

Bronchiectasie non correlate alla Fibrosi Cistica (FC)

Laura Petrarca^{1,2}, Greta Di Mattia¹, Luigi Matera¹, Enrica Mancino¹ e Fabio Midulla¹

¹ Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

² Dipartimento di medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma

Corrispondenza: Fabio Midulla **e-mail:** midulla@uniroma1.it

Riassunto: Le bronchiectasie sono una condizione patologica cronica caratterizzata da ispessimento delle pareti associata a dilatazione dei bronchi causate da infiammazione e infezioni persistenti a carico delle vie aeree. L'incidenza delle bronchiectasie non legate alla fibrosi cistica è in aumento e varia tra 4/100.000 nei bambini e 52/100.000 negli adulti. Diverse condizioni patologiche sono associate alle bronchiectasie, come le immunodeficienze, l'inalazione polmonare cronica, le malformazioni polmonari congenite e le malattie autoimmuni, tuttavia circa il 17-40% dei casi sono considerati idiopatici. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) del torace è il *gold standard* per la diagnosi. L'algoritmo diagnostico include, oltre alla esclusione della fibrosi cistica attraverso il test del sudore, lo screening immunologico e della discinesia ciliare primaria (DCP).

La DCP è una patologia rara ed eterogenea, generalmente ereditata con modalità autosomica recessiva, caratterizzata da un difetto nella struttura e nella funzione delle ciglia, che portano ad una inefficace clearance muco-ciliare. Storicamente la diagnosi si basa sulla microscopia elettronica a trasmissione (TEM), tuttavia le nuove conoscenze nell'ambito genetico hanno permesso la scoperta di oltre 30 geni che codificano per le proteine coinvolte nell'assemblaggio, struttura o funzione delle ciglia. Nonostante ciò, in circa la metà dei pazienti che ricevono una diagnosi di DCP non è possibile identificare la mutazione responsabile della malattia.

È importante che la diagnosi venga effettuata nei centri specializzati e che il trattamento ed il *follow-up* prevedano un approccio multidisciplinare.

Parole chiave: discinesia ciliare primitiva (DCP), TC del torace ad alta risoluzione (HRTC), microscopia elettronica a trasmissione (TEM).

Summary: Bronchiectasis are a long term respiratory condition characterized by thickened and widened bronchi due to inflammation and persistent airway infection. The incidence of Non-Cystic Fibrosis (CF) bronchiectasis is increasing and varies between 4/100.000 in children and 52/100.000 in adults.

Several conditions are associated with bronchiectasis, such as immunodeficiency, recurrent pulmonary aspiration, congenital structural lung malformation and autoimmune diseases, however approximately between 17 and 40% of cases are considered idiopathic. High resolution computed tomography (HRCT) scan is the gold standard for the diagnosis. The differential diagnostic algorithm includes the sweat test, the screening for immune function and the screening for primary ciliary dyskinesia (PCD).

PCD is a rare, phenotypically heterogeneous disorder, generally autosomal recessive inherited, characterized by a defect in ciliary structure and function with an inefficacy muco-ciliary clearance that results in sinopulmonary symptoms. Historically the diagnosis has been based on the typical alteration at the ciliary transmission electron microscopy analysis (TEM), however the recent advances in the genetic field allowed the discovery of more than 30 genes that encode proteins that are involved in ciliary assembly, structure or function. Despite the huge improvement in the genetic techniques and knowledge, almost half patients that are diagnosed with PCD are still orphans of the identification of the gene responsible for the defect.

Diagnosis should be performed in specialized centers and the treatment and the follow-up need a multidisciplinary approach.

Keywords: primary ciliary dyskinesia (PCD), cystic fibrosis (CF), transmission electron microscopy (TEM).

INTRODUZIONE

Le bronchiectasie sono una condizione patologica cronica caratterizzata da ispessimento delle pareti associata a dilatazione dei bronchi causate da infiammazione e infezioni persistenti a carico delle vie aeree. In letteratura le bronchiectasie vengono suddivise in due grandi categorie: quelle legate alla fibrosi cistica (FC) e le bronchiectasie non-FC correlate (NCFB).

L'incidenza delle NCFB è in aumento e varia tra 4/100.000 nei bambini e 52/100.000 negli adulti (1).

La diagnosi di NCFB dovrebbe essere sempre presa in considerazione in un bambino con una tosse produttiva cronica che dura più di 8 settimane o se sono presenti crepitii persistenti all'auscultazione del torace. La HRCT del torace è il *gold standard* per la diagnosi, e l'algoritmo diagnostico include oltre alla esclusione della fibrosi cistica con il test del sudore, lo *screening* immunologico e della discinesia ciliare primaria (DCP) (2).

In base alla localizzazione evidenziata alla HRCT, le bronchiectasie possono essere classificate come diffuse o localizzate. Le forme diffuse sono suggestive di un problema sistemico sottostante, mentre le forme localizzate sono spesso legate a condizioni locali, come ad esempio la presenza di un corpo estraneo intra-luminale o di una compressione bronchiale estrinseca. Diverse condizioni patologiche sono associate alle bronchiectasie, come immunodeficienze, inalazione polmonare cronica, malformazioni polmonari congenite e malattie autoimmuni. Tuttavia, distinguiamo forme idiopatiche nella percentuale di casi compresa tra il 17 e il 40% (3). Sembra che lo sviluppo delle bronchiectasie sia un processo bifasico: inizialmente agisce un insulto acuto a cui fa seguito una risposta infiammatoria persistente. I criteri di Reid identificano tre tipi di bronchiectasie: cilindrica con dilatazione tubulare del bronco, varicosa con dentellatura focale e cistica a forma sacculare (4).

DISCINESIA CILIARE PRIMITIVA

Tra le cause di NCFB, riconosciamo la DCP un disordine genetico caratterizzato da un'alterazione della funzione delle ciglia mobili che comportano una alterata *clearance* muco-ciliare con conseguenti infezioni ricorrenti a carico delle vie aeree, dei seni paranasali e dell'orecchio medio.

Epidemiologia

La frequenza della DCP è tra 1/12.000 e 1/20.000 nati vivi e la sua prevalenza nei bambini con infezioni respiratorie ricorrenti è del 5%. Dal punto di vista clinico, circa la metà dei pazienti ha il *situs inversus viscerum*, come conseguenza dell'alterazione dei movimenti delle ciglia durante embriogenesi.

Patogenesi

Le ciglia mobili sono strutture che si trovano sulla superficie delle cellule e sono essenziali per la *clearance* muco-ciliare, per il trasporto dei fluidi e giocano anche un ruolo nella riproduzione sessuale. Sono abbondanti nel tratto respiratorio superiore (incluso naso, seni paranasali e tube di Eustachio) ed inferiore (albero tracheo-bronchiale) così come nell'ependima cerebrale e nelle tube di Falloppio. La coda degli spermatozoi è strutturalmente simile alle ciglia motorie (5).

Le ciglia mobili sono delle strutture complesse composte da centinaia di proteine. Dal punto di vista strutturale sono costituite da una impalcatura di nove doppiette di microtubuli che circondano una doppietta centrale e va a formare la caratteristica disposizione 9+2 visibile alla microscopia elettronica.

Il corpo basale è una struttura specializzata alla base del *cilium* che ancora il *cilium* nella membrana cellulare apicale, orientando così la direzione del battito ciliare e giocando un ruolo fondamentale nell'assemblaggio e nel trasporto delle proteine nel *cilium*.

Da ogni doppietta di microtubuli si diramano i braccetti di dineina esterni e interni, che contengono ATPasi e funzionano come "motori" per le ciglia in grado di generare una forza che si traduce in un movimento di flessione del *cilium*.

Una cellula epiteliale delle vie aeree ha fisiologicamente circa 200 ciglia mobili che sono orientate nella stessa direzione che si muovono all'unisono ad una frequenza costante che varia tra 8-20Hz.

Un sottotipo di ciglia mobili, noto come ciglia nodali, appare transitoriamente durante le fasi iniziali dello sviluppo embrionale. Le ciglia nodali sono ciglia solitarie mobili, con una disposi-

zione “9 + 0”. Poiché queste ciglia mancano della doppietta centrale, hanno un movimento rotatorio che genera un movimento verso sinistra del fluido sulla superficie del nodo embrionale. Questo movimento è percepito dalle ciglia sensoriali immobili e si pensa che sia responsabile della determinazione della lateralità del corpo (7). Nella DCP associata a ciglia nodali immobili, l’orientamento sinistra-destra diventa casuale, con conseguenti difetti di lateralità come il *situs inversus totalis*, il *situs ambiguus* e le sindromi da eterotassia.

La DCP viene ereditata nella maggior parte dei casi in modo autosomico recessivo, più raramente come malattia *X-linked*. Teoricamente anche una singola mutazione in qualsiasi proteina coinvolta nell’assemblaggio, nella struttura o nella funzione ciliare potrebbe causare la malattia. Ad oggi più di 30 geni diversi sono stati correlati alla DCP, che correlano con l’alterazione ultrastrutturale visibile alla microscopia elettronica (Figura 1).

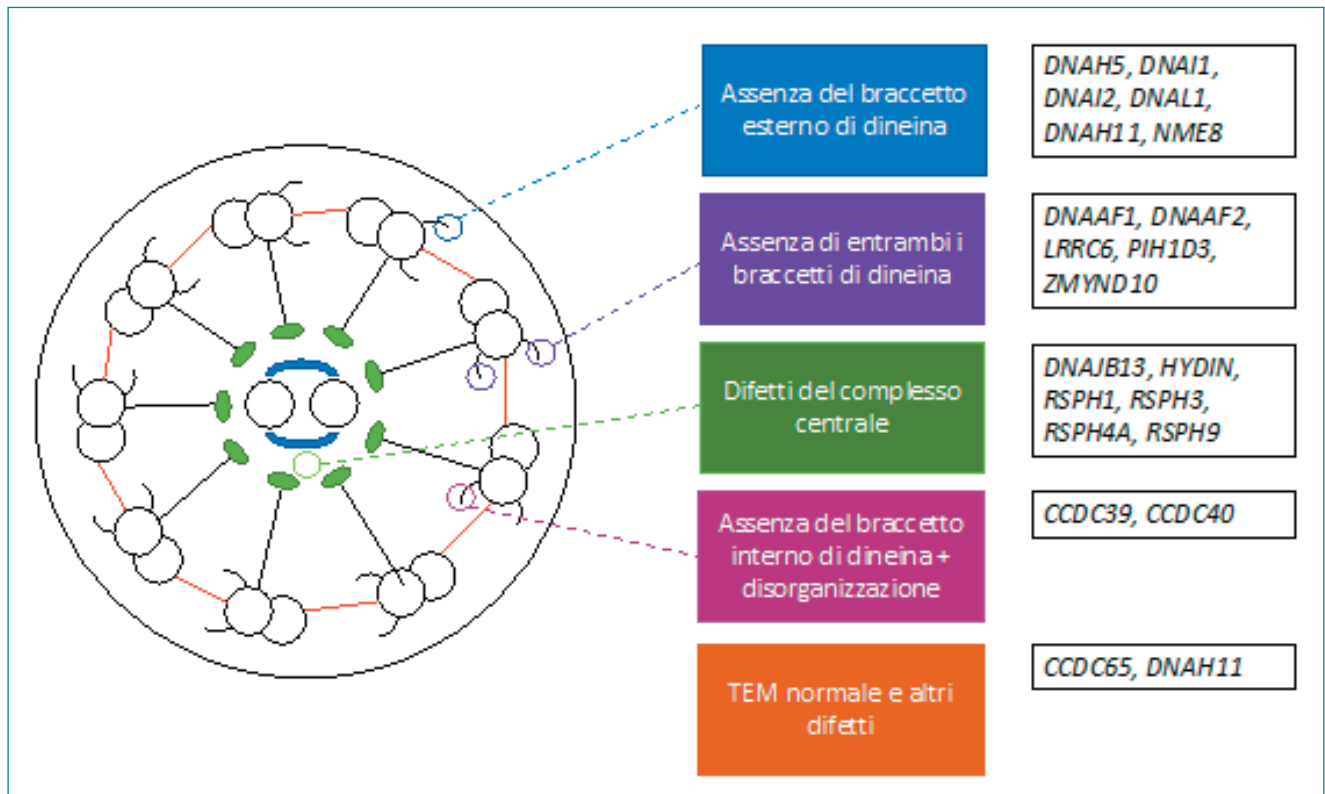


Fig. 1: Correlazione tra geni coinvolti nella patogenesi della DCP e alterazione ultrastrutturale visibile alla microscopia elettronica.

Clinica

Dal punto di vista clinico, i sintomi della DCP possono coinvolgere le vie aeree inferiori e superiori con conseguente distress respiratorio neonatale, tosse cronica, pneumopatia cronica ostruttiva fino allo sviluppo di bronchiectasie, rinite mucopurulenta cronica, pansinusite e otite media cronica. Inoltre i pazienti con DCP possono presentare difetti di lateralità (che includono destrocardia, eterotassia, malrotazioni intestinali) infertilità negli uomini e ridotta fertilità nelle donne, cardiopatia congenita e idrocefalo.

Negli ultimi anni si è cercato di migliorare le procedure che permettono di porre diagnosi di DCP e questo ha permesso di identificare nuove varianti patogenetiche nei geni coinvolti, responsabili delle correlazioni genotipo-fenotipo della malattia. In particolare, è stato descritto che i pazienti con assenza del braccio interno di dineina (IDA) associata ad anomalie dell’apparato centrale e disorganizzazione dei microtubuli, più frequentemente dovute a mutazioni dei geni *CCDC39* e *CCDC40* (8) presentano parametri di crescita e indici spirometrici peggiori rispetto a quelli con difetti isolati del braccio esterno di dineina (ODA).

Diagnosi

Le attuali linee guida della European Respiratory Society (ERS) per la diagnosi di DCP (5) suggeriscono fortemente lo *screening* della malattia nei neonati con un quadro clinico suggestivo di alterazione ciliare, o nei casi di familiarità associata a quadro clinico correlata a DCP.

Un recente articolo di Leigh et al. (9) ha suggerito l'evidenza di quattro criteri costituiti da altrettanti quadri clinici potenzialmente predittivi di DCP:

1. distress respiratorio neonatale inspiegabile;
2. insorgenza precoce di tosse umida durante tutto l'anno;
3. insorgenza precoce di congestione nasale durante tutto l'anno;
4. difetti di lateralità.

La presenza concomitante dei quattro criteri fornisce una capacità di predire la diagnosi con bassa sensibilità (21%), e specificità molto alta (99%). Quando sono presenti solo 2/4 criteri, la capacità diagnostica di questa metodica ha una sensibilità dell'80% specificità del 72%.

Uno strumento utile per stabilire se sottoporre un paziente allo *screening* della DCP è il PICADAR (PrImary CiliAry DyskinesIA Rule) che si applica ai pazienti con tosse umida persistente e valuta la presenza di sette parametri predittivi: nascita a termine, disturbi respiratori neonatali, ricovero in terapia intensiva neonatale, rinite cronica, coinvolgimento dell'orecchio medio, *situs inversus* e difetti cardiaci congeniti. La sensibilità e la specificità dello strumento sono risultati 0,90 e 0,75 rispettivamente per un *cut-off* di 5 punti (10).

Una volta stabilito chi è utile sottoporre allo *screening* della DCP le linee guida ERS raccomandano la misurazione dell'ossido nitrico nasale (nNO) come test iniziale nei bambini di età superiore ai sei anni, utilizzando un analizzatore a chemiluminescenza con la tecnica di chiusura del velo palatino. Nei bambini di età inferiore ai sei anni, la misurazione di nNO attraverso la tecnica di respirazione a volume corrente sembra essere meno attendibile (11). I pazienti con una storia clinica fortemente suggestiva di malattia dovrebbero essere sottoposti comunque ad ulteriori test, anche in caso di valore di nNO normale.

L'analisi video microscopica ad alta velocità (HSVA), è un test diagnostico per DCP, dotato di una buona accuratezza, soprattutto quando eseguito da un osservatore esperto in concomitanza alla valutazione del *pattern* di battito ciliare (12). Tuttavia, la HSVA non permette di escludere la DCP in caso di normalità dell'esame.

L'analisi dell'ultrastruttura ciliare attraverso la microscopia elettronica a trasmissione (TEM) è un test altamente specifico, utile a confermare una diagnosi di DCP grazie all'elevato valore predittivo positivo della metodica (13). Tuttavia, una TEM negativa per DCP non permette di escluderne la diagnosi, dato che alcuni pazienti con DCP possono presentare un'ultrastruttura ciliare apparentemente normale.

Nei casi con diagnosi confermata o fortemente suggestiva di DCP, è possibile identificare il difetto genetico nel 50-75% dei casi. La genotipizzazione è utile quando la conferma della diagnosi appare difficoltosa con altre metodiche. Il rilevamento di mutazioni bi-alleliche che causano la malattia nella DCP autosomica recessiva o di mutazioni a carico del cromosoma X nella DCP *X-linked* è altamente specifico per la diagnosi.

Le principali linee guida sulla diagnosi di DCP sono state fornite dall'ERS e dalla American Thoracic Association (ATS) (14).

L'ERS suggerisce un approccio in tre fasi:

1. nNO e HSVA;
2. TEM e coltura cellulare ed eventualmente ripetere HSVA;
3. test genetico.

Invece, secondo le linee guida dell'ATS in presenza di bassi livelli di nNO e di almeno 2 su 4 dei criteri clinici riportati da Leigh la diagnosi di DCP è confermata, a condizione che la diagnosi di

fibrosi cistica sia esclusa. Se il valore di nNO è normale, in presenza di un alto sospetto clinico, si dovrebbe eseguire un test genetico, e se non è conclusivo, si dovrebbe fare la TEM.

Terapia e follow-up

Le recenti linee guida pubblicate dall'ERS nel 2021 individuano come obiettivi del trattamento delle NCFB in età pediatrica il controllo dei sintomi e la riduzione delle riacutizzazioni al fine di prevenire i danni polmonari e mantenere la funzione polmonare, migliorando la qualità della vita (15).

L'uso di azitromicina a lungo termine ha dimostrato la capacità di ridurre il numero di riacutizzazioni e il declino del valore spirometrico di volume espiratorio forzato al primo secondo (FEV₁) migliorando la qualità della vita. Tuttavia l'uso di azitromicina orale a lungo termine ha come possibile effetto avverso la comparsa di forme di resistenza agli antibiotici.

Nei casi di pazienti con colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa*, gli antibiotici somministrati per via inalatoria a lungo termine si sono dimostrati efficaci per nell'eradicazione, tuttavia nei casi in cui si verifica una persistenza del germe, oppure in caso di riacutizzazione acuta è preferibile utilizzare la ciprofloxacina per via endovenosa.

La gestione a lungo termine dei pazienti con DCP e con NCFB prevede l'ausilio della fisioterapia con cadenza regolare che deve essere adattata alle caratteristiche e all'età del paziente. Le tecniche di fisioterapia includono la fisioterapia posizionale (con percussione), il drenaggio autogeno e l'utilizzo di strumenti quali la PEP mask per la mobilizzazione delle secrezioni, oltre all'esercizio fisico.

Il *follow-up* dovrebbe prendere in considerazione una valutazione clinica ogni 3-6 mesi con saturimetria puntuale ed eventuali prove di funzionalità respiratoria. L'esecuzione dell'espettorato dovrebbe essere prevista di routine ogni 6 mesi, più spesso in caso di riacutizzazioni frequenti. L'esecuzione della TC andrebbe riservata ai casi in cui sono presenti riacutizzazioni frequenti o per documentare una eventuale regressione delle bronchiectasie.

CONCLUSIONI

In conclusione, le infezioni e le immunodeficienze sono le cause più comuni di NCFB, che tuttavia vengono considerate idiopatiche nel 17-40% dei casi.

Seppur rara, la DCP dovrebbe essere sospettata nei pazienti con una sintomatologia persistente a carico delle alte e basse vie aeree, che insorge fin dai primi mesi di vita.

La diagnosi dovrebbe essere eseguita in centri specializzati e il trattamento e il *follow-up* richiedono un approccio multidisciplinare.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Quint JK, Millett ER, Joshi M, et al. *Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study*. Eur Respir J. 2016;47:186-93.
- (2) Al Subie H, Fitzgerald DA. *Non-cystic fibrosis bronchiectasis*. J Paediatr Child Health. 2012;48:382-8.
- (3) Brower KS, Del Vecchio MT, Aronoff SC. *The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: a systematic review of 989 subjects*. BMC Pediatr. 2014;14:4.
- (4) Reid LM. *Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis*. Thorax 1950;5:233-247.
- (5) Leigh MW, Horani A, Kinghorn B, et al. *Primary Ciliary Dyskinesia (PCD): A genetic disorder of motile cilia*. Transl Sci Rare Dis. 2019;4(1-2):51-75.
- (6) Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia*. Eur Respir J. 2017;49:1601090.
- (7) Watanabe D, Saijoh Y, Nonaka S, et al. *The left-right determinant Inversin is a component of node monocilia and other 9+0 cilia*. Development. 2003;130:1725-34.

- (8) Davis SD, Rosenfeld M, Lee HS, et al. *Primary Ciliary Dyskinesia: Longitudinal Study of Lung Disease by Ultrastructure Defect and Genotype*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:190-198.
- (9) Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, et al. *Clinical Features and Associated Likelihood of Primary Ciliary Dyskinesia in Children and Adolescents*. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:1305-13.
- (10) Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, et al. *PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia*. *Eur Respir J*. 2016;47:1103-12.
- (11) Shapiro AJ, Dell SD, Gaston B, et al. *Nasal Nitric Oxide Measurement in Primary Ciliary Dyskinesia. A Technical Paper on Standardized Testing Protocols*. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17:e1-e12.
- (12) Rubbo B, Shoemark A, Jackson CL, et al. *Accuracy of High-Speed Video Analysis to Diagnose Primary Ciliary Dyskinesia*. *Chest*. 2019; 155: 1008-1017.
- (13) Shoemark A, Boon M, Brochhausen C, et al. *International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria)*. *Eur Respir J*.;55:1900725.
- (14) Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, et al. *Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:e24-e39.
- (15) Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, et al. *Task Force report: European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis*. *European Respiratory Journal* 2021; in press.