato falso che potenzialmente porterà a una terapia inappropriata, a una terapia ritardata, o test diagnostici aggiuntivi non necessari.

Vantaggi. A più della metà dei pazienti con ILD a cui viene dosato MMP-7 o SPD verrà correttamente diagnosticata l'IPF o una ILD alternativa. I campioni per i test sierici possono essere facilmente ottenuti con poche complicanze.

Svantaggi. Più di un terzo dei risultati sarà errato, portando a terapia inappropriata, terapia ritardata, o inutili test diagnostici aggiuntivi, che possono essere associati a complicanze. Inoltre, i test per questi biomarcatori sono costosi e non diffusamente disponibili.

Conclusioni. Per il momento, il gruppo delle linee guida ha escluso il dosaggio di biomarcatori sierici dalle indagini diagnostiche che consentono di distinguere l'IPF dalle altre ILD a causa degli alti tassi di falsi positivi e falsi negativi.

Raccomandazioni ATS/ERS/JRS/ALAT.

- **Per i pazienti con ILD di nuovo riscontro, ad eziologia sconosciuta, con sospetto clinico di IPF, si consiglia di NON dosare MMP-7, SPD, CCL-18 o KL-6 per la diagnosi differenziale tra IPF e altre ILD (raccomandazione forte, qualità delle evidenze molto bassa).** *Indicazioni:* forte per, 0 voti; condizionale per, 0 voti; condizionali contro, 6 voti; forte contro, 15 voti.

Temi di ricerca e futuri sviluppi

Il pannello di esperti ha riconosciuto l'urgente bisogno di perfezionare e convalidare gli approcci diagnostici alle ILD. Queste esigenze possono essere suddivise approssimativamente come indagini sul ruolo delle osservazioni cliniche, dell'HRCT, della broncoscopia, dell'istopatologia e dei biomarcatori.

Osservazioni cliniche

Come dovrebbe essere integrata l'osservazione del comportamento della malattia nell'algoritmo diagnostico dell'IPF? Lo screening delle comorbidità dovrebbe essere parte della valutazione diagnostica a fini prognostici? Nei pazienti con sospetta IPF e pattern HRCT di "UIP probabile", fino a che punto l'osservazione della progressione della malattia

conferma una diagnosi iniziale di IPF?

La terapia influenza questa osservazione o la sua implicazione diagnostica? In quali popolazioni di pazienti un pattern HRCT di "UIP probabile" è sufficiente per formulare una diagnosi di IPF senza conferma istopatologica? Aspettare di valutare il comportamento della malattia per fare una diagnosi di IPF presuppone che la maggior parte dei pazienti con IPF progredisca in un lasso di tempo determinato; inoltre, rimandare la terapia con farmaci potenzialmente efficaci per l'IPF fino a quando la malattia progredisce per valutare il modello di comportamento elimina la possibilità di ottenere benefici dal trattamento precoce. Studi futuri sono necessari per chiarire questi e altri scenari clinici.

HRCT

Nei pazienti con sospetta IPF ma senza immagini di honeycombing alla HRCT, qual è l'importanza diagnostica della gravità e della sede delle bronchiectasie da trazione? Ciò include il significato diagnostico relativo delle bronchiectasie centrali e delle bronchiolectasie periferiche. Nei pazienti con una polmonite interstiziale fibrosante, può la presenza di attenuazioni a mosaico differenziare la polmonite da ipersensibilità cronica dall'IPF? Come si quantifica l'attenuazione a mosaico? La quantificazione standardizzata dell'attenuazione a mosaico è utile per distinguere il pattern UIP osservato nei pazienti con IPF da pattern simili a UIP osservati in pazienti con polmonite da ipersensibilità cronica? La qualità o la quantità di opacità a vetro smerigliato può essere suddivisa in base alla probabilità di IPF, sia se valutata da un individuo che da metodi automatici?

La distribuzione cranio caudale delle caratteristiche fibrotiche altera la probabilità diagnostica di IPF? In che modo l'interpre-

tazione dell'HRCT è influenzata dalla qualità e dalla quantità delle informazioni cliniche disponibili (ad es. età, malattie concomitanti, esposizioni)?

BAL e biopsia polmonare transbronchiale mediante broncoscopia a fibre ottiche

Con quale frequenza l'analisi del citogramma alveolare con BAL, l'analisi istopatologica di tessuto polmonare ottenuto con biopsie transbronchiali, e/o i profili molecolari, mediante utilizzo dell'apprendimento automatico, di campioni di tessuto ottenuti mediante biopsia transbronchiale (136, 137) forniscono valore aggiunto ad altre informazioni clinicamente importanti? Questo approccio può includere la formulazione multidisciplinare di diagnosi con e senza informazioni broncoscopiche, prima della SLB. I risultati potrebbero includere un accordo diagnostico tra i medici, la prevalenza di diagnosi altamente sicure, la concordanza con i dati SLB, le decisioni terapeutiche e il successivo comportamento della malattia.

Criobiopsia polmonare

Una procedura standardizzata per la criobiopsia polmonare che ottimizzi l'equilibrio tra resa diagnostica e complicanze deve ancora essere sviluppata dagli esperti che attualmente eseguono tale procedura.

Istopatologia

Con quale frequenza la SLB guida la diagnosi per i pazienti con ogni pattern HRCT, incluso il pattern UIP? Che impatto ha SLB sugli indici di funzionalità polmonare o sugli endpoint clinici in determinati momenti dopo la biopsia? Gli stessi tipi di studi possono essere preziosi per TBBx e criobiopsia polmonare.

Terapia empirica

Studi in pazienti con diagnosi di “probabile IPF”, trattati con terapia antifibrotica al momento della diagnosi iniziale, senza SLB, sono necessari per migliorare ulteriormente la comprensione dell'andamento dell'IPF in questa coorte di pazienti con IPF.

Marcatori genetici e consulenza genetica

L'IPF è veramente una malattia ereditaria? Quali sono i marcatori genetici nei pazienti che manifestano l'IPF come IPF “familiare” o polmonite interstiziale “familiare” in cui un marcatore genetico o una mutazione nei geni non riesce ad essere identificato nonostante gli studi genetici molecolari? Qual è la relazione tra mutazioni o marcatori genetici anomali e microambiente intrinseco (ad esempio, microaspirazione, microbioma polmonare, reflusso gastroesofageo anormale) o esposizioni estrinseche (cioè fattori ecogenetici)? Dal momento che l'IPF è prevalentemente una malattia degli anziani, esiste un ruolo per la consulenza genetica in tutti i pazienti affetti da IPF? Sebbene le varianti genetiche rappresentino parte del rischio di sviluppare IPF sporadica o forme familiari di ILD (ad esempio, IPF familiare, polmonite interstiziale familiare), l'utilità clinica di queste varianti di sequenza dovrà essere determinata con ricerche future.

Altri biomarcatori

Qual è l'approccio ottimale per escludere le CTD-ILD e le polmoniti da ipersensibilità cronica? C'è un ruolo per misurare gli anticorpi sierici specifici per escludere la polmonite da ipersensibilità cronica o indurre i medici a raccogliere una storia più dettagliata delle esposizioni? Sono necessari studi sui biomarcatori molecolari diagnostici per 1) valutare l'accuratezza diagnostica dei

biomarcatori molecolari emergenti,
2) utilizzare strumenti di apprendimento automatico per fare diagnosi di UIP e
3) integrare i marcatori molecolari con le attuali modalità diagnostiche nella diagnosi multidisciplinare di IPF. Nuovi biomarcatori integrati nella diagnosi clinica potrebbero includere marcatori circolanti o firme molecolari ottenute su campioni polmonari, con particolare attenzione al campionamento polmonare meno invasivo (ad esempio, campioni ottenuti da BAL, TBBx o polmone transbronchiale criobiopsia). Qual è il valore diagnostico aggiunto dai test genetici di routine in pazienti con IPF sospettata o nota? Anche se al di là degli scopi di queste linee guida, il pannello di esperti sottolinea inoltre la necessità di affinare gli approcci prognostici, identificare i fattori di rischio per lo sviluppo dell'IPF e determinare l'impatto e l'approccio alla diagnosi delle comorbidità nel paziente con IPF.

Conclusioni

È stata presentata una sintesi esaustiva di tutte le evidenze disponibili per riassumere i dati relativi a questioni chiave nella diagnosi di IPF. Le evidenze sono state discusse, sono stati aggiornati i criteri diagnostici per l'IPF e una commissione multidisciplinare di esperti di IPF ha formulato raccomandazioni per ogni singolo test diagnostico. Il pannello di esperti scientifici non ha valutato se questi test diagnostici avessero utilità per altri obiettivi, come per determinare la prognosi, la risposta al trattamento, ecc. Una nuova caratteristica di queste linee guida, rispetto alla versione precedente delle linee guida (2), è che spesso viene consigliato un approccio diverso a seconda che il pattern HRCT del paziente sia UIP o qualcosa di diverso da UIP (cioè, UIP probabile, indeterminato per UIP e diagnosi alternativa). Queste raccomandazioni dovranno essere messe in discussione quando saranno disponibili nuove evidenze.

This official clinical practice guideline was developed by an ad hoc subcommittee of the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society.

Members of the subcommittee are as follows*:

GANESH RAGHU, M.D. (*Chair*)
 JEFFREY L. MYERS, M.D. (*Co-Chair*)
 MARTINE REMY-JARDIN, M.D., PH.D. (*Co-Chair*)
 LUCA RICHELDI, M.D., PH.D. (*Co-Chair*)
 ARATA AZUMA, M.D., PH.D.
 JUERGEN BEHR, M.D.
 THOMAS J. BICE, M.D., M.S.†
 DEMOSTHENES BOUROS, M.D., PH.D.
 KEVIN K. BROWN, M.D.
 IVETTE BUENDÍA-ROLDÁN, M.D.
 HAROLD R. COLLARD, M.D.
 VINCENT COTTIN, M.D., PH.D.
 SONYE K. DANOFF, M.D., PH.D.
 ABHIJIT DUGGAL, M.D., M.S., M.P.H.‡
 KEVIN R. FLAHERTY, M.D.
 LIAM GALVIN YOSHIKAZU INOUE, M.D., PH.D.
 R. GISLI JENKINS, B.M., PH.D.
 TAKESHI JOHKOH, M.D., PH.D.
 ELLA A. KAZEROONI, M.D., M.S.
 MASANORI KITAICHI, M.D.
 SHANDRA L. KNIGHT, M.S.
 DAVID J. LEDERER, M.D., M.S.
 GEORGE MANSOUR, M.D.‡
 FERNANDO J. MARTINEZ, M.D., M.S.
 FERRAN MORELL, M.D.
 ANDREW G. NICHOLSON, D.M.
 SUDHAKAR N. J. PIPAVATH, M.D.
 CHRISTOPHER J. RYERSON, M.D.
 MOISÉS SELMAN, M.D.
 WILLIAM D. TRAVIS, M.D.
 SIMON L. F. WALSH, M.D.
 ATHOL WELLS, M.D., PH.D.
 KEVIN C. WILSON, M.D.§

*A detailed list of all the authors' roles and guideline panel participants can be found in the online supplement.

† Methodology team.

§ Lead methodologist and project manager.

Author Disclosures: G.R. served as a consultant for Bellerophon, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Fibrogen, Gilead, Nitto, Patara Pharma, Promedior, Roche, Sanofi, and Veracyte. L.R. served as a consultant for Biogen, Bristol-Myers Squibb,

Celgene, ImmuneWorks, and Roche; on an advisory committee and as a consultant for Fibrogen, Nitto, Pliant Therapeutics, Promedior, and Sanofi; on an advisory committee and as a speaker for Boehringer Ingelheim and Roche; on a steering committee for Boehringer Ingelheim; and is editor for DynaMed. A.A. served on an advisory committee for Roche; on an advisory committee and as a speaker for Boehringer Ingelheim; and received research support from Toray. J.B. served as a speaker and consultant, and on an advisory committee for Boehringer Ingelheim and Roche; served as a consultant for Actelion, Bayer, Biogen, and Galapagos; and served as a speaker for Merck Sharp & Dohme. D.B. received research support from GlaxoSmithKline and Novartis; served as a speaker for Bayer and Menarini; and served on an advisory committee and received travel and research support from Boehringer Ingelheim and Roche. K.K.B. served on an advisory committee for AstraZeneca, Celgene, Galecto, Gilead, MedImmune, Prometic, and Veracyte; as a consultant for aTyr Pharma, Bayer, Biogen, Galapagos, Genoa, Global Blood Therapeutics, Patara Pharma, and Roche; as a consultant and on an advisory committee for Aeolus, Boehringer Ingelheim, and Third Pole; and on a data and safety monitoring board for Biogen. H.R.C. served as a consultant for Advance Medical, aTyr Pharma, Bayer, Boehringer Ingelheim, ImmuneWorks, Global Blood Therapeutics, Navitor, Parexel, Patara Pharma, Prometic, Toray International, Unity, and Veracyte; and received research support from Three Lakes Partners. V.C. served on a data and safety monitoring board for Celgene and Promedior; as a speaker for Sanofi; as a consultant for Galapagos; on an adjudication committee for Gilead; as a consultant and speaker, and received travel support from Boehringer Ingelheim and Roche; and holds stock, stock options, or other ownership in Sanofi (spouse). S.K.D. served as a consultant for Trevi Therapeutics; on a data and safety monitoring board for Galapagos; received research support from Bristol-Myers Squibb and Roche; and served on an advisory

committee and received research support from Boehringer Ingelheim. K.R.F. served as a consultant and received research support from Boehringer Ingelheim and Roche; and served as a consultant for Celgene, Fibrogen, ImmuneWorks, Sanofi Genzyme, and Veracyte. R.G.J. served as a consultant for Heptares, Pliant, and Pulmatrix; on an advisory committee for Galapagos, NuMedii, and PharmAkea; as a speaker for MedImmune and Roche; as a consultant and on an advisory committee for Boehringer Ingelheim and Roche; on a data and safety monitoring board for Roche; and received research support from Biogen, Galecto, GlaxoSmithKline, and MedImmune. M.K. served as a speaker and received travel support from Boehringer Ingelheim. D.J.L. served as a consultant for Fibrogen, Global Blood Therapeutics, and Patara Pharma; on an advisory committee for Galapagos; on an advisory committee and received research support from Boehringer Ingelheim, Fibrogen, and Global Blood Therapeutics; and on an advisory committee and as a consultant for Roche, Sanofi Genzyme, and Veracyte. F.J.M. received research support from Aferent Pharmaceuticals, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Gilead, GlaxoSmithKline, Pearl Therapeutics, Prometic, ProTerix Bio, and Veracyte; served on a data and safety monitoring board for Biogen, Boehringer Ingelheim, Genentech, and GlaxoSmithKline; as a consultant for Patara and ProTerix; on an advisory committee for Novartis, Pearl Therapeutics, Veracyte, and Zambon; and as a consultant and on an advisory committee for AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, and Nitto. A.G.N. served as a speaker and consultant for Boehringer Ingelheim and Roche; as a consultant for Med Quantitative Image Analysis and Sanofi; and as a speaker for Pi Healthcare. S.N.J.P. served on an advisory committee and as a consultant for Boehringer Ingelheim (past). C.J.R. served on an advisory committee for Boehringer Ingelheim, Global Blood Therapeutics, Prometic, and Roche; received research support, and served on an advisory committee and as speaker for Boehringer Ingelheim and Roche. S.W. served on an advisory committee for Boehringer Ingelheim; and as a speaker for Boehringer Ingelheim and Roche. A.W. served on

an advisory committee and as a speaker for Bayer, Boehringer Ingelheim, and Roche; and as a consultant for Roche. J.L.M., M.R.-J., T.J.B., I.B.-R., A.D., L.G., Y.I., T.J., E.A.K., S.L.K., G.M., F.M., M.S., W.D.T., and K.C.W. reported no relationships with relevant commercial interests.

Acknowledgment: The guideline panel thanks the ATS, ERS, JRS, and ALAT for supporting this project. They also thank their advisors: Drs. Mary Armanios and David Schwartz (genetic factors); Dr. Virginia Steen (rheumatology); Drs. Shaf Keshavjee, Walter Weder, and Michael Mulligan (thoracic surgery); and Drs. Atul Mehta and Venerino Poletti (interventional bronchoscopy and bronchoscopy procedures). The guideline panel thanks Ms. Kimberly Lawrence, Mr. John Harmon, Ms. Judy Corn, and Ms. Valerie Vaccharo from the ATS and ERS staff for their project coordination and administrative assistance. Finally, they thank the many peer reviewers and community providers who provided input during the development of this guideline.

Advisor Disclosures: D.S. served on an advisory committee for NuMedii; received research support from, holds an intellectual property, stock, stock options or other ownership in, and is an employee of Eleven P15; holds an intellectual property on patent 8673565 for methods and compositions for risk prediction, diagnosis, prognosis, and treatment of pulmonary disorders; holds an intellectual property on patent U.S. 2016/0060701 A1 for methods for predicting risk of interstitial pneumonia; and has two patents pending on the composition and methods of repeating or preventing fibrotic diseases, and biomarkers for the diagnosis and treatment of fibrotic diseases. V.S. received research support from Boehringer Ingelheim, EMD Serono, and Reata Pharmaceuticals; and served on an advisory committee for Reata Pharmaceuticals. S.K. received research support from United Therapeutics and XVIVO Perfusion; and is a founding partner and chief scientific officer for Perfusix Canada and XOR Labs Toronto. M.M. served as a consultant for Medtronic; and on a data and safety monitoring board for Perfusix. V.P. served as a speaker for Boehringer Ingelheim, Erbe, and Roche. M.A., W.W., and A.M. reported no relationships with relevant commercial interests.

Bibliografia

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society/American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-664.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al.; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 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.
3. Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968-1977.
4. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al.; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-2092.
5. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al.; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-2082.
6. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al.; ARTEMIS-IPF Investigators*. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158:641-649.
7. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al.; ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605-614.
8. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:810-816.
9. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med* 2014;2:566-572.
10. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: an international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:265-275.
11. Nadrous HF, Myers JL, Decker PA, Ryu JH. Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 years. *Mayo Clin Proc* 2005;80:37-40.
12. Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. *Mutat Res* 2012;730:52-58.
13. Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2015;46:186-196.
14. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136-142.
15. Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1804-1808.
16. Patti MG, Tedesco P, Golden J, Hays S, Hoopes C, Meneghetti A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J Gastrointest Surg* 2005;9:1053-1056. [Discussion, pp. 1056-1058.]
17. Raghu G, Meyer KC. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur Respir J* 2012;39:242-245.
18. Egan JJ, Stewart JP, Hasleton PS, Arrand JR, Carroll KB, Woodcock AA. Epstein-Barr virus replication within pulmonary epithelial cells in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1995;50:1234-1239.
19. Kuwano K, Nomoto Y, Kunitake R, Hagimoto N, Matsuba T, Nakanishi Y, et al. Detection of adenovirus E1A DNA in pulmonary fibrosis using nested polymerase chain reaction. *Eur Respir J* 1997;10:1445-1449.
20. Wangoo A, Shaw RJ, Diss TC, Farrell PJ, du Bois RM, Nicholson AG. Cryptogenic fibrosing alveolitis: lack of association with Epstein-Barr virus infection. *Thorax* 1997;52:888-891.
21. Stewart JP, Egan JJ, Ross AJ, Kelly BG, Lok SS, Hasleton PS, et al. The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1336-1341.

22. Tsukamoto K, Hayakawa H, Sato A, Chida K, Nakamura H, Miura K. Involvement of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2000;55:958-961.
23. Lok SS, Stewart JP, Kelly BG, Hasleton PS, Egan JJ. Epstein-Barr virus and wild p53 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2001;95: 787-791.
24. Kelly BG, Lok SS, Hasleton PS, Egan JJ, Stewart JP. A rearranged form of Epstein-Barr virus DNA is associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:510-513.
25. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:2633-2640.
26. Zamò A, Poletti V, Reghellin D, Montagna L, Pedron S, Piccoli P, et al. HHV-8 and EBV are not commonly found in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22:123-128.
27. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 2005;49: 259-265.
28. Ueda T, Ohta K, Suzuki N, Yamaguchi M, Hirai K, Horiuchi T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:266-268.
29. Irving WL, Day S, Johnston ID. Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148: 1683-1684.
30. Meliconi R, Andreone P, Fasano L, Galli S, Pacilli A, Miniero R, et al. Incidence of hepatitis C virus infection in Italian patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1996;51:315-317.
31. Yamaguchi S, Kubo K, Fujimoto K, Honda T, Sekiguchi M, Sodeyama T. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic hepatitis C before and after treatment with interferon alpha. *Thorax* 1997;52:33-37.
32. Idilman R, Cetinkaya H, Savas, I, Aslan N, Sak SD, Bas,temir M, et al. Bronchoalveolar lavage fluid analysis in individuals with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2002;66:34-39.
33. Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Usefulness of serum KL-6 for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2003;27:89-94.
34. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015;46:1113-1130.
35. Parry EM, Alder JK, Qi X, Chen JJ, Armanios M. Syndrome complex of bone marrow failure and pulmonary fibrosis predicts germline defects in telomerase. *Blood* 2011;117:5607-5611.
36. Gorgy AI, Jonassaint NL, Stanley SE, Koteish A, DeZern AE, Walter JE, et al. Hepatopulmonary syndrome is a frequent cause of dyspnea in the short telomere disorders. *Chest* 2015;148: 1019-1026.
37. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, Peljto AL, Brown KK, Steele MP, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2013;45: 613-620.
38. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, Ma SF, Garcia JG, Richards TJ, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA* 2013;309:2232-2239.
39. Allen RJ, Porte J, Braybrooke R, Flores C, Fingerlin TE, Oldham JM, et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2017;5:869-880.
40. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 2016; 48:1710-1720.
41. Borie R, Tabèze L, Thabut G, Nunes H, Cottin V, Marchand-Adam S, et al. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016;48:1721-1731.
42. Ley B, Newton CA, Arnould I, Elicker BM, Henry TS, Vittinghoff E, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort/control study. *Lancet Respir Med* 2017;5:639-647.
43. Armanios MY, Chen JJ-L, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007;356:1317-1326.
44. Kubo T, Lin PJP, Stiller W, Takahashi M, Kauczor HU, Ohno Y, et al. Radiation dose reduction in chest CT: a review. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:335-343.

45. Braun FM, Johnson TRC, Sommer WH, Thierfelder KM, Meinel FG. Chest CT using spectral filtration: radiation dose, image quality, and spectrum of clinical utility. *Eur Radiol* 2015;25:1598-1606.
46. Pontana F, Billard AS, Duhamel A, Schmidt B, Faivre JB, Hachulla E, et al. Effect of iterative reconstruction on the detection of systemic sclerosis-related interstitial lung diseases: clinical experience in 55 patients. *Radiology* 2016;279:297-305.
47. de Margerie-Mellon C, de Bazelaire C, Montlahuc C, Lambert J, Martineau A, Coulon P, et al. Comparison among model-based type iterative reconstruction, hybrid iterative reconstruction and filtered back projection. *Acad Radiol* 2016;23:1246-1254.
48. Miller WT Jr, Chatzkel J, Hewitt MG. Expiratory air trapping on thoracic computed tomography: a diagnostic subclassification. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:874-881.
49. Tokura S, Okuma T, Akira M, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M. Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol* 2014;55:1050-1055.
50. Kim M, Lee SM, Song JW, Do KH, Lee HJ, Lim S, et al. Added value of prone CT in the assessment of honeycombing and classification of usual interstitial pneumonia pattern. *Eur J Radiol* 2017;91:66-70.
51. Bankier AA, O'Donnell CR, Boiselle PM. Quality initiatives. Respiratory instructions for CT examinations of the lungs: a hands-on guide. *Radiographics* 2008;28:919-931.
52. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722.
53. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 2013;266:936-944.
54. Lynch DA, Godwin JD, Safran S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:488-493.
55. Sundaram B, Gross BH, Martinez FJ, Oh E, Müller NL, Schipper M, et al. Accuracy of high-resolution CT in the diagnosis of diffuse lung disease: effect of predominance and distribution of findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1032-1039.
56. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, Yan X, Lynch D, Strollo D, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009;136:1333-1340.
57. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol* 2012;22:1672-1679.
58. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Keir GJ, Wells AU, Hansell DM. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax* 2014;69:216-222.
59. Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol* 2011;21:1586-1593.
60. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:433-439.
61. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselin B, Duhamel A. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology* 1993;189:693-698.
62. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:372-378.
63. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:636-643.
64. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, Gross BH, Müller N, Schwartz DA, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1215-1223.
65. Gruden JF, Panse PM, Leslie KO, Tazelaar HD, Colby TV. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000-2009: HRCT patterns and proposed classification system. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:W458-467.

66. Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, Freynet O, Naggara N, Carton Z, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax* 2011;66:226-231.
67. Johkoh T, Müller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999;211:555-560.
68. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:193-196.
69. Nishimura K, Izumi T, Kitaichi M, Nagai S, Itoh H. The diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography in diffuse infiltrative lung diseases. *Chest* 1993;104:1149-1155.
70. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Müller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989;171:111-116.
71. Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 1997;205:229-234.
72. Raghu G, Mageo YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999;116:1168-1174.
73. Souza CA, Müller NL, Lee KS, Johkoh T, Mitsuhiro H, Chong S. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186: 995-999.
74. Egashira R, Jacob J, Kokosi MA, Brun AL, Rice A, Nicholson AG, et al. Diffuse pulmonary ossification in fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and associations. *Radiology* 2017;284:255-263.
75. Reddy TL, von der Thüsen J, Walsh SL. Idiopathic dendriform pulmonary ossification. *J Thorac Imaging* 2012;27:W108-110.
76. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thüsen J, Rassel D, Parfrey H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012;40: 377-385.
77. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, Cool CD, Groshong SD, Talbert JL, et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest* 2015;147: 450-459.
78. Salisbury ML, Xia M, Murray S, Bartholmai BJ, Kazerooni EA, Meldrum CA, et al. Predictors of idiopathic pulmonary fibrosis in absence of radiologic honeycombing: a cross sectional analysis in ILD patients undergoing lung tissue sampling. *Respir Med* 2016;118:88-95.
79. Brownell R, Moua T, Henry TS, Elicker BM, White D, Vittinghoff E, et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2017;72:424-429.
80. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, Richeldi L, Flaherty KR, Le Maulf F, et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:78-85.
81. Yagihashi K, Huckleberry J, Colby TV, Tazelaar HD, Zach J, Sundaram B, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet). Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2016;47:1189-1197.
82. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society white paper. *Lancet Respir Med* [online ahead of print] 15 Nov 2017; DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2.
83. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP III, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:904-910.
84. Singh S, Collins BF, Sharma BB, Joshi JM, Talwar D, Katiyar S, et al. Interstitial lung disease in India: results of a prospective registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:801-813.
85. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia: where we stand and where we need to go. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:690-699.
86. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:680-689.
87. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:670-675.
88. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996;347:284-289.

89. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242-248.
90. Johnston ID, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM; Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 1997;52:38-44.
91. Hubbard R, Cooper M, Antoniak M, Venn A, Khan S, Johnston I, et al. Risk of cryptogenic fibrosing alveolitis in metal workers. *Lancet* 2000;355:466-467.
92. Gustafson T, Dahlman-Höoglund A, Nilsson K, Ström K, Tornling G, Torén K. Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007;101:2207-2212.
93. Lega JC, Reynaud Q, Belot A, Fabien N, Durieu I, Cottin V. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur Respir Rev* 2015;24:216-238. [Published erratum appears in *Eur Respir Rev* 24:545.]
94. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al.; "ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD". An official European Respiratory Society/ American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015;46:976-987.
95. Lee W, Chung WS, Hong KS, Huh J. Clinical usefulness of bronchoalveolar lavage cellular analysis and lymphocyte subsets in diffuse interstitial lung diseases. *Ann Lab Med* 2015;35:220-225.
96. Schildge J, Frank J, Klar B. The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an investigation of the relevance of the protein content [in German]. *Pneumologie* 2016;70:435-441.
97. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998;12:1010-1019.
98. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1043-1047.
99. Efares B, Ebang-Atsame G, Rabiou S, Diarra AS, Tahiri L, Hammam N, et al. The diagnostic value of the bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases. *J Negat Results Biomed* 2017;16:4.
100. Welker L, Jörres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2004;24:1000-1006.
101. Ryu YJ, Chung MP, Han J, Kim TS, Lee KS, Chun EM, et al. Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med* 2007;101:655-660.
102. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, Pantelidis P, Nicholson AG, Colby TV, et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2003;22:239-244.
103. Ayed AK. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: a prospective study. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003;44:115-118.
104. Morris D, Zamvar V. The efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery lung biopsies in patients with Interstitial Lung Disease: a retrospective study of 66 patients. *J Cardiothorac Surg* 2014;9:45-52.
105. Bagheri R, Haghi SZ, Attaran D, Hashem Asnaashari AM, Basiri R, Rajabnejad A. Efficacy of minimally invasive surgery in diagnosis of interstitial lung disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015;23:851-854.
106. Bando M, Ohno S, Hosono T, Yanase K, Sato Y, Sohara Y, et al. Risk of acute exacerbation after video-assisted thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2009;16:229-235.
107. Blackhall V, Asif M, Renieri A, Civitelli S, Kirk A, Jilaihawi A, et al. The role of surgical lung biopsy in the management of interstitial lung disease: experience from a single institution in the UK. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:253-257.
108. Blanco M, Obeso GA, Durán JC, Rivo JE, García-Fontán E, Peña E, et al. Surgical lung biopsy for diffuse lung disease: our experience in the last 15 years. *Rev Port Pneumol* 2013;19:59-64.
109. Blewett CJ, Bennett WF, Miller JD, Urschel JD. Open lung biopsy as an outpatient procedure. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1113-1115.
110. Fibla JJ, Brunelli A, Allen MS, Wigle D, Shen R, Nichols F, et al. Do the number and volume of surgical lung biopsies influence the diagnostic yield in interstitial lung disease? A propensity score analysis. *Arch Bronconeumol* 2015;51:76-79.

111. Findikcioglu A, Karadayi S. Is surgical biopsy necessary for diagnosis of interstitial lung diseases: a retrospective clinical study. *J Clin Anal Med* 2014;5:204-208.
112. Guerra M, Miranda JA, Leal F, Vouga L. Interstitial lung disease: diagnostic accuracy and safety of surgical lung biopsy. *Rev Port Pneumol* 2009;15:433-442.
113. Ishie RT, Cardoso JJD, Silveira RJ, Stocco L. Video-assisted thoracoscopy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *J Bras Pneumol* 2009;35:234-241.
114. Kayatta MO, Ahmed S, Hammel JA, Fernandez F, Pickens A, Miller D, et al. Surgical biopsy of suspected interstitial lung disease is superior to radiographic diagnosis. *Ann Thorac Surg* 2013;96: 399-401.
115. Khalil M, Cowen M, Chaudhry M, Loubani M. Single versus multiple lung biopsies for suspected interstitial lung disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2016;24:788-791.
116. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, Rossman MD, Kaiser LR, Kucharczuk JC, et al. Complications of video-assisted thoroscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1140-1144.
117. Luo Q, Han Q, Chen X, Xie J, Wu L, Chen R. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *J Thorac Dis* 2013;5: 283-288.
118. Miller JD, Urschel JDA, Cox G, Olak J, Young JE, Kay JM, et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1647-1650.
119. Ooi A, Iyenger S, Ferguson J, Ritchie AJ. VATS lung biopsy in suspected, diffuse interstitial lung disease provides diagnosis, and alters management strategies. *Heart Lung Circ* 2005;14:90-92.
120. Pompeo E, Rogliani P, Cristino B, Schillaci O, Novelli G, Saltini C. Awake thoracoscopic biopsy of interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2013;95:445-452.
121. Qureshi RA, Ahmed TA, Grayson AD, Soorae AS, Drakeley MJ, Page RD. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:621-626. [Discussion, p. 626.]
122. Rotolo N, Imperatori A, Dominioni L, Facchini A, Conti V, Castiglioni M, et al. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease: experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015;32:251-258.
123. Samejima J, Tajiri M, Ogura T, Baba T, Omori T, Tsuboi M, et al. Thoracoscopic lung biopsy in 285 patients with diffuse pulmonary disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015; 23:191-197.
124. Sigurdsson MI, Isaksson HJ, Gudmundsson G, Gudbjartsson T. Diagnostic surgical lung biopsies for suspected interstitial lung diseases: a retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2009;88: 227-232.
125. Sonobe M, Handa T, Tanizawa K, Sato M, Sato T, Chen F, et al. Videothoracoscopy-assisted surgical lung biopsy for interstitial lung diseases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62:376-382.
126. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:745-752.
127. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Piciucchi S, 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;91:215-227.
128. Morell F, Reyes L, Doménech G, De Gracia J, Majó J, Ferrer J. Diagnoses and diagnostic procedures in 500 consecutive patients with clinical suspicion of interstitial lung disease [in Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2008;44: 185-191.
129. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al.; American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. 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. [Published erratum appears in *Am J Respir Crit Care Med* 192:644.]
130. Han Q, Luo Q, Chen X, Xie J, Wu L, Chen R. The evaluation of clinical usefulness of transbronchoscopic lung biopsy in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *Clin Respir J* 2017;11:168-175.

131. Sindhwani G, Shirazi N, Sodhi R, Raghuvanshi S, Rawat J. Transbronchial lung biopsy in patients with diffuse parenchymal lung disease without 'idiopathic pulmonary fibrosis pattern' on HRCT scan: experience from a tertiary care center of North India. *Lung India* 2015; 32:453-456.
132. Sheth JS, Belperio JA, Fishbein MC, Kazerooni EA, Lagstein A, Murray S, et al. Utility of transbronchial vs surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease. *Chest* 2017;151:389-399.
133. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbón D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology* 2014;19:900-906.
134. Pourabdollah M, Shamaei M, Karimi S, Karimi M, Kiani A, Jabbari HR. Transbronchial lung biopsy: the pathologist's point of view. *Clin Respir J* [online ahead of print] 9 Nov 2014; DOI: 10.1111/crj.12207.
135. Ramaswamy A, Homer R, Killam J, Pisani MA, Murphy TE, Araujo K, et al. Comparison of transbronchial and cryobiopsies in evaluation of diffuse parenchymal lung disease. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2016;23:14-21.
136. Kim SY, Diggins J, Pankratz D, Huang J, Pagan M, Sindy N, et al. Classification of usual interstitial pneumonia in patients with interstitial lung disease: assessment of a machine learning approach using high-dimensional transcriptional data. *Lancet Respir Med* 2015;3:473-482.
137. Pankratz DG, Choi Y, Imtiaz U, Fedorowicz GM, Anderson JD, Colby TV, et al. Usual interstitial pneumonia can be detected in transbronchial biopsies using machine learning. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1646-1654.
138. Cascante JA, Cebollero P, Herrero S, Yagüe A, Echegoyen A, Elizalde J, et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: are we on the right path? *J Bronchology Interv Pulmonol* 2016;23:204-209.
139. Fruchter O, Fridel L, El Raouf BA, Abdel-Rahman N, Rosengarten D, Kramer MR. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology* 2014;19:683-688.
140. Griff S, Schönfeld N, Ammenwerth W, Blum TG, Grah C, Bauer TT, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in non-neoplastic lung disease: a retrospective case series. *BMC Pulm Med* 2014;14:171.
141. Hagemeyer L, Theegarten D, Tremel M, Priegnitz C, Randerath W. Validation of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease - interim analysis of a prospective trial and critical review of the literature. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016;33:2-9.
142. Hernández-González F, Lucena CM, Ramírez J, Sánchez M, Jimenez MJ, Xaubet A, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis. *Arch Bronconeumol* 2015;51:261-267.
143. Kronborg-White S, Folkersen B, Rasmussen TR, Voldby N, Madsen LB, Rasmussen F, et al. Introduction of cryobiopsies in the diagnostics of interstitial lung diseases - experiences in a referral center. *Eur Clin Respir J* 2017;4: 1274099.
144. Kropski JA, Pritchett JM, Mason WR, Sivarajan L, Gleaves LA, Johnson JE, et al. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *PLoS One* 2013;8:e78674.
145. Pourabdollah M, Shamaei M, Karimi S, Karimi M, Kiani A, Jabbari HR. Transbronchial lung biopsy: the pathologist's point of view. *Clin Respir J* 2016;10:211-216.
146. Ussavarungsi K, Kern RM, Roden AC, Ryu JH, Edell ES. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: retrospective analysis of 74 cases. *Chest* 2017;151:400-408.
147. Sharp C, McCabe M, Adamali H, Medford AR. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease—a systematic review and cost analysis. *QJM* 2017;110:207-214.
148. Ganganah O, Guo SL, Chiniah M, Li YS. Efficacy and safety of cryobiopsy versus forceps biopsy for interstitial lung diseases and lung tumours: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2016;21:834-841.
149. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, Tomassetti S, 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.
150. Chaudhuri N, Spencer L, Greaves M, Bishop P, Chaturvedi A, Leonard C. A review of the multidisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases: a retrospective analysis in a single UK specialist centre. *J Clin Med* 2016;5:66.

151. Thomeer M, Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Flower CD, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine I Annual (IFIGENIA) study group. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2008;31:585-591.
152. Jo HE, Glaspole IN, Levin KC, McCormack SR, Mahar AM, Cooper WA, et al. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology* 2016;21:1438-1444.
153. Theegarten D, Müller HM, Bonella F, Wohlschlaeger J, Costabel U. Diagnostic approach to interstitial pneumonias in a single centre: report on 88 cases. *Diagn Pathol* 2012;7:160.
154. White ES, Xia M, Murray S, Dyal R, Flaherty CM, Flaherty KR, et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1242-1251.
155. Morais A, Beltrão M, Sokhatska O, Costa D, Melo N, Mota P, et al. Serum metalloproteinases 1 and 7 in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pneumonias. *Respir Med* 2015;109:1063-1068.
156. 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;193:1161-1167.

