

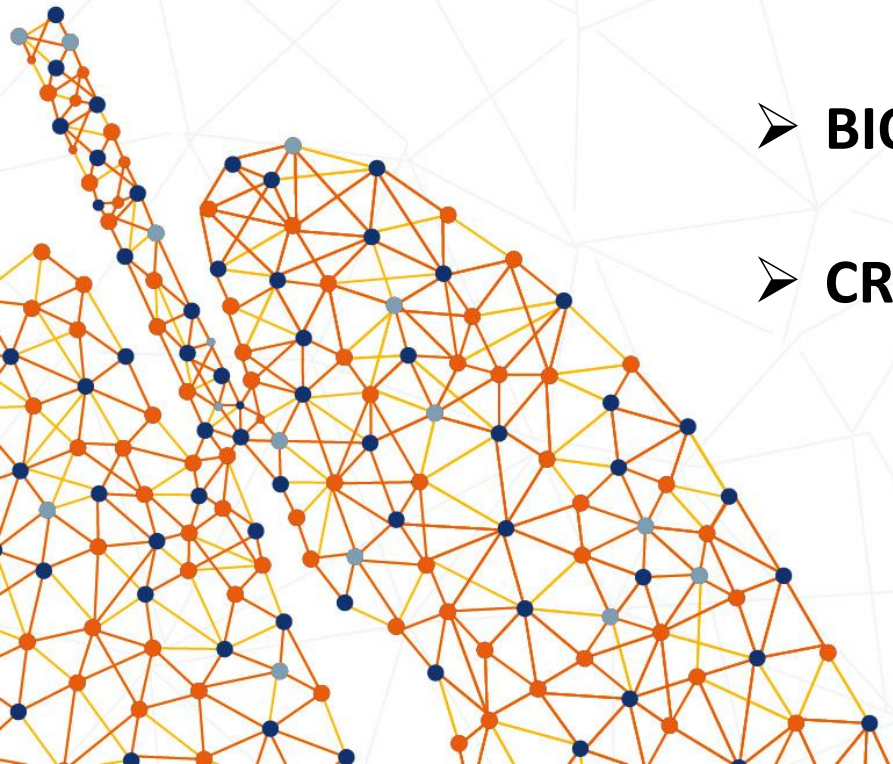


# VII JORNADA SOBRE NEUMOPATIAS INTERSTICIALES

Aproximación a la enfermedad  
quística pulmonar

Papel de la broncoscopia  
y sus técnicas derivadas.

Dra. M<sup>a</sup> Jesús Barranco Simó. Neumología.



- **LAVADO BRONCOALVEOLAR.**
- **BIOPSIA TRANSBRONQUIAL.**
- **CRIOBIOPSIA TRANSBRONQUIAL.**

# LAVADO BRONCOALVEOLAR



- Consiste en la introducción y posterior recuperación de suero salino en el parénquima pulmonar, a través del canal de un FBC.
- Objetivo: muestra representativa de las células y material soluble presentes en la vía aérea distal y los alveolos, e indirectamente, del intersticio pulmonar.
- Valor diagnóstico se limita principalmente a trastornos que son típicamente intraalveolares.
- Debe ser realizado, manejado y procesado correctamente, ya que influye definitivamente en el resultado final.
- En general es un procedimiento bien tolerado y con baja tasa de efectos adversos.

*"Plan de calidad para la toma y procesado de muestras endoscópicas (2013). Manuales de Procedimientos SEPAR.  
Costabel U, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med 2001; 7: 255–261*

# BIOPSIA TRANSBRONQUIAL con fórceps



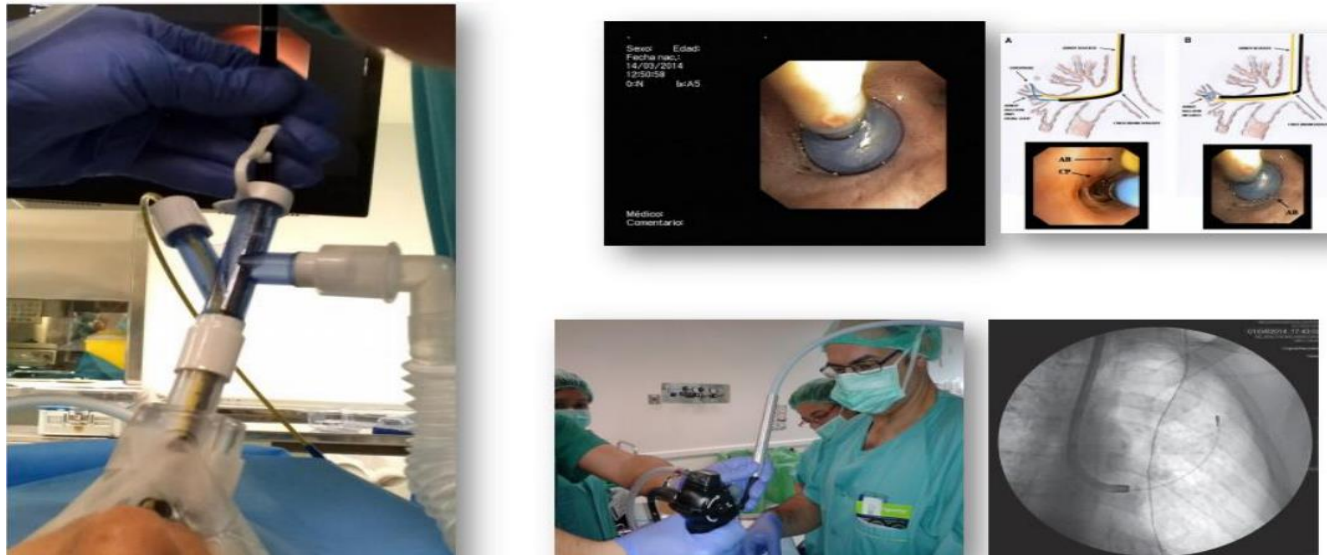
- La biopsia pulmonar transbronquial (BTB) con fórceps está indicada en trastornos que involucran la zonas centrolobulillares y que se caracterizan por alteraciones morfológicas “fáciles de identificar” .
- Rendimiento diagnóstico limitado por pequeño tamaño de las muestras, errores de muestreo y artefactos por aplastamiento.
- Se considera que una BTB adecuada debe contener entre 3 y 6 fragmentos, de los cuales al menos uno debe incluir parénquima pulmonar, con 20 espacios alveolares como mínimo.
- Las complicaciones son principalmente hemorragia y neumotórax.

- 24. *Manual de procedimientos en biopsia pulmonar para el diagnóstico de EPID . Manual SEPAR de Procedimientos. Biopsia pulmonar transbronquial: cuándo, quién y cómo. Elena Bollo de Miguel. Antoni Xaubet Mir.*

- *Poletti V, Patelli M, Poggi S, et al. Transbronchial lung biopsy and bronchoalveolar lavage in diagnosis of diffuse infiltrative lung diseases. Respiration 1988; 54: Suppl. 1, 66–72*

# CRIOBIOPSIA TRANSBRONQUIAL (CBTB)

- Se realiza con sedación profunda y con intubación orotraqueal.
- Se utiliza una sonda flexible que usa NO<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> para enfriar rápidamente la punta a -89°C, congelando tejido adyacente que se retira adherido a la punta de la sonda.
- Muestras de mayor tamaño 43-64 mm<sup>2</sup> y sin artefactos de aplastamiento.



# CRIOBIOPSIA TRANSBRONQUIAL

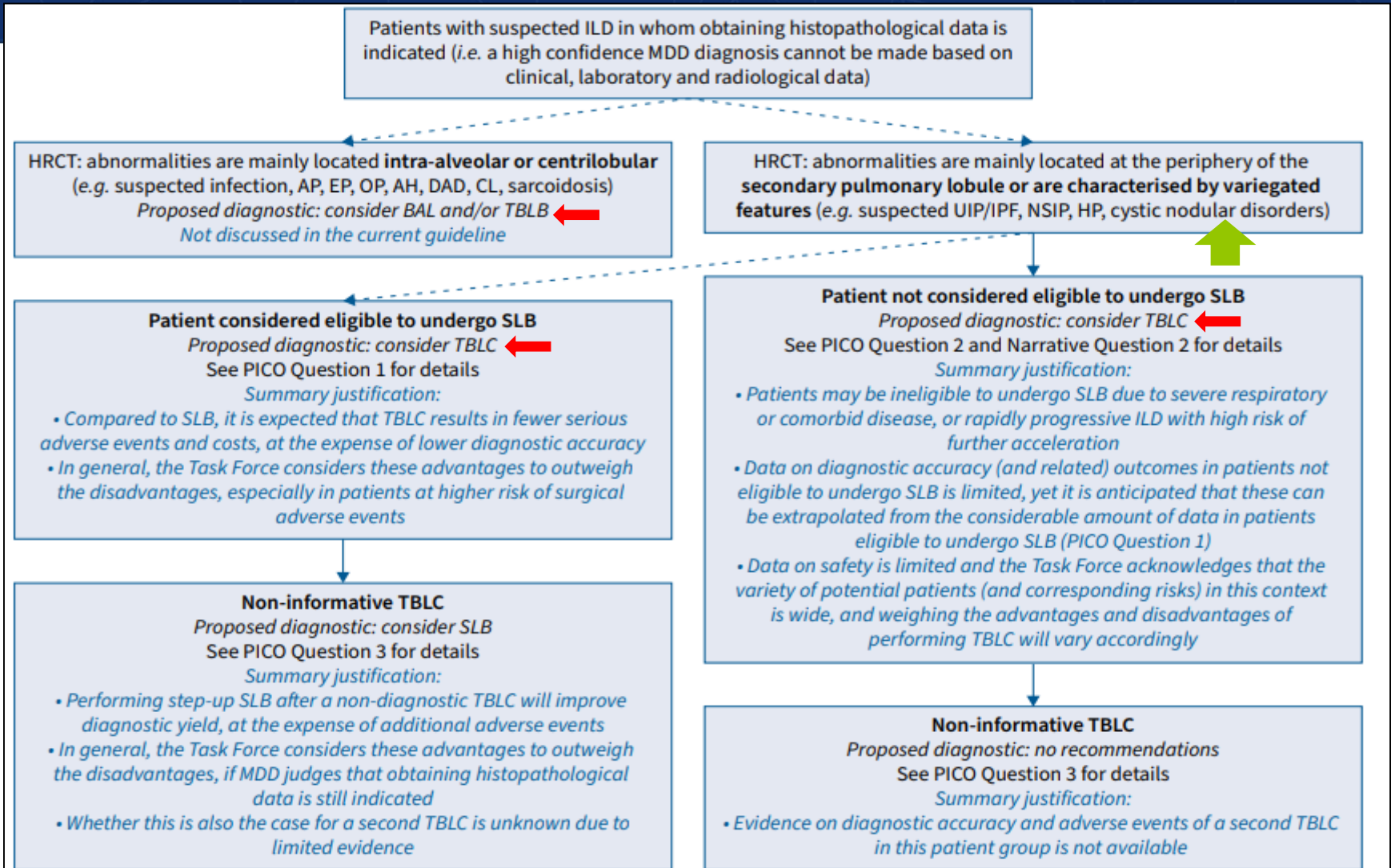
- La CBTB se ha contemplado como una alternativa menos invasiva a la biopsia quirúrgica (BQ).
- Muestras más grandes sin artefactos de aplastamiento en comparación con la BTB usual.
- Procedimiento estandarizado, no ha habido directrices para su aplicación clínica.
- ERS 2022: estrategia gradual, los pacientes inicialmente se someterían a CBTB (al riesgo reducido de eventos adversos graves, menos días de hospitalización y costes) y si no es lo suficientemente informativa, le seguiría la BQ. Las recomendaciones se aplican a centros con experiencia en la realización de CBTB. Decisión consensuada multidisciplinar.

- Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration* 2018; 95: 188–200.

- Maldonado F, Danoff SK, Wells AU, et al. Transbronchial cryobiopsy for the diagnosis of interstitial lung diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; 157: 1030–1042.

- Korevaar DA, Colella S, Fally M, et al. European Respiratory Society Guidelines on transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2022.

# CrioBTB en EPID. ERS 2022



**FIGURE 1** Proposed diagnostic algorithm in patients with undiagnosed interstitial lung diseases (ILD). AH: alveolar haemorrhage; AP: alveolar proteinosis; BAL: bronchoalveolar lavage; CL: carcinomatous lymphangitis; DAD: diffuse alveolar damage; EP: eosinophilic pneumonia; HP: hypersensitivity pneumonitis; HRCT: high-resolution computed tomography; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; MDD: multidisciplinary discussion; NSIP: non-specific interstitial pneumonia; OP: organising pneumonia; SLB: surgical lung biopsy; TBLB: transbronchial lung biopsy; TBLC: transbronchial lung cryobiopsy; UIP: usual interstitial pneumonia.

### **¿Existen hallazgos específicos en la TCAR que llevarían a considerar la CBTB como primera opción para obtener biopsia?**

- No hay estudios que evalúen el rendimiento y seguridad de CBTB en subgrupos de pacientes con hallazgos específicos en la TCAR.
- Se recomienda realizar estudios prospectivos que evalúen el rendimiento diagnóstico y eventos adversos de la CBTB en pacientes con hallazgos específicos en la TCAR en comparación con otros métodos para obtener datos histopatológicos (BTB con fórceps y biopsia quirúrgica).





## TÉCNICAS BRONCOSCÓPICAS EN:

HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS.  
LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS.  
NEUMONIA INTERSTICIAL LINFOIDEA.

# LAVADO BRONCOALVEOLAR en HISTIOCITOSIS

- En la citología con inmunotinción para Ag CD-1a y CD207 (langerina).
- El hallazgo de más del 5 % de células CD-1a y CD207 positivas en LBA apoya firmemente el diagnóstico , pero es poco sensible. Un hallazgo de menos del 5% de células CD-1a positivas no excluye el diagnóstico .
- En la enfermedad avanzada con fibrosis extensa, el número de células dendríticas tipo Langerhans CD1a en las muestras de tejido y en el líquido LBA disminuyen drásticamente, lo que dificulta el diagnóstico.

- Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Res J.* 2006; 27:1272–1285.

- Baqir M, Vassallo R, Maldonado F, et al. Utility of bronchoscopy in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2013; 20:309.

- Roden AC, Yi ES. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: An Update From the Pathologists' Perspective. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140:230.

# BTB en HISTIOCITOSIS PULMONAR

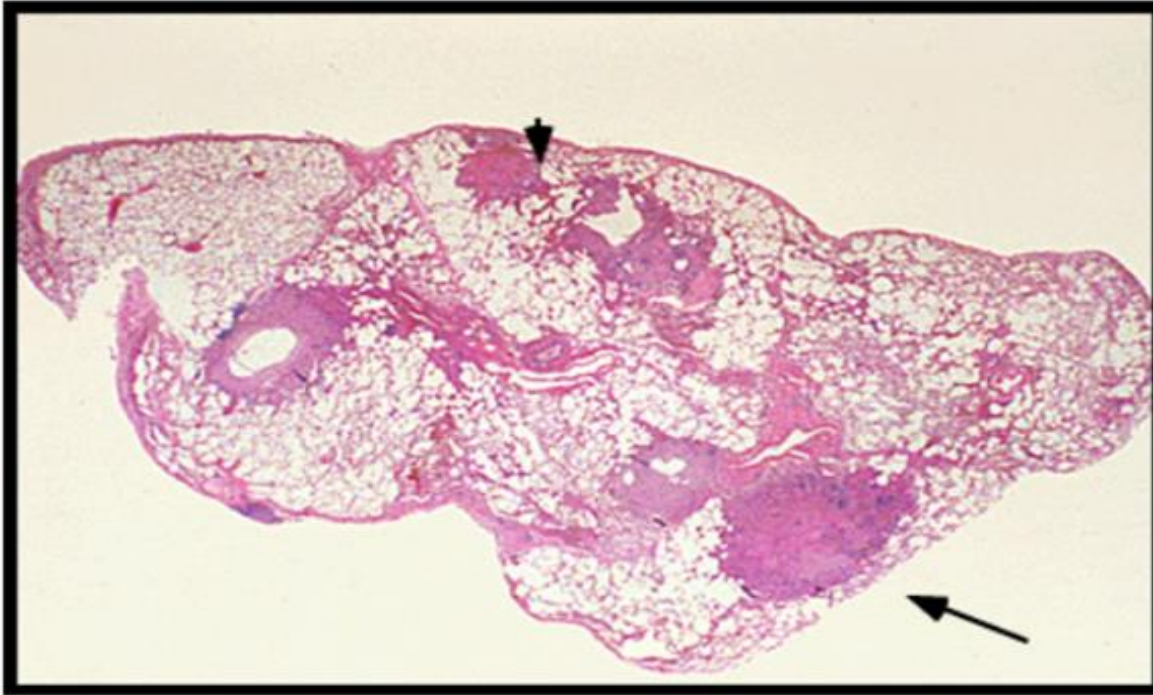
- BTB puede ser suficiente para realizar el diagnóstico en pacientes con enfermedad nodular.
- Rendimiento oscila entre 15-50% (Biopsias negativas o no diagnósticas se deben a un error de muestreo y a una cantidad insuficiente tejido).
- Obtener varias muestras (al menos seis) y examinarse con pruebas inmunohistoquímicas para CD1a y CD207 realizadas por un patólogo familiarizado con la enfermedad.

## Histología de Histiocitosis.

- Biopsia de pulmón con lesiones inflamatorias peribronquiales que contienen una mezcla de **células tipo Langerhans**, eosinófilos, linfocitos y neutrófilos con destrucción asociada de las paredes bronquiolares y del parénquima pulmonar adyacente. La célula patológica es una célula dendrítica diferenciada de la línea monocito-macrófago con CD1a, proteína S100 y langerina (CD207) expresadas en la superficie celular.
- Tinción para la proteína S100 intracelular es menos específica y se puede observar en macrófagos y células neuroendocrinas.
- En la microscopía electrónica, que rara vez se realiza, se observan células tipo Langerhans con inclusiones citoplasmáticas pentalaminares o gránulos de Birbeck (cuerpos X).

# Histiocytosis

## Pulmonary Langerhans cell histiocytosis



Low power photomicrograph shows both nodular (long arrow) and stellate (short arrow) lesions.

---

*From Colby TV, Koss MN, Travis WD. Tumors of the Lower Respiratory Tract. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC.*

# Histiocitosis

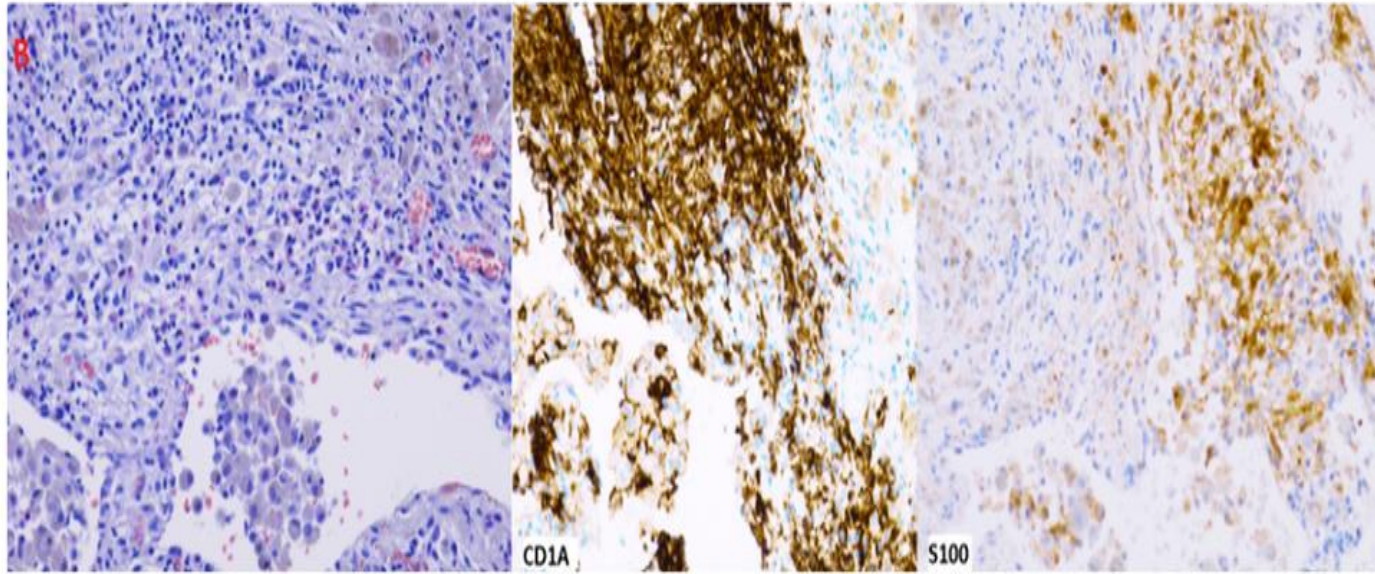



Figura (B): Tinción H&E: Algunos nódulos estrellados y agregados de células de Langerhans con eosinófilos. También se observan macrófagos alveolares pigmentados y fibrosis focal. Las células de Langerhans son positivas para CD1A y S100.

- Vassallo R, Harari S, Tazi A Current compression and treatment of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax* 2017;72:937-945.

# LBA/BTB en HISTIOCITOSIS PULMONAR

- Milán, revisión de 452 pacientes con EPID encuentran 67 con enfermedad pulmonar quística, 27 con HCL.

Diagnostic yield of invasive diagnostic tests in 27 patients with clinical-radiological diagnosis of Langerhans cell histiocytosis\*



	Performed	Diagnostic	Percent
BAL	16	4	25
TBB	3	1	33
VATS	7	7	100
Thoracotomy	3	3	100
Bone biopsy	2	2	100

Relationship between computed tomography pattern and bronchoalveolar lavage, transbronchial biopsy and video-assisted thoracoscopic surgery findings in 27 patients with clinical-radiological diagnosis of Langerhans cell histiocytosis

CT pattern	Positive BAL	Positive TBB	Positive VATS
Cystic lesions	1/6	1/1	2/2
Nodules	0/2	0	1/1
Nodules and cysts	3/8	0/2	4/4

## BTB en HISTIOCITOSIS PULMONAR

- Clin Mayo: 38 pacientes con HPCL sometidos a FBC, fue confirmado con:
  - BTB 50% (19 pac).
  - Biopsia quirúrgica aprox 45% (17 pac).
  - LBA con >5% de cel CD1a positivas aprox 8% (3 pac).

El rendimiento diagnóstico del estudio broncoscópico puede mejorarse centrándose en las regiones de enfermedad activa (nódulos y quistes) en lugar de en cambios fibróticos avanzados.

El uso de la criobiopsia, que proporciona muestras de biopsia pulmonar más grandes, puede aumentar el rendimiento diagnóstico.



# LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS (LAM)

- LBA no es útil en el diagnóstico de LAM, excepto para excluir otros procesos.
- Es necesario realizar biopsia pulmonar (quirúrgica o BTB) en casos de TC torácica con presencia de quistes pulmonares y ausencia de otras características típicas (angiomiolipomas, quilotórax, ascitis quilosa, linfangioleiomiomas), excepto en casos confirmados de TSC.
- Rendimiento de BTB 60%.
- Rendimiento de biopsia quirúrgica 100% (VATS / biopsia abierta).
- ATS 2017 Recomendación: Sugerimos un enfoque diagnóstico que incluye biopsia pulmonar transbronquial antes de una biopsia quirúrgica de pulmón (recomendación condicional, confianza muy baja).

- Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:1337.

- La BTB con tinción para HMB -45 identifica células LAM en 60 - 86 % de los casos, revisado por un patólogo con experiencia.
- El rendimiento de BTB puede correlacionarse con profusión de quistes, DLCO baja y FEV1 bajo .
- Se desconoce la tasa real de neumotórax en pacientes con enfermedad pulmonar quística sometidos a BTB.
- El valor de la crioBTB puede resultar prometedora para el diagnóstico de LAM.

*-Koba T, Arai T, Kitaichi M, et al. Efficacy and safety of transbronchial lung biopsy for the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis: A report of 24 consecutive patients. Respirology 2018; 23:331*

*-Yao Y, Chen X, Chen H, et al. Safety and efficacy of cryobiopsy for the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis compared with forceps biopsy and surgical lung biopsy. BMC Pulm Med 2023; 23:510*

## Histología de LAM.

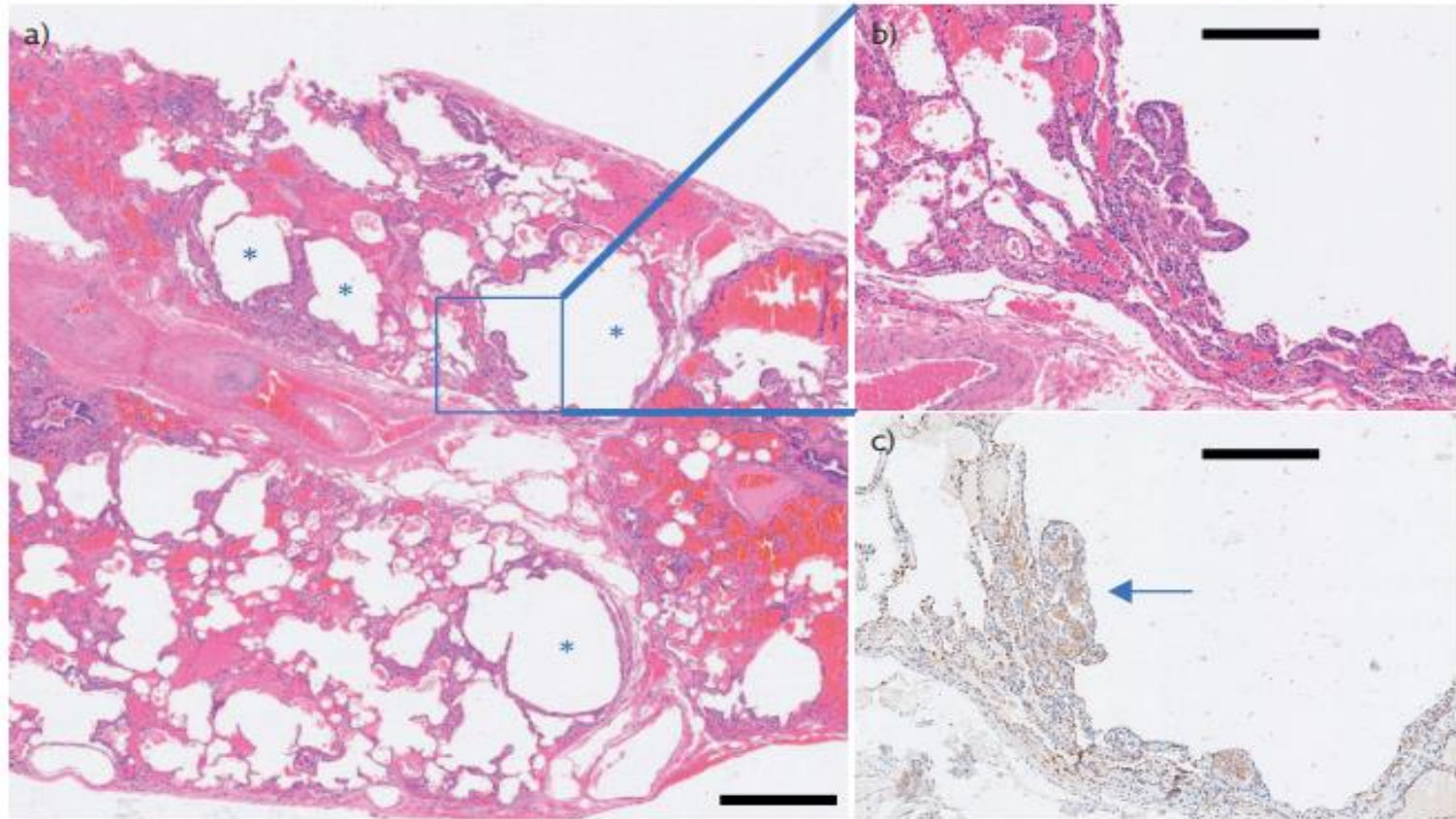
Proliferación anormal de células ovaladas o elongadas, de hábito muscular, (**células LAM**), se asocia a la destrucción quística del intersticio pulmonar.

Pueden afectar a cualquier estructura del pulmón (pleura, paredes bronquiolares, arterias pulmonares, vénulas, pequeña vía aérea), así como a ganglios linfáticos (mediastínicos, hiliares, mesentéricos y retroperitoneales).

Se forman nódulos alrededor de los bronquios, vasos sanguíneos, tapizando las paredes de los quistes, compuestos centralmente por células fusiformes, que expresan marcadores musculares lisos (AMS, DM y VT), rodeadas por un subtipo de células de hábito epitelioide con inmunorreactividad para HMB-45.

Ambas lesiones, quistes y nódulos de proliferación de células LAM, se encuentran juntas en proporciones variables y su presencia puede ser muy escasa, y difícil de reconocer, en las etapas iniciales de la enfermedad .

# Histología LAM



**Figure 4** Lung biopsy in LAM. a) Lung parenchyma showing multiple cysts (arrows) with proliferation of b) spindle cells that are c) Human Melanoma Black 45 positive. Scale bars: a) 1000  $\mu\text{m}$ ; b and c) 100  $\mu\text{m}$ .

- Milán, revisión de 452 pacientes con EPID encuentran 67 con enfermedad pulmonar quística, 40 con LAM.

### Method of diagnosis in 40 patients with LAM

Diagnostic method	Diagnostic	Total	Percentage
Clinical-radiologic	17	40	42.5
BAL	0	9	0
→ TBB	6	7	85.7
VATS	4	5	80
Open lung biopsy	8	8	100
Extra-pulmonary biopsy	5	5	100

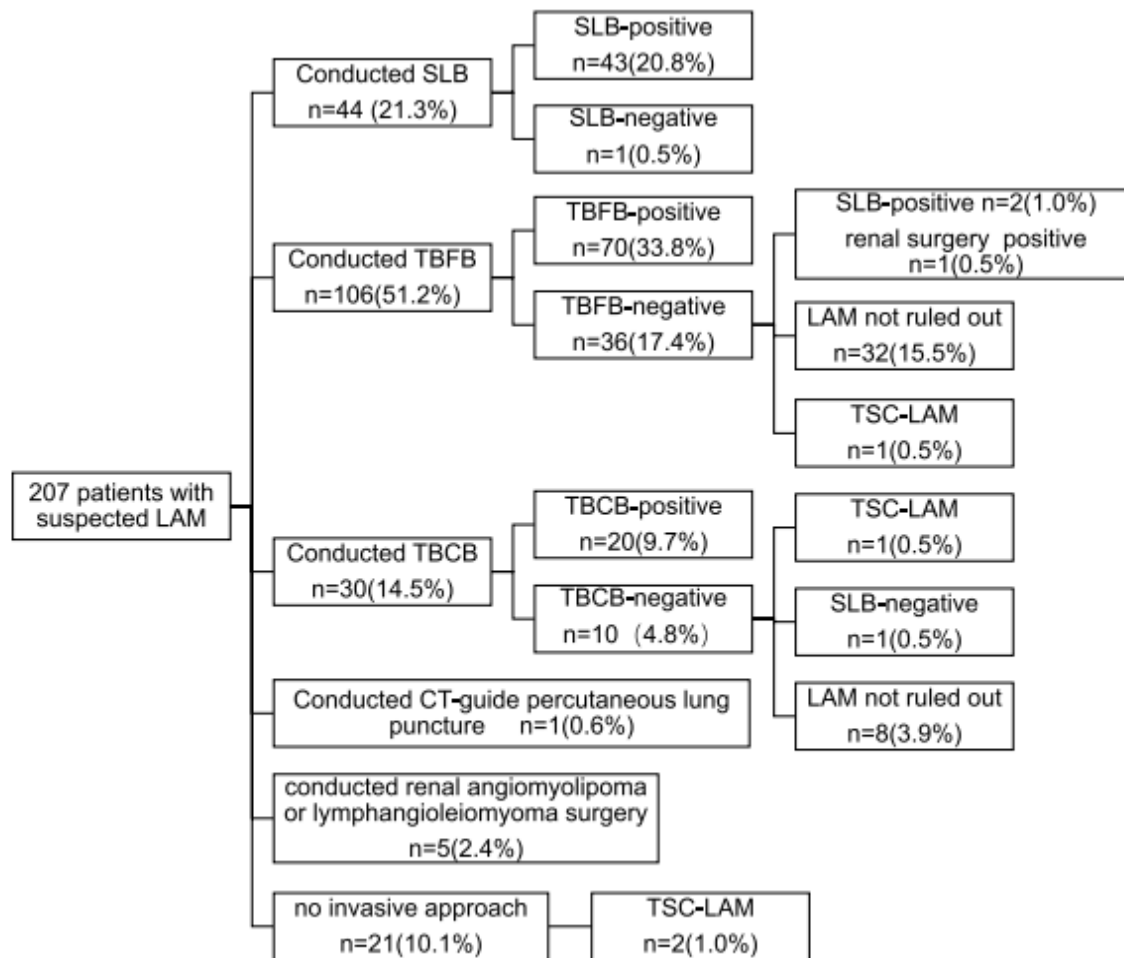
- Confirma la utilidad de la BTB en diag de LAM. No complicaciones.

- Estudio retrospectivo de 131 casos de LAM, a 24 pacientes se les realizó BTB.
  - En 17 pac fue diagnóstica (70.8%) y la DLCO fue significativamente menor.  
No hubo efectos adversos graves.
  
- LAM diagnosticada con CBTB, sólo 1 de las 5 biopsias tenía células LAM.  
Cuestiona el equilibrio entre optimizar el rendimiento del diagnóstico y minimizar las complicaciones.

- Koba T, Arai T, Kitaichi M, et al. *Efficacy and safety of transbronchial lung biopsy for the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis: A report of 24 consecutive patients. Respirology* 2018; 23:331.

- Gupta N, Wikenheiser-Brokamp K, Zander D, et al. *Successful diagnosis of lymphangioleiomyomatosis with transbronchial lung cryobiopsy. Lymphology* 2017; 50:154.

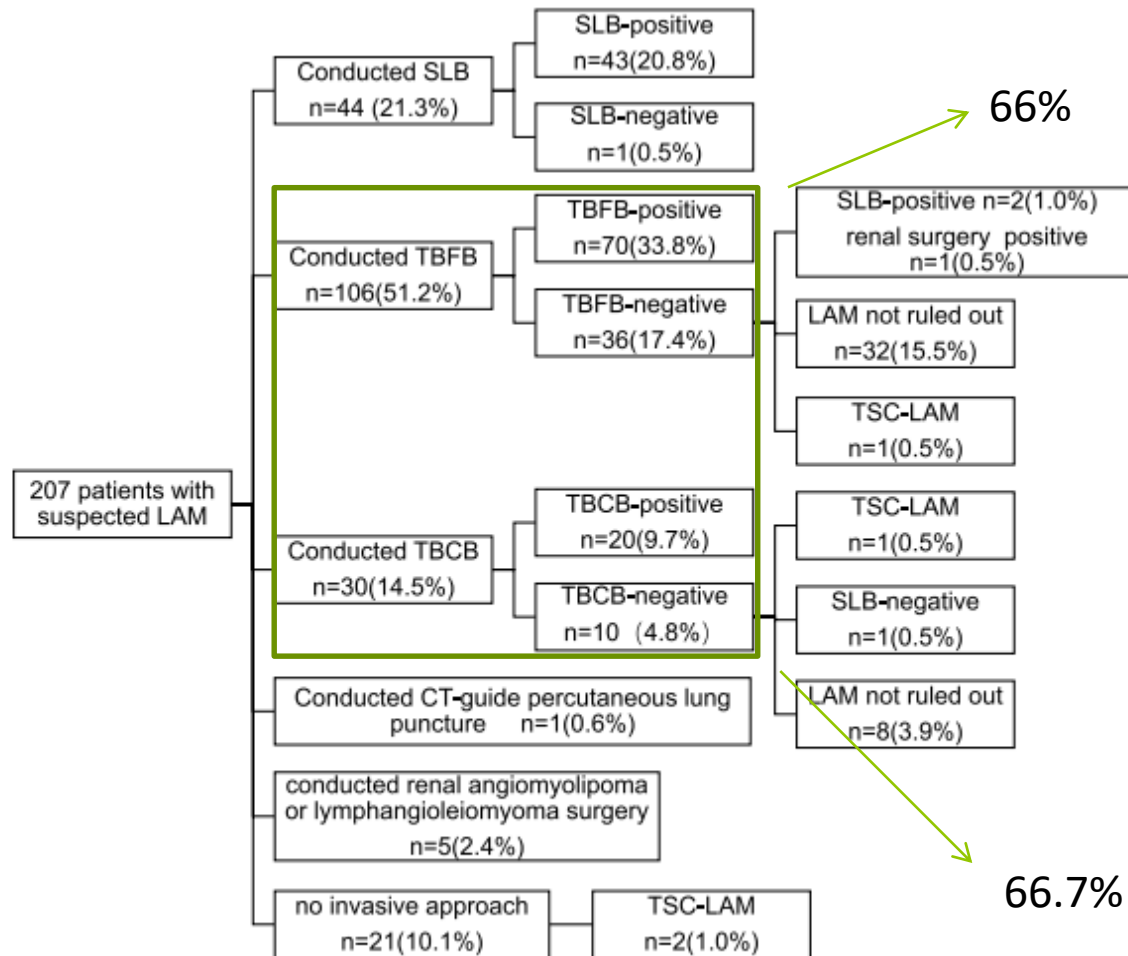
# BTB vs CrioBTB en LAM



**Fig. 1** Diagnostic process for LAM; LAM, lymphangiomyomatosis; SLB, surgical lung biopsy; TBFB, transbronchial lung forceps biopsy; TBCB, transbronchial lung cryobiopsy

- Yao Y, Chen X, Chen H, et al. Safety and efficacy of cryobiopsy for the diagnosis of lymphangiomyomatosis compared with forceps biopsy and surgical lung biopsy. *BMC Pulm Med* 2023; 23:510.

# BTB vs CrioBTB en LAM

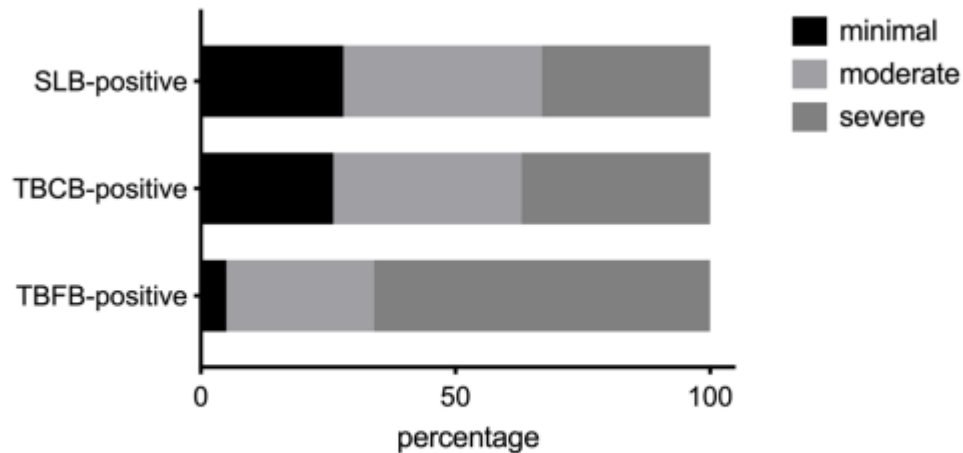


**Fig. 1** Diagnostic process for LAM; LAM, lymphangioliomyomatosis; SLB, surgical lung biopsy; TBFB, transbronchial lung forceps biopsy; TBCB, transbronchial lung cryobiopsy

- Yao Y, Chen X, Chen H, et al. Safety and efficacy of cryobiopsy for the diagnosis of lymphangioliomyomatosis compared with forceps biopsy and surgical lung biopsy. *BMC Pulm Med* 2023; 23:510.



## BTB vs CrioBTB en LAM



**Fig. 2** Chest CT manifestation of different severity of cystic lung disease of TBFB-positive, TBCB-positive, and SLB-positive patients graded by radiologist; LAM, lymphangioleiomyomatosis; SLB, surgical lung biopsy; TBFB, transbronchial lung forceps biopsy; TBCB, transbronchial lung cryobiopsy

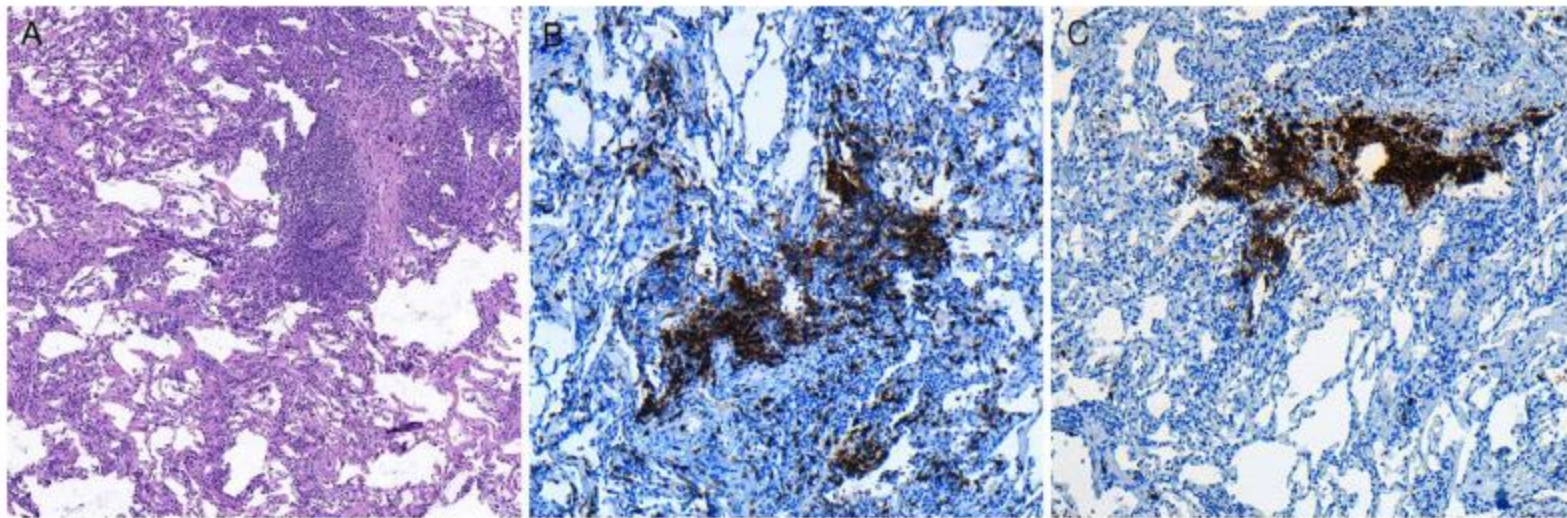
- En comparación con BTB, la CBTB es segura y eficaz en el diagnóstico de LAM, con tasa de diagnóstico más alta en pacientes con mínima profusión quística.

- Yao Y, Chen X, Chen H, et al. Safety and efficacy of cryobiopsy for the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis compared with forceps biopsy and surgical lung biopsy. *BMC Pulm Med* 2023; 23:510.

# NEUMONIA INTERSTICIAL LINFOIDEA

- LBA demuestra linfocitosis en aproximadamente el 30 % de los pacientes con NIL, hallazgo inespecífico .
- Las indicaciones habituales para la biopsia de pulmón son un patrón de TCAR atípico o la sospecha de malignidad.
- Dependiendo de la ubicación de la anomalía y de la experiencia local, se puede realizar una BTB o CBTB, mientras que se necesita una biopsia más grande mediante VATS o cirugía abierta para diferenciar los distintos tipos de EPI.

# Neumonia intersticial linfoidea



**Fig. 1.** Optical microscopy image of a lung biopsy histological section, showing: (A) good conservation of the alveolar structures of the specimen, as well as the presence of predominantly lymphocytic inflammatory infiltrate located in the interstitium (hematoxylin-eosin, 40 $\times$ ). (B) The immunohistochemical study shows the presence of T lymphocytes (CD3 labeling; 100 $\times$ ) and (C) B lymphocytes (CD20 labeling, 100 $\times$ ). The patient was diagnosed with lymphocytic interstitial pneumonia, with no evidence of lymphoma.


## Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: A randomized trial

VIRGINIA PAJARES,<sup>1,2</sup> CARMEN PUZO,<sup>1</sup> DIEGO CASTILLO,<sup>1</sup> ENRIQUE LERMA,<sup>3</sup> M. ANGELES MONTERO,<sup>4</sup> DAVID RAMOS-BARBÓN,<sup>1</sup> OSCAR AMOR-CARRO,<sup>1</sup> ANGELS GIL DE BERNABÉ,<sup>5</sup> TOMÁS FRANQUET,<sup>6</sup> VICENTE PLAZA,<sup>1</sup> JÜRGEN HETZEL,<sup>7</sup> JOAQUIN SANCHIS<sup>1</sup> AND ALFONS TORREGO<sup>1</sup>

## Cryobiopsy in the Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Disease: Yield and Cost-Effectiveness Analysis<sup>☆</sup>

Fernanda Hernández-González,<sup>a</sup> Carmen M. Lucena,<sup>a</sup> José Ramírez,<sup>b</sup> Marcelo Sánchez,<sup>c</sup> María José Jimenez,<sup>d</sup> Antoni Xaubet,<sup>a</sup> Jacobo Sellares,<sup>a,\*</sup> Carlos Agustí<sup>a</sup>

## Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: experience in 106 cases – how to do it

Antonio Bango-Álvarez<sup>1</sup>, Miguel Ariza-Prota <sup>1</sup>, Hector Torres-Rivas<sup>2</sup>, Luis Fernández-Fernández<sup>2</sup>, Amador Prieto<sup>3</sup>, Inmaculada Sánchez<sup>4</sup>, Maria Gil<sup>4</sup> and Ana Pando-Sandoval<sup>5</sup>

- Pajares V, et al. /Respirology 2014; 19: 900–906.

- F. Hernández-González et al. / Arch Bronconeumol. 2015;51(6):261–267.

- Bango-Álvarez A, et al./ ERJ Open Res 2017; 3: 00148-2016.

## Conclusiones

- ✓ LBA que muestra antígeno CD1a en más del 5% de células se considera compatible con HCL .
- ✓ Cuando se requiere confirmación histológica en pacientes con sospecha de LAM o HCL, la broncoscopia con BTB y una inmunotinción adecuada (HMB-45 para LAM; antígeno CD1a para HCL) puede ser diagnóstica en algunos casos.
- ✓ La crioBTB se ha utilizado con éxito para diagnosticar LAM, HCL y NIL pero no hay suficiente experiencia con estos trastornos para establecer el rendimiento .
- ✓ Los pacientes sin un diagnóstico claro a pesar de las pruebas endoscópicas, en el contexto de una enfermedad progresiva, la biopsia quirúrgica proporciona un diagnóstico definitivo.
- ✓ Una biopsia de pulmón no está indicada en trastornos no asociados con una histopatología específica (p. ej., BHD) a menos que se sospeche un proceso alternativo o coexistente.



**MUCHAS GRACIAS**