



# 117ª Reunión de la Territorial Valenciana de la SEAP

Abordaje diagnóstico de la patología intersticial  
pulmonar desde la criobiopsia  
Experiencia en el Hospital U y P La Fe

Dra. Nuria Mancheño Franch

Servicio de Anatomía Patológica Hospital Universitari i Politècnic La Fe

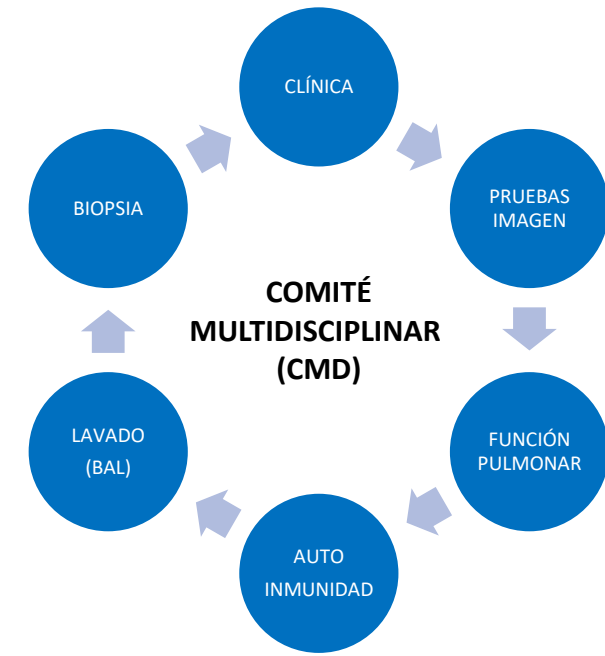
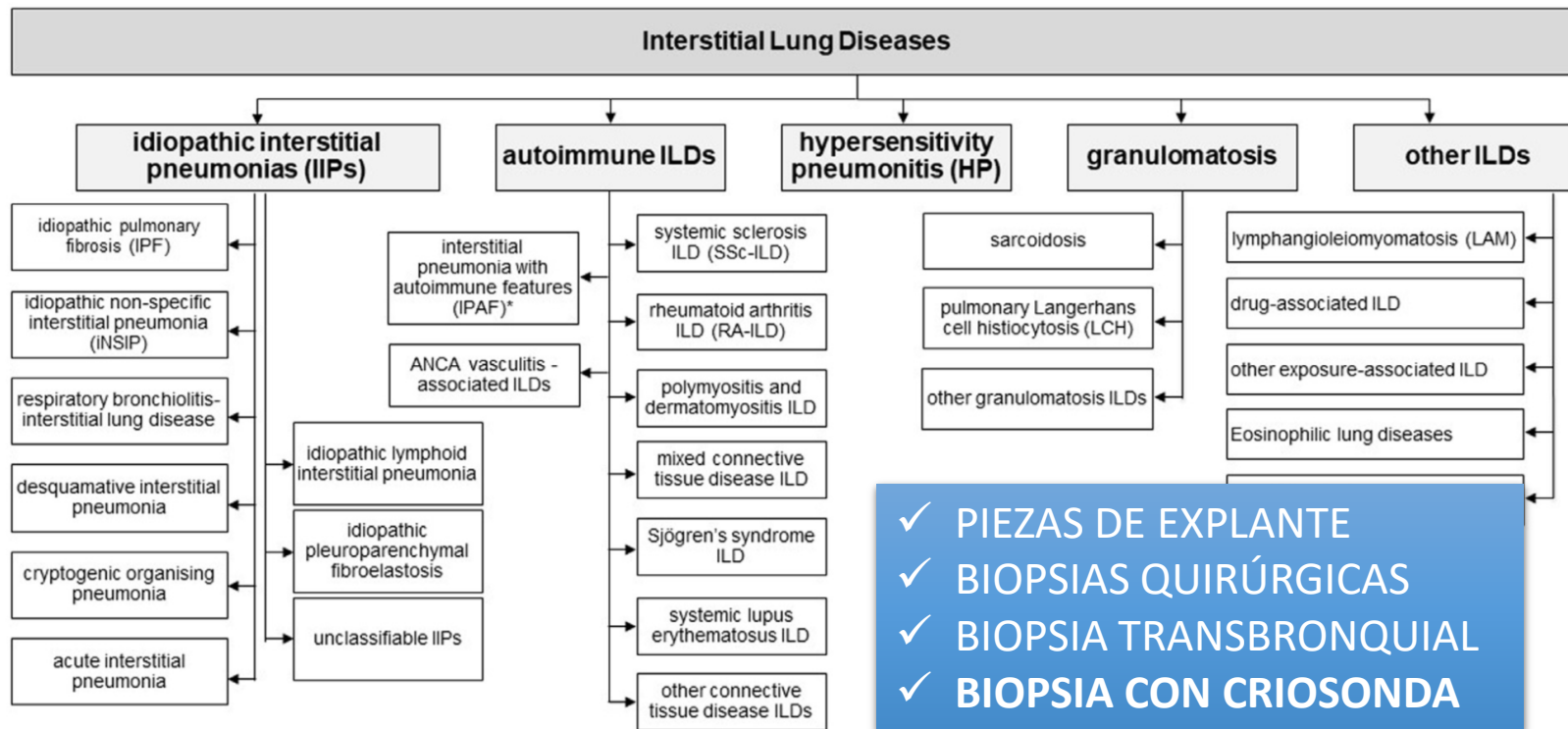
*¿Qué es una **criobiopsia** y cuándo se considera adecuada?*

¿Cómo deberían interpretarse los hallazgos?

¿Cómo debería ser un informe “ideal”?

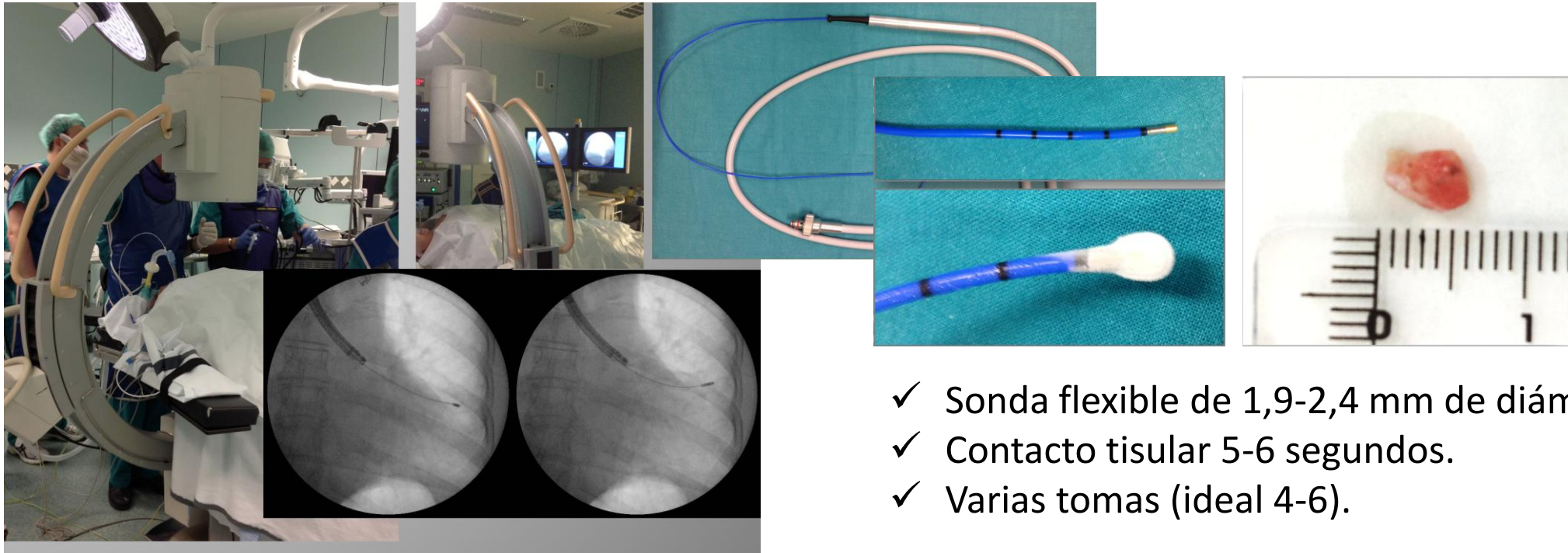
# Introducción

- ✓ Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) representan un grupo heterogéneo de patologías caracterizado por inflamación y/o fibrosis pulmonar que abarca más de 200 entidades.
- ✓ El diagnóstico comprende el abordaje multidisciplinar.
  - Integración datos clínicos, radiológicos y patológicos.
  - Diagnósticos basados en guías y/o consensos.



# Uso de la criobiopsia (CB) transbronquial

- ✓ La biopsia transbronquial mediante crioonda/*criobiopsia* (CB) es un procedimiento de obtención de muestra tisular a partir de una sonda mediante congelación.
  - Broncoscopio flexible o rígido.
  - Control mediante escopia.
- ✓ El material obtenido se incluye inicialmente en solución salina y seguidamente en formol.



- ✓ Sonda flexible de 1,9-2,4 mm de diámetro.
- ✓ Contacto tisular 5-6 segundos.
- ✓ Varias tomas (ideal 4-6).

# Ventajas y recomendaciones en el uso de la CB

- ✓ La CRIOBIOPSIA (CB) permite obtención de mayor cantidad de volumen alveolar sin los artefactos de la transbronquial tradicional con pinzas.
  - ✓ Las complicaciones como infección, neumotórax, sangrado y exacerbaciones agudas son menores que en biopsia quirúrgica.
- 

## RECOMENDACIONES

Practice Guideline > *Chest*. 2020 Apr;157(4):1030-1042. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.048.

Epub 2019 Nov 27.

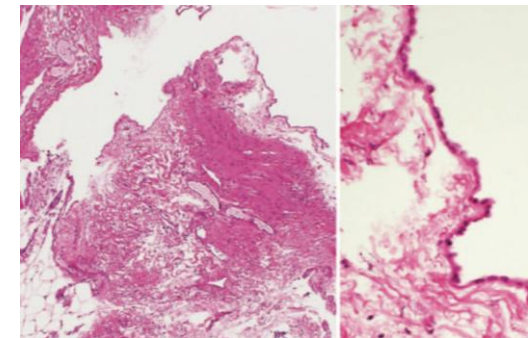
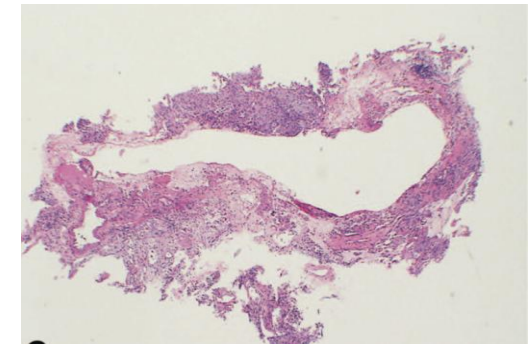
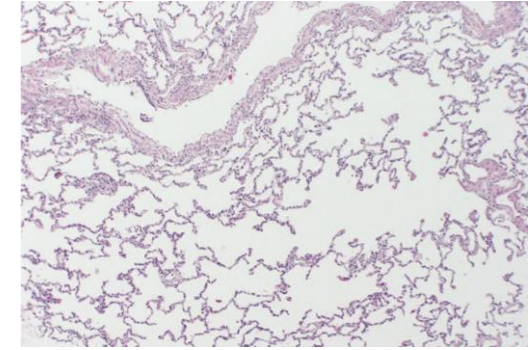
### Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report

Fabien Maldonado<sup>1</sup>, Sonye K Danoff<sup>2</sup>, Athol U Wells<sup>3</sup>, Thomas V Colby<sup>4</sup>, Jay H Ryu<sup>5</sup>,  
Moishe Liberman<sup>6</sup>, Momen M Wahidi<sup>7</sup>, Lindsay Frazer<sup>8</sup>, Juergen Hetzel<sup>9</sup>, Otis B Rickman<sup>10</sup>,  
Felix J F Herth<sup>11</sup>, Venerino Poletti<sup>12</sup>, Lonny B Yarmus<sup>2</sup>

1. En pacientes con sospecha de **EPID**, la CB puede utilizarse para obtener hallazgos histológicos útiles en el diagnóstico multidisciplinar.
2. Obtención muestra de **al menos dos** localizaciones diferentes.
3. Realizar la biopsia con el límite de la criosonda a 1 cm de la pleura.
4. Uso de escopia.
5. Uso de bloqueo bronquial vs tubo endotraqueal o broncoscopio rígido.
6. Se prefiere el uso de **criosonda pequeña** (1,9 mm) frente a tamaño mayor (2,4 mm).

# Escenario actual del uso de la CB. Utilidad clínica

- ✓ Forma parte del abordaje inicial para diagnóstico de patología intersticial.
- ✓ Aumento del procedimientos mediante la CB.
- ✓ Las guías recientes para diagnóstico de IPF **no incluyen recomendaciones a favor o en contra** de su utilización debido a la limitada evidencia al respecto.
- ✓ Estudios comparativos comienzan a dar resultados contemplando su interpretación en el comité multidisciplinar (CMD).
- ✓ Ha venido “para quedarse” pero no es perfecta...
  - Presencia sólo de pared bronquial con mínimo/nulo tejido alveolar peribronquial.
  - Únicamente parénquima pulmonar normal o con cambios focales/inespecíficos.
  - Presencia de pleura.



# Criobiopsia vs Biopsia quirúrgica

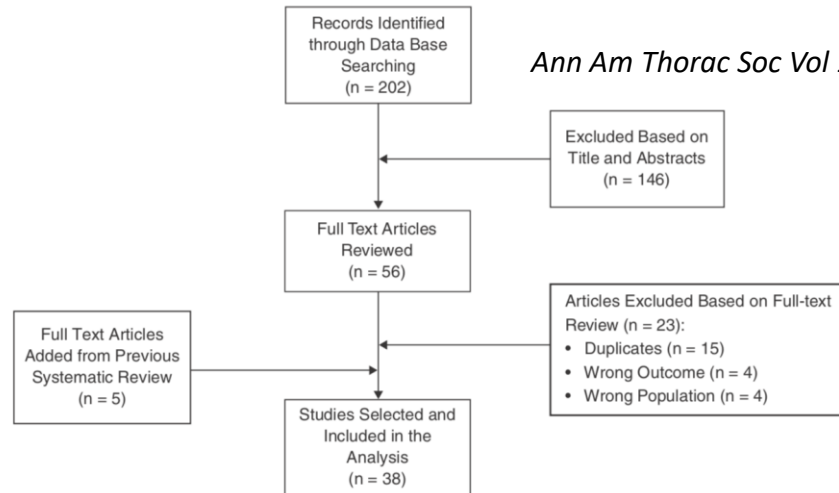
## SYSTEMATIC REVIEWS

### Transbronchial Lung Cryobiopsy in Patients with Interstitial Lung Disease

#### A Systematic Review

Fayez Kheir<sup>1</sup>, Juan Pablo Uribe Becerra<sup>2</sup>, Brittany Bissell<sup>3,4</sup>, Marya Ghazipura<sup>5,6,7</sup>, Derrick Herman<sup>8</sup>, Stephanie M. Hon<sup>9</sup>, Tanzib Hossain<sup>6</sup>, Yet H. Khor<sup>10,11</sup>, Shandra L. Knight<sup>12</sup>, Michael Kreuter<sup>13</sup>, Madalina Macrea<sup>14</sup>, Manoj J. Mammen<sup>15</sup>, Fernando J. Martinez<sup>16</sup>, Venerino Poletti<sup>17,18</sup>, Lauren Troy<sup>19</sup>, Ganesh Raghunath<sup>20</sup>, and Kevin C. Wilson<sup>21</sup>

*Ann Am Thorac Soc Vol 19, No 7, pp 1193–1202, July 2022*



- ✓ Rendimiento diagnóstico de 80% en pacientes con EPID.
- ✓ Procedimiento relativamente seguro (sangrado 30%, neumotórax 8%).

- Baja calidad de la evidencia
- Baja confianza (estudios poco controlados)
- Factores múltiples que afectan rendimiento CB
- NECESIDAD DE MÁS ESTUDIOS SISTEMÁTICOS COMPARATIVOS

2 estudios comparativos  
CB vs Bx quirúrgica

### Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study

Lauren K Troy, Christopher Grainge, Tamera J Corte, Jonathan P Williamson, Michael P Vallely, Wendy A Cooper, Annabelle Mahar, Jeffrey L Myers, Simon Lai, Ellie Mulyadi, Paul J Torzillo, Martin J Phillips, Helen E Jo, Susanne E Webster, Qi T Lin, Jessica E Rhodes, Matthew Salmonsens, Jeremy P Wrobel, Benjamin Harris, Garrick Don, Peter J C Wu, Benjamin J Ng, Christopher Oldmeadow, Ganesh Raghunath, Edmund M T Lau, on behalf of the Cryobiopsy versus Open Lung biopsy in the Diagnosis of Interstitial lung disease alliance (COLDICE) Investigators\*

COLDICE N=65

Concordancia histológica 70,8%  
Concordancia tras CMD 76,9%

*Lancet Respir Med. 2020 Feb;8(2):171-181*

### ORIGINAL ARTICLE

#### Poor Concordance between Sequential Transbronchial Lung Cryobiopsy and Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Diseases

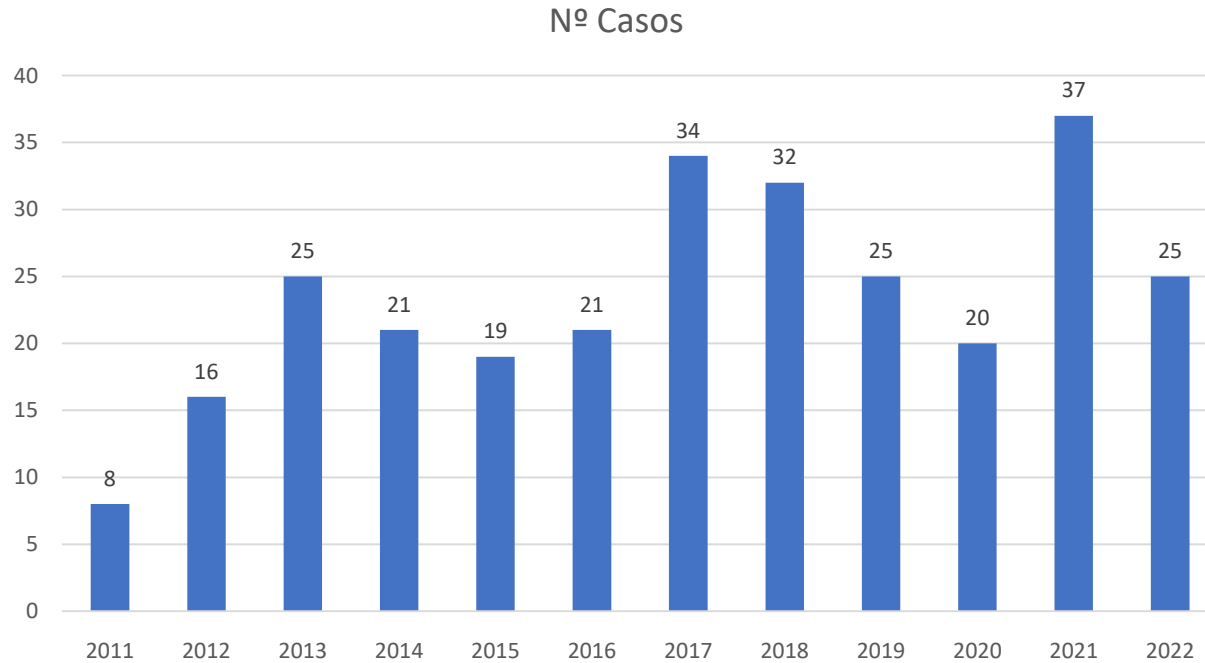
Micaela Romagnoli<sup>1,2</sup>, Thomas V. Colby<sup>3</sup>, Jean-Philippe Berthet<sup>4</sup>, Anne Sophie Gamez<sup>1</sup>, Jean-Pierre Mallet<sup>1</sup>, Isabelle Serre<sup>5</sup>, Alessandra Cancellieri<sup>6</sup>, Alberto Cavazza<sup>7</sup>, Laurence Solovei<sup>8</sup>, Andrea Dell'Amore<sup>9</sup>, Giampiero Dolci<sup>8</sup>, Aldo Guerrieri<sup>9</sup>, Paul Reynaud<sup>1</sup>, Sébastien Bommarit<sup>10,11</sup>, Maurizio Zompatori<sup>12</sup>, Giorgia Dalpiaz<sup>13</sup>, Stefano Nava<sup>9</sup>, Rocco Trisolini<sup>2</sup>, Carey M. Suehs<sup>1</sup>, Isabelle Vachier<sup>1</sup>, Nicolas Molinari<sup>14</sup>, and Arnaud Bourdin<sup>1,11</sup>

Cryo-PID N=21

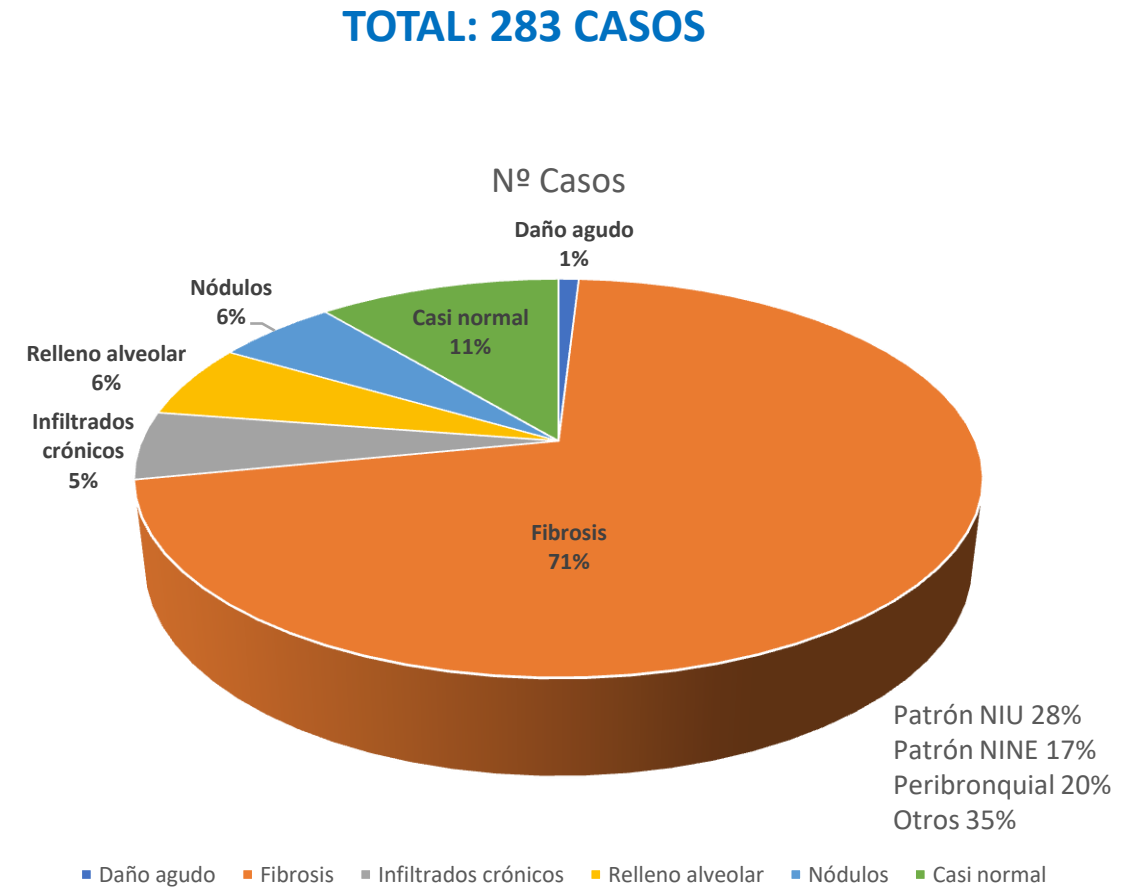
Concordancia histológica 38%

*Am J Respir Crit Care Med Vol 199, Iss 10, 1249–56, May 15, 2019*

# Registro CB en el Hospital U y P la Fe periodo 2011-2022



- ✓ Realización de criobiopsias desde año 2011
- ✓ Comité patología intersticial desde año 2015



# Interpretación histológica

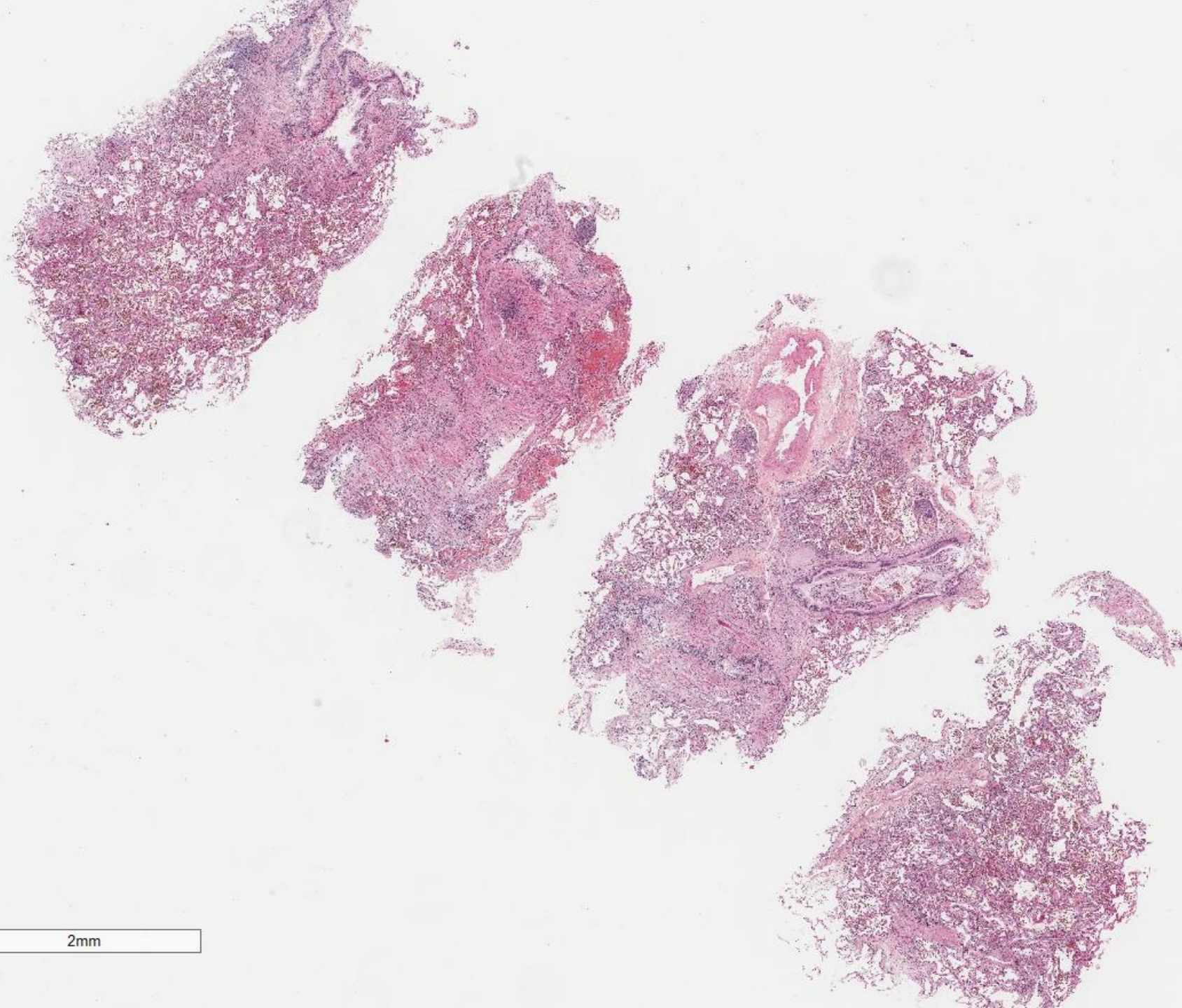
- Experiencia en diagnóstico de EPID en biopsia quirúrgica extremadamente importante.
- Abordaje debe ser similar al de otras biopsias de EPID.
- Primer abordaje a bajo aumento.
- Reconocer **PATRÓN LESIONAL** como se haría en biopsia quirúrgica.
- Buscar cambios más específicos que permitan categorizar.
- Diagnóstico diferencial y correlación clínica y radiológica.

# Abordaje diagnóstico en seis patrones histológicos

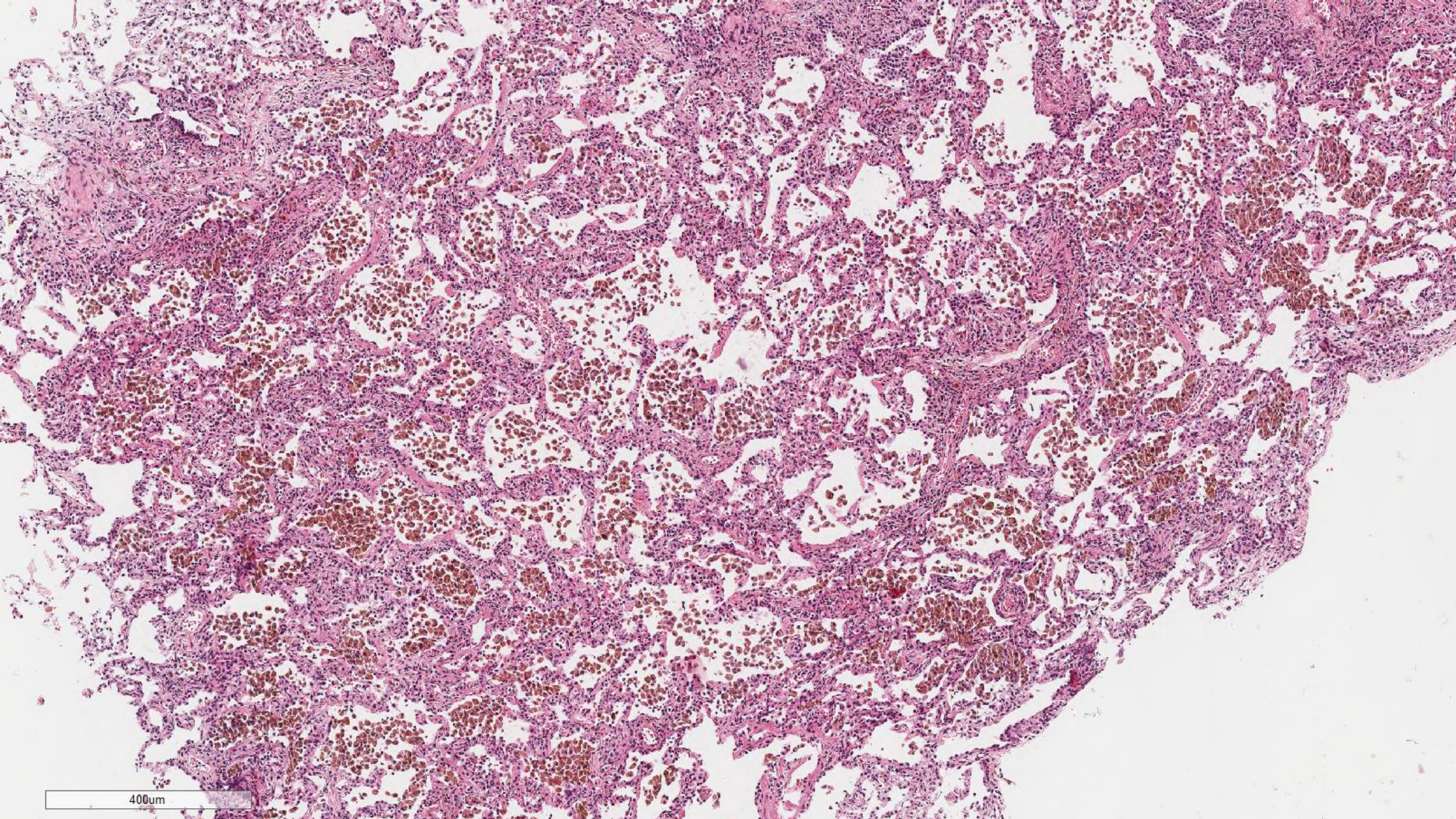
**Table 3** The six histopathological patterns of diffuse lung diseases

Pattern 1 (acute lung injury)	Pattern 2 (fibrosis)	Pattern 3 (cellular infiltrates)	Pattern 4 (alveolar filling)	Pattern 5 (nodules; small or large, single or multiple)	Pattern 6 (minimal changes)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Diffuse alveolar damage (any cause; see box 1)</li> <li>▶ Infections</li> <li>▶ Drug reactions</li> <li>▶ Related to rheumatic disease</li> <li>▶ Related to toxins, fumes and gases</li> <li>▶ Acute eosinophilic pneumonia (see box 2)</li> <li>▶ Alveolar haemorrhage syndromes (see box 3)</li> <li>▶ Transplant rejection</li> <li>▶ Idiopathic forms (acute interstitial pneumonia and "acute fibrinous and organising pneumonia")<sup>6</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pneumoconioses</li> <li>▶ Usual interstitial pneumonia</li> <li>▶ Chronic hypersensitivity pneumonitis</li> <li>▶ Related to rheumatic disease</li> <li>▶ Chronic drug reactions</li> <li>▶ Advanced sarcoidosis</li> <li>▶ Fibrotic non-specific interstitial pneumonia</li> <li>▶ Chronic aspiration</li> <li>▶ Chronic radiation injury</li> <li>▶ Advanced Langerhans cell histiocytosis</li> <li>▶ Hermansky–Pudlak syndrome</li> <li>▶ Erdheim–Chester disease (non-Langerhans cell histiocytosis)</li> <li>▶ Idiopathic airway-centred fibrosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Hypersensitivity pneumonitis (subacute disease)</li> <li>▶ Drug reactions</li> <li>▶ Related to rheumatic diseases</li> <li>▶ Lymphoproliferative diseases</li> <li>▶ Non-specific interstitial pneumonia</li> <li>▶ Certain infections (eg, rickettsia, mycoplasma, HIV)</li> <li>▶ Lymphoid interstitial pneumonia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pulmonary oedema</li> <li>▶ Acute bronchopneumonia</li> <li>▶ Acute eosinophilic pneumonia</li> <li>▶ Unusual infections with prominent histiocytes (eg, <i>Rhodococcus equi</i>)</li> <li>▶ Alveolar haemorrhage</li> <li>▶ Desquamative interstitial pneumonia (DIP; see box 6 for causes of DIP-like reactions)</li> <li>▶ Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease</li> <li>▶ Organising pneumonia (any cause; see box 5)</li> <li>▶ Organising pneumonia (cryptogenic)</li> <li>▶ Alveolar proteinosis</li> <li>▶ Acute fibrinous and organising pneumonia (cryptogenic)</li> <li>▶ Dendritic calcification</li> <li>▶ Alveolar microlithiasis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Neoplasms (primary or metastatic)</li> <li>▶ Granulomatous infections (see box 7 for causes of granulomas in biopsy specimens)</li> <li>▶ Pneumoconioses (especially silica-related)</li> <li>▶ Aspiration</li> <li>▶ Nodular drug reaction (eg, amiodarone)</li> <li>▶ Sarcoidosis/berylliosis</li> <li>▶ Langerhans cell histiocytosis</li> <li>▶ Wegener granulomatosis</li> <li>▶ Persistent organising pneumonia</li> <li>▶ Pulmonary hyalinising granuloma</li> <li>▶ Plasma cell granuloma</li> <li>▶ Lung infarct</li> <li>▶ Rosai–Dorfman disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pulmonary oedema</li> <li>▶ A very subtle interstitial infiltrate</li> <li>▶ Pulmonary emboli (including fat emboli)</li> <li>▶ Constrictive bronchiolitis</li> <li>▶ Vasculopathic diseases</li> <li>▶ Cystic diseases</li> <li>▶ Lymphangioleiomyomatosis</li> <li>▶ Langerhans cell histiocytosis</li> <li>▶ Sampling error</li> </ul>

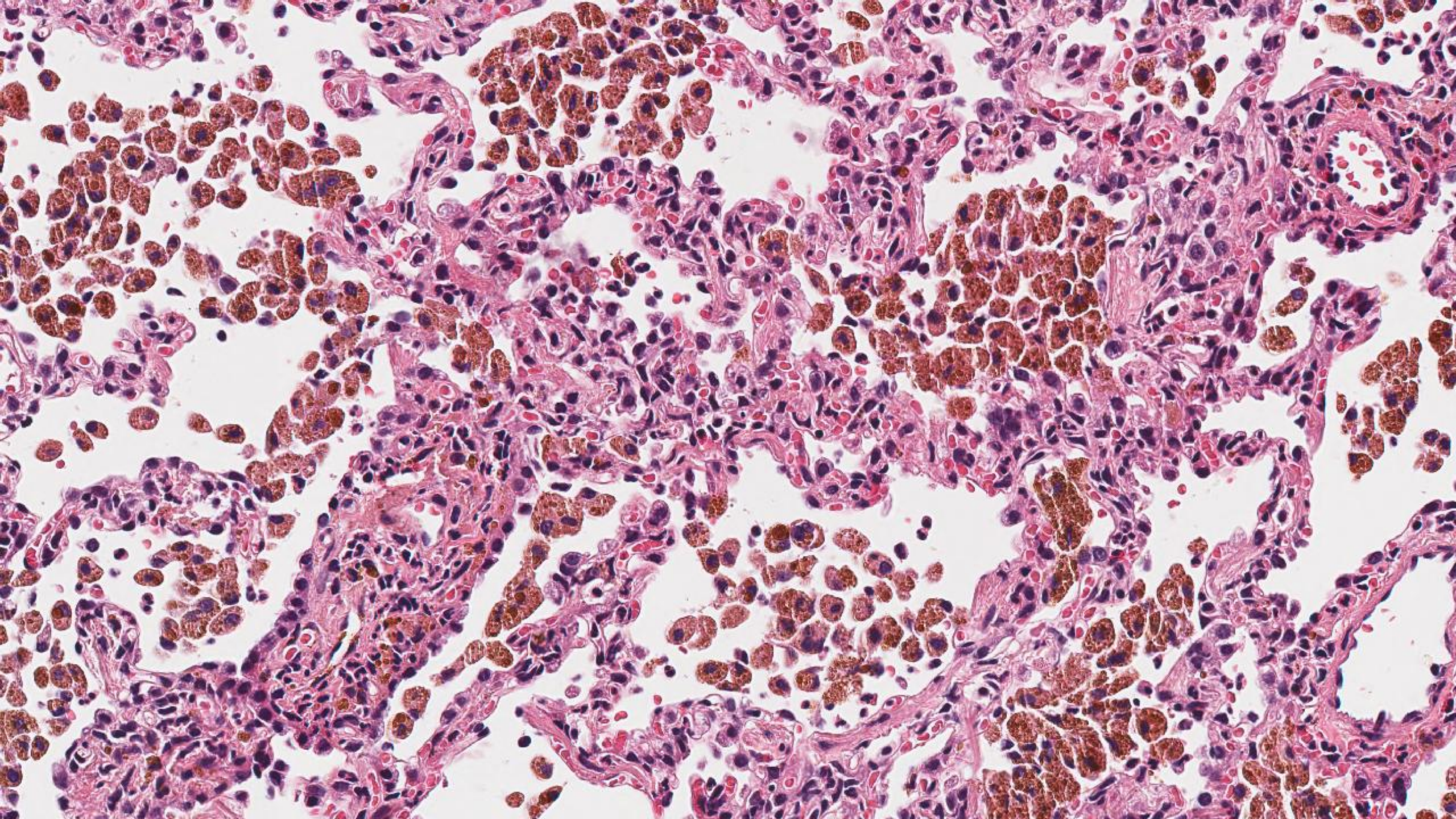
Patrón 1

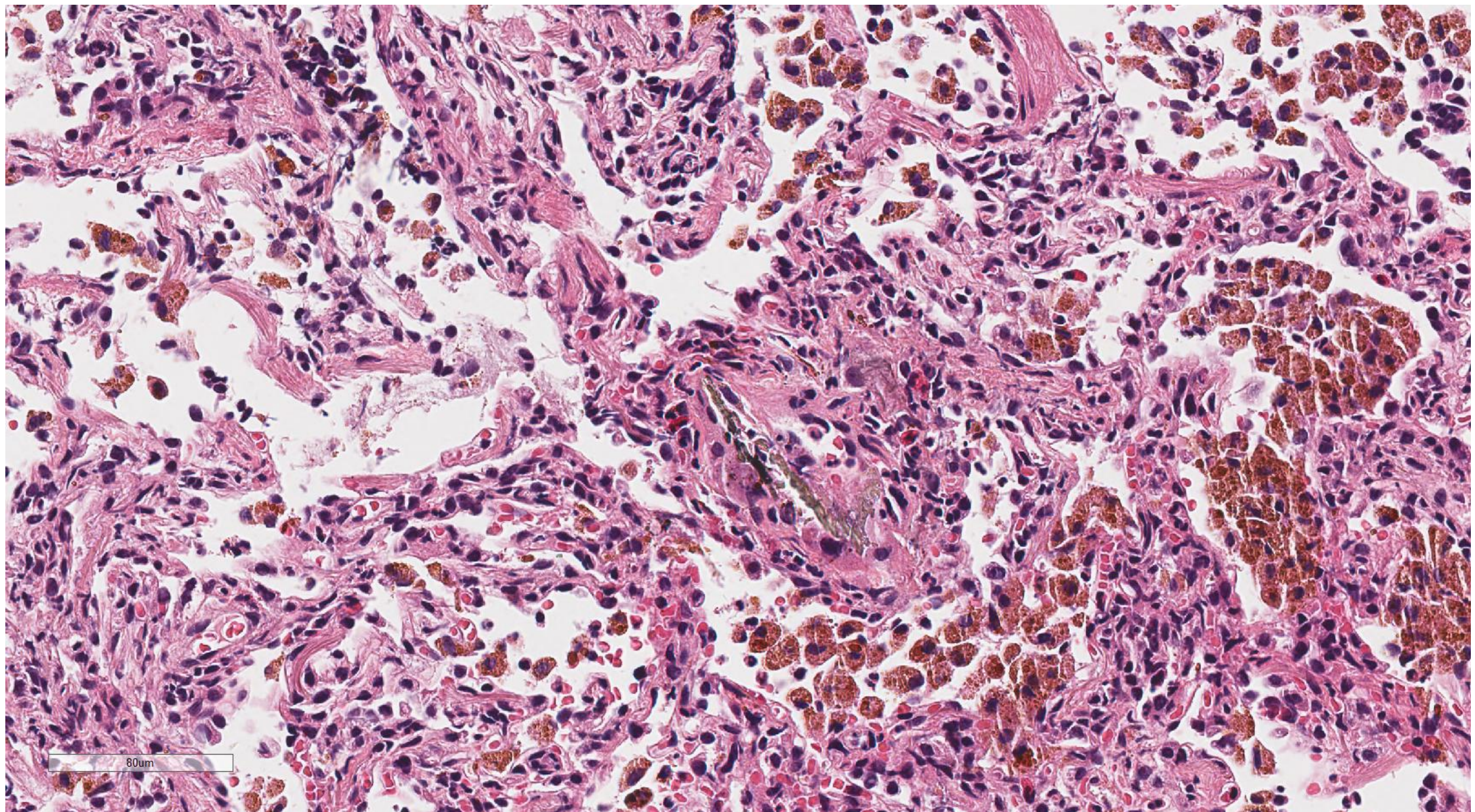


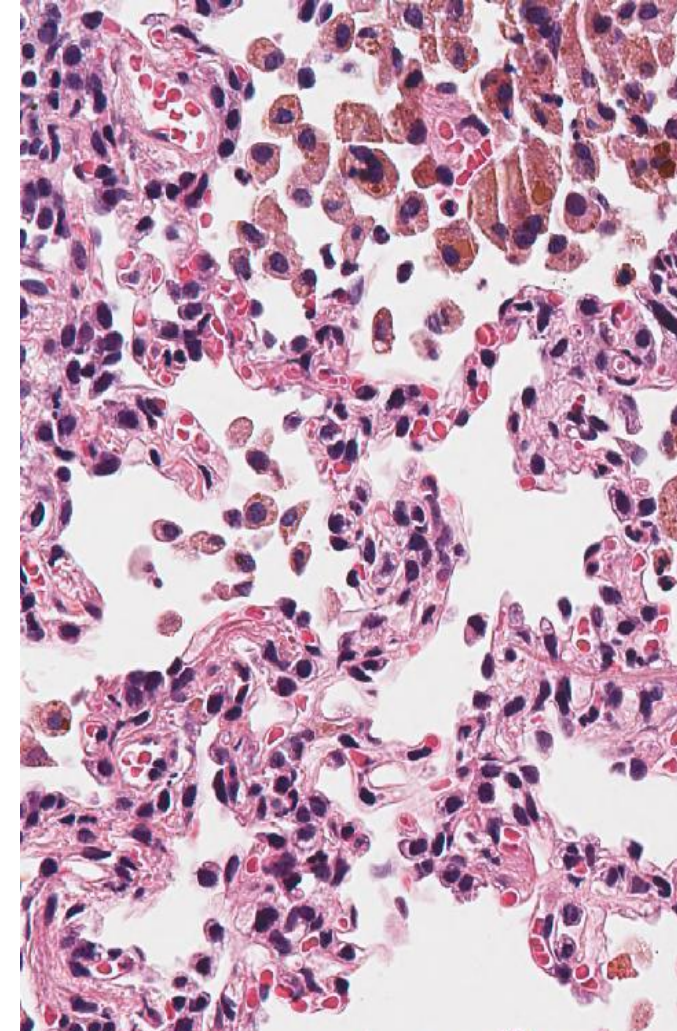
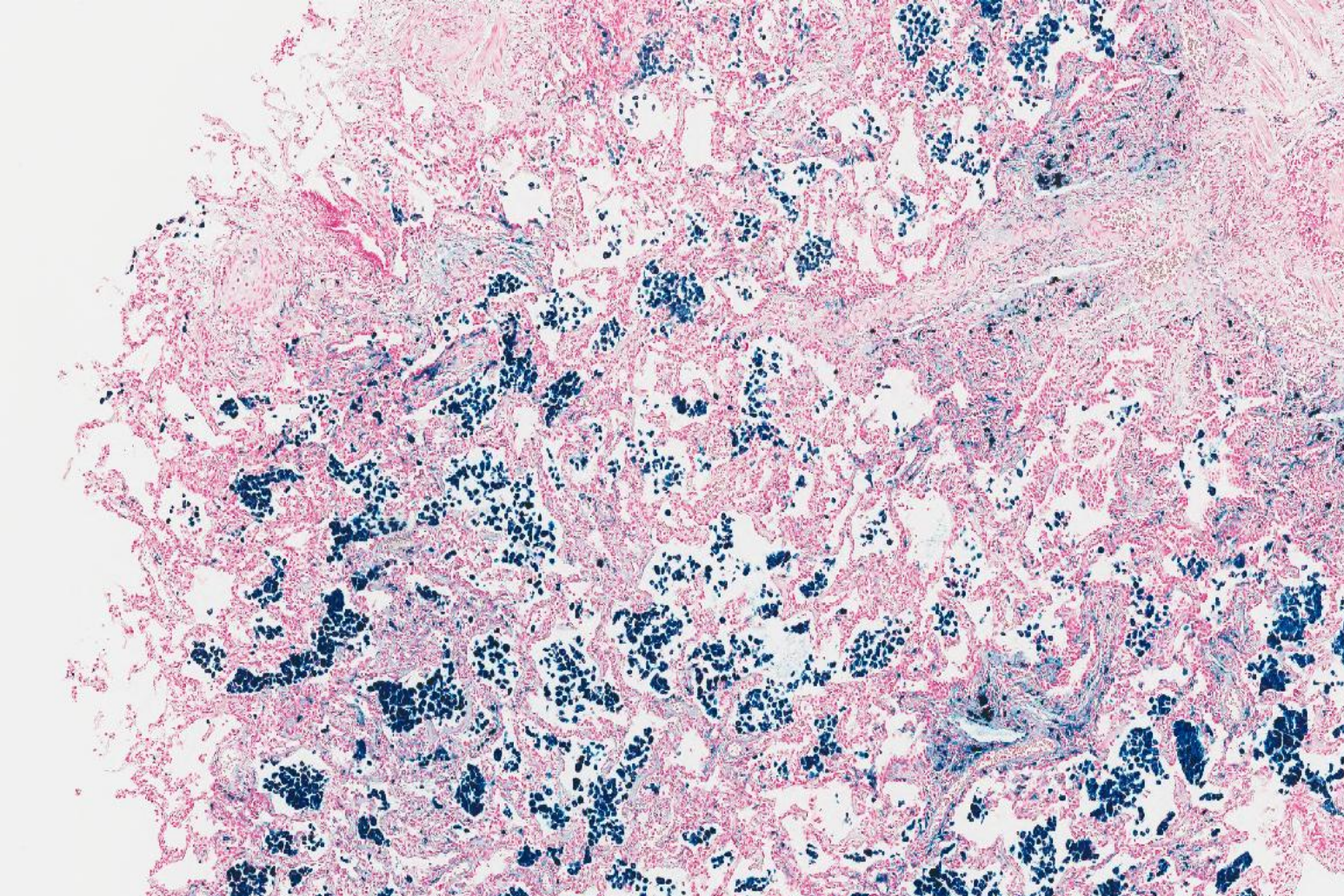
2mm



400um







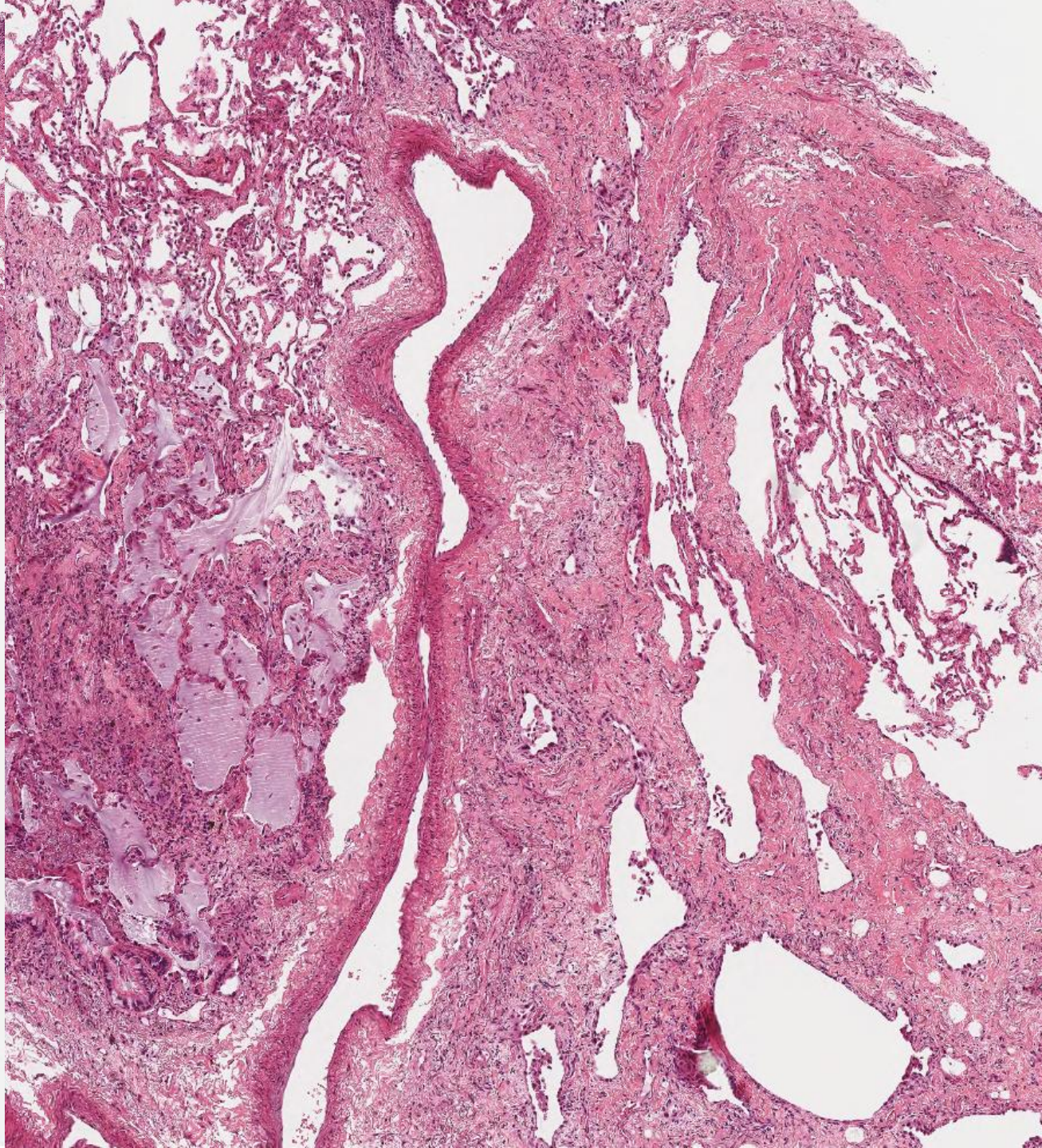
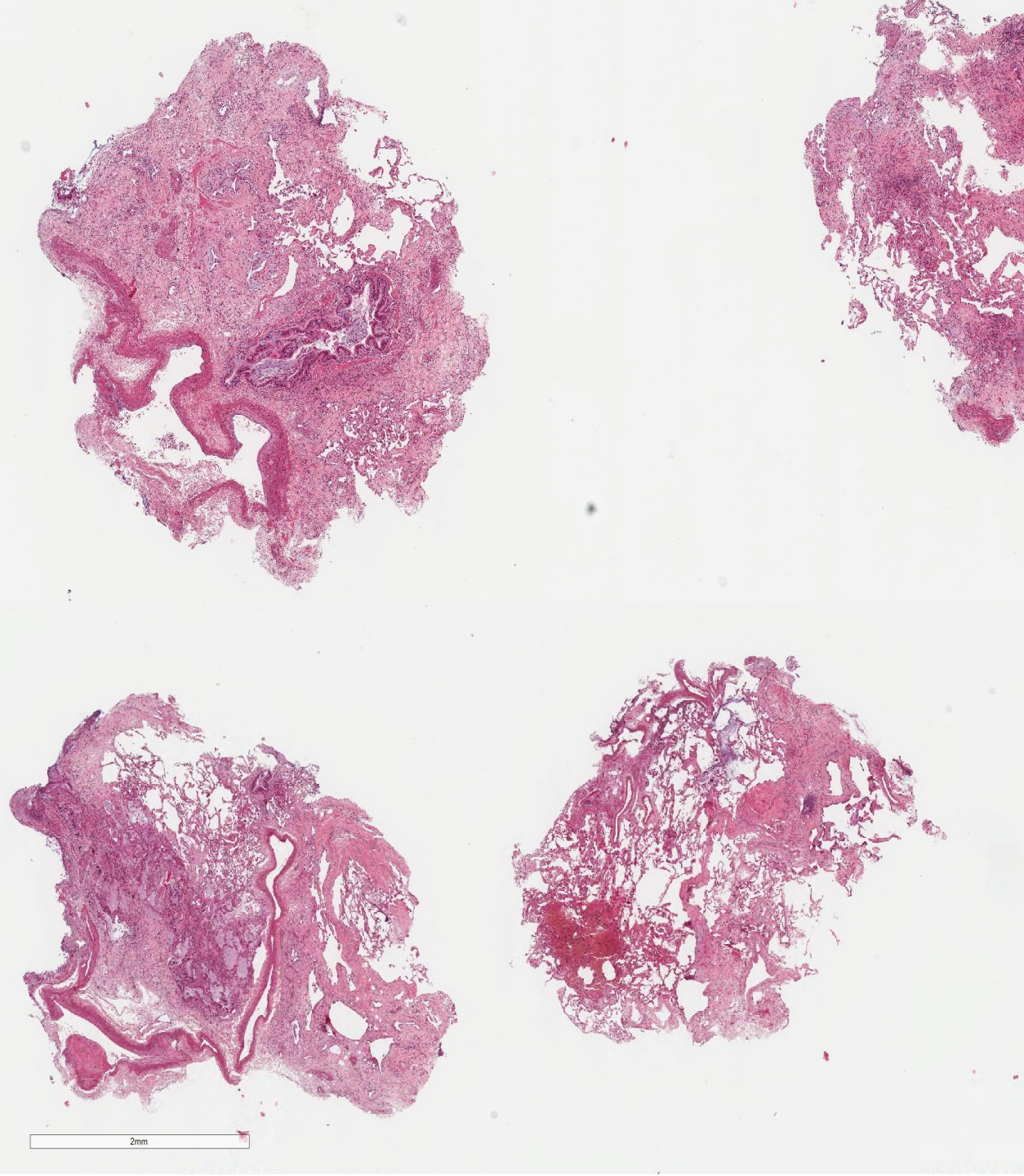
#### Pattern 1 (acute lung injury)

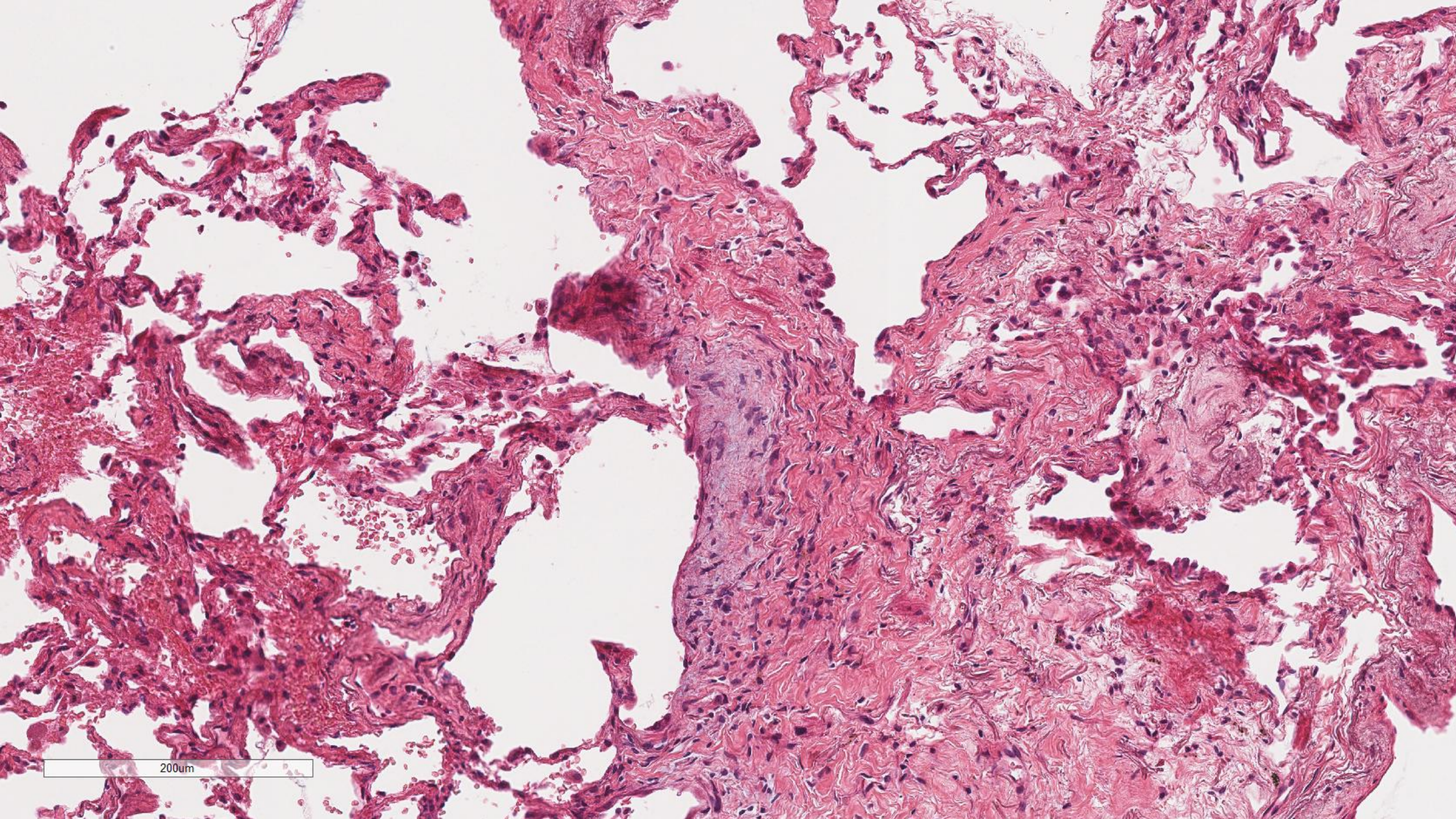
- ▶ Diffuse alveolar damage (any cause; see box 1)
- ▶ Infections
  
- ▶ Drug reactions
- ▶ Related to rheumatic disease
  
- ▶ Related to toxins, fumes and gases
- ▶ Acute eosinophilic pneumonia (see box 2)
  
- ▶ Alveolar haemorrhage syndromes (see box 3)
- ▶ Transplant rejection
  
- ▶ Idiopathic forms (acute interstitial pneumonia and "acute fibrinous and organising pneumonia")<sup>6</sup>

**HEMORRAGIA ALVEOLAR**  
**INFILTRADOS INFLAMATORIOS INTERSTICIALES**  
**CAPILARITIS**

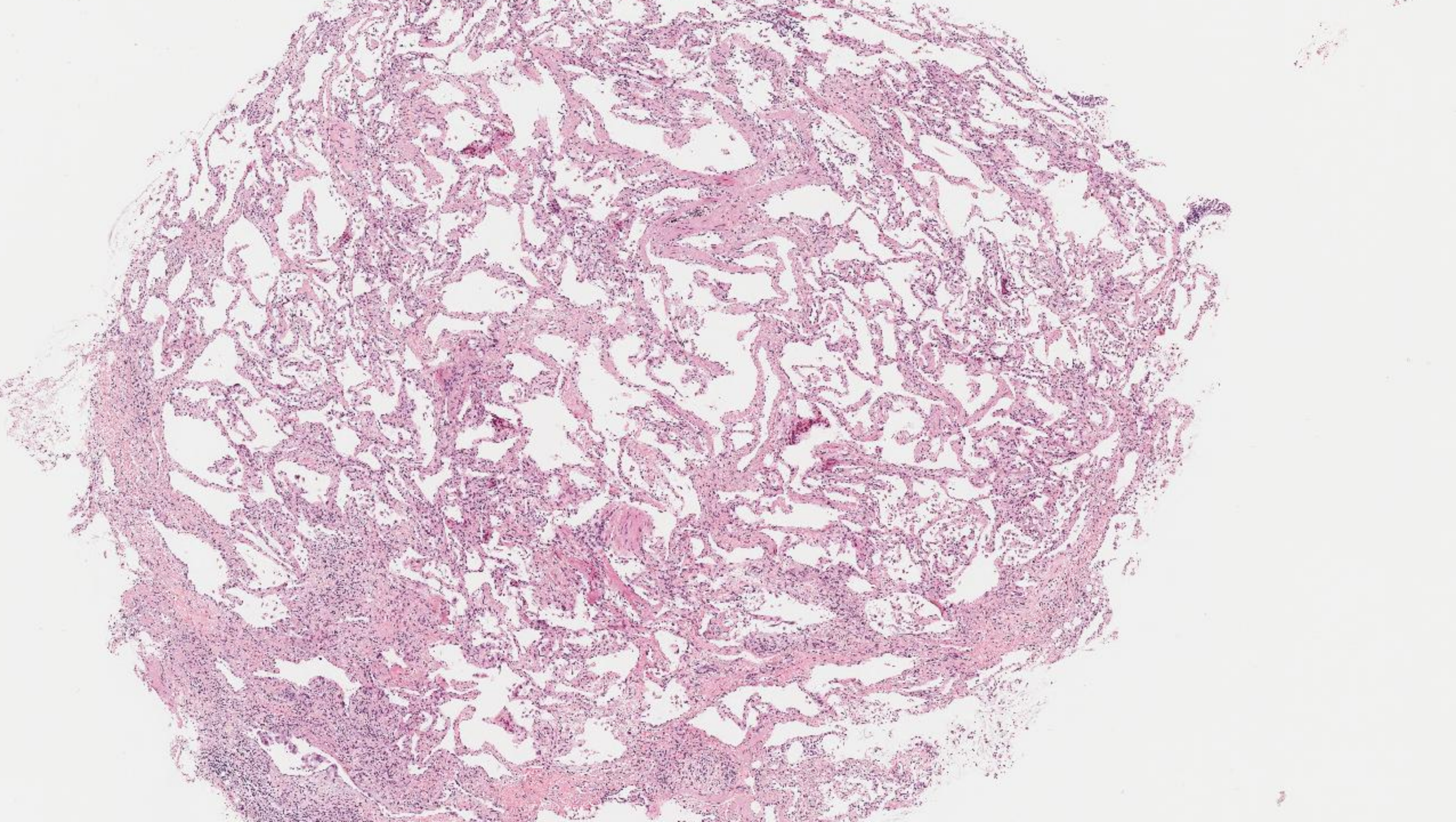
**SÍNDROME HEMORRAGIA ALVEOLAR**  
**(HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA)**

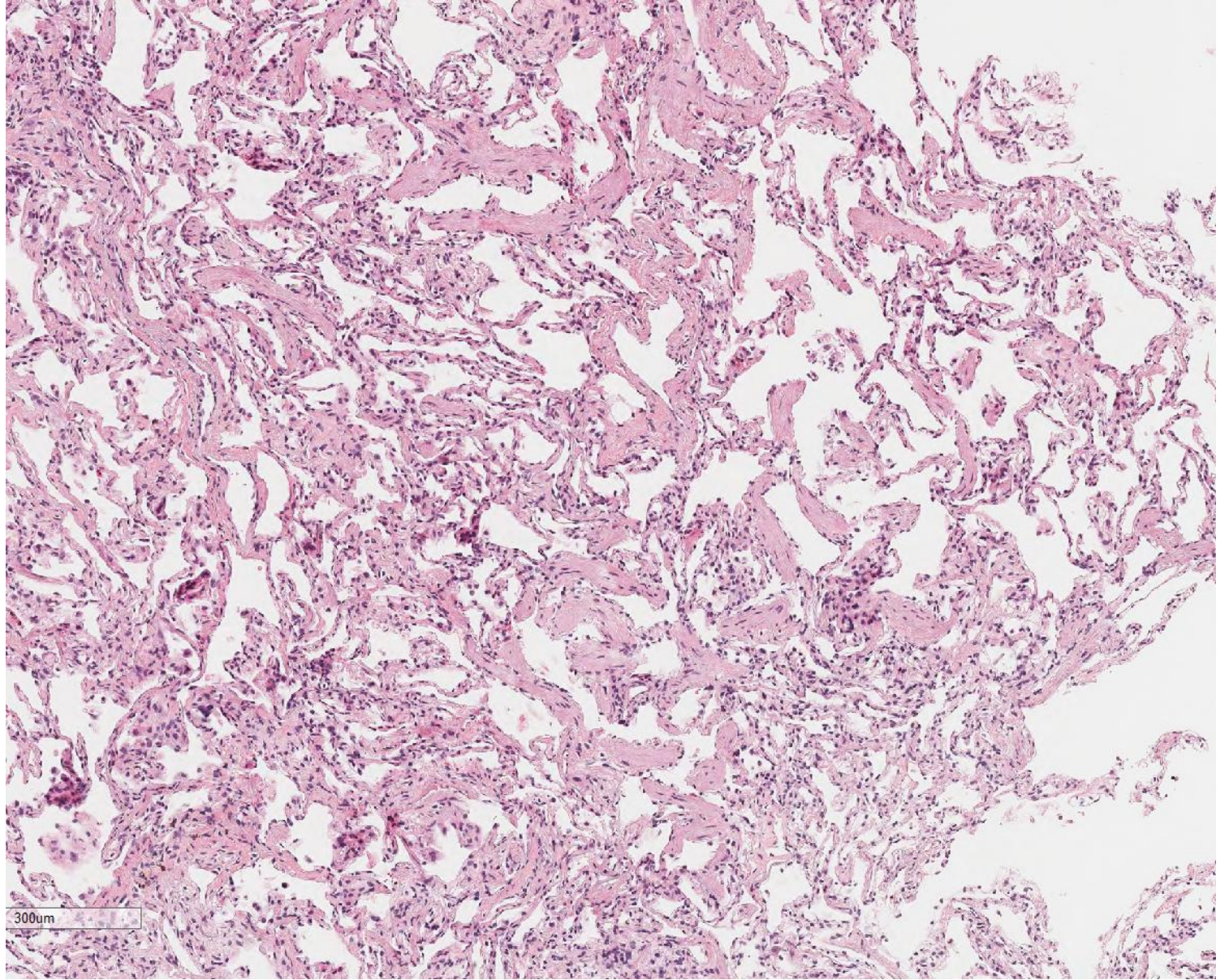
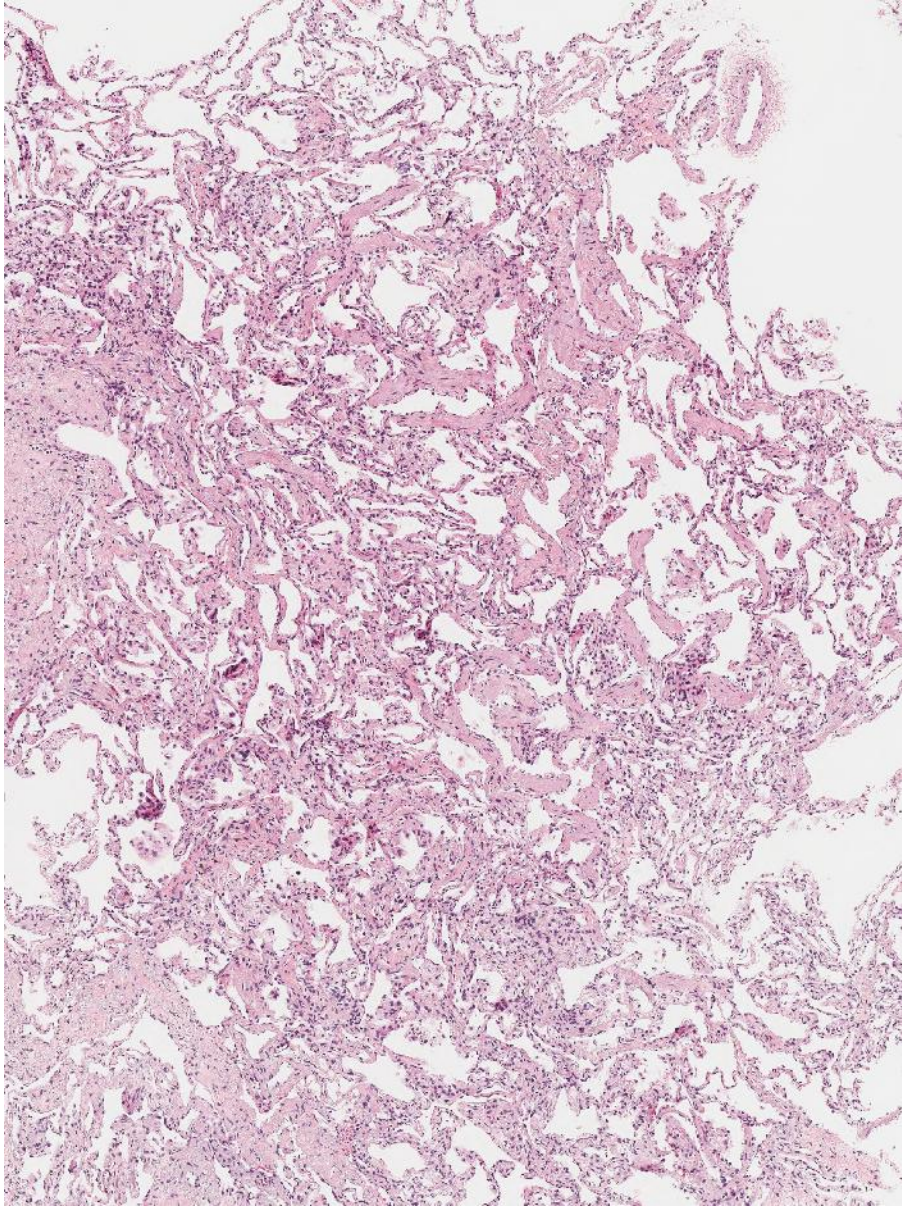
# Patrón 2

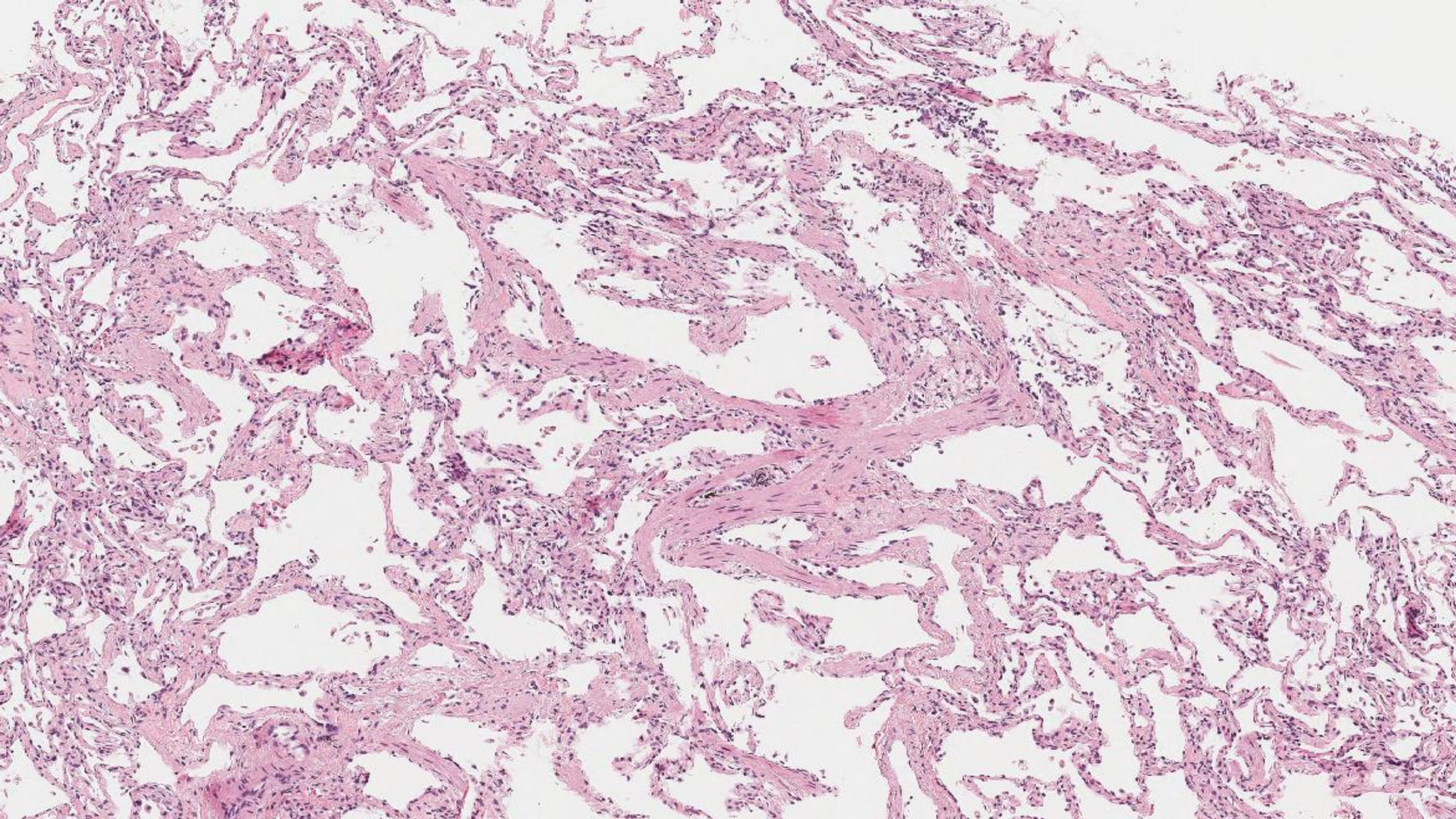


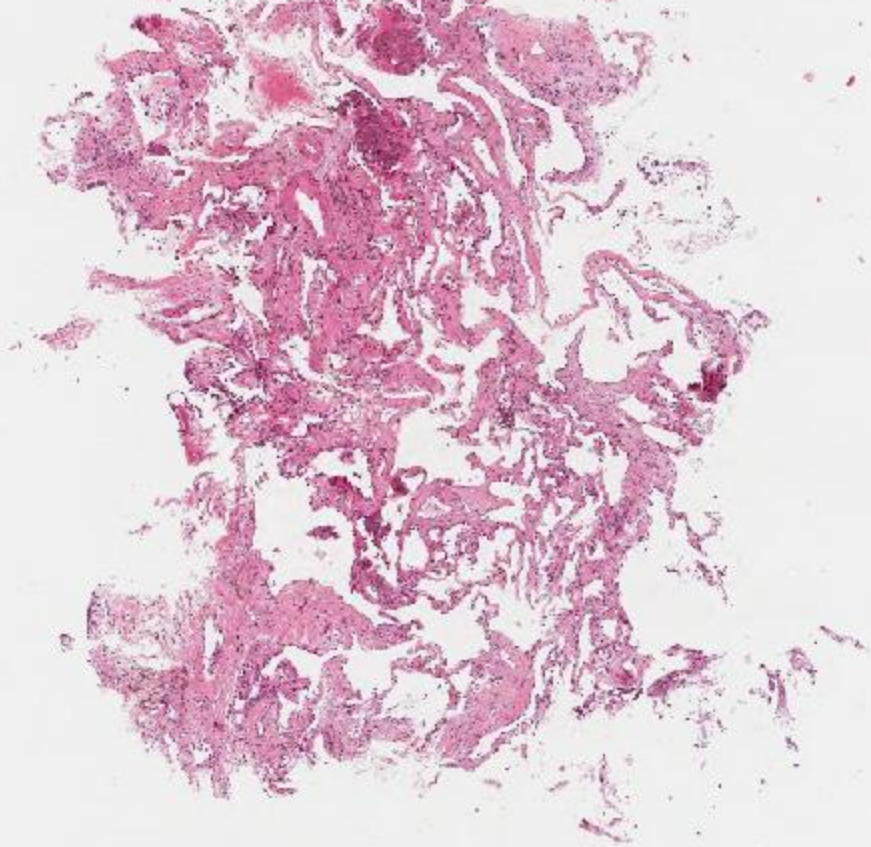
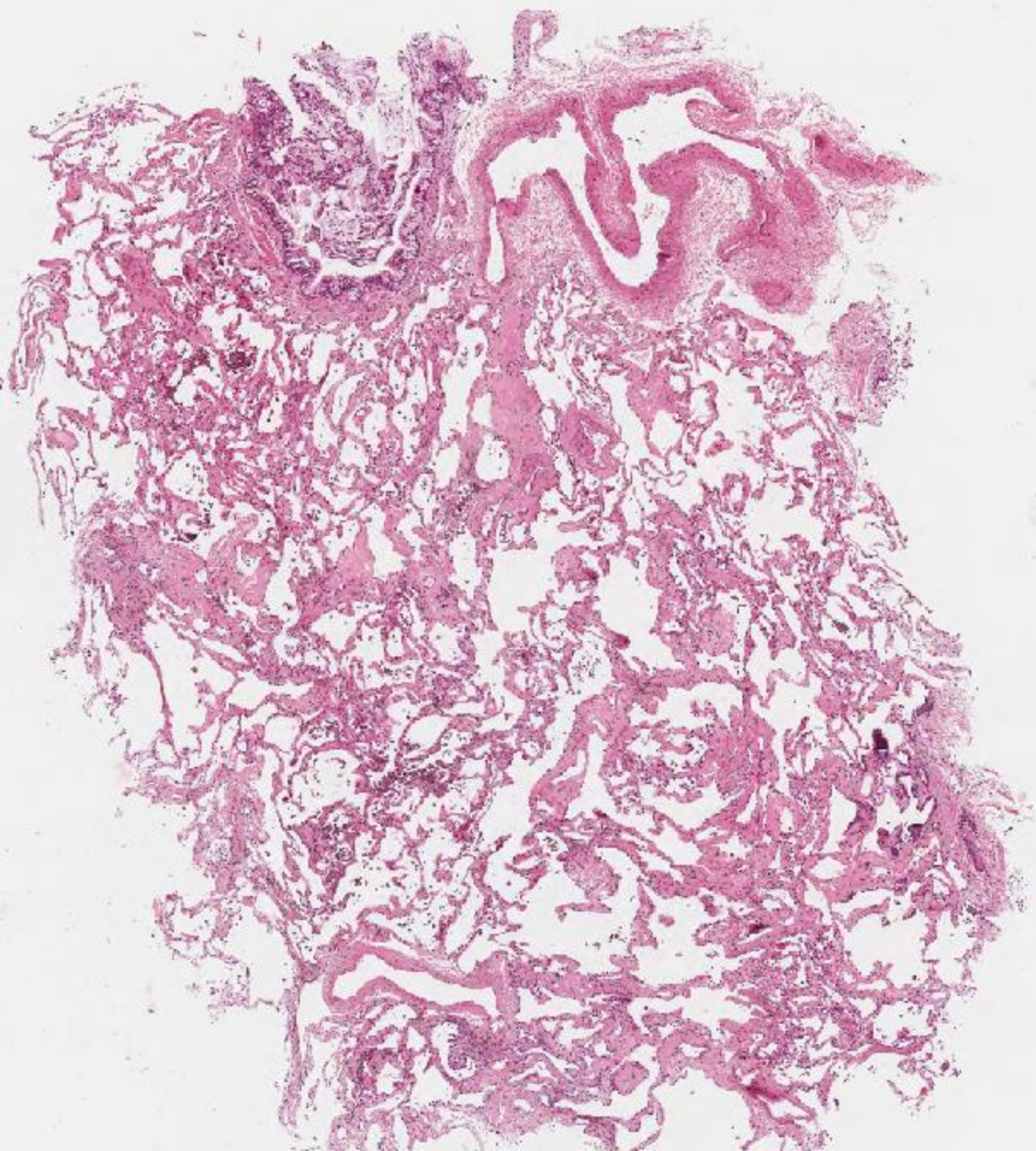


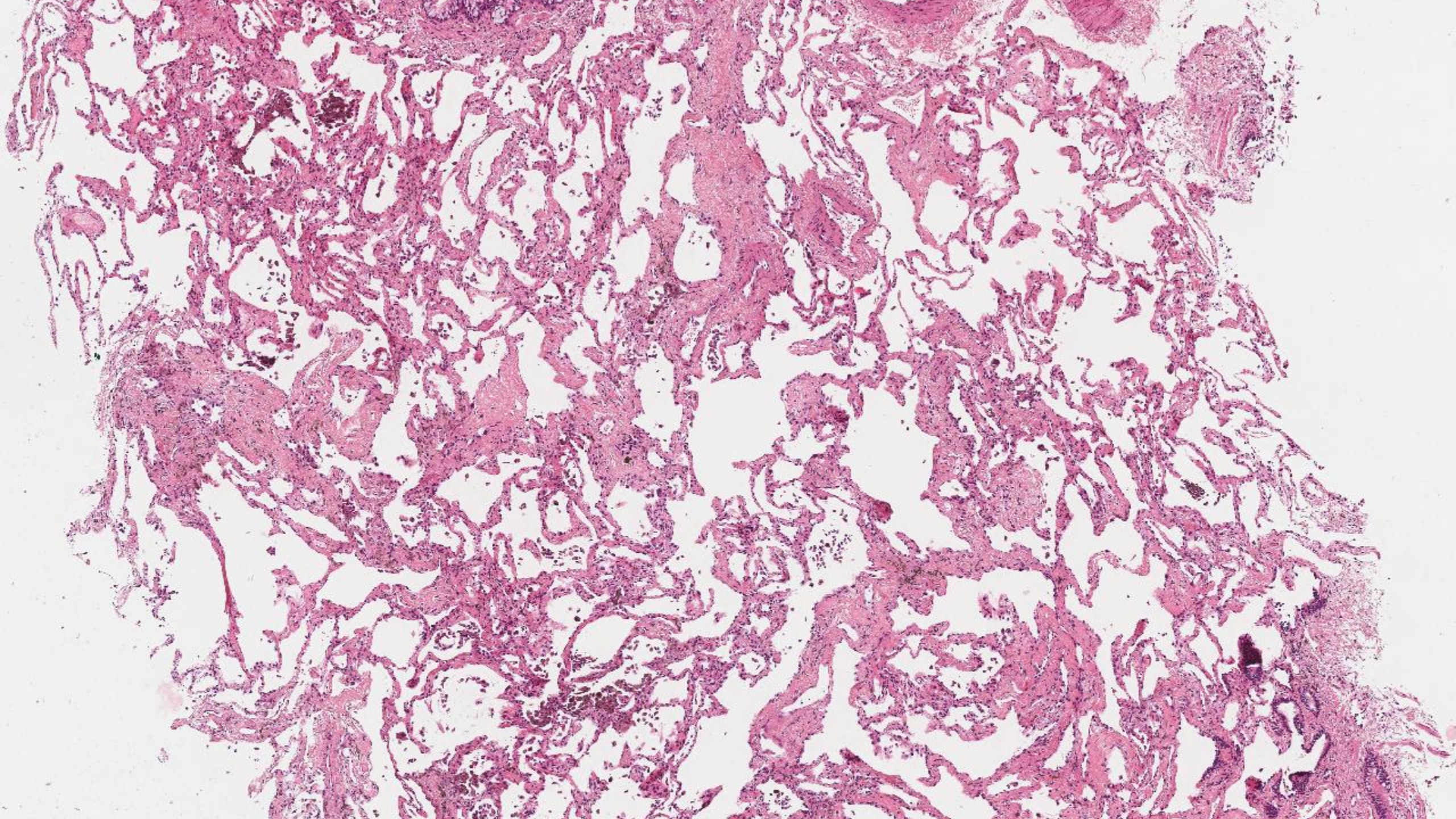
200um

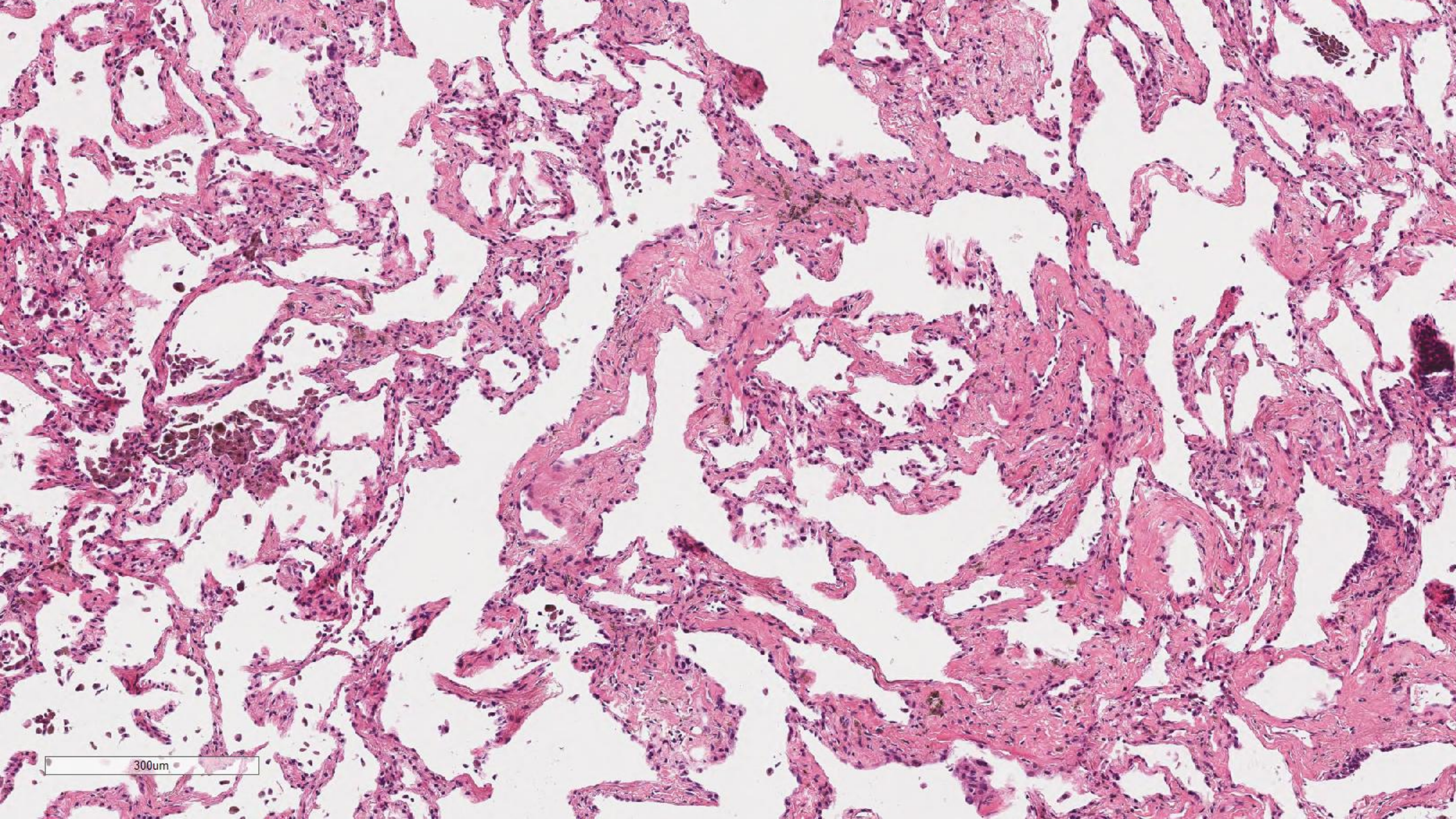




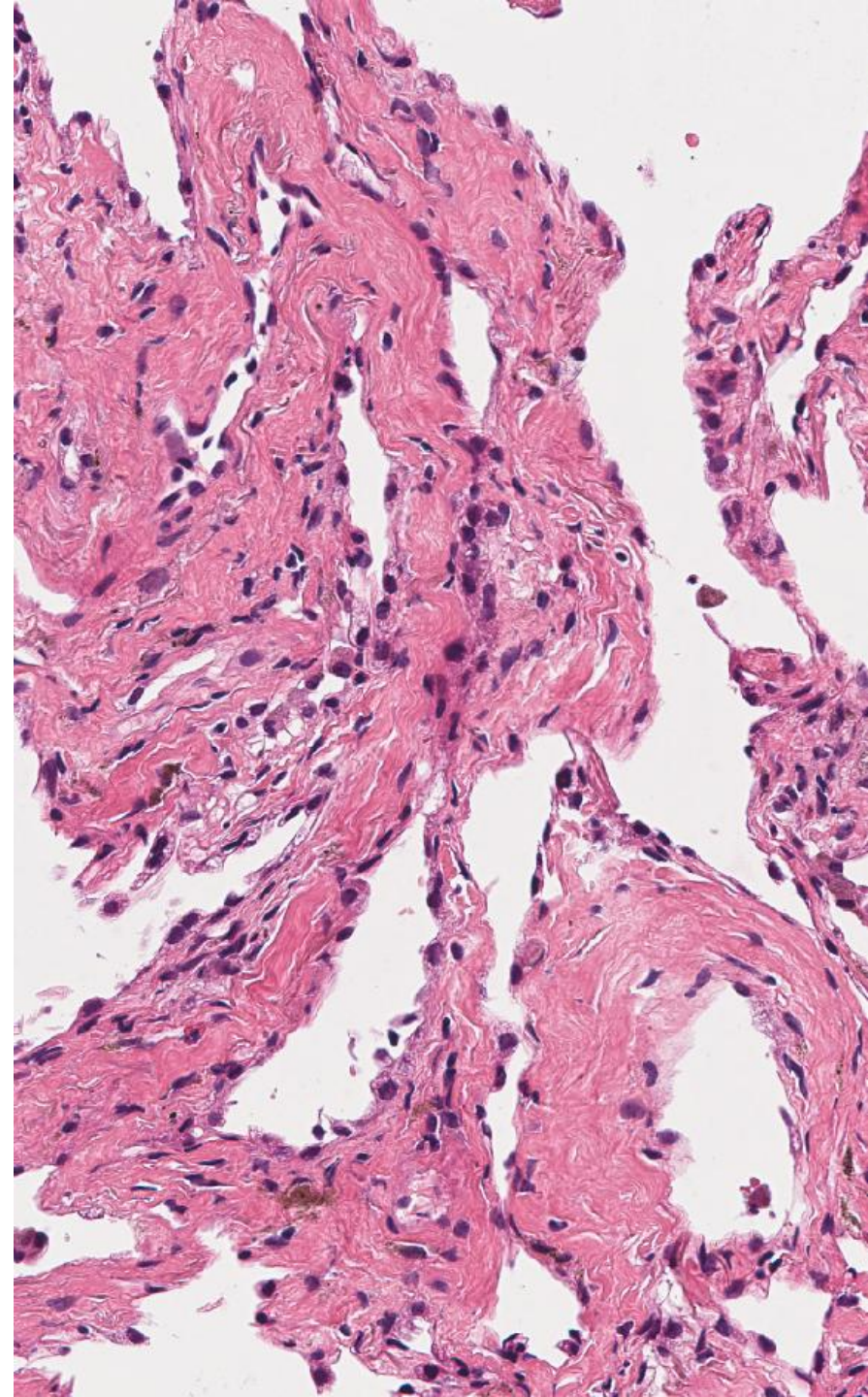
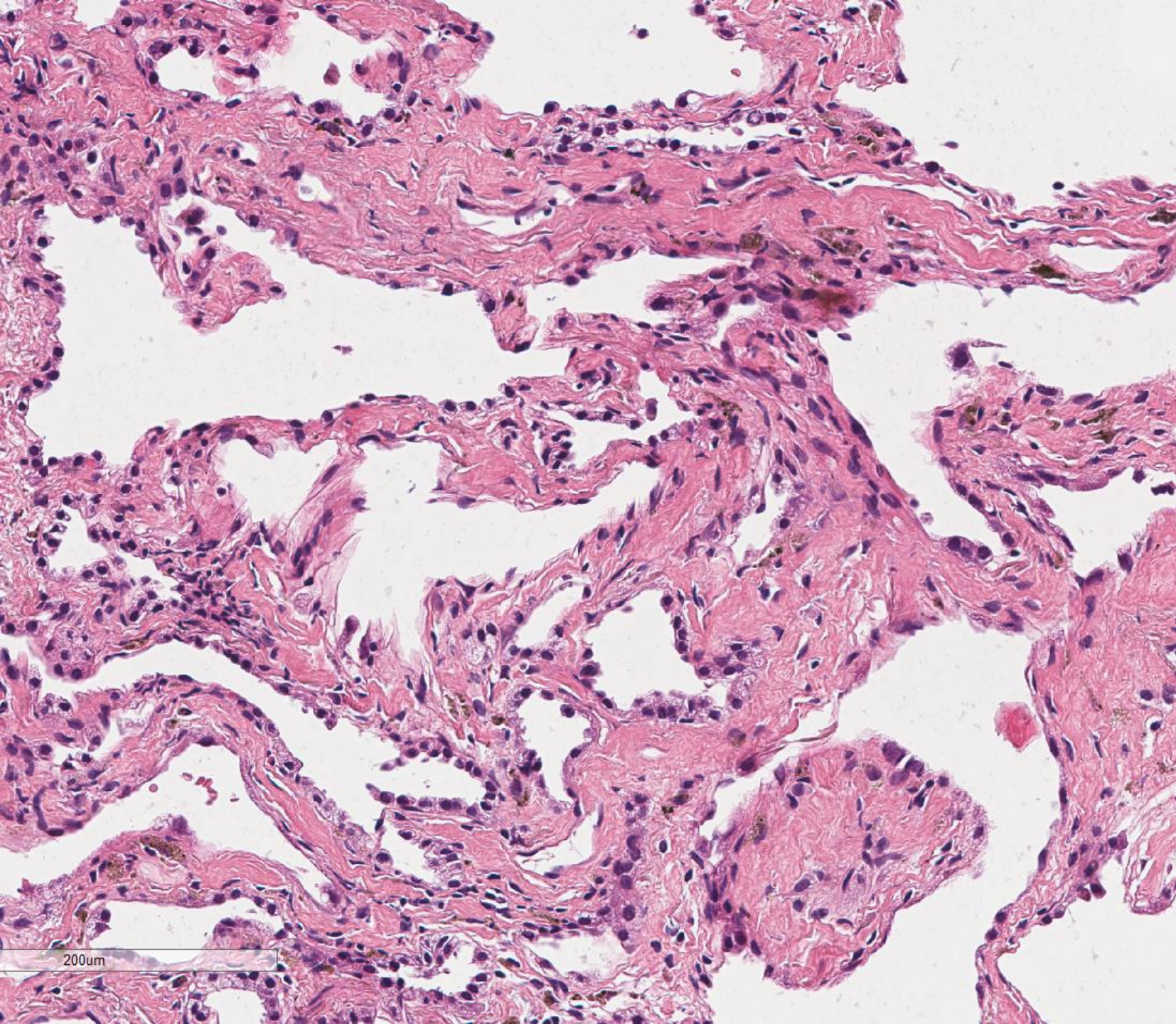


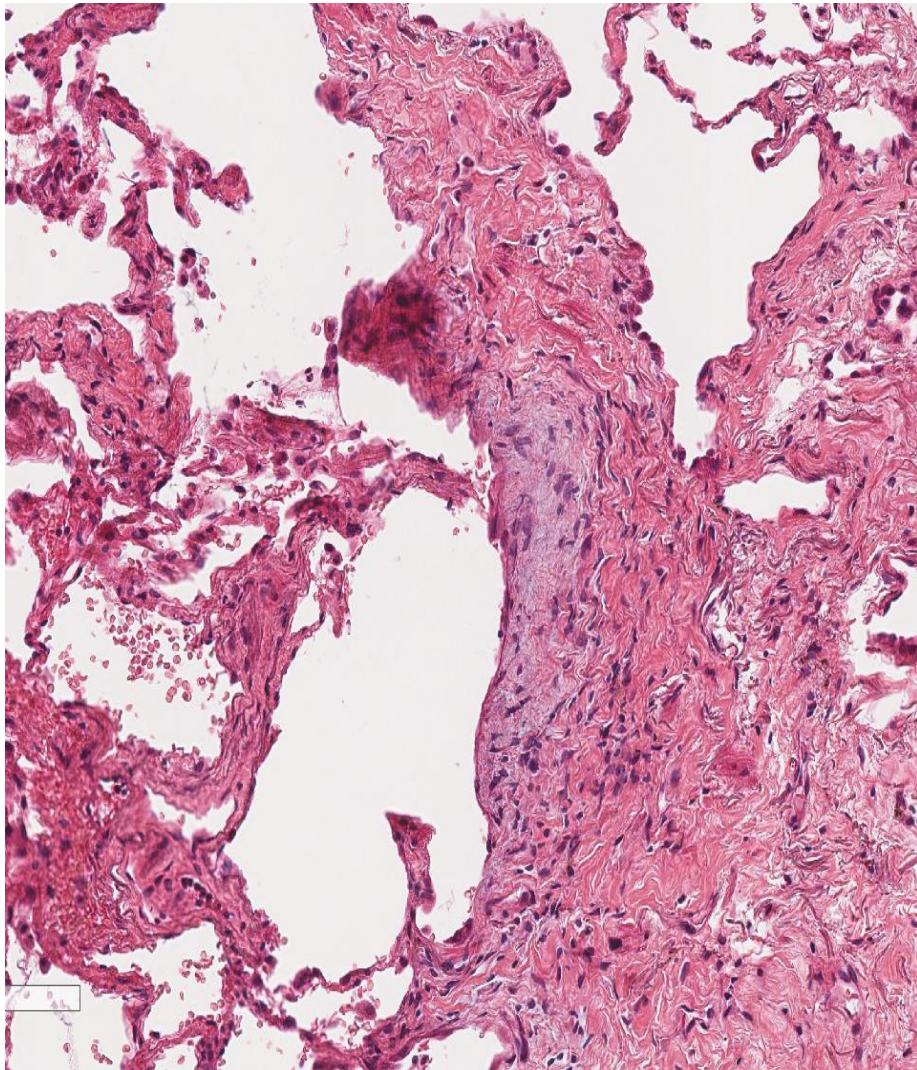






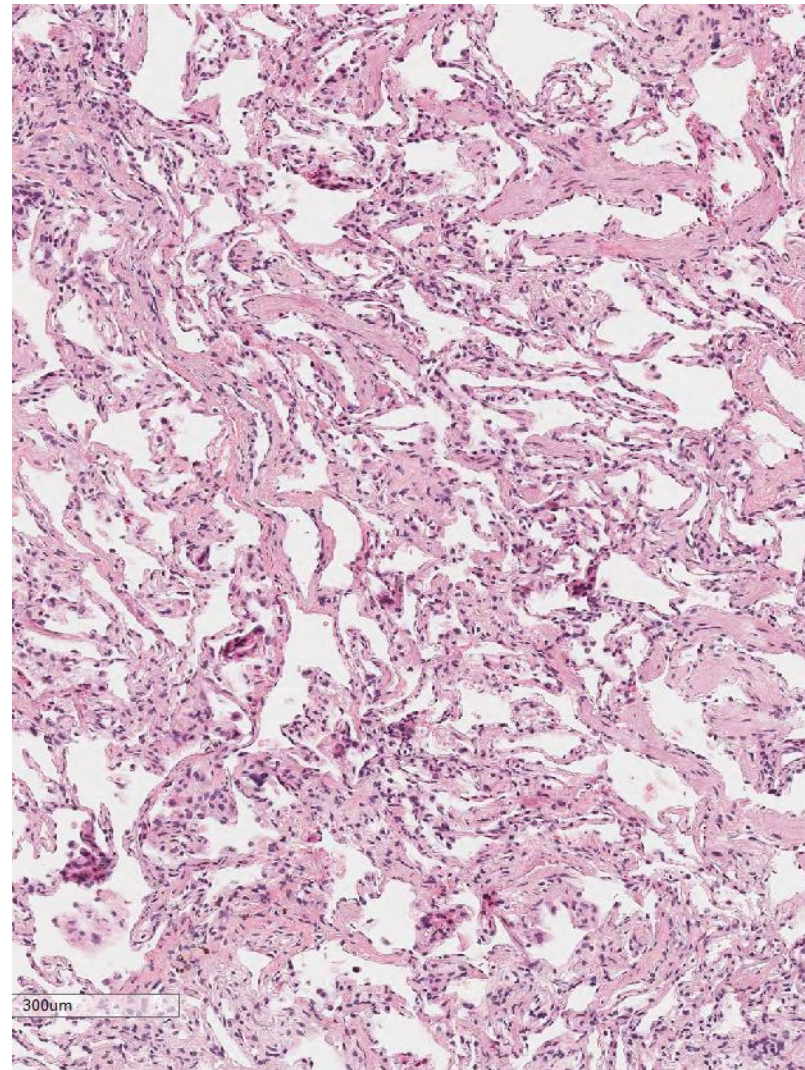
300um





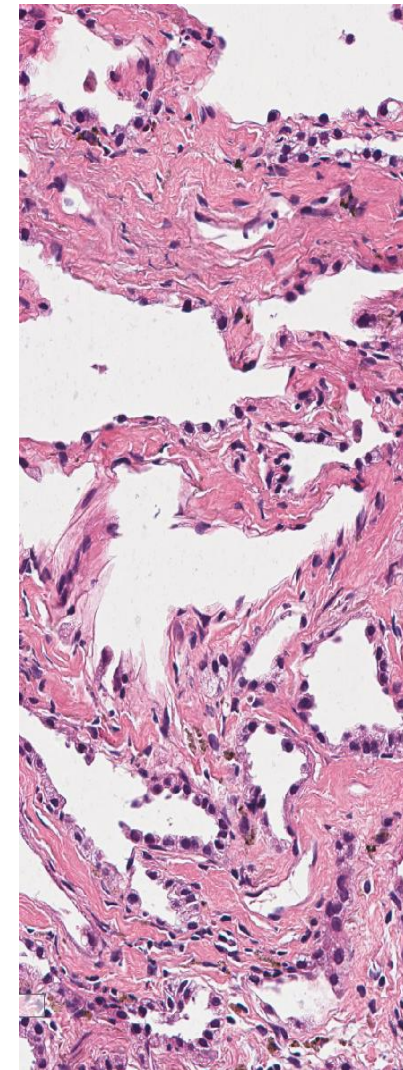
**FIBROSIS PARCHEADA**  
 HETEROGENEIDAD TEMPORAL  
 FOCOS FIBROBLÁSTICOS  
 REMODELACIÓN

**PATRÓN NIU**



**FIBROSIS HOMOGÉNEA**  
 UNIFORME TEMPORALMENTE  
 SIN FOCOS FIBROBLÁSTICOS  
 AFECTACIÓN MODERADA

**PATRÓN NINE FIBRÓTICA**

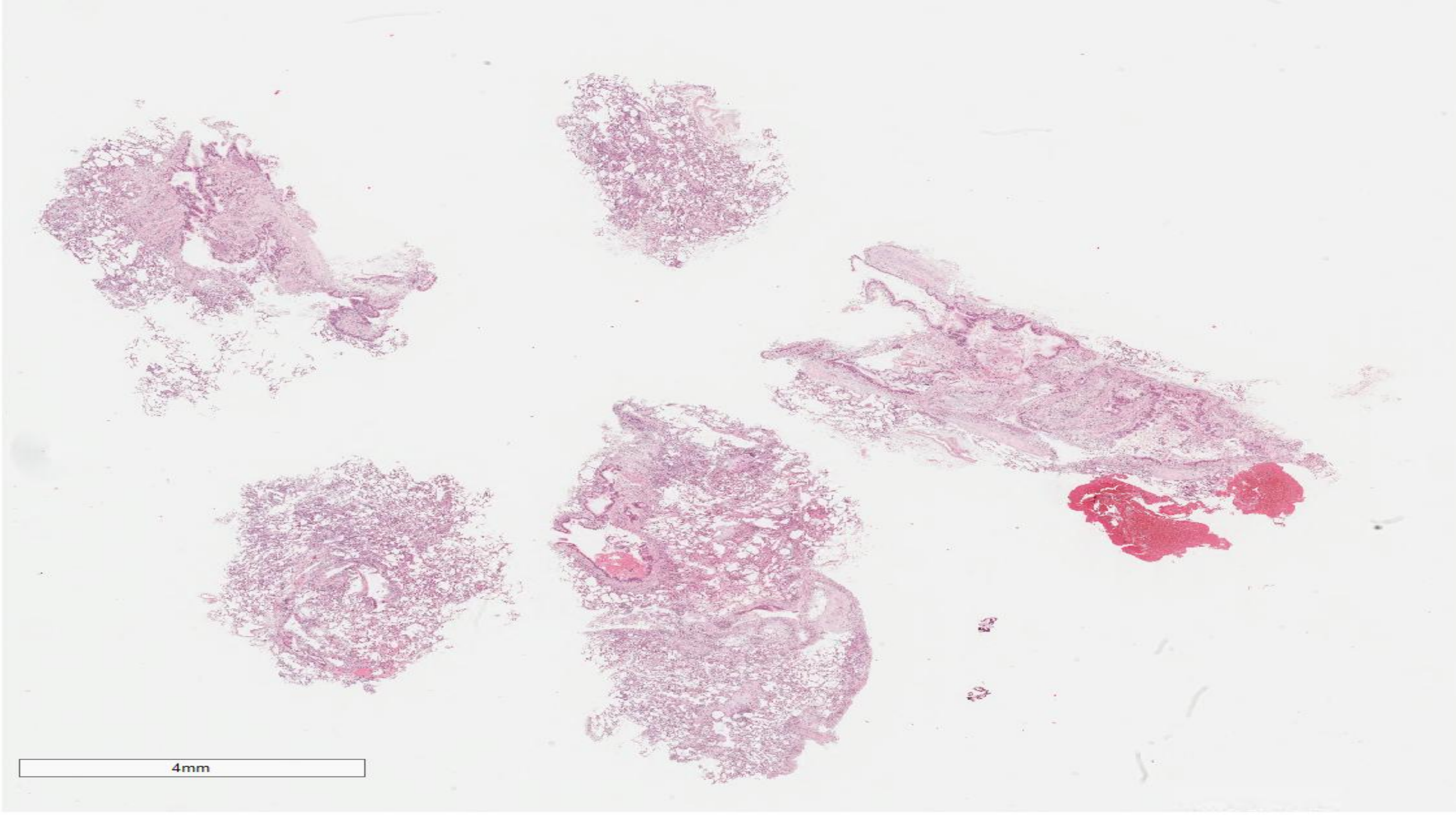


**FIBROSIS DE TIPO QUELOIDE**  
 PREDOMINIO PERIFÉRICO  
 ASOCIADA A ENFISEMA Y BR  
**SRIF**  
**(SMOKING RELATED**  
**INTERSTITIAL FIBROSIS)**

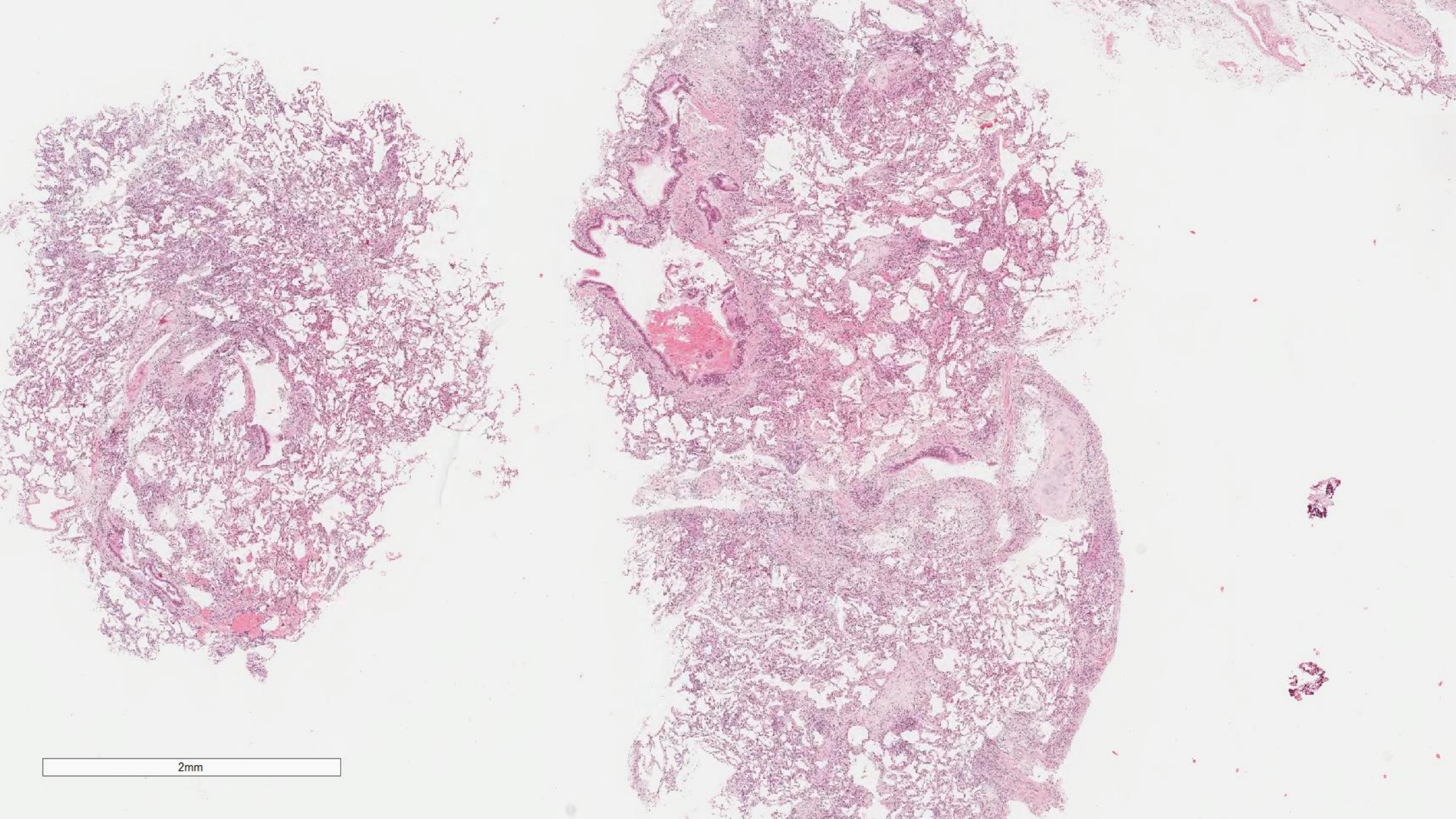
#### **Pattern 2 (fibrosis)**

- ▶ Pneumoconioses
- ▶ Usual interstitial pneumonia
- ▶ Chronic hypersensitivity pneumonitis
- ▶ Related to rheumatic disease
- ▶ Chronic drug reactions
- ▶ Advanced sarcoidosis
- ▶ Fibrotic non-specific interstitial pneumonia
- ▶ Chronic aspiration
- ▶ Chronic radiation injury
- ▶ Advanced Langerhans cell histiocytosis
- ▶ Hermansky-Pudlak syndrome
- ▶ Erdheim-Chester disease (non-Langerhans cell histiocytosis)
- ▶ Idiopathic airway-centred fibrosis

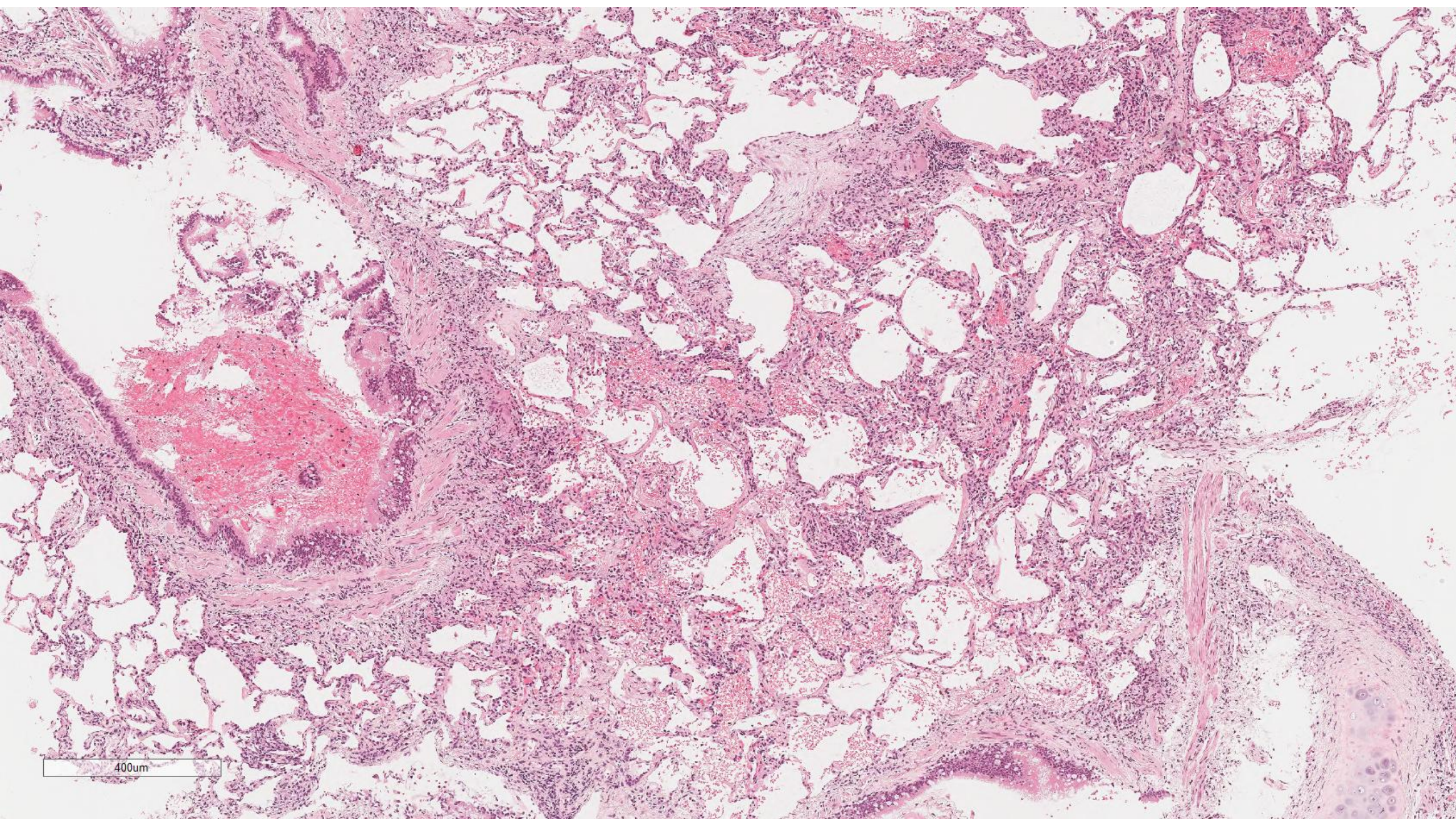
# Patrón 3



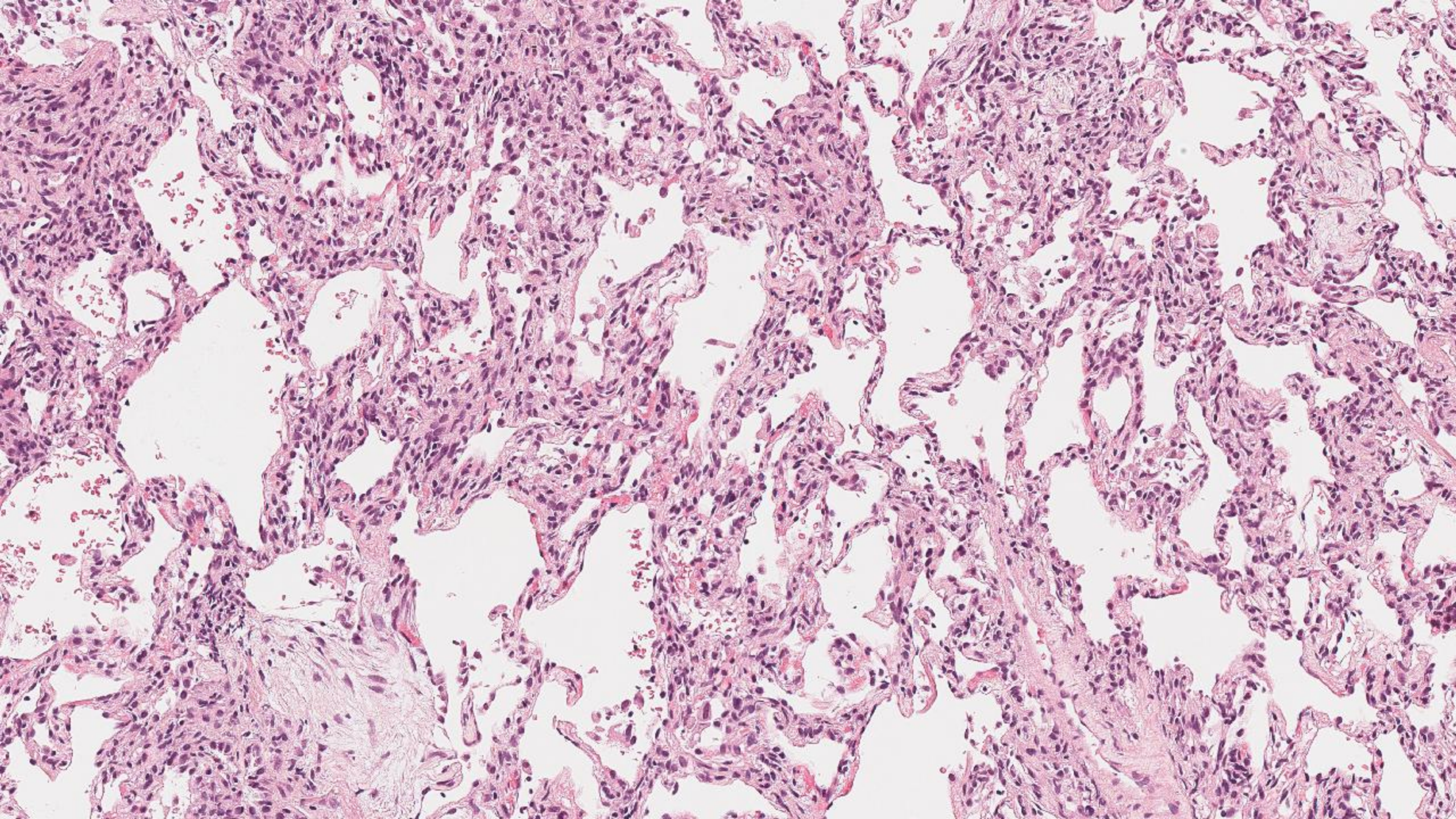
4mm

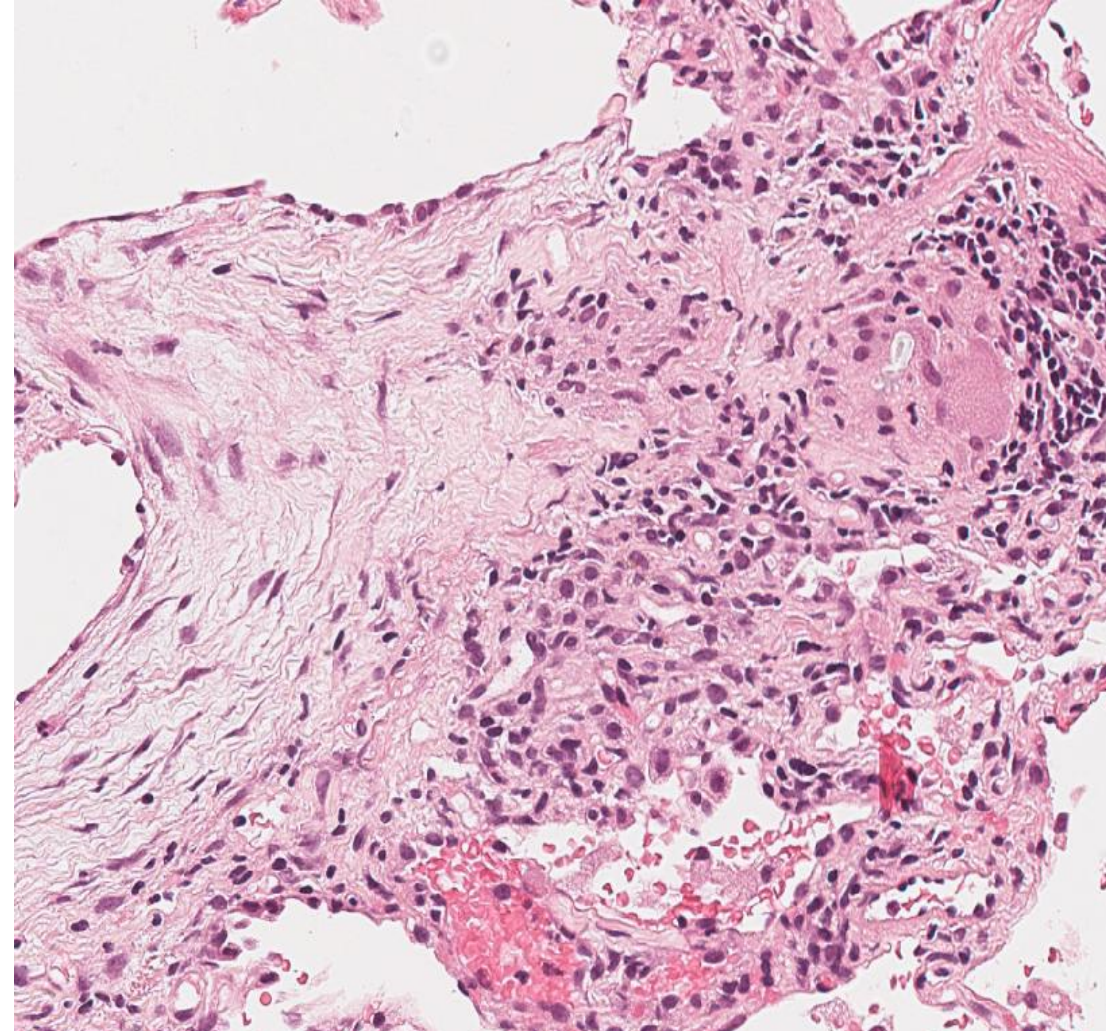
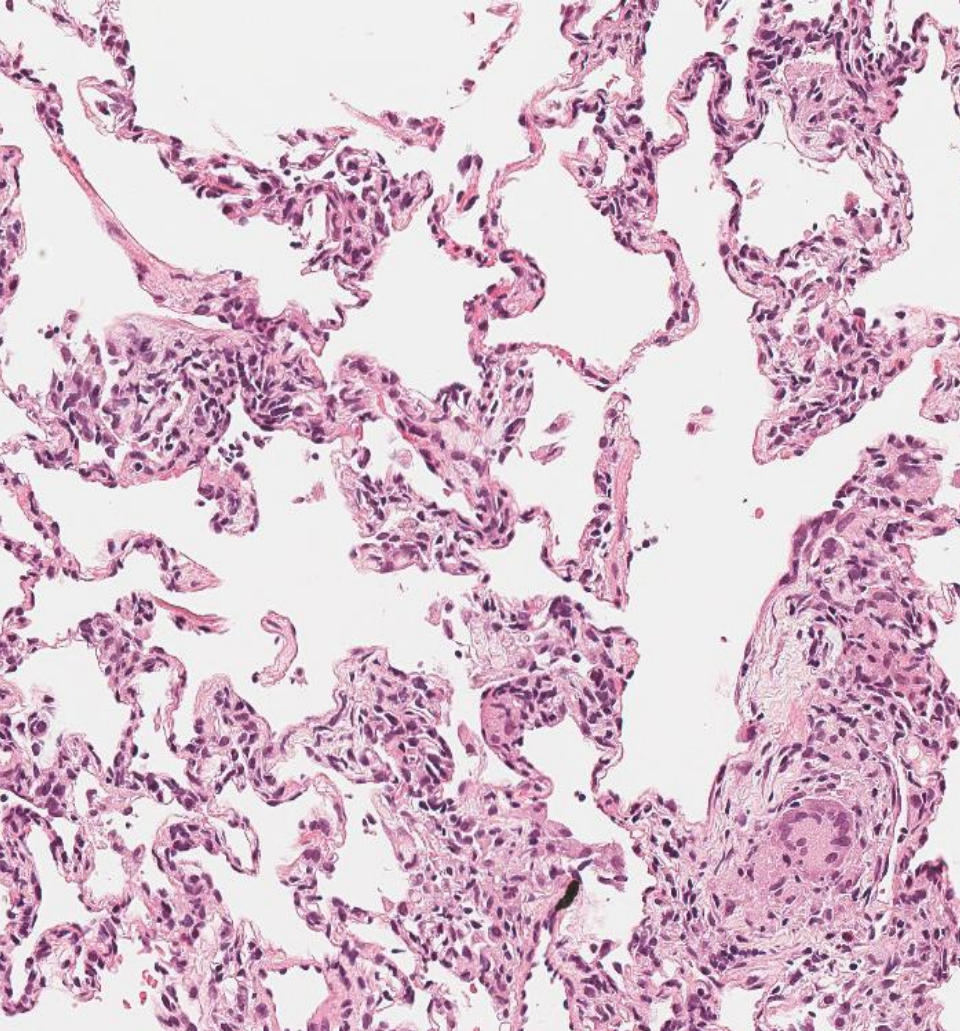


2mm



400um





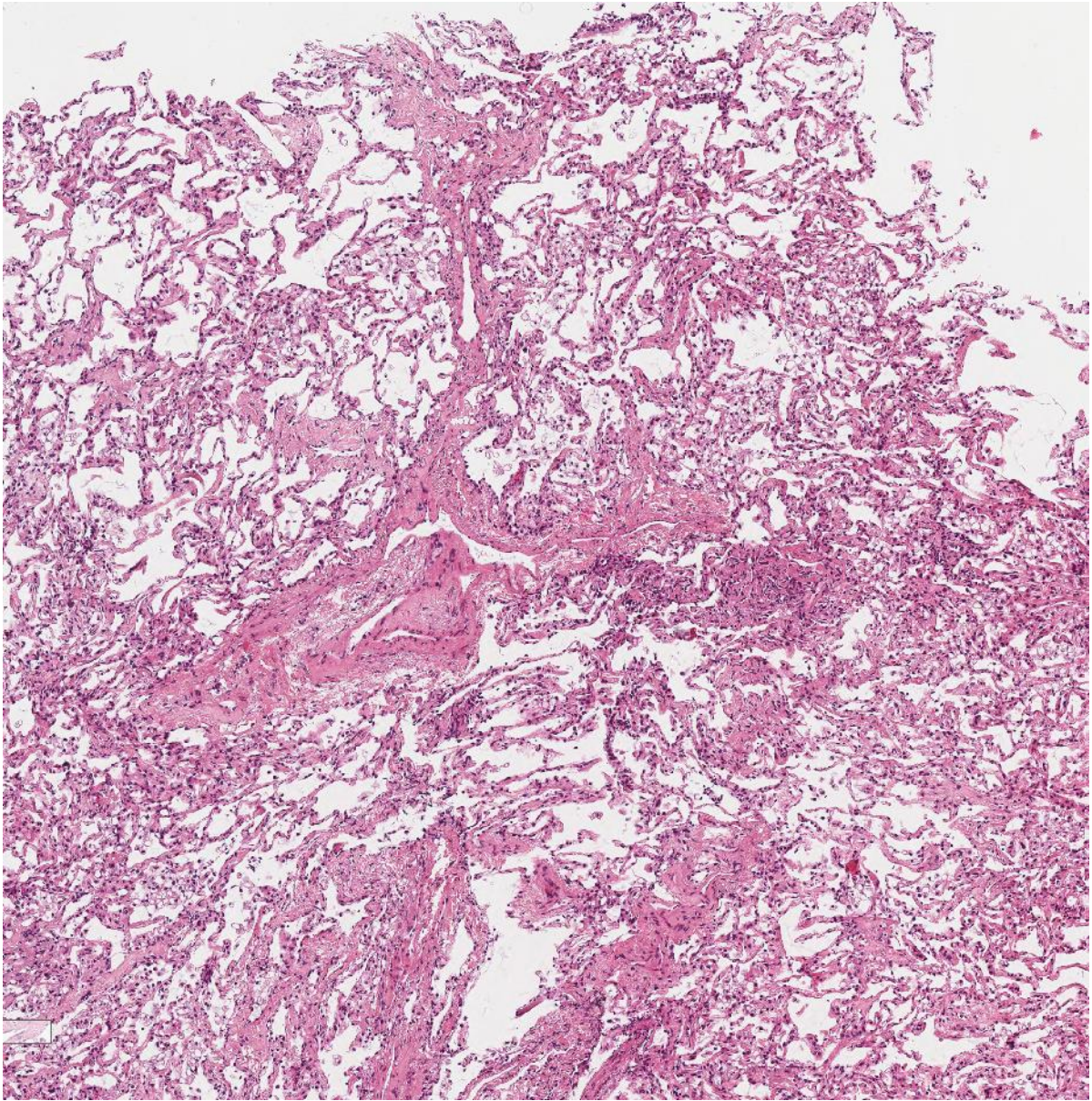
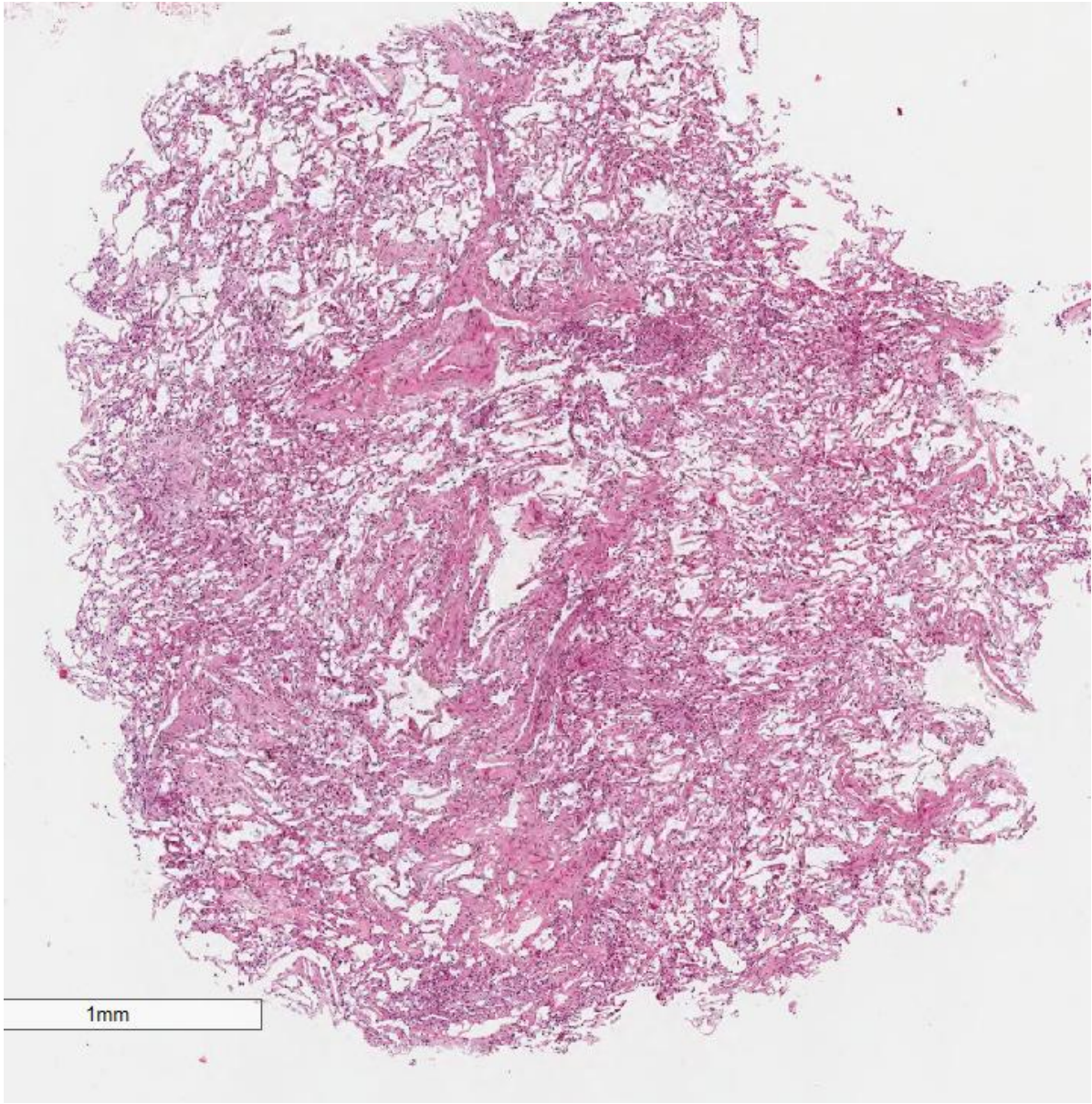
#### Pattern 3 (cellular infiltrates)

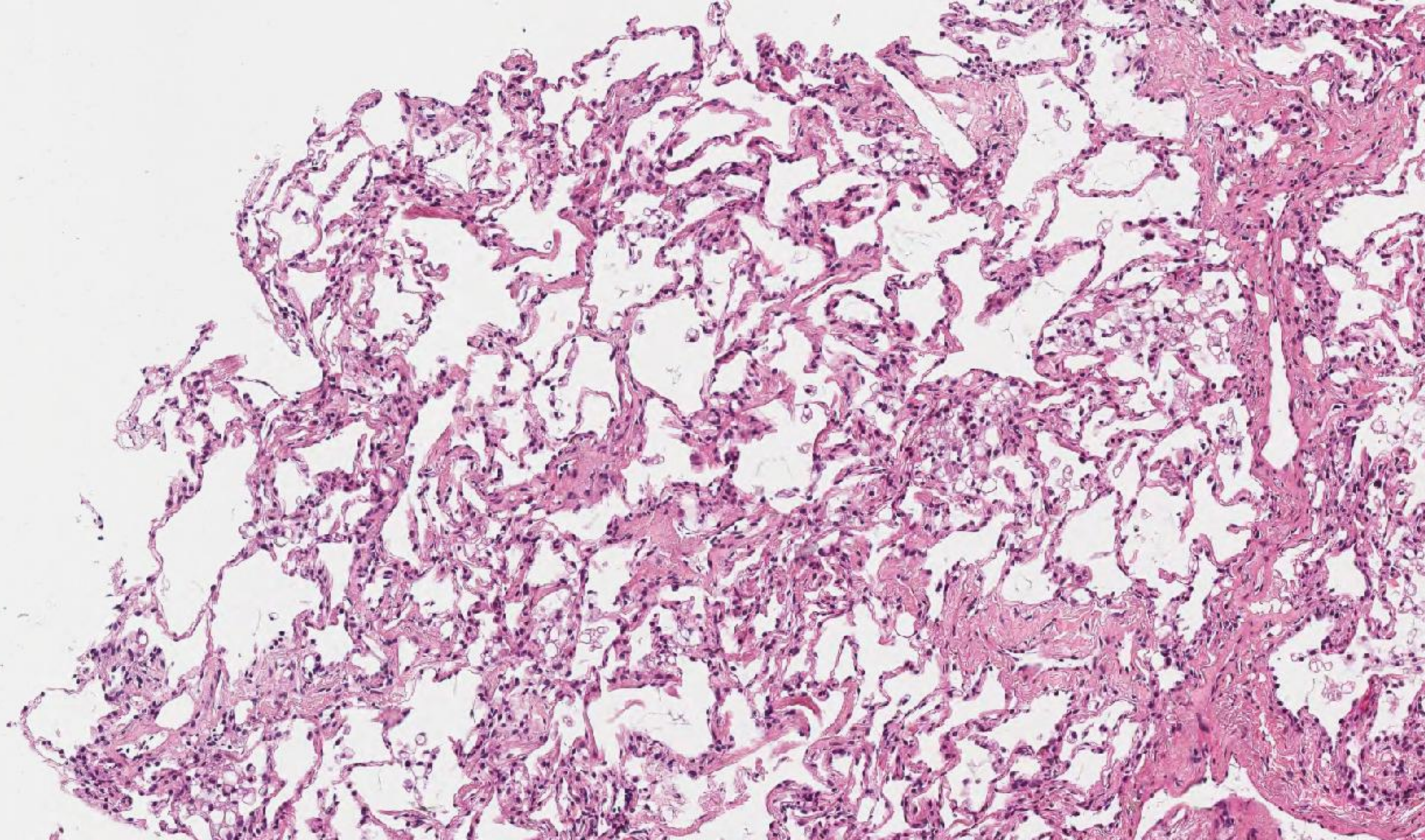
- ▶ Hypersensitivity pneumonitis (subacute disease)
- ▶ Drug reactions
- ▶ Related to rheumatic diseases
- ▶ Lymphoproliferative diseases
- ▶ Non-specific interstitial pneumonia
- ▶ Certain infections (eg, rickettsia, mycoplasma, HIV)
- ▶ Lymphoid interstitial pneumonia

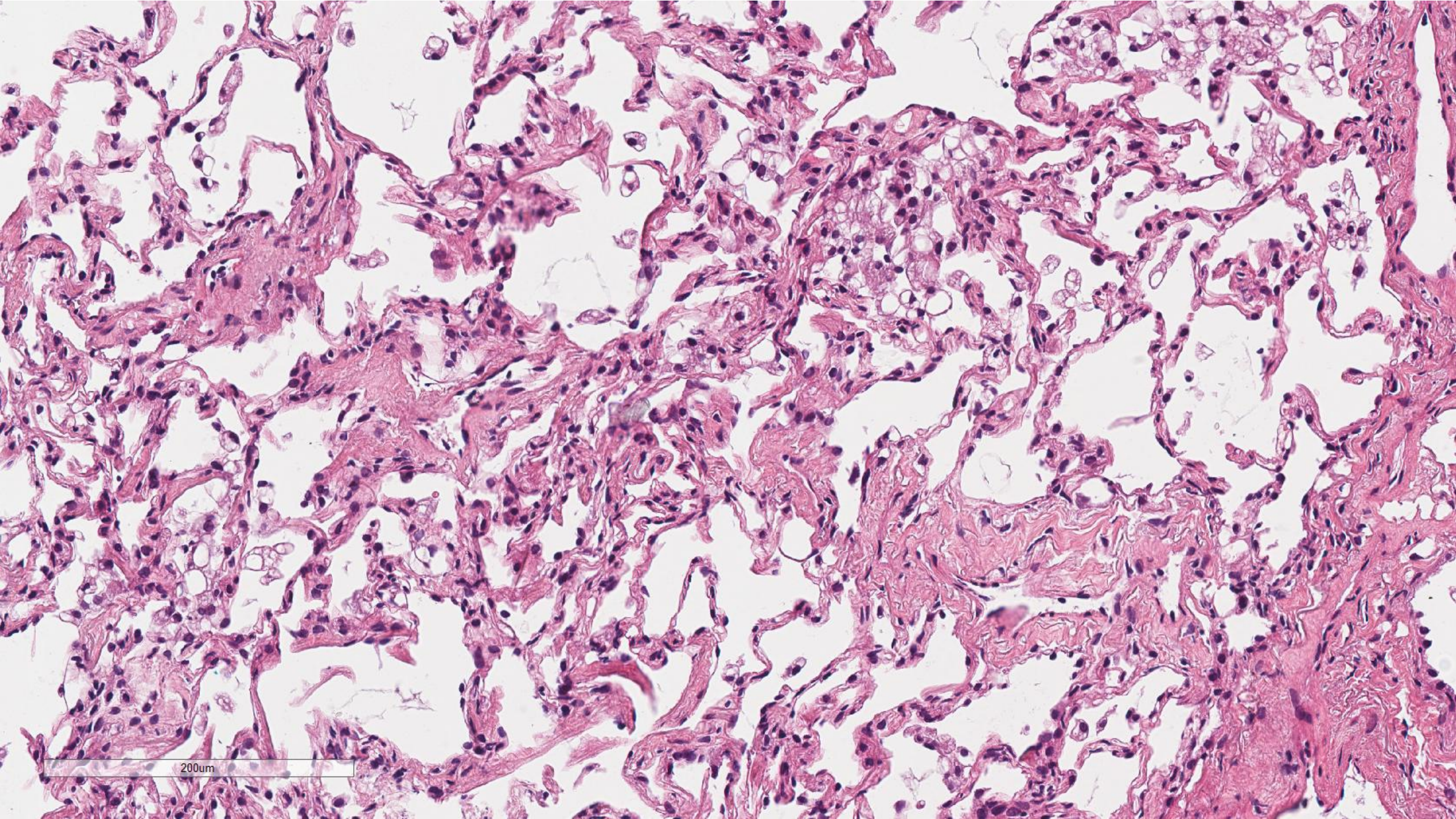
**INFILTRADOS CELULARES DE TIPO CRÓNICO**  
**GRANULOMAS "LAXOS" INTERSTICIALES**  
**CÉLULAS MULTINUCLEADAS GIGANTES**  
**FOCOS DE NEUMONÍA ORGANIZADA**

**ALVEOLITIS ALÉRGICA EXTRÍNSECA**

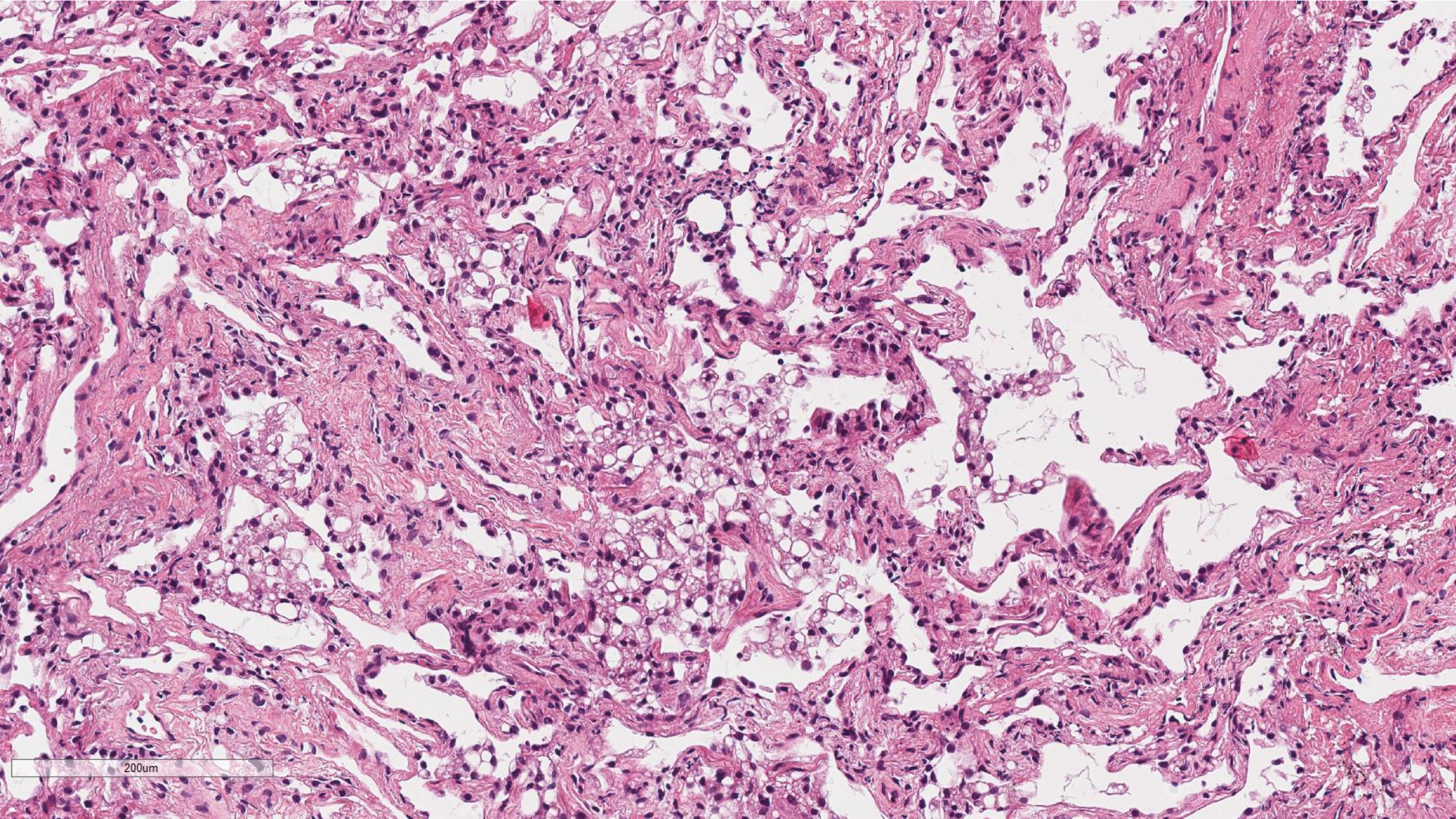
# Patrón 4



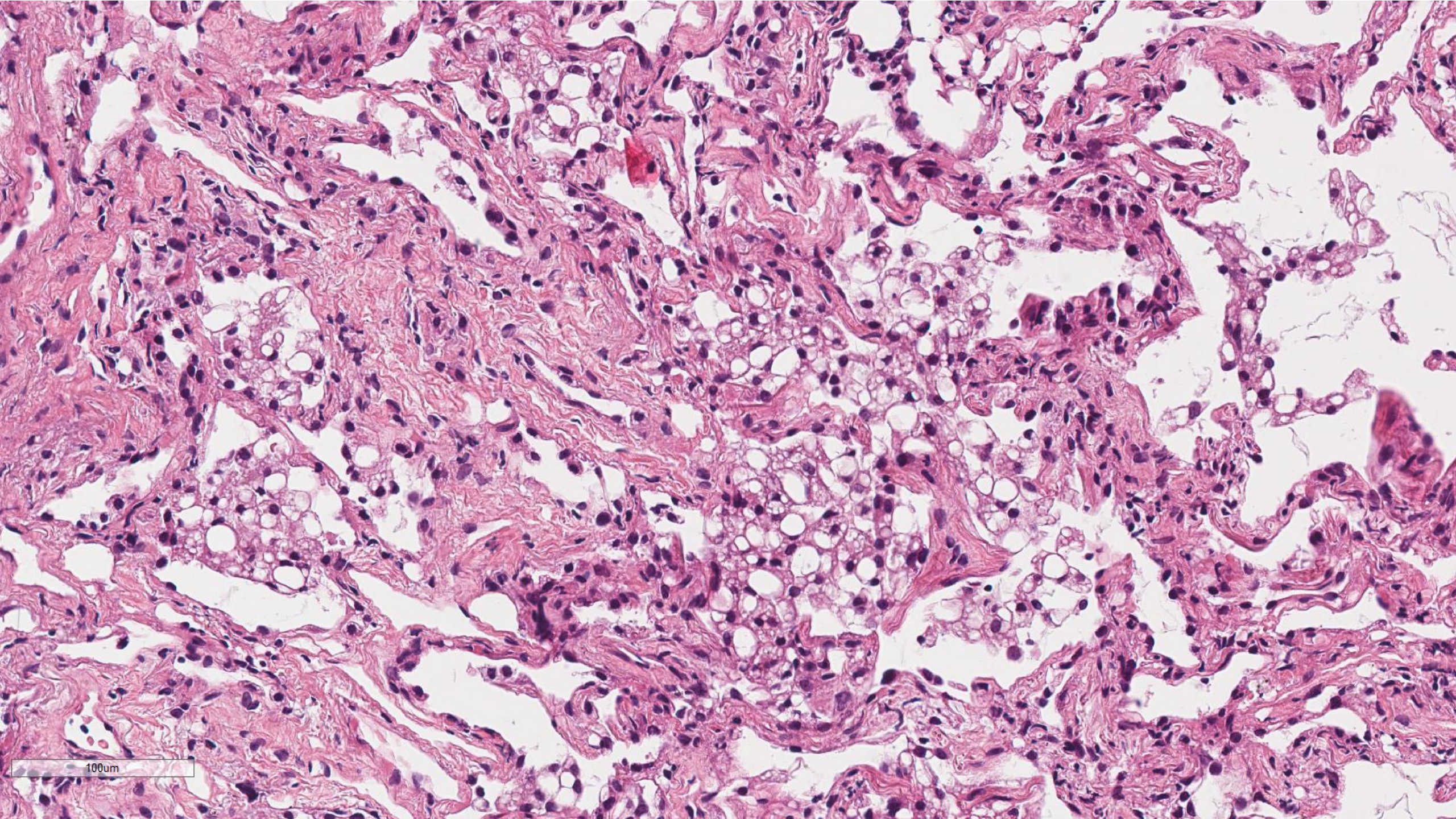




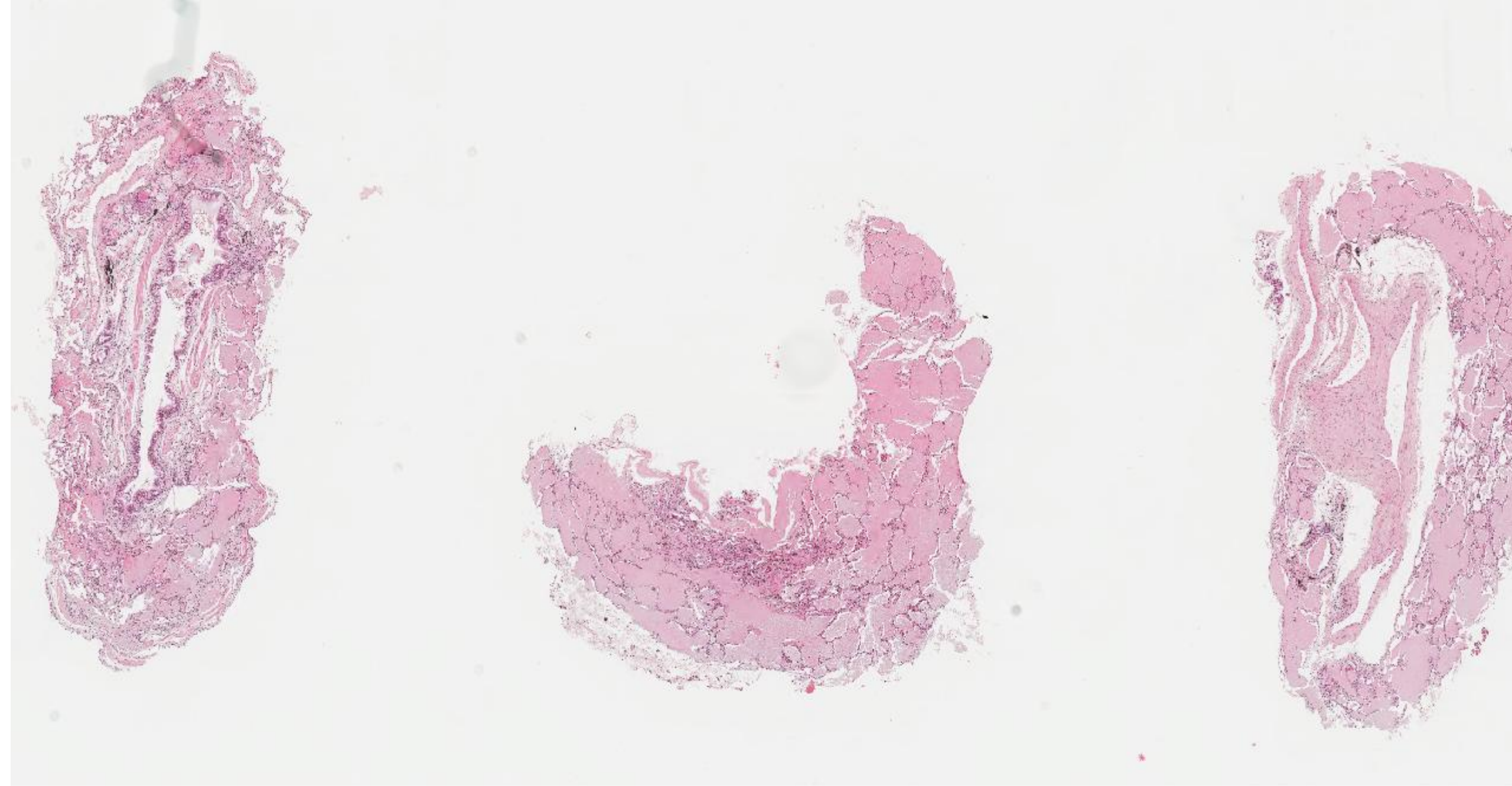
200um



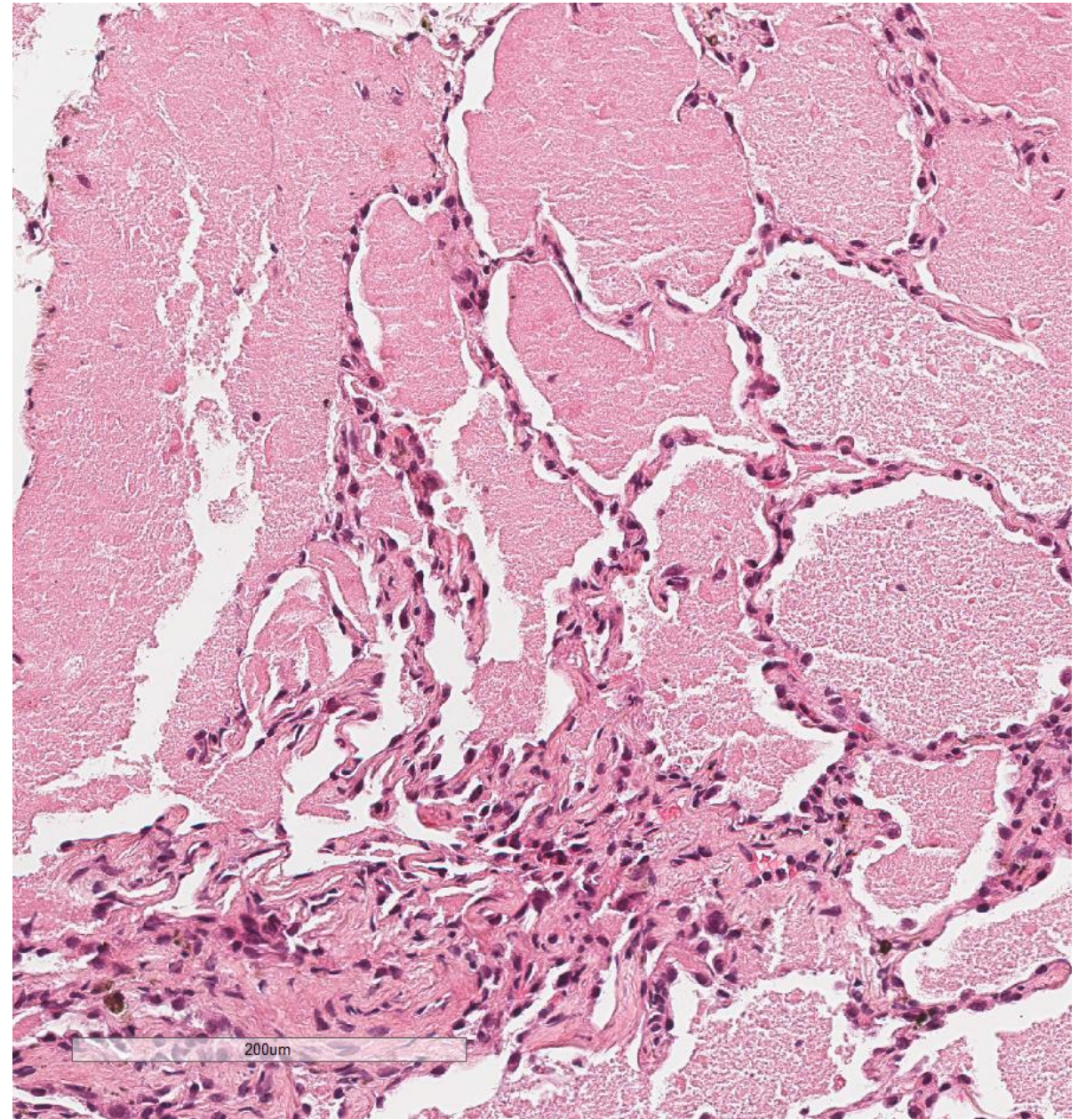
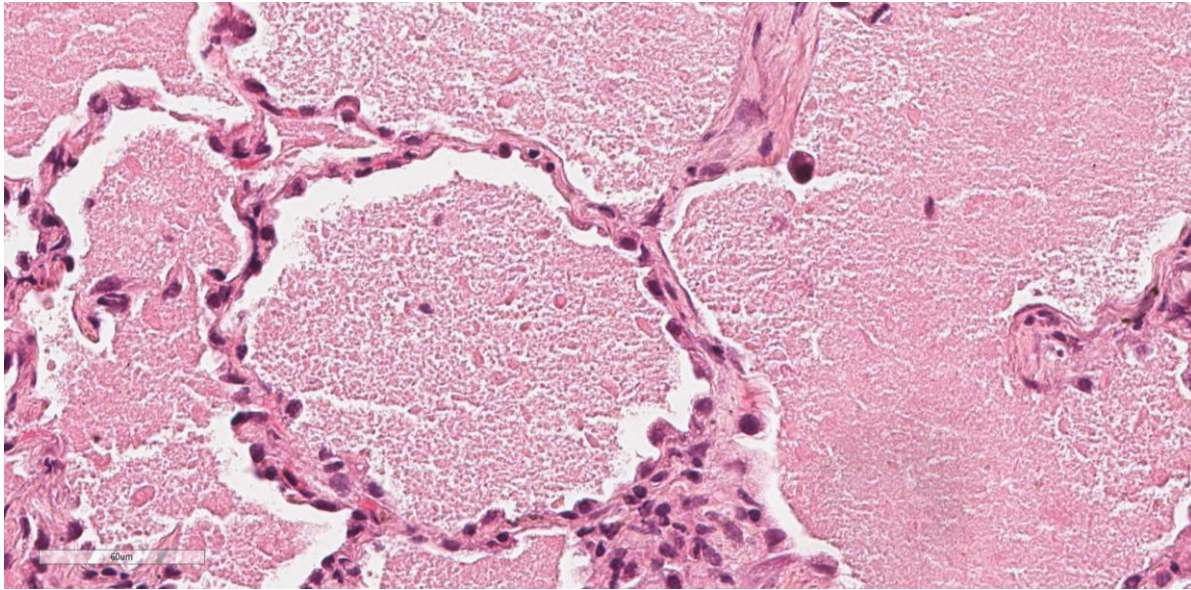
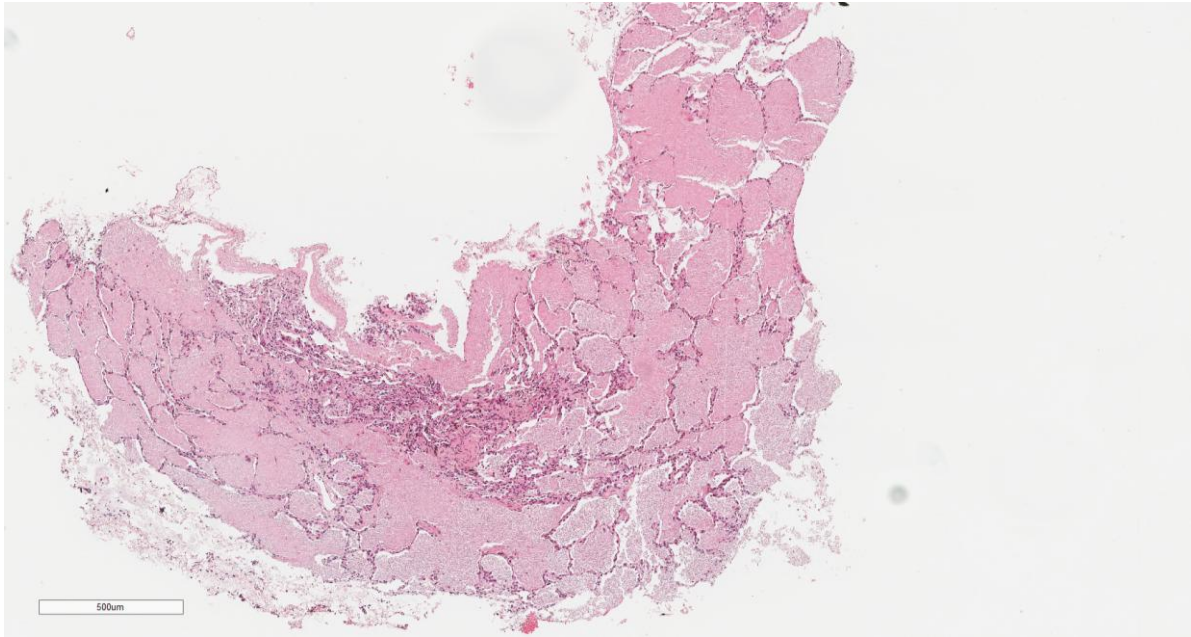
200um

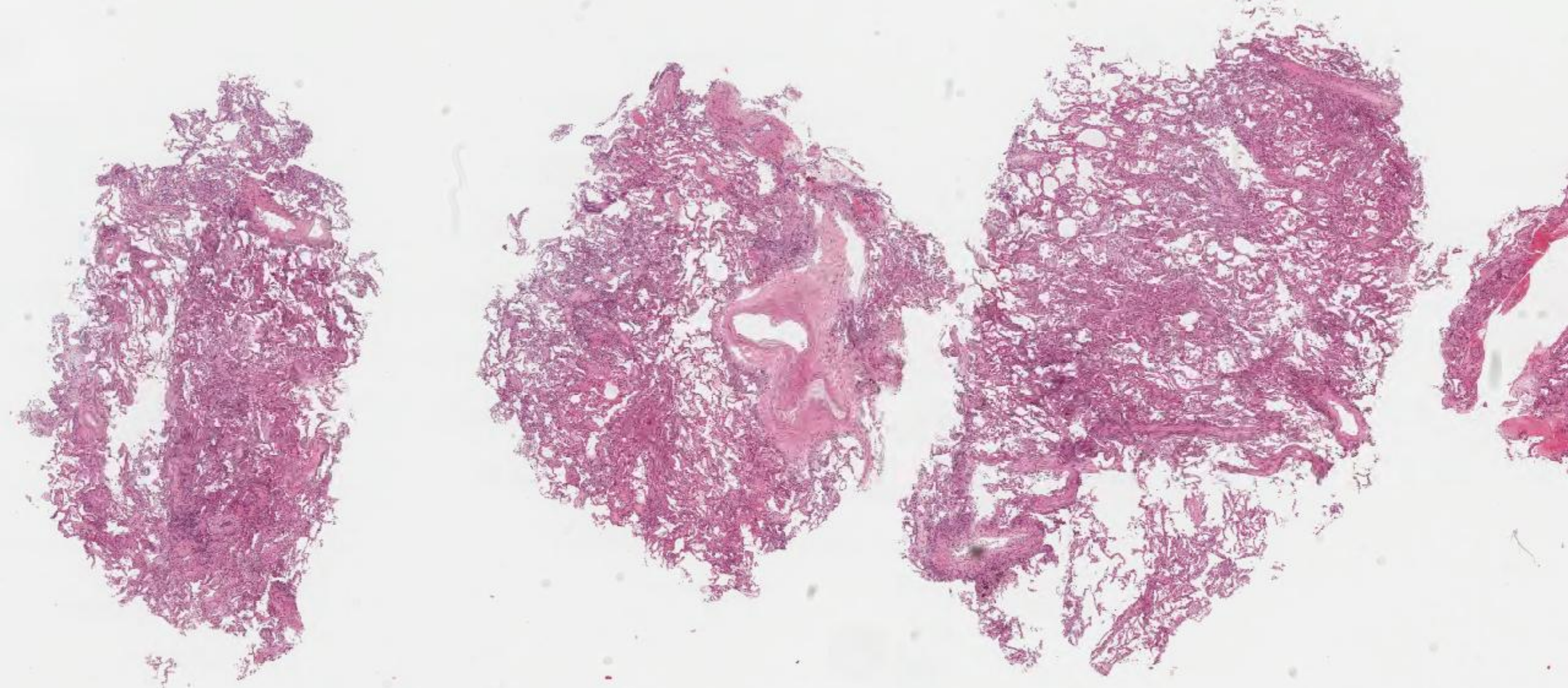


100µm

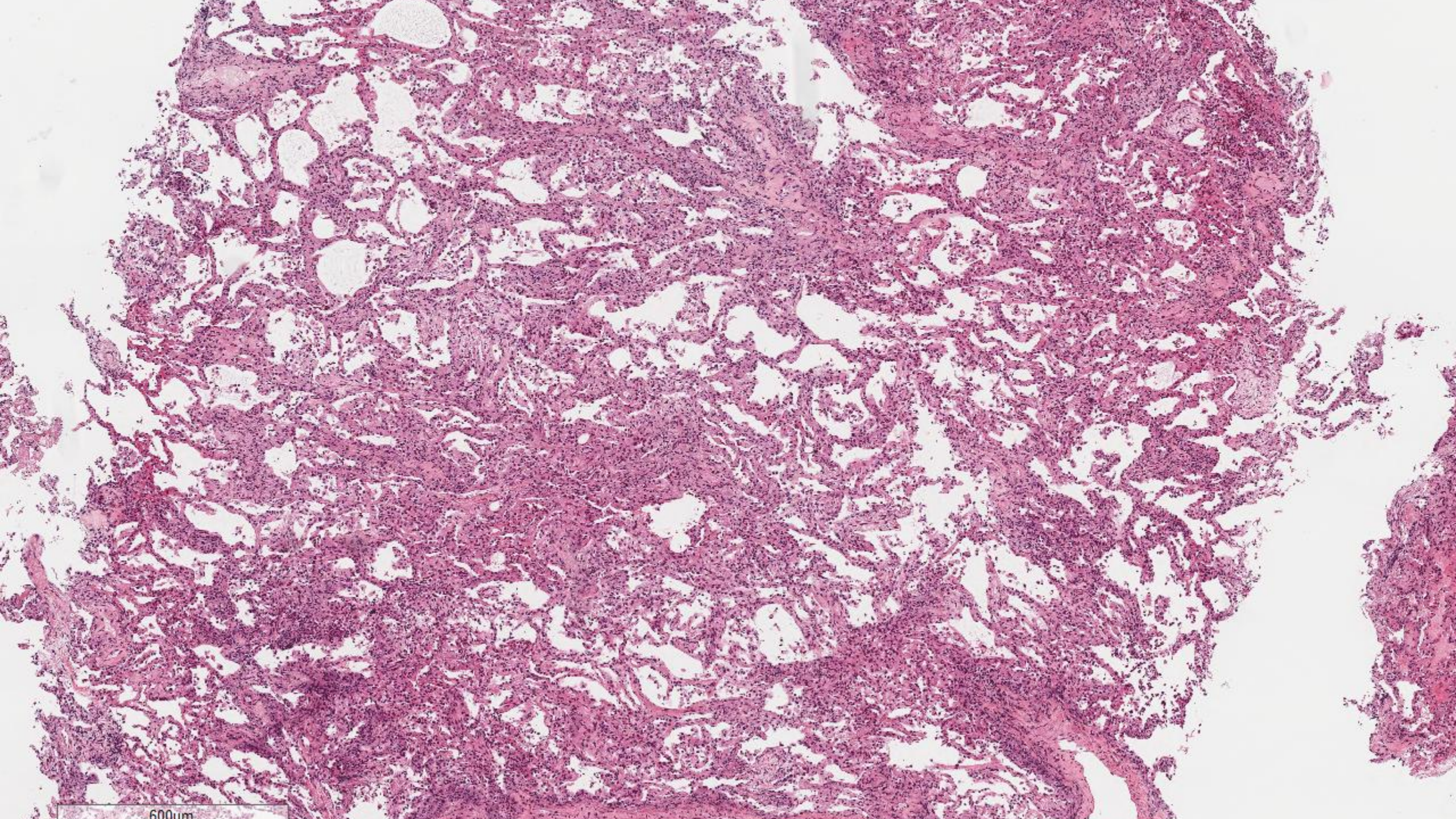


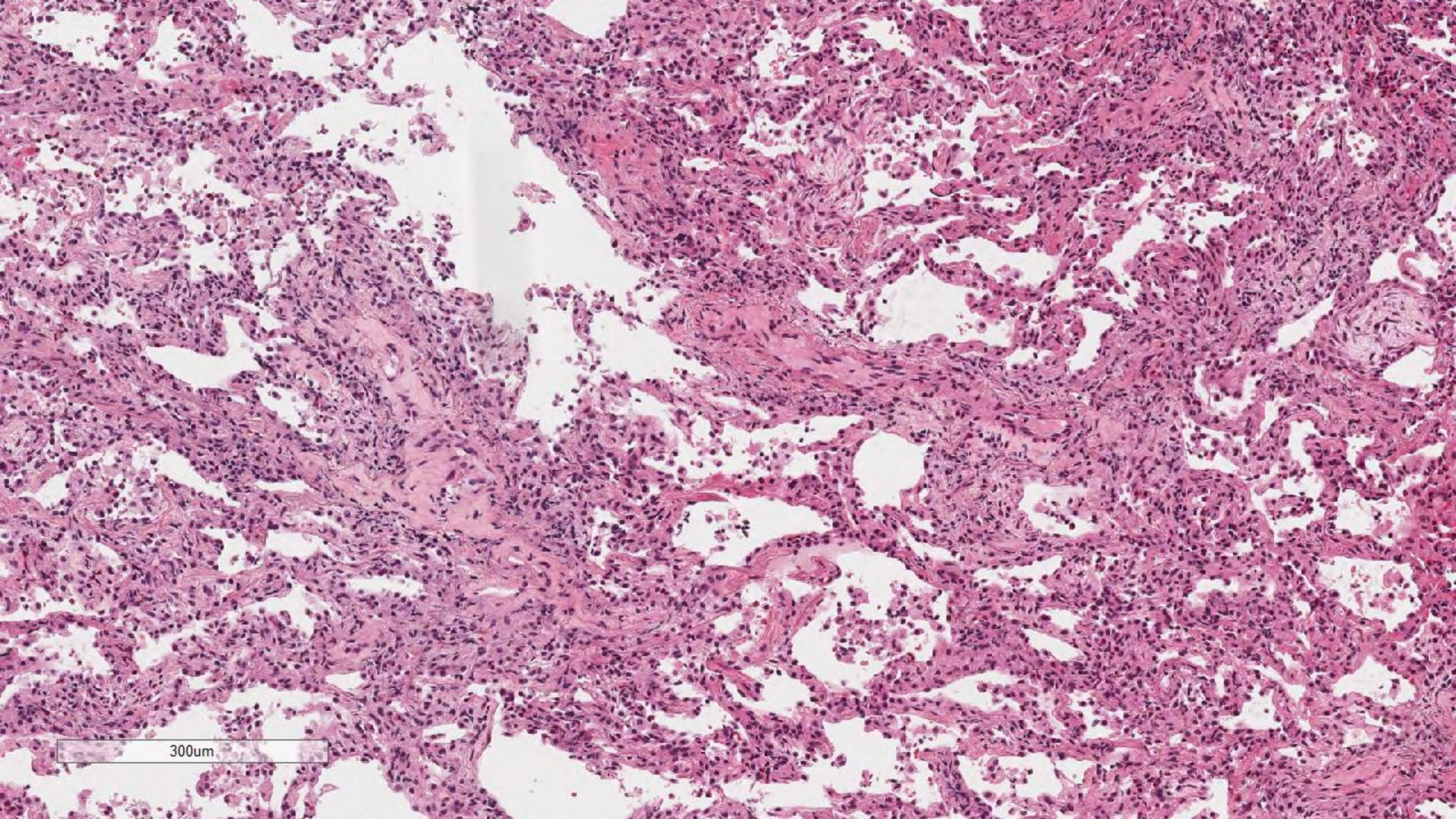
2mm



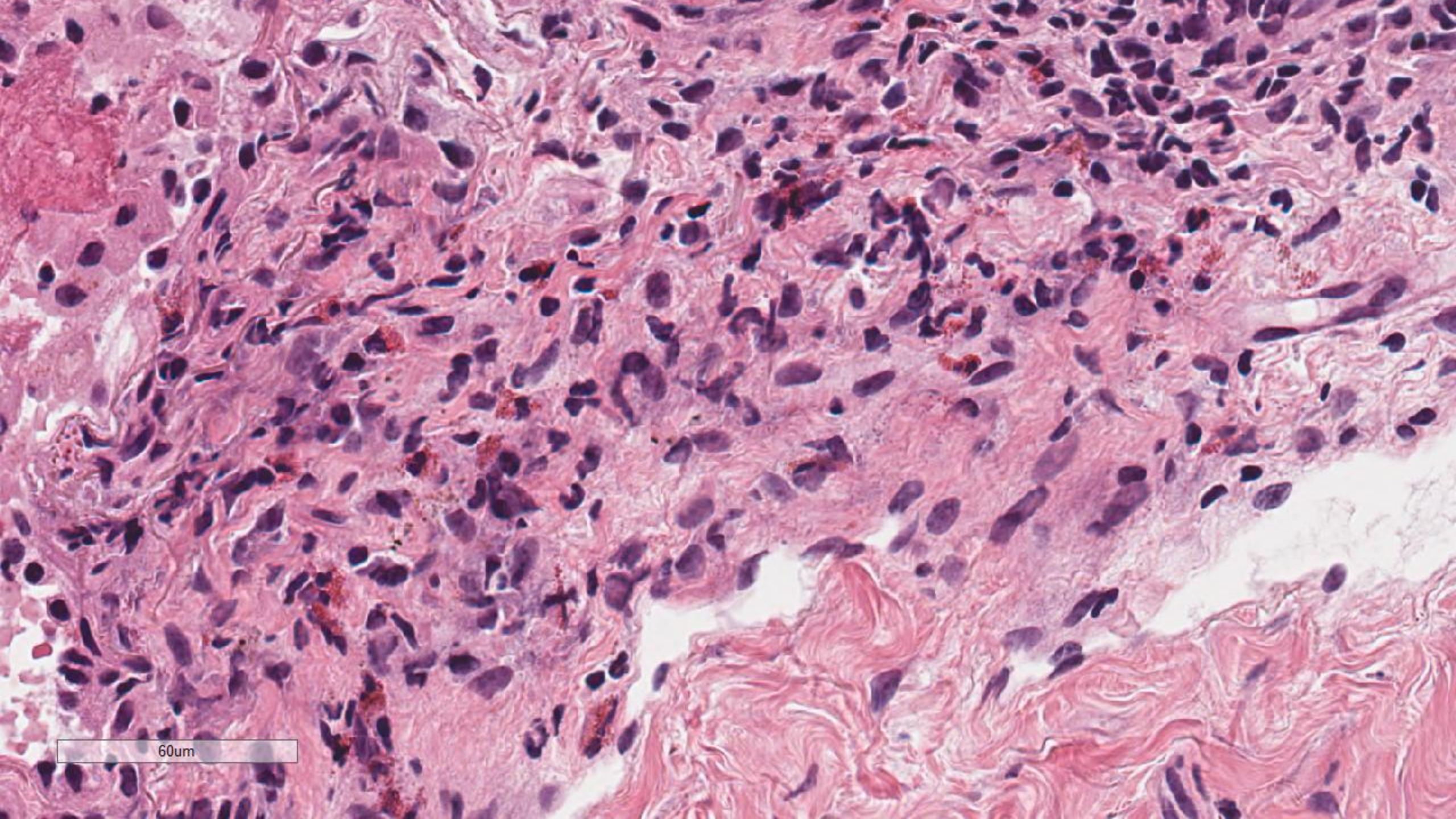


2mm

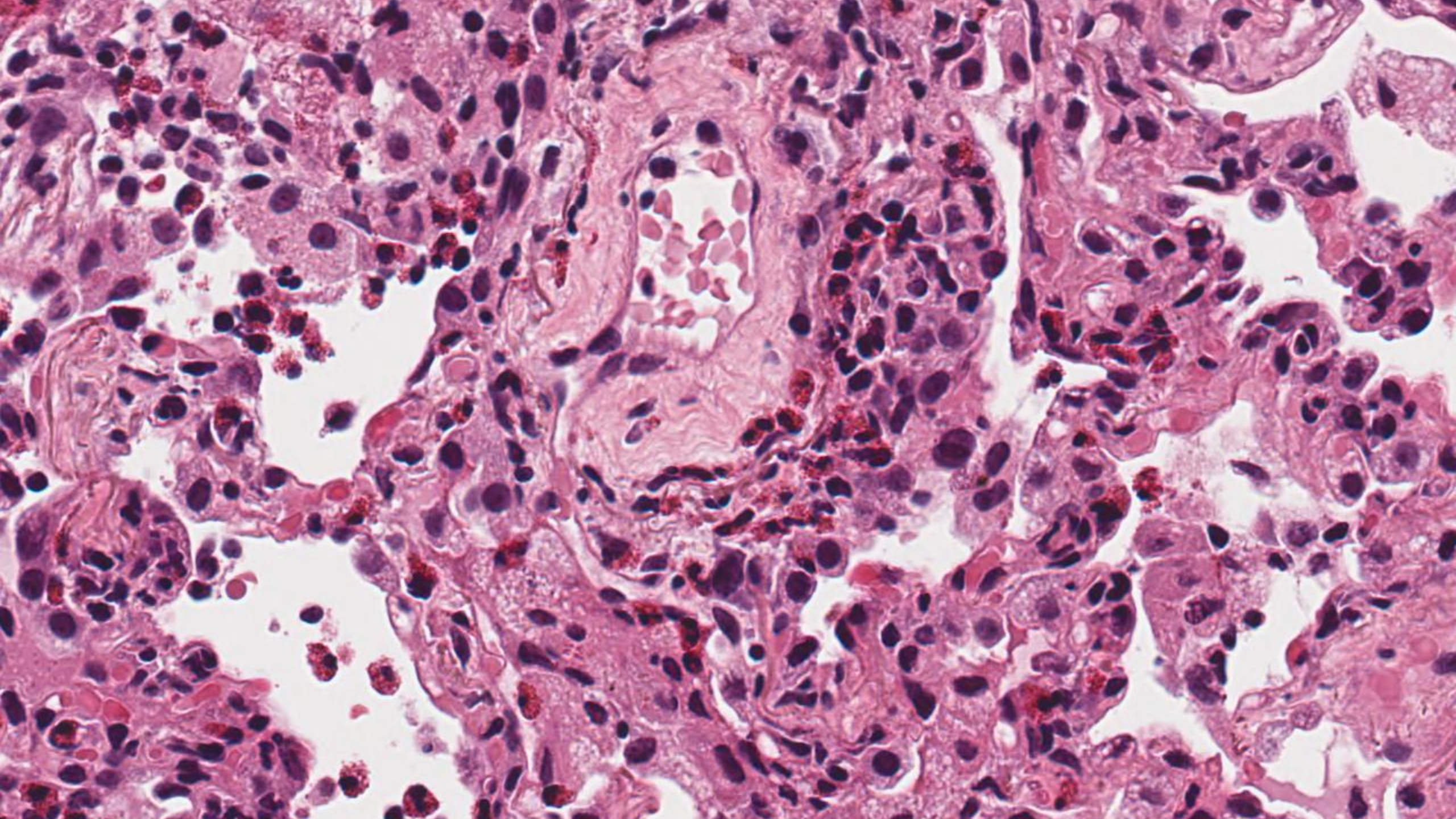


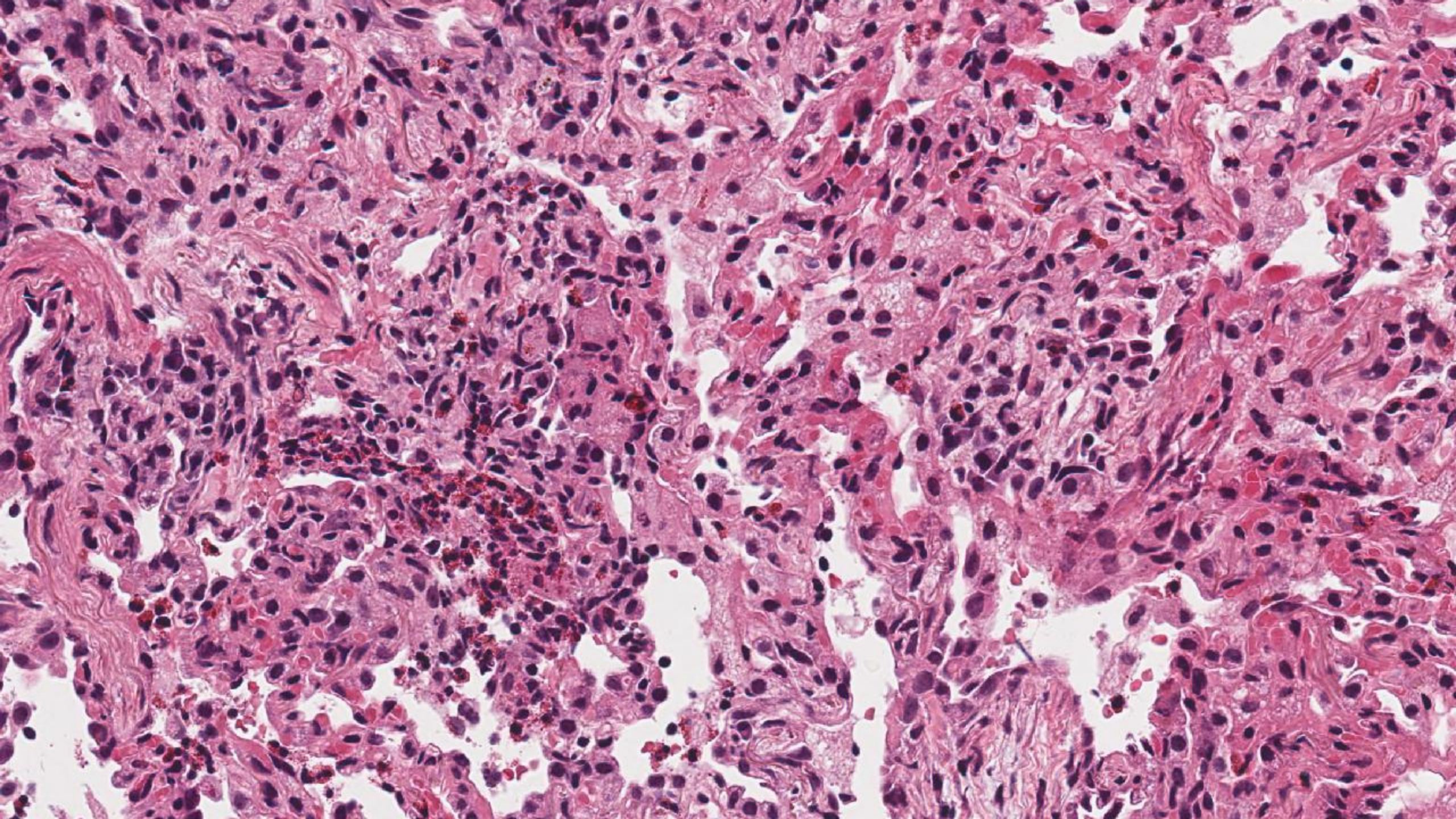


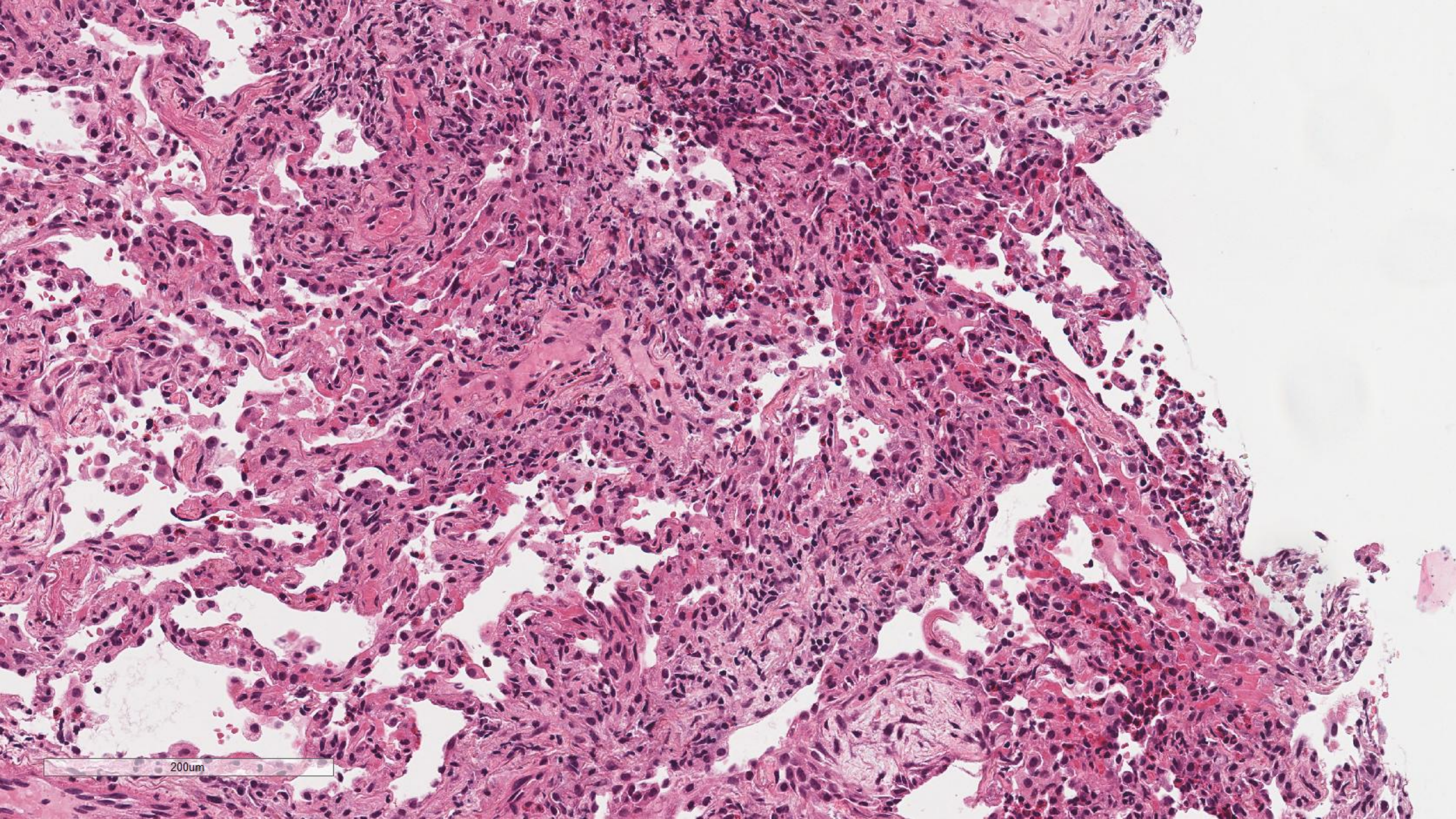
300um



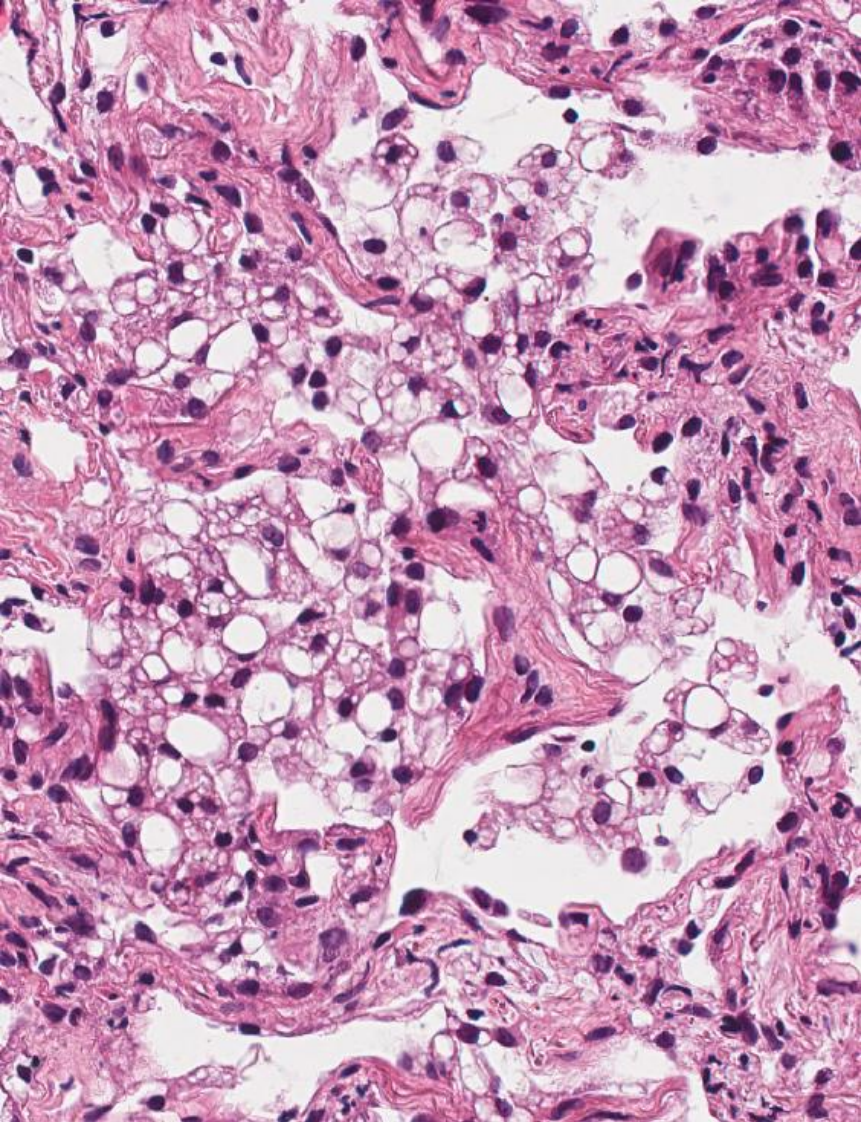
60um





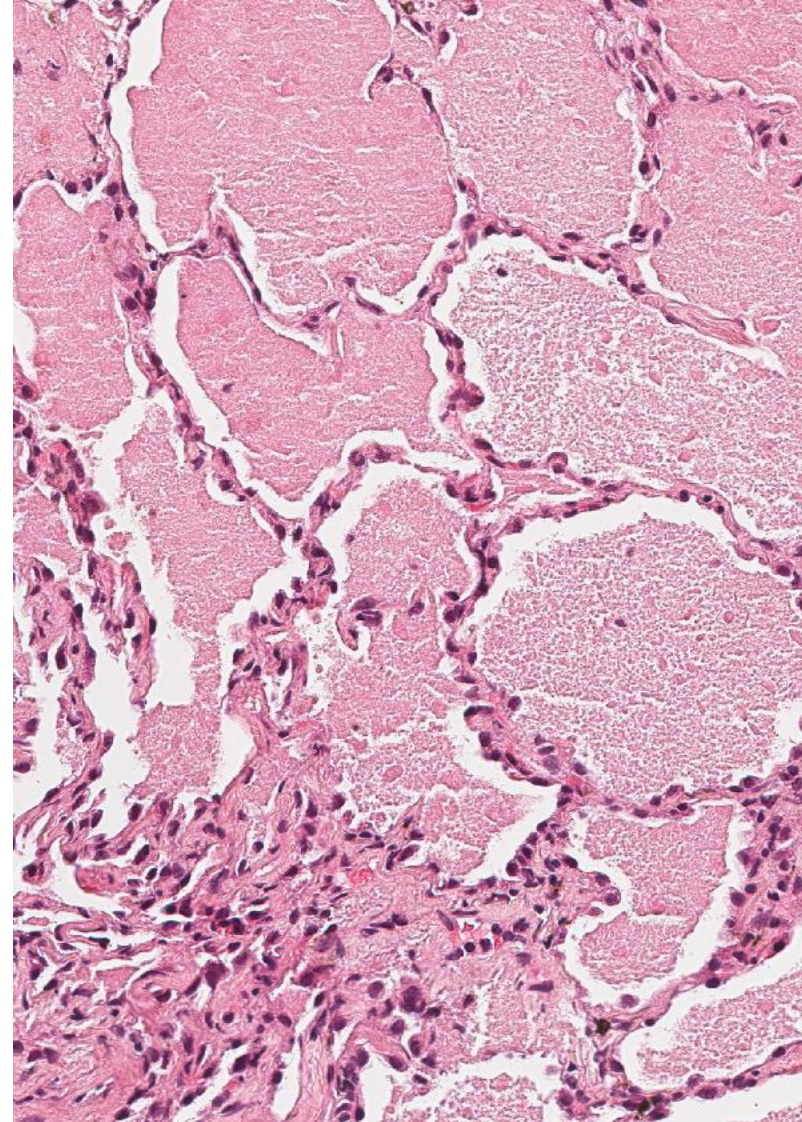


200µm



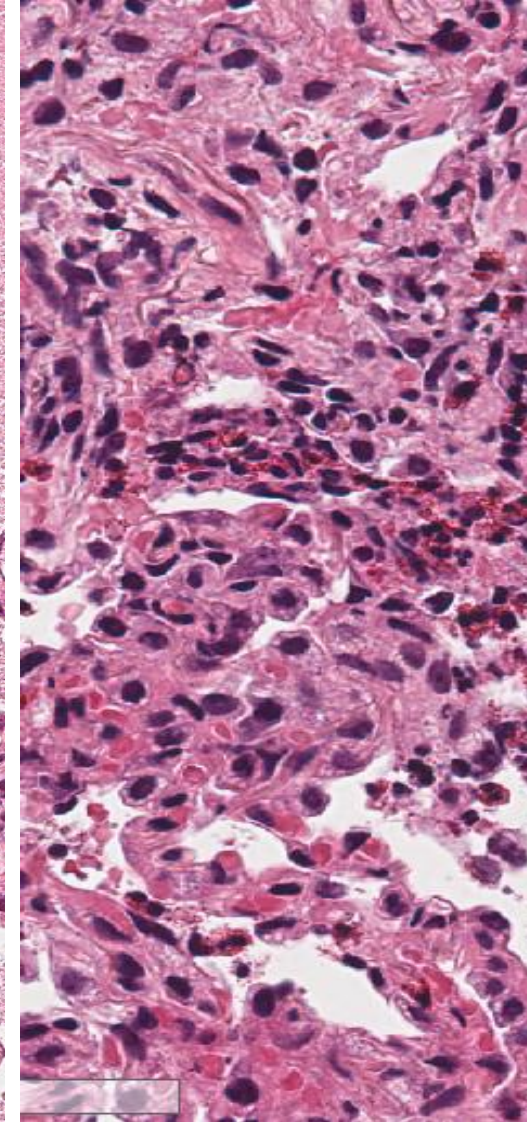
VACUOLAS GRANDES LÍPIDOS  
REACCIÓN A CUERPO EXTRAÑO

**NEUMONÍA LIPOIDE EXÓGENA**



MATERIAL PROTEINÁCEO ACELULAR  
PAREDES ALVEOLARES FINAS

**PROTEINOSIS ALVEOLAR**

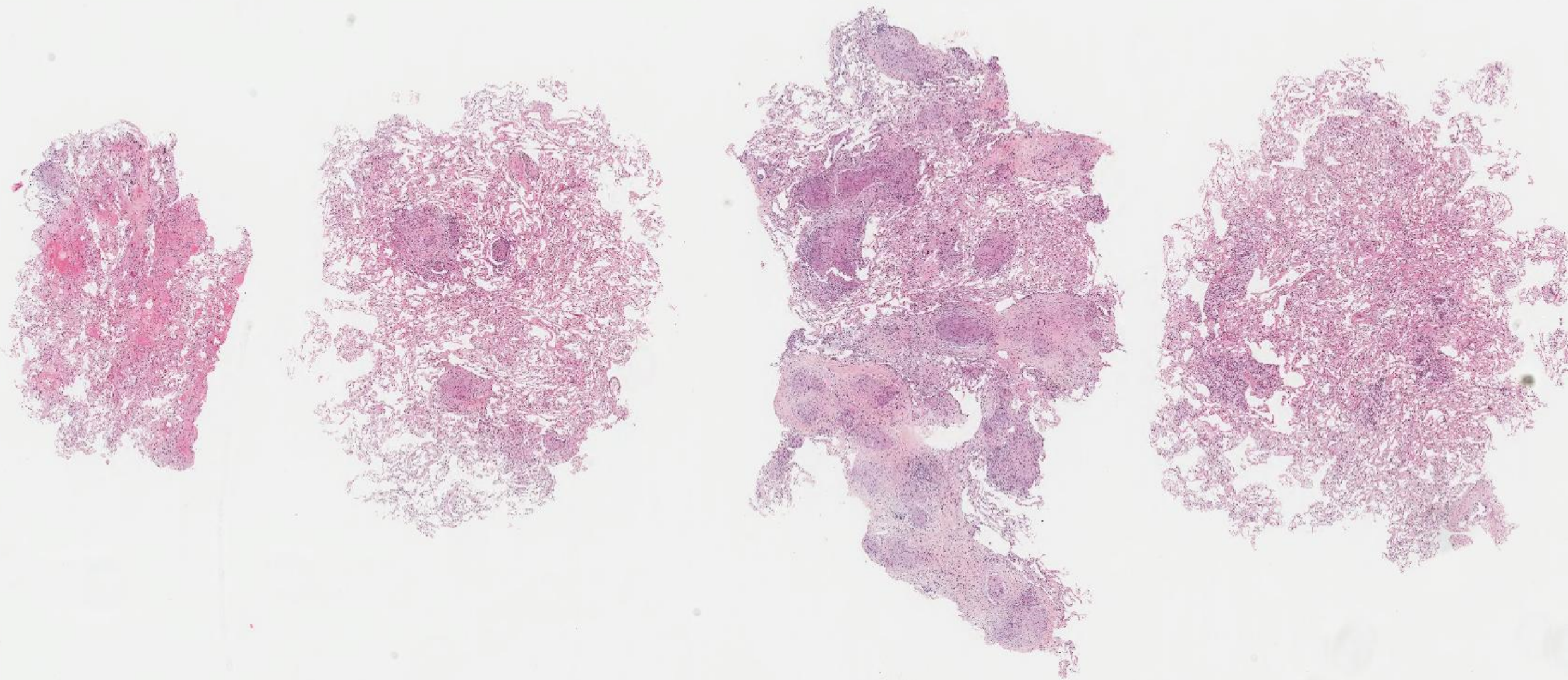


ACÚMULO INTRAALVEOLARES  
EOSINÓFILOS  
FOCOS ORGANIZACIÓN  
**NEUMONÍA EOSINOFÍLICA**

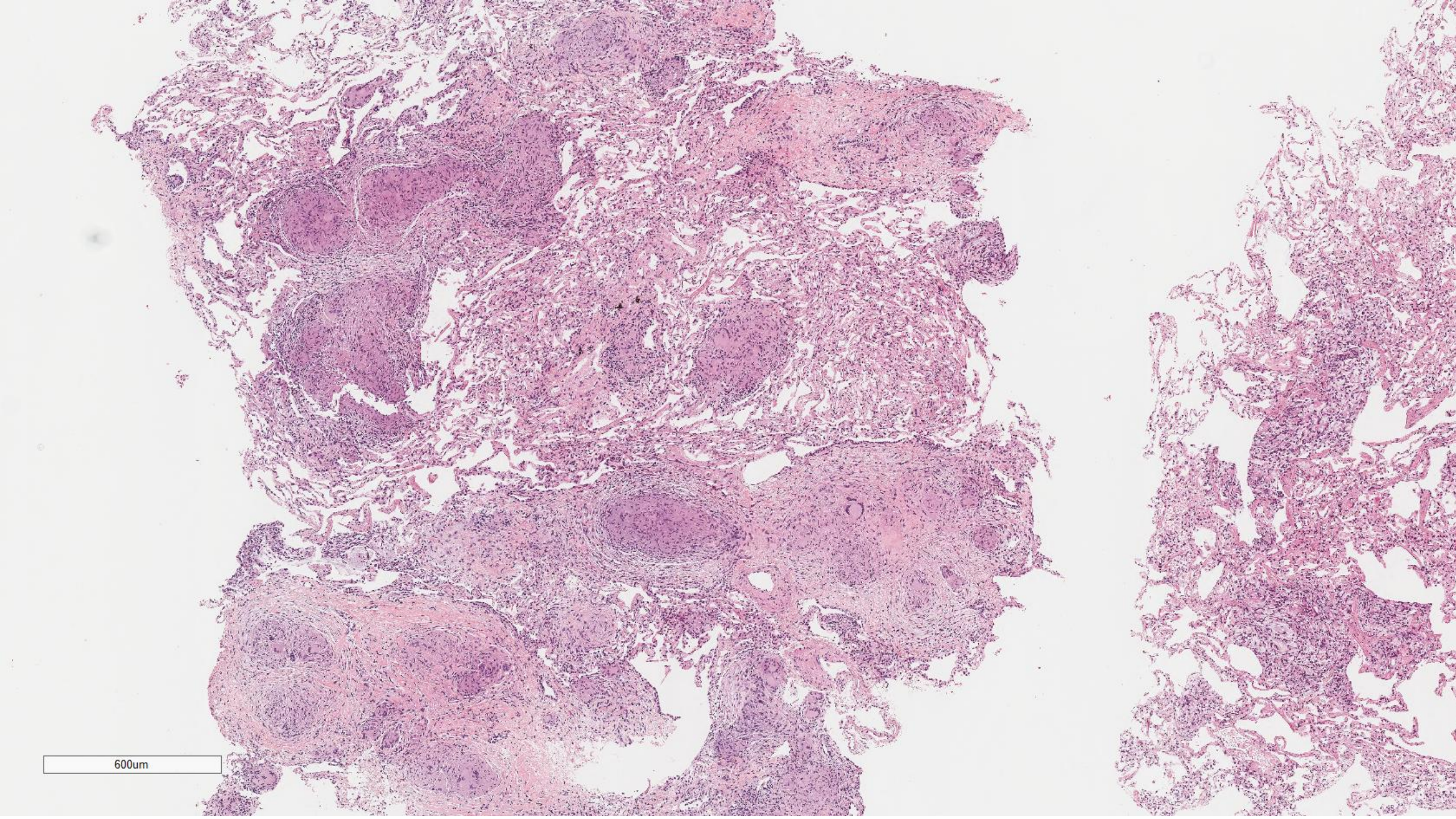
#### Pattern 4 (alveolar filling)

- ▶ Pulmonary oedema
- ▶ Acute bronchopneumonia
- ▶ Acute eosinophilic pneumonia
- ▶ Unusual infections with prominent histiocytes (eg, *Rhodococcus equi*)
- ▶ Alveolar haemorrhage
- ▶ Desquamative interstitial pneumonia (DIP; see box 6 for causes of DIP-like reactions)
- ▶ Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease
- ▶ Organising pneumonia (any cause; see box 5)
- ▶ Organising pneumonia (cryptogenic)
- ▶ Alveolar proteinosis
- ▶ Acute fibrinous and organising pneumonia (cryptogenic)
- ▶ Dendriform calcification
- ▶ Alveolar microlithiasis

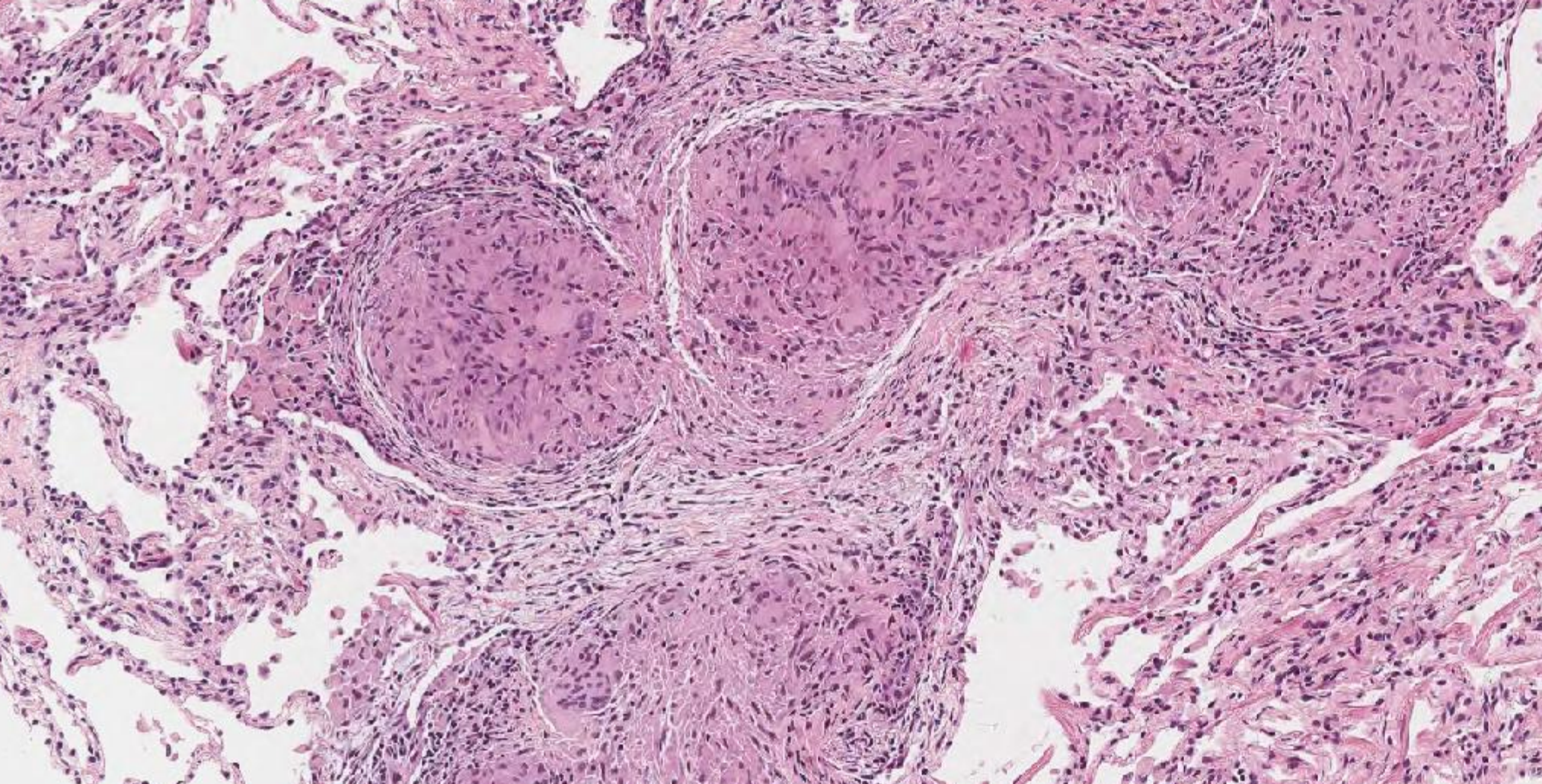
# Patrón 5



2mm



600um

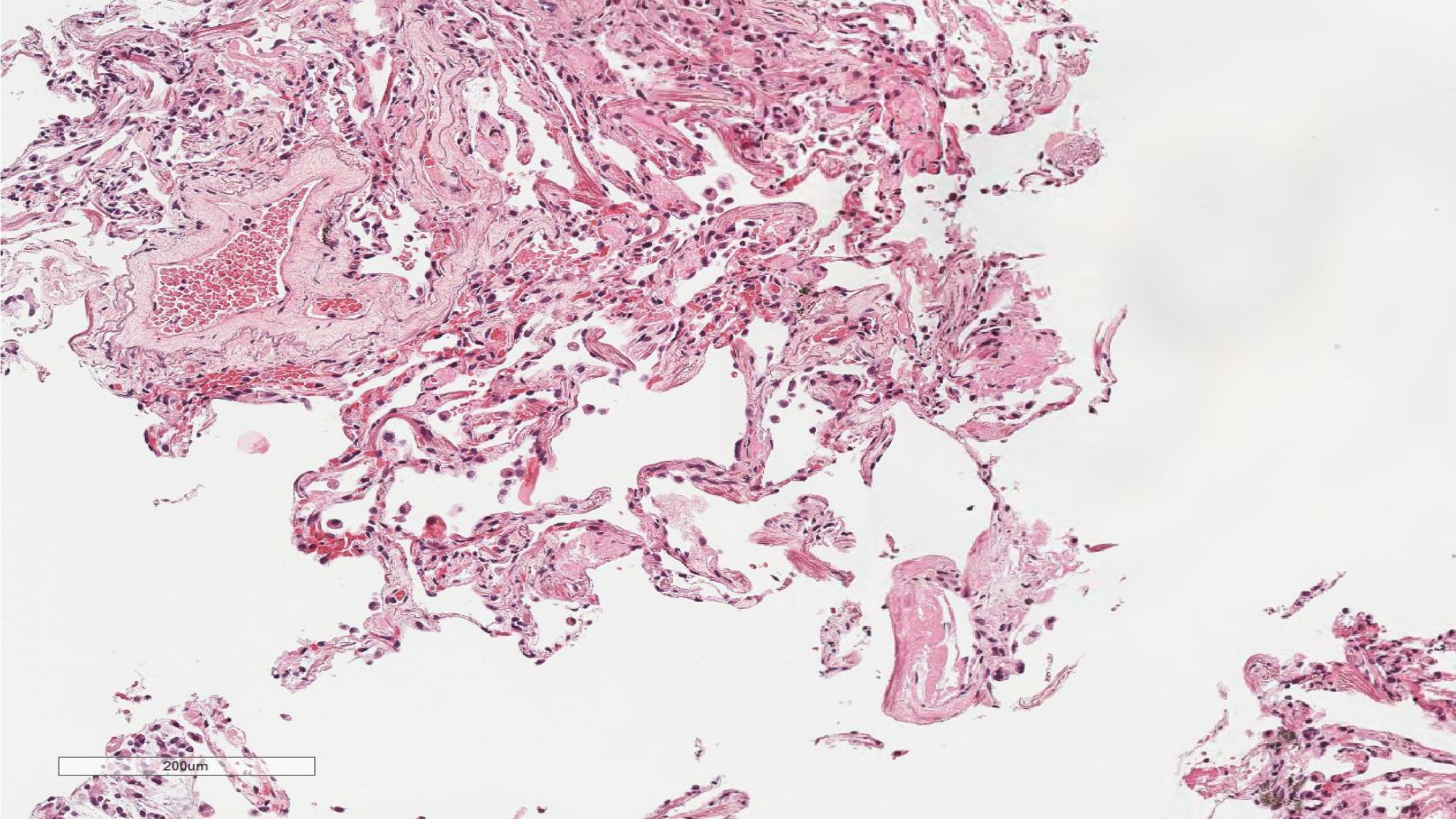


- ▶ Nodular drug reaction (eg, amiod)
- ▶ Sarcoidosis/berylliosis
- ▶ Langerhans cell histiocytosis
- ▶ Wegener granulomatosis
- ▶ Persistent organising pneumonia
- ▶ Pulmonary hyalinising granuloma
- ▶ Plasma cell granuloma
- ▶ Lung infarct
- ▶ Rosai–Dorfman disease

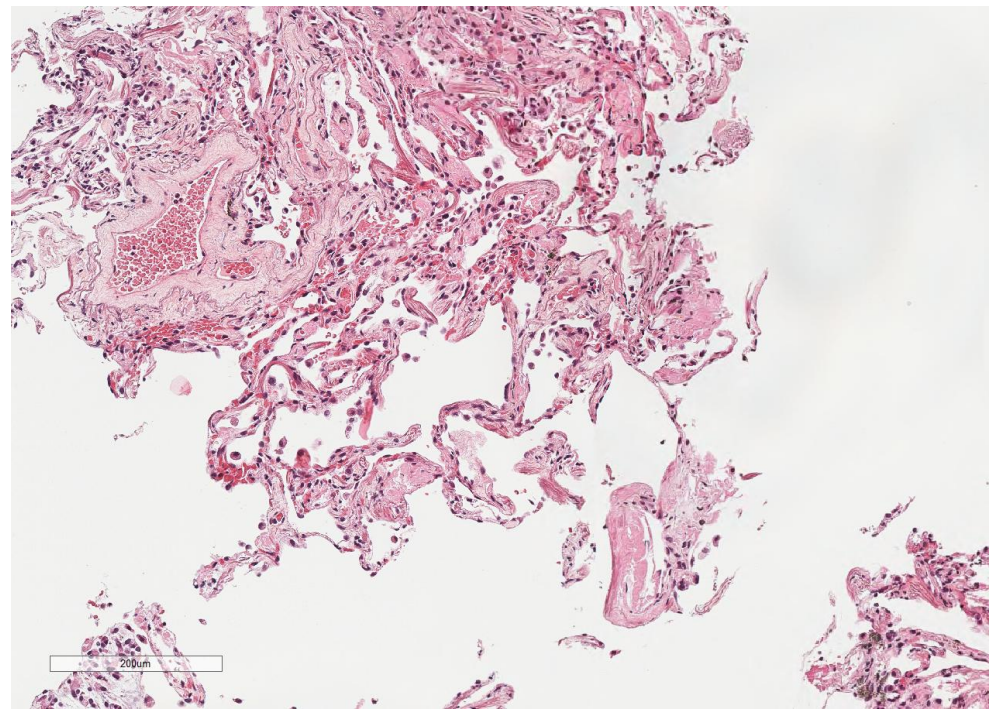
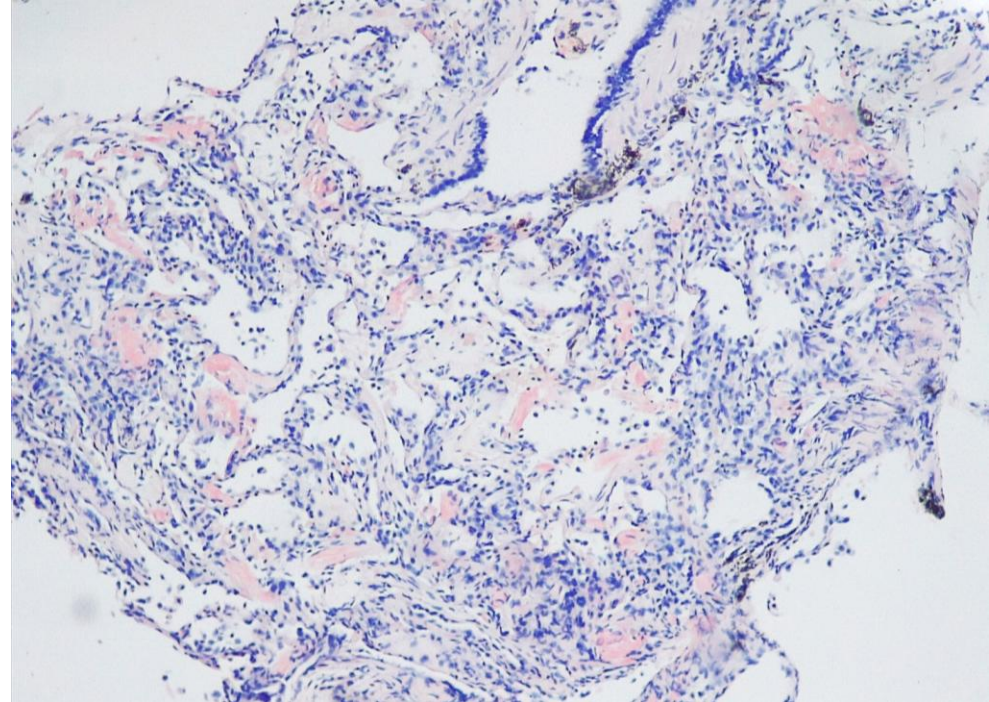
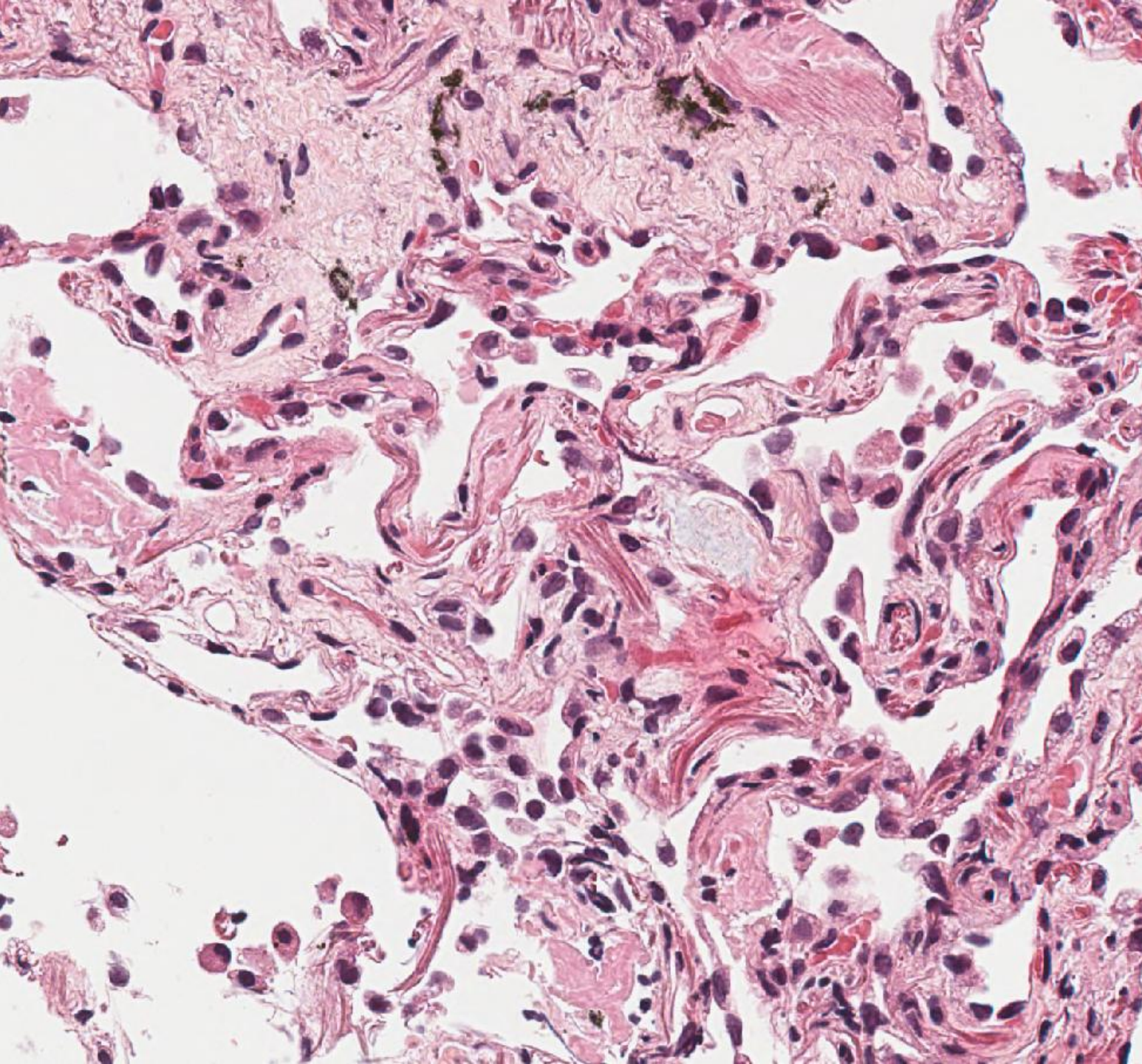
GRANULOMAS NO NECROTIZANTES  
DISTRIBUCIÓN LINFANGÍTICA  
FIBROSIS CIRCUNDANTE  
PARÉNQUIMA PULMONAR INTERCALADO “NORMAL”

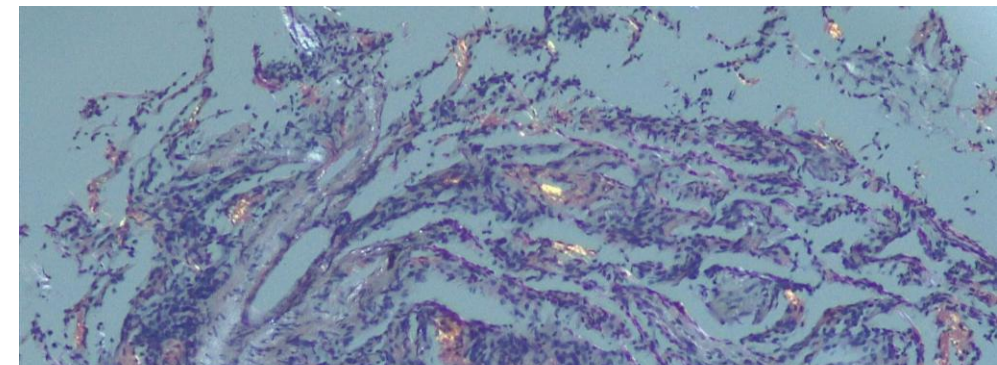
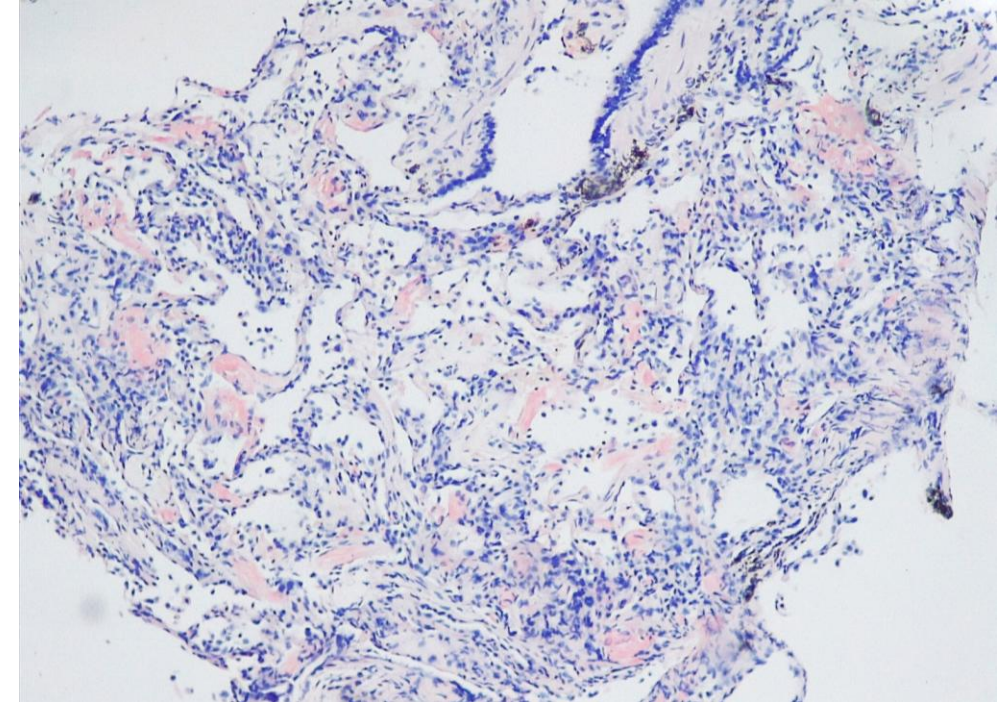
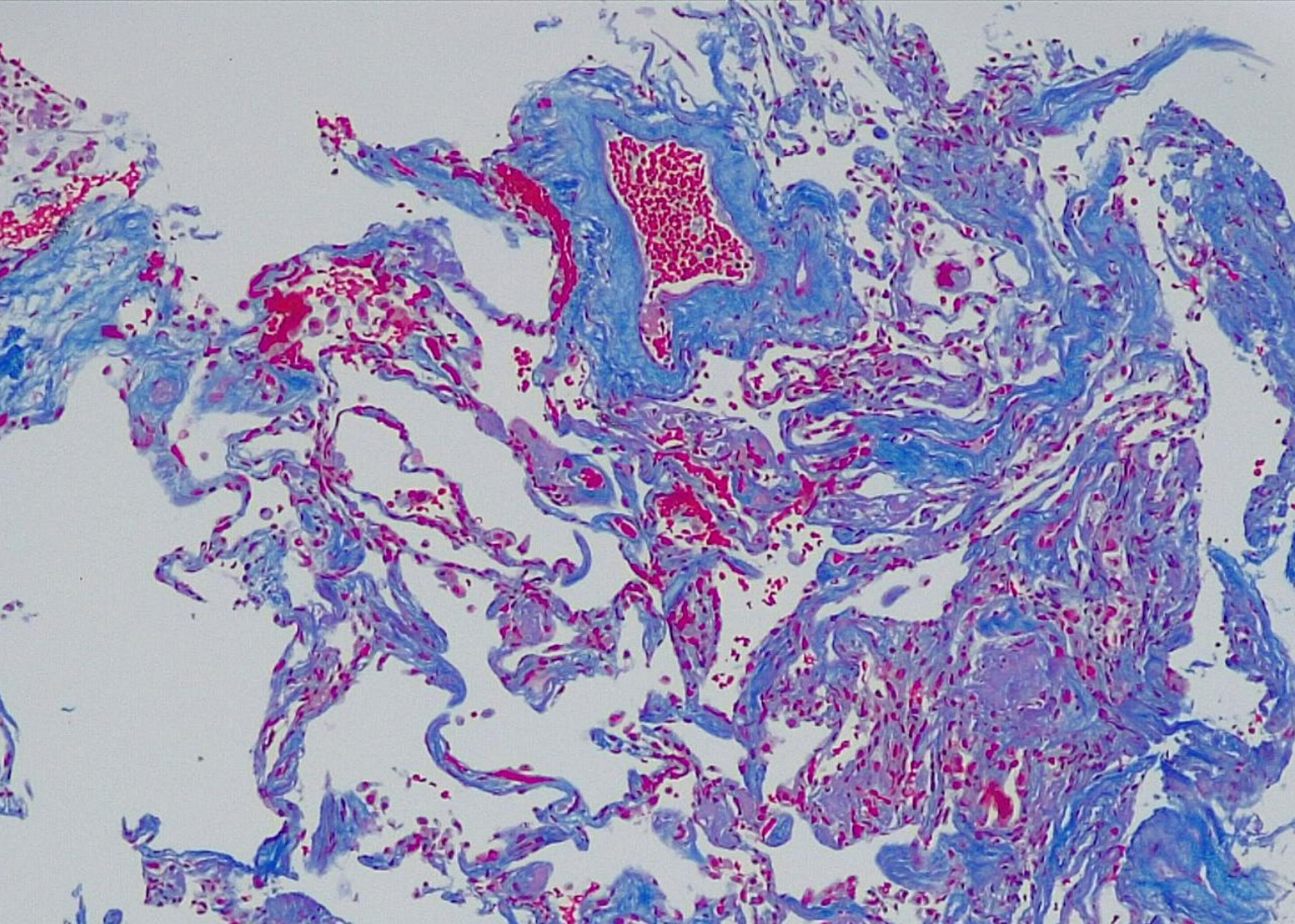
**SARCOIDOSIS**

Patrón 6



200µm





DEPÓSITO FOCAL Y PARCHEADO DE MATERIAL EOSINÓFILO ACELULAR  
ROJO CONGO POSITIVO  
REFRIGENTE BAJO LUZ POLARIZADA

**AMILOIDOSIS**

# Recomendaciones de informe

## PROTOTIPO INFORME “ESTANDARIZADO”

### 1. LISTADO DE TÉCNICAS UTILIZADAS

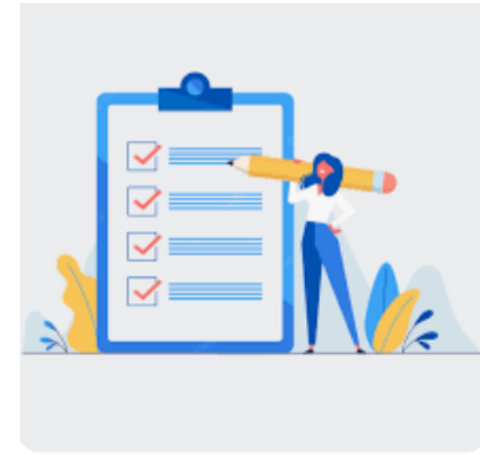
- H-E, tricrómico, elásticas, PAS-Alcian, IHQ, *estudios moleculares*.

### 2. DESCRIPCIÓN DE CADA UNA DE LAS MUESTRAS

- Localización (segmento de procedencia).
- Tamaño .
- Muestra central (cartílago o estructuras bronquiolares >40% de la superficie muestral).
- Muestra periférica (con /sin pleura, con alveolos presentes en >60%).
- Patón histológico (NIU, NINE, RB, Organización, capilaritis, etc).
- Grado de “certeza” de los hallazgos.
- **PATRÓN PREDOMINANTE MÁS HALLAZGOS COMPLEMENTARIOS.**

### 3. DIAGNÓSTICO FINAL +/- COMENTARIO CON CORRELACIÓN CLÍNICA Y RADIOLÓGICA

- Patrón NIU (con consiguiente grado certeza).
- Otros patrones.
- Diagnóstico específico/descriptivo
- Ausencia de patrón/fibrosis no clasificable.



# Conclusiones

- Las muestras obtenidas con CB permiten el estudio de patología intersticial con mayor cantidad tisular y menor artefacto que la biopsia transbronquial tradicional.
- El rendimiento es menor que la biopsia quirúrgica, sin embargo su menor número de complicaciones y morbilidad favorecen su uso cada vez , más extendido.
- Deberían realizarse en centros con experiencia en la obtención así como estudio de EPID.
- MUY IMPORTANTE ESTUDIO EN COMITÉ MULTIDISCIPLINAR.
- Se propone ABORDAJE SECUENCIAL. Primera aproximación diagnóstica antes de considerar biopsia quirúrgica sobre todo pacientes con morbilidad asociada.

GRACIAS