

# Sicurezza della broncoscopia, della biopsia e del BAL nello studio di pazienti con BPCO\*

Keith Hattotuwa, MD; Elizabeth A. Gamble, MD; Terence O'Shaughnessy, MD;  
Peter K. Jeffery, PhD; Neil C. Barnes, MD

**Background:** La broncoscopia con biopsia e BAL, come mezzo di ricerca, è usata sempre più in pazienti con BPCO. Precedenti studi hanno dimostrato che tali procedure, sono sicure in pazienti asmatici, anche se ci sono pochi dati sulla sicurezza nella BPCO.

**Metodi:** Abbiamo studiato 57 pazienti con BPCO (11 donne e 46 uomini; FEV<sub>1</sub> medio 1,2 L [range da 0.64 L a 2.69 L]; FEV<sub>1</sub> del 44,5% del teorico [range da 25 a 74,8%]). In base alla classificazione della British Thoracic Society, 11 pazienti presentavano malattia di gravità lieve, 28 moderata, 18 severa. Sono state eseguite 98 broncoscopie seguendo le linee guida dell'American Thoracic Society: 68 esami con biopsia endobronchiale e BAL, e 30 solo con biopsia, con monitoraggio dei segni vitali, della pulsossimetria, e somministrazione di ossigeno controllato attraverso cannula nasale.

**Risultati:** Si sono presentate 5 complicanze: grave broncospasmo in un paziente del gruppo con malattia di grado moderato con 4 giorni di trattamento. Un paziente del gruppo con malattia di grado severo, pnemotorace con 7 giorni di trattamento in regime di ricovero. Tre episodi di emottisi, 2 con dolore pleurico (nel gruppo BAL) scomparsi senza alcun intervento. In nessun caso vi è stato prolungamento della malattia. Nessun decesso. Abbiamo riscontrato un'incidenza del 2.0% di complicanze che richiedevano trattamento ospedaliero e un'incidenza del 3.1% di emottisi non imponente.

**Conclusioni:** Broncoscopia, biopsia e BAL possono essere usati senza pericolo in pazienti con BPCO, incluso quelli con malattia di grado severo, purché venga praticata con attenzione e ci si attenga, inoltre alle linee guida.

(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:14-17)

**Parole chiave:** complicanze; BAL; biopsia; broncoscopia; sicurezza.

La BPCO è uno dei maggior problemi di salute nel Regno Unito e nel mondo. La sua prevalenza è in aumento ed è associata ad una significativa morbilità e morbosità. Nel Regno Unito è al terzo posto tra le cause più comuni di morte. Attualmente la BPCO è al sesto posto tra le cause più comuni di morte nel mondo e si pensa che possa arrivare al terzo posto nel 2020<sup>1</sup>.

Durante l'ultimo decennio, sono stati fatti alcuni studi su biopsie bronchiali effettuate attraverso la

broncoscopia a fibre ottiche, in pazienti con BPCO<sup>2-5</sup>. Tali studi hanno fornito preziose informazioni sul processo infiammatorio delle grosse vie aeree in questa malattia, ed hanno incrementato la nostra conoscenza della progressione della BPCO che può contribuire allo sviluppo di nuovi trattamenti. Inoltre, le biopsie bronchiali possono essere usate per valutare gli effetti antinfiammatori di alcuni trattamenti.

Tuttavia, per valutare l'infiammazione in pazienti con BPCO, possono essere utilizzate metodiche meno invasive, quali, in particolare, lo sputo indotto, che si è dimostrato come tecnica valida e riproducibile<sup>6</sup>. Oltretutto, sul supernatante possono essere misurate citochine e mediatori dell'infiammazione<sup>7</sup>. Nella BPCO, la popolazione cellulare prevalente nello sputo indotto è quella neutrofila<sup>8</sup>, mentre nelle biopsie bronchiali, il tipo cellulare predominante è dato dai linfociti T CD8<sup>+</sup><sup>4,5</sup>. Dal semplice sputo, possono essere valutati, l'integrità dell'epitelio, la densità della membrana basale, l'iperplasia/ipertrofia della mucosa ghiandolare, le sottopopolazioni linfocitarie e la loro predominanza nell'epitelio o nel subepitelio delle vie aeree. Inoltre in pazienti con

\*Dal Department of Respiratory Medicine (Dott. Hattotuwa, Gamble, and Barnes), London Chest Hospital, Londra; Lung Pathology (Dott. Jeffery), Department of Gene Therapy, Imperial College School of Medicine, Royal Brompton Hospital, Londra; Newham General Hospital (Dott. O'Shaughnessy), Londra, Regno Unito.

Studio finanziato da GlaxoSmithKline, Greenford, Londra, Regno Unito.

Manoscritto ricevuto il 21 febbraio 2002; revisione accettata il 13 giugno 2002.

Corrispondenza: Neil C. Barnes, MD, Department of Respiratory Medicine, London Chest Hospital, Bonner Rd, London, E2 9JX United Kingdom; e-mail: neil.barnes@bartsandthelondon.nhs.uk

(CHEST 2002; 122:1909-1912)

BPCO, che hanno una più alta incidenza di carcinoma polmonare, possono essere riscontrate broncoscopicamente, lesioni endopolmonari non sospette, portando a una diagnosi precoce. L'analisi dello sputo fornisce dati utili sull'infiammazione delle vie aeree, che sono differenti e complementari a quelli dati dalle biopsie bronchiali<sup>9</sup>. Questo probabilmente riflette una differenza nella distribuzione delle cellule infiammatorie tra la parete e il lume bronchiale.

La broncoscopia a fibre ottiche è stata usata sempre più come indagine diagnostica e di ricerca in pazienti con BPCO per valutare la patologia delle vie aeree e gli effetti del trattamento. La biopsia in corso di broncoscopia fornisce tessuto dalle pareti delle vie aeree, attraverso cui può essere valutata la morfologia, la quantificazione di cellule infiammatorie e l'identificazione di prodotti genici. La maggior parte della letteratura sull'uso investigativo della broncoscopia e della biopsia bronchiale riguarda l'asma. Dopo l'esame, dovrebbero essere monitorati la pulsossimetria e lo stato clinico, occorrerebbe dare istruzioni chiare alla dimissione e fornire un contatto telefonico in caso di problemi<sup>10</sup>. Le linee guida suggeriscono che la broncoscopia può essere effettuata, con meno rischi, in pazienti con BPCO, rispetto a quelli con asma, a causa della più bassa iperresponsività bronchiale<sup>11</sup>. Tuttavia, non si è concordi sul più basso limite di sicurezza del FEV<sub>1</sub> per effettuare una broncoscopia in pazienti con BPCO e inoltre non si sono trovati lavori specifici sulla sicurezza dell'indagine broncoscopica e della biopsia in pazienti con BPCO.

## MATERIALI E METODI

### *Soggetti*

Sono stati reclutati 57 pazienti con BPCO (11 donne e 46 uomini) per tre studi. Lo studio 1 valutava l'effetto degli steroidi inalati sul profilo infiammatorio della BPCO. Questo era uno studio a singolo centro, randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato, in cui si è utilizzato fluticasone propionato. Tale studio richiedeva soggetti da sottoporre a 2 broncoscopie con biopsie e BAL a distanza di 12 settimane<sup>12</sup>. Lo studio 2, in cui veniva utilizzato un nuovo inibitore della fosfodiesterasi di tipo 4 (Cilomilast; GlaxoSmithKline; Greenford, Londra, UK), era multicentrico, doppio cieco, placebo-controllato; i soggetti erano sottoposti a due broncoscopie a distanza di 10 settimane solo con biopsia. Solo i soggetti che furono sottoposti a broncoscopia al London Chest Hospital vennero inclusi nel presente studio. Lo studio 3, usato per comparare il profilo infiammatorio nei fumatori con BPCO e bronchite cronica senza ostruzione delle vie aeree, utilizzando volontari sani, era uno studio a singolo centro; i soggetti erano sottoposti ad una broncoscopia con sola biopsia<sup>4</sup>.

I pazienti erano reclutati dalle cliniche toraciche del London Chest Hospital e attraverso inserzioni. L'approvazione del Comitato Etico fu ottenuta dall'East London e dalla City Health Authority, Comitato Etico di ricerca per ogni studio; ai soggetti veniva fatto firmare un consenso informato. Soggetti idonei

erano maschi o femmine, di età compresa tra i 40 e gli 80 anni, fumatori o ex fumatori di più di 10 pacchi l'anno, con un FEV<sub>1</sub> dal 25 all'80% del teorico, che non aumentava più del 15% o di 200 ml dal basale, dopo inalazione di 200 µg di salbutamolo, e con un rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%. Erano esclusi, soggetti che presentavano problemi di salute severi concomitanti, fragili psicologicamente, sottoposti a trattamento immunosoppressivo, o con una infezione toracica contratta nelle 8 settimane precedenti. Ai soggetti che assumevano cortisonici inalatori veniva ritirato il farmaco e dovevano essere in condizione stabile per un minimo di 8 settimane, prima della prima biopsia. Gli stessi, in caso di sintomatologia, ricevevano salbutamolo o ipatropio bromuro.

Al momento del reclutamento, tutti i pazienti erano sottoposti ad un esame fisico completo, a prove di funzionalità respiratorie basali, includendo FEV<sub>1</sub>, FVC, e picco di flusso con uno spirometro rolling seal (Sensor Medics; Yorba Linda, CA) e al test di reversibilità con salbutamolo. I test fisiologici venivano eseguiti in accordo con le linee guida della American Thoracic Society<sup>13</sup>. Veniva effettuata l'emogasanalisi dal lobo auricolare (Emogasanalizzatore modello 278, Ciba-Corning; Medfield, MA) su tutti i pazienti del gruppo 1 e sui pazienti di grado severo del gruppo 2. In aggiunta, veniva effettuato l'esame emocromo, il pannello coagulativo, l'ECG, e la radiografia del torace come definito dal protocollo di ricerca. Statistiche descrittive, furono ottenute usando un software di statistica SPSS (SPSS; Chicago, IL).

### *Broncoscopia*

La broncoscopia a fibre ottiche, per tutti i gruppi, veniva effettuata su pazienti non ospedalizzati nell'unità endoscopica del London Chest Hospital. I soggetti venivano sottoposti alla broncoscopia in accordo con le raccomandazioni dell'American Thoracic Society<sup>11</sup>: a digiuno dalla mezzanotte, venivano convocati il giorno dopo e venivano controllati i parametri di base. Tutte le broncoscopie erano effettuate di mattina; tutti i soggetti, eccetto quelli di gravità lieve, ricevevano 2.5 mg di salbutamolo nebulizzato e durante la broncoscopia erano continuamente monitorati attraverso la pulsossimetria, e ricevevano ossigeno attraverso la cannula nasale come richiesto. Il broncoscopista praticava a tutti lidocaina spray sull'orofaringe, e da 2.5 a 10 mg di midazolam in vena. Lidocaina 4% veniva iniettata attraverso il broncoscopio sulle corde vocali, e successivamente lidocaina 2% era utilizzata per l'albero tracheo-bronchiale. Il broncoscopio era inserito attraverso il naso quando possibile; la via buccale, invece, era utilizzata come seconda possibilità. Le biopsie bronchiali venivano effettuate sulla carena dei bronchi di secondo ordine, dei lobi medio e inferiore di destra, usando un broncoscopio (Pentax FB-19TX; Pentax; Tokyo, Giappone) e pinze (Pentax x1718A; Pentax) o l'Olympus FB 20-C (Olympus; Tokyo, Giappone). Il BAL veniva effettuato attraverso l'instillazione di soluzione fisiologica fino a 180 ml, con un intervallo di 30 secondi, seguita dall'aspirazione. Dopo la broncoscopia i pazienti stavano in osservazione e venivano monitorati i segni vitali e l'ossimetria. Venivano quindi congedati dopo un minimo di 2 ore di osservazione, una volta fuori pericolo, capaci nuovamente di inghiottire e una volta che le osservazioni risultavano soddisfacenti. A tutti veniva dato un numero di telefono per le emergenze e venivano seguiti per 2 settimane. Le complicanze venivano documentate sia durante la broncoscopia sia alla visita clinica di controllo.

## RISULTATI

Le caratteristiche dei pazienti e i risultati dei test polmonari sono riportati nella Tabella 1. I risultati

**Tabella 1—Caratteristiche dei pazienti\***

Caratteristiche	Minimo	Massimo	Media	SEM
Età	40	78	63.4	1.2
Pacchetti/anno	14.5	196	53.8	4.8
Picco di flusso, l	70	420	256	10
FEV <sub>1</sub> , l	0.64	2.7	1.39	0.064
FEV <sub>1</sub> % teorico	23	75	47.9	1.8
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	25	70	49	0.01
Reversibilità	-2.5	17.1	10.4	1.69
FEF <sub>25-75%</sub>	8.2	30.4	17.0	1.0
KCO, %	17.8	110.0	53.9	3.0
pH7.37	7.46	7.4	0.04	
PaO <sub>2</sub> in aria ambiente, kPa	7.2	10.6	9.1	0.1
Paco <sub>2</sub> , kPa	4.8	6.7	5.7	0.08

\* FEF<sub>25-75%</sub> = massimo flusso espiratorio medio; KCO: coefficiente di trasferimento; i soggetti con reversibilità del 17.1% avevano un FEV<sub>1</sub> di 1.05 l e un incremento assoluto nel FEV<sub>1</sub> di solo 0.18 l dopo inalazione di salbutamolo.

della funzione polmonare all'inizio degli studi sono i seguenti: FEV<sub>1</sub> medio 1.3 L (SEM 0.006 L), FEV<sub>1</sub> predetto percentuale 46,1% (SEM 2.1%). Usando i criteri della British Thoracic Society, 11 pazienti presentavano malattia di grado lieve, 28 di grado moderato, e 18 pazienti di grado severo<sup>14</sup>.

Si sono documentati 5 eventi avversi. Un paziente nel gruppo di grado moderato ebbe un broncospasmo severo che necessitò di 4 giorni di trattamento in ospedale con broncodilatatori nebulizzati, antibiotici, e prednisolone orale. Non presentava, al momento del reclutamento dello studio, una significativa responsività al broncodilatatore. Fu successivamente ri-randomizzato per unirsi allo studio e fu sottoposto ad una seconda broncoscopia, senza complicanze. Un paziente nel gruppo di grado severo ebbe un pneumotorace che necessitò di 7 giorni di trattamento ospedalizzato con drenaggio intercostale. Ambedue questi pazienti furono sottoposti sia a biopsia che a BAL. Ci furono tre episodi di emottisi, due con dolore pleurico (nel gruppo del BAL), che si risolsero senza trattamento. Non ci furono decessi, e tutti i pazienti recuperarono completamente e senza sequele a lungo termine.

Tutti i pazienti erano monitorati durante la broncoscopia con la pulsi-ossimetria. Furono osservate cadute della saturazione dell'ossigeno (la più bassa 88%) durante il BAL e in seguito a tosse prolungata. Queste cadute erano transitorie e furono trattate con successo con supplemento di ossigeno. Il flumazenil fu somministrato per opporsi alla sedazione in una occasione per il paziente che ebbe il broncospasmo severo. Un paziente dello studio 1 ebbe un'insufficienza respiratoria di tipo 2 trattata con ossigeno terapia a lungo termine. Egli fu sottoposto a biopsia bronchiale e a BAL in due occasioni a distanza di tre mesi e senza complicanze.

Nel gruppo dell'emorragia primaria, un paziente con BPCO severa ebbe un'emorragia nella seconda broncoscopia, che fu controllata con lavaggio bronchiale con soluzione salina fredda. Egli fu mandato a casa nello stesso giorno dopo l'osservazione. Gli altri due pazienti non necessitarono di intervento.

I tre eventi avversi significativi accaddero nel gruppo di BPCO di grado da moderato a severo, mentre nessuno nel gruppo di grado lieve. Abbiamo riscontrato un'incidenza del 2% di eventi avversi che necessitarono di trattamento in ospedale e un'incidenza del 3.1% di emottisi che non necessitarono di intervento.

## DISCUSSIONE

Questo studio dimostra che l'indagine broncoscopica può essere praticata con sicurezza in pazienti selezionati con BPCO, finanche in quelli con ostruzione severa delle vie aeree. I nostri pazienti erano attentamente selezionati per escludere soggetti con significative patologie concomitanti, ed essere in fase stabile di malattia (assenza di recenti riacutizzazioni), e di qui essere considerati sicuri per broncoscopia. Venne usata la minima quantità di sedativo per permettere al paziente di sopportare l'esame. Fu somministrata lidocaina topica come anestetico locale per sopprimere la tosse.

Per ragioni di sicurezza, biopsie e lavaggio furono eseguite solo nei lobi medio e inferiore di destra, sebbene i rimanenti lobi furono anche ispezionati in successione per escludere altre patologie endobronchiali. In accordo con le linee guida sopracitate, si prelevarono sei campioni bioptici<sup>11</sup>, sebbene studi più recenti suggeriscono che possono essere ottenuti tranquillamente fino a 10 campioni bioptici<sup>15</sup>.

Non osservammo problemi di insufficienza respiratoria, né durante né dopo l'esame, che non fossero suscettibili a correzione con ossigeno a bassi flussi. Questa è una osservazione molto importante, considerando che noi somministravamo midazolam a pazienti con BPCO severa, che potevano essere più suscettibili ad effetti deprimenti sull'apparato respiratorio.

Il paziente che ebbe un pneumotorace alla seconda broncoscopia aveva una BPCO severa con esteso enfisema bollosa e un FEV<sub>1</sub> del 25% del teorico. Analizzammo attentamente i prelievi bioptici e non trovammo evidenza di biopsie transbronchiali involontarie. Si è così ipotizzato che lo pneumotorace venne causato dall'incremento della tosse durante l'esame che aveva provocato innalzamento della pressione intratoracica, conducendo alla rottura di una bolla. Il paziente fu ricoverato, ma non fu riscontrata un'ulteriore diminuzione della funzione polmonare.

Il paziente con broncospasmo severo, che fu reclutato, aveva una BPCO moderata. Era, in atto, fumatore che aveva avuto recenti e numerosi ricoveri ospedalieri per riacutizzazioni. Non mostrava segno di significativa risposta al broncodilatatore, né al momento del reclutamento né in altre occasioni. La sua degenza dopo la broncoscopia non oltrepassava la normale durata, ed egli continuò a partecipare allo studio e fu sottoposto alla seconda broncoscopia senza complicanze.

La broncoscopia a fibre ottiche è un'indagine relativamente invasiva per studiare pazienti con BPCO, ma permette di individuare patologie endobronchiali coesistenti, e permette di ottenere campioni multipli, sia di tessuto, che di materiale di stato fluido, per ricerca e scopi diagnostici. Inoltre, può essere eseguito lo spazzolato bronchiale, il quale può essere una tecnica utile per lo studio dell'epitelio, ed è stato anche eseguito, per mezzo di un broncoscopio ultrafine, al fine di ottenere campioni, delle vie aeree distali<sup>16</sup>.

Abbiamo dimostrato che, in questo gruppo di studio è possibile utilizzare per il BAL una quantità di 180 ml, senza complicazioni. L'utilizzo di una quantità maggiore necessiterebbe di ulteriore valutazione. Per ragioni di sicurezza, vi invitiamo a evitare l'uso della broncoscopia in pazienti con patologie multiple, in particolare con patologie cardiache concomitanti. Raccomandiamo il monitoraggio della pulsossimetria durante l'esame, e un monitoraggio nelle 2 ore successive all'indagine. È inoltre importante fornire al paziente un numero telefonico di emergenza per permettere di comunicare la presenza di sintomi dopo l'esame.

Abbiamo dimostrato la presenza di un'incidenza del 2.0% di complicanze richiedenti l'ospedalizzazione e un'incidenza del 3.1% di emorragia non richiedente trattamento, in un gruppo di pazienti di BPCO di severità mista, incluso soggetti di grado severo (il più basso FEV<sub>1</sub> 0.64 l [23% del teorico]).

Possiamo concludere affermando che la broncoscopia a fibre ottiche, le biopsie endobronchiali, e il BAL con soluzione salina fino a 180 ml, possano essere eseguite in pazienti selezionati con BPCO, con una bassa incidenza di complicanze.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349:1498–1504
- 2 Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:301–306
- 3 Di Stefano A, Turato G, Maestrelli P, et al. Airflow limitation in chronic bronchitis is associated with T-lymphocyte and macrophage infiltration of the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:629–632
- 4 O'Shaughnessy T, Ansari TW, Barnes NC, et al. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes with FEV<sub>1</sub>. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:852–857
- 5 Lams BE, Sousa AR, Rees PJ, et al. Subepithelial immunopathology of large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 15:512–516
- 6 Spanevello A, Migliori GB, Sharara A, et al. Induced sputum to assess airway inflammation: a study of reproducibility. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:1138–1144
- 7 Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, et al. A comparison of spontaneous and induced sputum for investigation of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53:953–956
- 8 Keatings VM, Collins PD, Scott DM, et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor  $\alpha$  in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:530–534
- 9 Ryttilä PH, Laitinen A, Lindqvist A, et al. Comparison between bronchial biopsy and induced sputum in patients with chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:A515
- 10 Jarjour NN, Peters SP, Djukanovic R, et al. Investigative use of bronchoscopy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:692–697
- 11 Workshop summary and guidelines: investigative use of bronchoscopy, lavage and bronchial biopsies in asthma and other airway diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:808–814
- 12 Hattotuwa KL, Gizeycki MJ, Ansari TW, et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1592–1596
- 13 American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107–1136
- 14 Group of the Standards of Care Committee: BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52(suppl 5):S1–28
- 15 Humbert M, Robinson DS, Assoufi B, et al. Safety of fiberoptic bronchoscopy in asthmatic and control subjects and effect of asthma control over two weeks. *Thorax* 1996; 51:664–669
- 16 Takizawa H, Tanaka M, Takami K, et al. Increased expression of inflammatory mediators in small-airway epithelium from tobacco smokers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278:L906–L913