

Articolo di revisione / Review article

La BPCO post-tubercolare (TOPD). Revisione sistematica di un fenotipo clinico poco conosciuto

*COPD post-tuberculosis (TOPD). A systematic
review of a less known clinical phenotype*

Giuseppe Castellana¹, Giorgio Castellana², Vito Lamorgese³

¹ Poliambulatorio Distrettuale Conversano, ASL Bari; ² Divisione Pneumologia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri SpA SB Pavia, IRCCS, Istituto di Bari; ³ Già Direttore Unità Operativa Complessa Pneumologia, ASL Bari

Riassunto

In letteratura è presente già da diversi anni l'interesse scientifico per la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) di soggetti non fumatori, in particolare nella forma conseguente alla Tuberculosis (TB), denominata "BPCO post-tubercolare", indicata con l'acronimo TOPD (*Tuberculosis Obstructive Pulmonary Disease*). Nessuna linea guida per la BPCO menziona tale fenotipo clinico e soltanto tre linee guida per la TB fanno riferimento al rischio clinico di sequele polmonari, senza dare indicazioni sull'identificazione e gestione di esse. Nelle linee guida GOLD, la TB viene riportata soltanto come un fattore di rischio della BPCO. Questa revisione sistematica intende promuovere la conoscenza della TOPD, analizzando i lavori presenti in letteratura, rilevandone l'epidemiologia, approfondendo i meccanismi patogenetici dell'ostruzione bronchiale permanente conseguente alla TB ed individuando i fattori di rischio comuni della TB e della BPCO e le caratteristiche cliniche differenziali tra la BPCO indotta dal fumo e la BPCO indotta dalla TB, al fine di una precoce identificazione e un'ottimale gestione terapeutica dei pazienti TOPD.

Parole chiave: broncopneumopatia cronica ostruttiva, tubercolosi polmonare, esiti tubercolosi polmonare, TOPD

Summary

It's been several years since the scientific interest for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in non-smoking patients has become available in the literature, specifically for those clinical cases resulting from Tuberculosis (TB), also known as Tuberculosis Obstructive Pulmonary Disease (TOPD). This clinical phenotype is not reported in any COPD guideline and there are only three TB guidelines referring to the clinical risk of pulmonary sequelae, without any indication on how to identify and manage them. In the GOLD guidelines the TB is only reported amongst COPD risk factors. By analysing what already available in the literature, delving into the pathogenetic mechanisms of TB-induced permanent bronchial obstruction, identifying risk factors common to COPD and TB, and the clinical differential traits between smoke-induced COPD and TB-induced COPD, this systematic review aims at promoting the knowledge of TOPD in order to achieve the early diagnosis and optimal treatment of patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis, tuberculosis destroyed lung, TOPD

Introduzione

L'attenzione delle organizzazioni mondiali per la lotta alla Tuberculosis (TB) è stata sempre prioritariamente rivolta all'identificazione precoce della malattia e al completamento della terapia, interventi finalizzati al contenimento della trasmissione e delle recidive.

In questo contesto le sequele respiratorie post-terapia erano considerate

Ricevuto il 16-12-2019
Accettato il 18-9-2020

Corrispondenza

Giorgio Castellana
Divisione Pneumologia, Istituti Clinici Scientifici
Maugeri SpA SB Pavia, IRCCS, Istituto di Bari
giorgio.castellana@icsmaugeri.it

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Castellana G, Castellana G, Lamorgese V. La BPCO post-tubercolare (TOPD). Revisione sistematica di un fenotipo clinico poco conosciuto. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2020;35:154-168. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A035>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

un fenomeno secondario. L'interesse epidemiologico e sociale sull'associazione tra la TB e la conseguente Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è recente ed è motivato dalla necessità di valutare il peso globale delle malattie più diffuse anche su qualità di vita, disabilità e costi del sistema sanitario pubblico.

La TB è molto diffusa, cento milioni di persone ne sono stati affetti nel mondo nell'ultima decade, e molto diffusa è anche la BPCO, soprattutto nei Paesi ad alta incidenza TB ¹. La relazione tra le due malattie, una trasmissibile e l'altra non trasmissibile, è complessa e poco conosciuta.

In diversi studi una pregressa TB è stata riscontrata essere un fattore di rischio per lo sviluppo di una ostruzione bronchiale, con limitazione del flusso aereo ². Questo ha portato ad evidenziare un fenotipo clinico poco conosciuto della BPCO, rappresentato dal paziente con TB polmonare che sviluppa la BPCO dopo la malattia infettiva, denominato "BPCO post-tubercolare" indicato con gli acronimi TOPD o T-COPD (*Tuberculosis Obstructive Pulmonary Disease*) ³.

L'interrelazione tra TB e BPCO, presente soprattutto nelle nazioni con elevata incidenza di TB, ha minore riscontro nei Paesi a bassa incidenza di malattia (< 20/100.000) come l'Italia ⁴.

La TOPD si inserisce nel contesto della BPCO dei "non fumatori", la cui prevalenza varia notevolmente nelle singole nazioni, ma arriva a coinvolgere un terzo del numero stimato di pazienti BPCO nel mondo, per il contributo dei Paesi asiatici e del Sud-Africa, dove la TB è ad alta incidenza ^{5,6}.

Nonostante gli studi presenti in letteratura, nessuna linea guida internazionale per la BPCO menziona tale fenotipo clinico e soltanto tre linee guida per la TB fanno riferimento alle successive possibili compromissioni polmonari, senza peraltro dare indicazioni sull'identificazione e gestione di esse ⁷. Scopo di questo articolo di revisione è descrivere, sulla base della letteratura internazionale, la prevalenza della BPCO post-tubercolare, esaminare i meccanismi patogenetici dell'ostruzione bronchiale permanente conseguente alla TB e delineare le caratteristiche cliniche differenziali tra la BPCO correlata al fumo di sigaretta e quella secondaria alla TB e sottolineare l'importanza di una precoce identificazione della TOPD per una sua adeguata gestione terapeutica.

Strategia di ricerca degli articoli

Il 20 agosto 2019 si sono ricercati articoli in PubMed utilizzando la seguente strategia: (*tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease*) OR (*tuberculosis, COPD*) OR (*tuberculosis, air flow limitation*) NOT *asthma* NOT *pneumonia* NOT *bronchiectasis* NOT *bronchio-*

litis. ((*"tuberculosis"*[MeSH Terms] OR *"tuberculosis"*[All Fields]) AND (*"pulmonary disease, chronic obstructive"*[MeSH Terms] OR (*"pulmonary"*[All Fields] AND *"disease"*[All Fields] AND *"chronic"*[All Fields] AND *"obstructive"*[All Fields]) OR *"chronic obstructive pulmonary disease"*[All Fields] OR (*"chronic"*[All Fields] AND *"obstructive"*[All Fields] AND *"pulmonary"*[All Fields] AND *"disease"*[All Fields]))) OR ((*"tuberculosis"*[MeSH Terms] OR *"tuberculosis"*[All Fields]) AND (*"pulmonary disease, chronic obstructive"*[MeSH Terms] OR (*"pulmonary"*[All Fields] AND *"disease"*[All Fields] AND *"chronic"*[All Fields] AND *"obstructive"*[All Fields]) OR *"chronic obstructive pulmonary disease"*[All Fields] OR *"copd"*[All Fields])) OR ((*"tuberculosis"*[MeSH Terms] OR *"tuberculosis"*[All Fields]) AND (*"air"*[MeSH Terms] OR *"air"*[All Fields]) AND *flow*[All Fields] AND *limitation*[All Fields]) NOT (*"asthma"*[MeSH Terms] OR *"asthma"*[All Fields]) NOT (*"pneumonia"*[MeSH Terms] OR *"pneumonia"*[All Fields]) NOT (*"bronchiectasis"*[MeSH Terms] OR *"bronchiectasis"*[All Fields]) NOT (*"bronchiolitis"*[MeSH Terms] OR *"bronchiolitis"*[All Fields])).

Sono stati trovati 1.142 titoli dai quali ne sono stati esclusi 1.084 perché non suggerivano un collegamento con la domanda di ricerca o erano pubblicati in lingua non inglese. Sono stati valutati i riassunti eliminando quelli non inerenti e infine è stato esaminato il testo degli articoli per l'idoneità all'inclusione nella revisione sistematica. Inoltre, si è associata una ricerca manuale di altri titoli nella bibliografia degli articoli selezionati e non catturati dalla ricerca iniziale. Anche per questi titoli sono stati valutati i riassunti e quindi esaminati i testi. In totale sono stati utilizzati 76 articoli (Fig. 1).

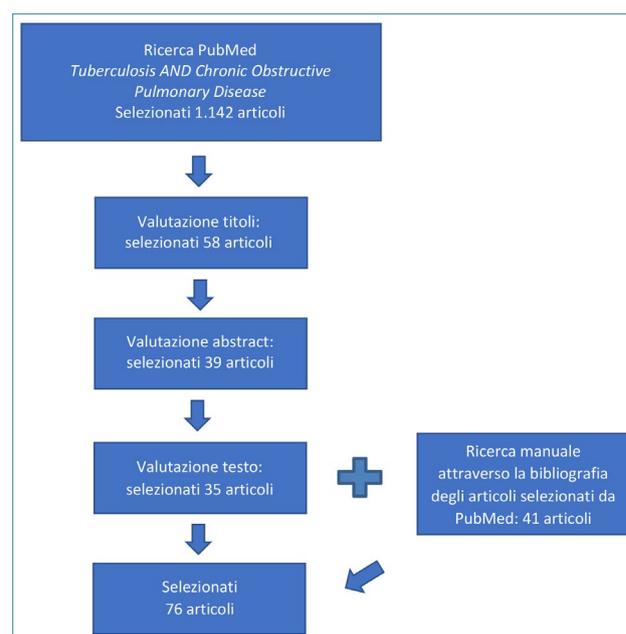


Figura 1. Le strategie di ricerca degli articoli.

I “fenotipi clinici” della BPCO

La BPCO è una sindrome caratterizzata da persistenti sintomi respiratori e limitazione al flusso aereo nel cui ambito possono essere riconosciuti diversi fenotipi, alcuni non ancora completamente definiti.

La fenotipizzazione della BPCO è utile se permette di migliorare l'approccio diagnostico e terapeutico.

Nel simposio CIBA del 1959 furono definiti i termini “bronchite cronica” ed “enfisema”⁸; successivamente nel 1962, in occasione della riunione della commissione sulle norme diagnostiche dell'*American Thoracic Society*, vennero definiti i componenti della BPCO, termine che negli anni '60 fu poi ampiamente adottato⁹.

Negli *Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease* dell'*American Thoracic Society* fu poi incluso il diagramma di Venn per indicare le diverse possibili differenziazioni nell'ambito dell'ostruzione bronchiale, identificando tre fenotipi principali della BPCO: enfisema, bronchite cronica e asma e le loro possibili sovrapposizioni¹⁰.

Nel 2010 Han et al. hanno proposto la definizione di “fenotipo clinico” inteso come una singola caratteristica o una combinazione di attributi della malattia che descrivono le differenze tra gli individui con BPCO in relazione a esiti clinicamente significativi (sintomi, esacerbazioni, risposta alla terapia, tasso di progressione della malattia o morte)¹¹.

Nella distinzione fenotipica di Miravittles et al. del 2013 i pazienti BPCO sono stati distinti in: non frequenti riacutizzatori, frequenti riacutizzatori separati nelle due categorie bronchite cronica o enfisema e sovrapposizione BPCO - asma bronchiale¹².

In seguito sono stati individuati altri fenotipi clinici con riferimento ad aspetti d'importanza clinica, epidemiologica, fisiopatologica, evolutiva (Tab. I).

Tabella I. Fenotipi clinici della BPCO.

• Riacutizzatore infrequente
• Riacutizzatore frequente, enfisematoso
• Riacutizzatore frequente, bronchitico
• BPCO-asma sovrapposte
• Con bronchiectasie
• Con declino accelerato del FEV ₁
• Con infiammazione sistemica
• Con eosinofilia ematica
• Correlato al fumo di sigaretta
• Non correlato al fumo di sigaretta

L'associazione tra TB e ostruzione bronchiale

La TB può essere causa di danno funzionale dell'apparato respiratorio con i tre *pattern* spirometrici: ostruttivo, restrittivo, misto. Il deficit ostruttivo è di gran lunga il principale danno funzionale della TB. L'evidenza del rapporto causativo tra la TB e la BPCO proviene da studi sulla valutazione della funzione polmonare in pazienti trattati per TB e da studi epidemiologici sulla BPCO. Gli studi sono stati condotti in Paesi diversi, ma soprattutto in quelli in via di sviluppo, in particolare Cina e India, Paesi caratterizzati da una maggiore incidenza di TB e con la maggiore prevalenza della BPCO: una così elevata convergenza delle due malattie fa sì che vi siano molti pazienti con la TOPD.

Nei primi studi in letteratura, la presenza di fattori confondenti (fumo di tabacco, esposizione a combustibili di biomassa, infezioni nell'infanzia) ha limitato la forza dell'associazione tra le due patologie, ma negli studi successivi, con l'aggiustamento statistico per questi fattori, la TB è definitivamente emersa come fattore causale indipendente¹³⁻⁶¹.

Complessivamente, la probabilità di deficit ostruttivo non reversibile dovuta alla TB è risultata almeno quattro volte maggiore nei Paesi con un'incidenza di TB di oltre 100/100.000 abitanti: aOR di 4,73 per la Corea del Sud³⁰, aOR di 4,9 e 6,6 rispettivamente per i maschi e le femmine del Sud-Africa¹⁶, aOR di 5,93 in Tanzania, aOR di 6,31 per gli adulti delle Filippine³².

Nello studio di coorte di Lam et al. del 2010¹⁹ effettuato in Cina in una popolazione metropolitana di 8.066 soggetti (età media 61,9 anni) sottoposti a spirometria e radiografia del torace, la pregressa TB, documentata alla radiografia, è risultata presente nel 24,2% della popolazione ed è risultata indipendentemente associata allo sviluppo di ostruzione bronchiale dopo aggiustamento statistico per il sesso, l'età e l'esposizione al fumo di tabacco (aOR: 1,37). Gli autori concludevano pertanto che l'incidenza elevata della TB poteva contribuire a spiegare la prevalenza elevata della BPCO in Cina e che bisognava tenere presente nella pratica clinica la possibilità diagnostica della BPCO post-TB indipendentemente dalla condizione di fumatore.

L'indipendenza dell'anamnesi di TB dalla condizione di fumatore è confermata anche in altri studi. Lo studio multicentrico PLATINO (*Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease*) di Menezes et al. del 2007¹⁷, effettuato in una popolazione di 5.571 persone con età ≥ 40 anni reclutate in cinque Paesi dell'America Latina, ha rilevato la prevalenza del 30,7% di ostruzione bronchiale non reversibile (defini-

ta con FEV_1/FVC post-BD $< 0,7$) tra quelle che riportavano anamnesi di TB, rispetto al 13,9% di quelle senza storia di TB. L'OR è risultato di 2,33 dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti dell'età, del sesso, dell'istruzione, dell'etnia, del fumo, dell'esposizione a polveri e fumi, della morbidità respiratoria nell'infanzia e della morbidità corrente. Inoltre, lo studio ha mostrato che l'associazione tra la TB e la BPCO era più forte nei non fumatori e che l'anamnesi di TB indicava la forma più grave di BPCO. Lo studio osservazionale di de la Mora et al. del 2015²⁵, condotto in Messico in una popolazione di 70 soggetti con età media di 47 anni, ha confermato che poco più di un terzo di pazienti (34,3%) con anamnesi di TB aveva ostruzione cronica bronchiale non reversibile, risultata indipendente dal fumo. Nello studio PREPOCOL (*Prevalencia de EPOC en Colombia*) di Caballero et al. del 2008¹⁸ la TB polmonare è risultata un fattore di rischio per la BPCO più forte rispetto al fumo (OR: 2,9 vs 2,6). Nello studio di Lee et al. del 2016³⁰ effettuato in Corea del Sud, Paese con prevalenza di BPCO del 13,8% (23,7% in fumatori e 7,1% in non fumatori), l'anamnesi di TB polmonare è risultata nel 16,9% dei pazienti BPCO riportando un OR di 4,73 per la BPCO nei non fumatori, più alto dell'OR riferito al sesso, all'età e all'anamnesi di asma. Tali risultati sono molto importanti considerato che ci sono evidenze di una maggiore abitudine tabagica nei soggetti affetti da TB.

Lo studio di Yang et al. del 2012²¹, anch'esso condotto in Cina, ma in una popolazione rurale, ha riconfermato l'associazione dei dati radiografici di pregressa TB polmonare con il rischio aumentato di ostruzione bronchiale (OR: 2,547), risultato maggiore nelle donne. Secondo gli autori, i pazienti con alterazioni radiologiche polmonari dovute alla TB dovrebbero essere candidati allo *screening* della BPCO. L'associazione tra alterazioni radiologiche post-TB e deficit ostruttivo è riportata anche nella conclusione dello studio osservazionale di Hwang et al. del 2014²⁶, effettuato in Corea del Sud su 1.384 soggetti, nel quale il deficit ostruttivo è stato riscontrato rispettivamente nel 26% dei pazienti con lesioni radiografiche e solo nell'8% di quelli senza lesioni.

Lo studio caso-controllo di Govendere et al. del 2011, effettuato in Sud-Africa in una popolazione con alta prevalenza di TB e abitudine tabagica per verificare l'associazione tra esposizione occupazionale e BPCO, ha identificato nella TB un forte fattore di rischio per la BPCO, con un OR compreso tra 7,7 e 8,1³⁸. Allo stesso modo lo studio caso-controllo di Pasipanodyam et al. del 2007 condotto negli USA⁴⁴ ha confermato la TB come fattore di rischio indipendente della BPCO, con un OR pari a 5,37 dopo adeguamento per il fumo ed al-

tri fattori di rischio. Lo studio ha inoltre descritto la presenza di un deficit funzionale peggiore nei pazienti con anamnesi di TB rispetto a quelli con infezione tubercolare latente. Il ruolo della TB come fattore di rischio della BPCO è stato ulteriormente sottolineato dallo studio di coorte di Lee et al. del 2012²² effettuato in Taiwan, dal quale è emerso che il rischio di successiva BPCO persiste anche dopo sei anni dal riscontro della TB e che il ritardo nell'inizio della terapia antitubercolare è correlato a un rischio aumentato di sviluppare la BPCO. Gli autori concludevano pertanto che la diagnosi precoce di TB e il pronto inizio della terapia potrebbero prevenire alcuni casi di BPCO. Tra gli altri studi prospettici, lo studio di Verma et al. del 2009⁴⁶ condotto in India su 92 soggetti di età > 12 anni con anamnesi di TB, sottoposti a terapia antitubercolare completa e senza evidenza di deficit ostruttivo prima della TB, ha mostrato che dopo la TB 15 pazienti (16,3%) avevano deficit ostruttivo, di cui 12 di tipo non reversibile, 21 (22,8%) un'ostruzione mista e 37 (40,21%) un'alterazione di tipo restrittivo. Gli autori inoltre affermano che l'ostruzione delle vie aeree post-TB è una entità clinica separata che richiede intuizione, comprensione e valutazione dell'evoluzione, del decorso clinico e della gestione. Lo studio prospettico *nested* di Radovic et al.⁴⁷ condotto nel 2011 in Serbia su 40 pazienti con tubercolosi polmonare cavitaria di nuovo riscontro, trattata secondo la strategia DOTS, e funzione respiratoria normale iniziale, ha descritto la presenza di deficit ostruttivo al termine della terapia nel 35% dei pazienti e ha identificato nel punteggio della valutazione delle alterazioni radiologiche prima dell'avvio della terapia e nel tasso di conversione dell'espettorato i principali fattori di rischio dello sviluppo della sindrome ostruttiva.

Nello studio osservazionale multicentrico internazionale di Amaral et al. del 2015²⁴, effettuato su 18.664 soggetti reclutati in 18 Paesi, con reddito alto e medio-basso e con differente prevalenza locale di TB (da 0,7% in Albania a 15,4% in Sud-Africa), il rischio di deficit funzionale ostruttivo non reversibile (definito con FEV_1/FVC post-BD $<$ del limite inferiore di normalità per sesso ed età - LLN) nelle persone con una storia di tubercolosi era più del doppio di quello delle persone con anamnesi negativa (aOR: 2,51, IC 95%: 1,83-3,42). Questa associazione era più forte nei Paesi a medio-basso reddito (aOR: 3,11, CI 95%: 2,30-4,21) e non ha mostrato evidenza di eterogeneità (I_2 : 0%, p : 0,55).

Anche le due revisioni sistematiche di Allwood et al. del 2013²⁸ e di Byrne et al. del 2015²⁹ hanno confermato l'associazione tra la TB e la BPCO. La prima ha analizzato 19 studi riportanti i dati della TB pregressa e dell'ostruzione cronica del flusso aereo. Questa relazione è risultata indipendente dal fumo di sigaretta

e dall'esposizione al combustibile di biomassa. La seconda ha concluso che l'associazione tra l'anamnesi di TB e la presenza di BPCO era più forte nei non fumatori e nei giovani (< 40 anni).

Infine, nella "umbrella review of meta-analysis" di Belou et al. del 2019³⁹, è stato evidenziato che su 18 fattori di rischio per la BPCO, ambientali e *biomarker*, soltanto tre esposizioni a tossici (fumo di tabacco attivo

e passivo, combustibile di biomassa) e due condizioni mediche (anamnesi di TB polmonare e di artrite reumatoide) presentavano alta attendibilità epidemiologica per il rischio aumentato di BPCO. L'elenco completo di 43 studi e 2 revisioni sistematiche ritrovati in letteratura è riportato nella Tabella II, con descrizione della tipologia di studio, dei fattori confondenti considerati nell'analisi e della nazione sede dello studio.

Tabella II. Studi sulla BPCO post-tubercolare.

Anno	Autore	Nazione	Tipo studio	N. pazienti	Valutazione fattori confondenti	Risultati spirometrici o OR
• 1971	Snider et al. ¹⁵	USA	Trasversale	1.403	Fumo tabacco	Ostruzione 23% Restrizione: 19% Nota: 84% fumatori
• 1983	Vargha ⁴⁰	Ungheria	Coorte	99	Fumo tabacco	Ostruzione: 47,5%
• 1989	Willcox e Ferguson ³³	Sud-Africa	Coorte retrospettiva	71	Fumo tabacco	Ostruzione: 68% Pazienti giovani hanno basso FEV ₁ /FVC ed alto VR rispetto ai controlli
• 1998	Plit et al. ⁴¹	Sud-Africa	Coorte prospettico	74	Fumo tabacco, HIV	Ostruzione: 28%
• 2004	Ehrlich et al. ¹⁶	Sud-Africa	Trasversale	14.061		aOR uomini: 4,9 aOR donne: 6,6
• 2006	Ramos et al. ⁴²	Brasile	Trasversale	43	Fumo tabacco	Ostruzione: 24% Ostruzione/restrizione: 34% Nota: 54% mai fumatori
• 2006	Jimenez et al. ³⁴	Cile	Trasversale	25		Ostruzione: 60%
• 2007	Gothi et al. ⁴³	India	Trasversale	268	Fumo tabacco	Ostruzione: 13,4%
• 2007	Pasipanodyam et al. ⁴⁴	USA	Caso-controllo	121	Fumo tabacco, occupazione, asbestosi, HIV	Ostruzione: 15% Ostruzione/restrizione: 13%
• 2007	Menezes et al. PLATINO ¹⁷	5 nazioni America Latina	Trasversale	5.571	Fumo tabacco, occupazione, biomassa, malattie infantili	aOR: 2,33 Ostruzione: 30,7%
• 2008	Caballero et al. PREPOCOL ¹⁸	Colombia	Trasversale	5.539	Fumo tabacco, biomassa, stato socio-economico	aOR: 2,94 Note: 25,8% BPCO con anamnesi di TB; 30% mai fumatori
• 2008	Girdler-Brown et al. ⁴⁵	Lesotho	Trasversale	610	Fumo tabacco, silicosi, HIV	13,5% BPCO con anamnesi di TB
• 2009	Verma et al. ⁴⁶	India	Prospettico	92		Ostruzione: 16,3% Ostruzione/restrizione: 22,8% Restrizione: 40,2%
• 2010	Baiget al. ³⁶	Pakistan	Casistica	47	Tutti non fumatori	Ostruzione: 55,3% Ostruzione/restrizione: 14,8%
• 2010	Lam et al. ¹⁹	Cina	Trasversale	8.066	Fumo tabacco, polveri, stato socio-economico	OR: 1,37
• 2011	Govender et al. ³⁸	Sud-Africa	Caso-controllo	110	Fumo tabacco, occupazione	aOR: 7,7-8,1

(continua)

Tabella II. Studi sulla BPCO post-tubercolare (segue).

Anno	Autore	Nazione	Tipo studio	N. pazienti	Valutazione fattori confondenti	Risultati spirometrici o OR
• 2011	Radovic et al. ⁴⁷	Serbia	Coorte prospettica	40	Fumo tabacco, inquinanti atmosferici	Ostruzione: 35%
• 2011	Chung et al. ⁴⁸	Taiwan	Trasversale	115	Fumo tabacco	Ostruzione: 48,6% Ostruzione/restrizione: 9,3%
• 2011	Lamprecht et al. BOLD ⁴⁹	14 nazioni	Trasversale	4.291	Fumo tabacco, polveri, malattie infantili, biomassa, malattie, BMI	aOR uomini: 1,65 aOR donne: 1,47
• 2011	Idolor et al. ³²	Filippine	Trasversale	722	Fumo tabacco, biomassa, occupazione	aOR: 6,31
• 2011	Lee et al. ²⁰	Corea del Sud	Trasversale	3.687	Fumo tabacco	aOR: 3,13
• 2012	Perez-Padilla et al. ⁵⁰	America Latina (5 nazioni)	Trasversale subanalisi PLATINO			aOR: 3,66 Nota: solo non fumatori
• 2012	Yang et al. ²¹	Cina				aOR: 2,547
• 2012	Lee et al. ²²	Taiwan	Retrospettivo	3.176		HR: 2,054
• 2013	Akkara et al. ⁵¹	India	Prospettico	264		Ostruzione: 58,1% Ostruzione/restrizione: 28,7%
• 2013	Rhee et al. ²³	Corea del Sud	Retrospettivo	595		Ostruzione: 76,8%
• 2013	Allwood et al. ²⁸		Review sistematica			aOR: 1,37-2,94 basato su 3 studi trasversali
• 2014	Hwang et al. ²⁶	Corea del Sud	Trasversale	167		Ostruzione: 26,3%
• 2015	de la Mora et al. ²⁵	Messico	Trasversale			Ostruzione: 34,3%
• 2015	Amaral et al. ²⁴	Internazionale	Osservazionale	14.050		Ostruzione aOR: 2,51 (3,11 nazioni basso-medio reddito e 1,98 alto reddito)
• 2015	Byrne et al. ²⁹		Review sistematica e metanalisi			OR: 3,05
• 2015	Zakaria e Moussa ⁵²	Egitto	Trasversale	50		Ostruzione: 44% Ostruzione/restrizione: 6%
• 2015	Jung et al. ⁵³	Corea del Sud	Retrospettivo	822	Età, sesso, fumo	OR: 2,31
• 2015	Nilhues et al. ⁵⁴	Brasile	Trasversale	41		Ostruzione: 49% Ostruzione/restrizione: 5%
• 2016	Agarwala et al. ³⁷	India	Trasversale	92		Ostruzione: 52,7% Ostruzione/restrizione: 16,6%
• 2016	Ramakrshna e Kumar ³⁵	India	Trasversale			Ostruzione nel 57% dei BPCO
• 2016	Lee et al. ³⁰	Corea del Sud	Trasversale	638		OR: 4,73
• 2016	Manji et al. ⁵⁵	Tanzania	Trasversale	371		Ostruzione: 42% Ostruzione/restrizione: 19%
• 2017	Chushkin e Ots ⁵⁶	Russia	Trasversale	214		Ostruzione: 34,6% Ostruzione/restrizione: 3,7% Restrizione: 8,4%
• 2017	Santra et al. ⁵⁷	India	Trasversale	198		Ostruzione: 19,19% Ostruzione/restrizione: 51,01% Restrizione: 19,19%

(continua)

Tabella II. Studi sulla BPCO post-tubercolare (segue).

Anno	Autore	Nazione	Tipo studio	N. pazienti	Valutazione fattori confondenti	Risultati spirometrici o OR
• 2018	Park et al. ⁵⁸	Corea del Sud	Coorte retrospettivo	1.784		Gruppo con pregressa TB: maggiori sintomi, minore funzione polmonare, maggiori riacutizzazioni
• 2018	Magitta et al. ³¹	Tanzania	Trasversale	87		TOPD: 10%
• 2018	Dudnyk et al. ⁵⁹	Ucraina	Trasversale prospettico	317		Ostruzione: 29,97%
• 2018	Patil et al. ⁶⁰	India	Prospettico	1.000		<p>Sintomatici Ostruzione: 42% Ostruzione/restrizione: 18% Restrizione: 10%</p> <p>Asintomatici Ostruzione: 32% Ostruzione/restrizione: 14% Restrizione: 8%</p>
• 2019	Gupte et al. ⁶¹	India	Trasversale prospettico	172		Ostruzione: 24% Restrizione: 52%

I fattori di rischio comuni della TB e della BPCO

Il fumo è il principale fattore di rischio convenzionale per la BPCO, in cui il rischio è stimato nella misura del 70% nelle nazioni a reddito elevato e del 40% in quelle a reddito medio e basso ⁶². Numerose evidenze scientifiche hanno individuato nel fumo, attivo e passivo, anche un fattore di rischio per la TB attiva e per l'infezione tubercolare latente ⁶³⁻⁶⁵: il fumo infatti comporta maggiore gravità della malattia, prolungamento della terapia, maggior rischio di recidiva, maggiore mortalità; aumenta di 3-5 volte il rischio di ammalare di TB e raddoppia il rischio di TB ricorrente. Negli ultimi anni sono stati pubblicati studi ^{6,66} che hanno analizzato altri fattori di rischio comuni per la TB e la BPCO oltre al fumo, rappresentati da basso stato socio-economico ⁶⁷, esposizione lavorativa ⁶⁸, esposizione al combustibile di biomassa ⁶⁹, inquinamento ambientale ⁷⁰, carenza di vitamina D ⁷¹ e diabete mellito ⁷².

Le evidenze sull'esposizione al combustibile di biomassa ⁷³⁻⁷⁵ e sull'inquinamento ambientale ^{70,76,77} quali fattori di rischio comuni alle due malattie sono controverse, tuttavia è possibile che tali esposizioni possano influire negativamente sui meccanismi di difesa immunitaria, aumentando la suscettibilità di un individuo a sviluppare TB attiva.

I fattori di rischio diversi dal fumo rappresentano le cause della BPCO riscontrata nei "non fumatori". La percentuale di questi pazienti, rispetto al numero totale dei pazienti BPCO, varia nell'epidemiologia mondiale dal 17% dello studio internazionale ECRHS in Paesi a reddito ele-

vato, al 48% del Sud-Africa e al 68% dell'India. La percentuale è risultata del 33% e del 29% in due studi condotti in Italia ^{78,79}. Uno dei più importanti fattori causali della BPCO nei non fumatori è l'anamnesi di TB ^{18,25,30}.

I fattori di rischio comuni favoriscono lo sviluppo di entrambe le patologie e pertanto è importante valutare il rischio di BPCO dovuto alla TB indipendentemente da essi. A questo proposito, uno studio effettuato in India ha determinato la percentuale dei fattori causali della BPCO reclutando soggetti non fumatori, riportando l'anamnesi di TB come terza causa di BPCO (32%) dopo il basso stato socio-economico (69%) e l'esposizione al combustibile di biomassa (53%) e prima dell'asma cronica (14%), dell'esposizione occupazionale (10%), dell'inquinamento ambientale (3%) e delle infezioni respiratorie basse nell'infanzia (2%) (Tab. III) ⁸⁰.

Tabella III. Fattori di rischio per BPCO nei fumatori e non fumatori nello studio di Mahmood et al., 2017 ⁸⁰.

Fattori di rischio per BPCO	% non fumatori	% fumatori
• Esposizione a fumo di biomassa	53,98	5,75
• Tubercolosi polmonare trattata in anamnesi	32,74	9,20
• Asma cronica	14,16	2,29
• Esposizione occupazionale	9,73	11,49
• Esposizione ad inquinamento atmosferico	3,54	2,29
• Infezioni respiratorie basse nell'infanzia	1,77	2,29
• Stato socio-economico basso	69,03	64,37

Le cause dell'ostruzione bronchiale nella TOPD

I meccanismi alla base dell'ostruzione bronchiale nella TOPD non sono tutt'ora chiari. Allwood et al. nel 2019⁸¹ hanno pubblicato il primo caso di TOPD istologicamente confermata in un uomo, non fumatore e senza altri fattori di rischio plausibili, che aveva sviluppato grave ostruzione bronchiale dopo la malattia tubercolare. Le biopsie polmonari hanno identificato una patologia residua post-TB che colpiva le piccole vie aeree e i vasi ematici, rafforzando l'ipotesi che la TOPD possa essere un fenotipo clinico di BPCO distinto dalla malattia polmonare cronica ostruttiva determinata dal fumo.

La TB determina flogosi cronica della mucosa bronchiale secondaria ad attivazione cronica dei macrofagi, danno alveolare con alterazione della *compliance* polmonare, ipertrofia delle ghiandole sottomucose². Un ruolo importante nella genesi di tali alterazioni è svolto dalle metalloproteinasi della matrice (MMP), coinvolte altresì nella patogenesi della BPCO². Ne conseguono alterazioni anatomopatologiche broncopolmonari, quali bronchiectasie, stenosi bronchiali da coinvolgimento endoluminale o da compressione *ab estrinseco* da parte di linfadenopatie tubercolari, bronchiolite, esiti cicatriziali, che possono condurre al deficit funzionale ostruttivo non reversibile e quindi alla BPCO^{3,24}. La bronchiolite obliterante è una frequente sequela di TB ed il coinvolgimento delle piccole vie aeree è documentato dal riscontro di noduli centrolobulari e aspetto a "albero in fiore" nel 95% degli individui con TB³. Nello studio di Allwood et al. del 2017⁸² effettuato in Sud-Africa, i pazienti con ostruzione bronchiale e anamnesi di TB avevano maggiore intrappolamento d'aria, maggiore percentuale di fibrosi ed enfisema alla HRTC del torace e minore capacità di diffusione alveolare del monossido di carbonio rispetto ai soggetti senza anamnesi di TB.

Il profilo infiammatorio della TOPD

Guiedem et al.⁸³ hanno studiato il livello di neutrofili, monociti e linfociti nell'espettorato di due gruppi di pazienti BPCO, post-tabacco e post-TB, rispetto ai soggetti sani. Il livello delle tre cellule era alto rispetto ai soggetti di controllo, mentre nel confronto tra i due tipi di BPCO il livello dei neutrofili era sensibilmente più alto nel gruppo post-tabacco rispetto al gruppo post-TB: $4,72 \times 10^6/\text{mL}$ vs $2,48 \times 10^6/\text{mL}$; non vi era invece differenza nei monociti e linfociti. Pertanto, la flogosi nella BPCO da TB sembra essere meno neutrofilica rispetto alla post-tabacco. Da rilevare che il gruppo BPCO post-tabacco era costituito da pazienti più anziani con valori medi di FEV₁ più bassi, quindi con livelli di gravità della limitazione del flusso aereo più avanzati.

Nello studio di Oh et al. del 2018⁸⁴ è stato riportato che

il livello ematico di IL-6 nei pazienti TOPD era più elevato rispetto ai pazienti con BPCO tradizionale fumo-correlata. Si potrebbe inoltre osservare che l'infiammazione provocata dai micobatteri diminuirebbe con il completamento della terapia antitubercolare, mentre lo stimolo irritativo del fumo persisterebbe.

Lo studio recente di Malherbe et al. del 2016⁸⁵ ha dimostrato lo sviluppo di nuove lesioni infiammatorie nei pazienti TB dopo un anno dal completamento della terapia. I livelli di citochine rimanevano alti^{86,87} e il rimodellamento e la risposta infiammatoria cronica persistevano dopo la terapia della TB. I micobatteri nei polmoni potrebbero portare ad attivazione incontrollata dei macrofagi, con conseguente rimodellamento delle vie respiratorie e sviluppo di ostruzione cronica del flusso d'aria⁸⁸. Quindi, l'infiammazione potrebbe persistere anche dopo la terapia antimicotica.

Lo studio di Tang et al. del 2013⁸⁹ ha riportato che i pazienti con BPCO post-TB avevano il sistema immunitario cellulare più compromesso rispetto ai pazienti affetti solo da TB o BPCO. Sono state misurate diverse citochine nel sangue periferico di 152 pazienti con contemporanea TB e BPCO, di 150 pazienti con sola TB polmonare, di 157 pazienti con sola BPCO e di 50 volontari sani. La percentuale di cellule T CD4+ è risultata più bassa nei pazienti BPCO post-TB rispetto ai pazienti con sola TB; il livello sierico di citochine IL-2R, IL-6, TNF α , IFN γ è risultato più alto rispetto ai pazienti con sola BPCO.

In conclusione, nella TOPD rispetto alla BPCO tradizionale, la flogosi delle vie aeree è meno neutrofilica, il sistema immunitario presenta una maggiore compromissione e le citochine infiammatorie sono presenti in alto livello, con possibile induzione di un'eccessiva infiammazione che potrebbe superarne gli effetti benefici.

Caratteristiche differenziali tra i pazienti BPCO e TOPD

Pochi studi hanno confrontato le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da TOPD rispetto ai BPCO convenzionali.

La TOPD coinvolge anche persone con età inferiore a 40 anni, perché la TB si verifica più spesso in età più giovane, mentre la BPCO associata al fumo si sviluppa lentamente e in età successiva^{2,28,29}. Lo studio di Lee et al. del 2011²⁰ ha riscontrato che l'emottisi è più frequente nei pazienti TOPD rispetto ai BPCO, poiché i TOPD possono sviluppare più facilmente le bronchiectasie. Non sono state invece rilevate differenze significative per la dispnea, la tosse, le riacutizzazioni e i ricoveri tra i due gruppi. I pazienti TOPD avevano valori più bassi della FVC e del FEV₁ post-broncodilatatore rispetto ai BPCO.

Seo et al.⁹⁰ hanno analizzato le caratteristiche cliniche dei pazienti TOPD e BPCO ammessi nell'unità di terapia in-

tensiva, osservando una maggiore frequenza di polmonite e necessità di tracheotomia nei pazienti TOPD rispetto ai BPCO. I pazienti con danno polmonare post-tubercolare più severo avevano un rischio di riacutizzazioni più elevato e richiedevano speciale attenzione.

Lo studio di Rhee et al. del 2013²³ ha rilevato una percentuale inferiore di pazienti maschi nei BPCO post-TB rispetto a un gruppo di BPCO tradizionali (60,5 vs 96,2%) e una percentuale maggiore di pazienti mai fumatori (56,9 vs 0,9%). Inoltre, FVC e FEV₁ erano sensibilmente più bassi nel primo gruppo rispetto al secondo (rispettivamente 61,26 vs 88,50% e 49,05 vs 7,73%). Il declino medio annuo del FEV₁ è risultato simile (38,24 vs 33,2%). Nello studio di Yakar et al. del 2017⁹¹ è stato rilevato che i pazienti TOPD venivano diagnosticati più precocemente, 5 anni prima (58 vs 63 anni), rispetto ai BPCO tradizionali, avevano un maggior numero di riacutizzazioni (2,46 vs 1,56 anni) e un'aspettativa di vita inferiore di 5 anni (68 vs 73 anni) per la maggiore attività della malattia.

I pazienti TOPD nello studio di Lee e Chang del 2003⁹² presentavano valori spirometrici inferiori, elevata resistenza e scarsa risposta al test di broncodilatazione.

I dati sopra descritti sono stati confermati dagli studi di Aggarwal et al. del 2017⁹³, Rizvi et al. del 2003⁹⁴, Hnizdo et al. del 2000⁹⁵ e Gunen et al. del 2016⁹⁶. In altri studi è risultato che l'aderenza alla terapia antitubercolare con il suo completamento⁹⁷ riduceva la possibilità di sviluppare l'ostruzione bronchiale e che la scarsa aderenza alla terapia era più facilmente associata all'insorgenza dell'ostruzione bronchiale⁹⁸.

Altre associazioni con l'entità del danno bronchiale ostruttivo riguardano l'estensione radiografica della TB^{33,99} e il volume dell'espettorato³³. Lo studio di Park et al. del 2018⁵⁸ condotto in Corea del Sud ha rivisto retrospettivamente 1.784 pazienti BPCO, comparando i dati di quelli che avevano anamnesi di TB rispetto a quelli senza pregressa TB. Il primo gruppo aveva sintomi più severi analizzati mediante i questionari *COPD Assessment Test* (CAT) e *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQc), funzione polmonare più bassa e riacutizzazioni più frequenti. Tali differenze permanevano dopo il monitoraggio di tre anni. Inoltre nel gruppo con pregressa TB, un sottogruppo senza lesioni radiografiche aveva una funzionalità polmonare ridotta come il gruppo con lesioni. Tale osservazione era stata già riportata da Jung et al. nel 2015⁵³.

Nello studio di Jin et al. del 2018¹⁰⁰ sono state confrontate le caratteristiche cliniche e radiologiche (TC) dei pazienti TOPD e BPCO. I primi hanno mostrato una storia più lunga di dispnea (7,31 vs 5,44 anni), dispnea più grave (mMRC: 2,63 vs 2,33), una frequenza più elevata di riacutizzazioni nell'anno precedente (1,56 vs 1,09) e una percentuale più elevata di positività colturale di *Pseudomonas aeruginosa* nell'espettorato (12,5 vs 1,6%). La percentuale di

pazienti con bronchiectasie alla TC era più elevata nei soggetti TOPD rispetto ai BPCO post-tabacco (64,4 vs 39,4%). La prevalenza di enfisema tra i due gruppi di pazienti non mostrava differenze significative (67,3 vs 58,2%). È stato rilevato che i pazienti TOPD avevano più enfisema del lobo medio/lingula e dei lobi inferiori, rispetto a quelli senza pregressa TB, ma nessuna differenza è stata trovata relativamente all'enfisema dei lobi superiori.

Lo studio di Oh et al. del 2018⁸⁴ ha analizzato ulteriormente le caratteristiche differenziali tra la BPCO tradizionale correlata al fumo e il fenotipo TOPD, considerando dati basali, abitudine tabagica, comorbidità, funzionalità respiratoria, sintomi, declino del FEV₁, riacutizzazioni e *marker* d'inflammation sistemica. I risultati sono riportati nella Tabella IV.

Tabella IV. Caratteristiche differenziali tra COPD standard (S-COPD) e COPD post-tubercolare (T-COPD) nello studio di Oh et al. del 2018⁸⁴.

	S-COPD	T-COPD
• Dati basali:		
– età media, anni	66	67
– sesso maschile, %	92,3	66,3
– BMI kg/m ²	23,6	23,5
• Condizione del fumo:		
– non fumatori, %	11,5	46,7
– ex fumatori, %	44,9	38,0
– fumatori correnti, %	43,6	15,2
• Comorbidità:		
– diabete mellito, %	3,8	9,8
– malattia cerebrovascolare, %	11,5	8,7
– malattia cardiovascolare, %	39,7	37,0
– reflusso gastroesofageo, %	7,7	4,3
– depressione, %	2,6	4,3
• Funzionalità respiratoria:		
– FEV ₁ %	64,5	57,5
– FVC %	84,5	77,0
– FEV ₁ /FVC	55,0	56,5
– VC %	93,0	86,0
– TLC %	107,5	103,5
– IC %	74,5	65,5
– FRC %	140,0	130,5
– RV %	142,0	143,5
– D _{Lco} %	80,5	75,5
• Sintomi:		
– scala mMRC	1,0	1,0
– CAT	14,0	16,0
– SGRQ	17,5	22,5
• Declino FEV₁ mL/anno	10,5	50,0
• Riacutizzazioni %	33,3	35,9
• Marker infiammazione sistemica:		
– proteina C reattiva mg/dL	0,25	2,92
– VES mm/h	10,50	16,0
– IL-6 pg/mL	1,45	2,17
• Fattore di rischio per le riacutizzazioni	FEV ₁	IL-6

Sviluppo del declino funzionale nei pazienti con TOPD

I pazienti con TB polmonare sviluppano solitamente la massima perdita della funzionalità polmonare entro 6 mesi dalla diagnosi di TB e tale perdita si stabilizza a 18 mesi dopo il completamento della terapia antitubercolare⁴⁸. Lo studio di Hnizdo et al. del 2000 effettuato nei minatori del Sud-Africa⁹⁵ ha osservato una caduta nei valori del FEV₁ di 56,8 mL al mese con il valore più basso del FEV₁ (326 mL) a circa 6 mesi dall'inizio del trattamento antitubercolare e stabilizzazione dei valori 7-12 mesi dopo. Gli studi di Vargha et al. del 1983⁴⁰ e di Rhee et al. del 2013²³ hanno misurato la capacità vitale (VC), il FEV₁ e il volume residuo (RV) nei pazienti con TOPD trovando un decremento annuo del FEV₁ rispettivamente di 35,3 e 38,2 mL/anno. Il danno funzionale ostruttivo è risultato positivamente correlato con il numero di episodi di TB.

Sempre nello studio di Hnizdo et al. del 2000⁹⁵ è stata riportata una riduzione del FEV₁ di 153, 326 e 410 mL rispettivamente dopo uno, due e tre o più episodi di TB. La percentuale di soggetti con ostruzione cronica, valutata agli stessi intervalli, è risultata 18,4, 27,1 e 35,2% dopo uno, due e tre o più episodi di TB. I danni strutturali dei polmoni persistevano in un gran numero di pazienti nonostante la terapia antitubercolare.

Vari fattori predittivi di maggiore compromissione della funzionalità respiratoria sono stati riportati nei pazienti TOPD. Nello studio di Chung et al. del 2011⁴⁸ è stata monitorata per 60 mesi la funzione polmonare di 115 pazienti dopo aver completato la terapia antitubercolare. È stata osservata una riduzione media di 18,83 mL per mese del FEV₁ fino al diciottesimo mese di monitoraggio. I fattori di rischio associati al deterioramento della funzionalità polmonare includevano la positività dell'espettorato, un ampio coinvolgimento polmonare prima del trattamento, il prolungamento della terapia e lo scarso miglioramento radiografico dopo il trattamento.

Anche il ritardo nell'avviare il trattamento antitubercolare è risultato un fattore di rischio indipendente della BPCO. Pertanto, la diagnosi precoce della malattia, l'avviamento tempestivo e il completamento della terapia antitubercolare sarebbero essenziali non solo per il controllo della diffusione della TB, ma anche per la prevenzione dello sviluppo futuro della BPCO²².

Ross et al. nel 2010¹⁰¹ hanno evidenziato una perdita accelerata della funzionalità polmonare tra i minatori che erano stati affetti da TB. La media annuale della perdita del FEV₁ è stata di 40,3 mL/anno dopo correzione per l'età, l'altezza, la funzionalità polmonare di base, la silicosi, gli anni d'impiego, il fumo e le altre

diagnosi respiratorie. È interessante notare che in questo studio l'ostruzione è avvenuta principalmente nei pazienti con minimo danno radiografico, indicando che il meccanismo principale dell'ostruzione sarebbe l'infiammazione cronica delle vie aeree piuttosto che il danno cicatriziale.

La terapia della TOPD

La terapia raccomandata della BPCO varia secondo il livello di gravità clinica dei pazienti, ma vi sono poche differenze sulla base dei fenotipi. Sono presenti molti studi clinici sull'efficacia e sulla sicurezza delle terapie inalatorie, ma raramente sono stati estesi alla TOPD.

Per questo fenotipo occorre aggiungere le raccomandazioni adottate per la TB. La principale, comune con la BPCO, è di evitare la terapia cortisonica orale, noto fattore di rischio di recidiva TB, perché farmaco immunosoppressore. La terapia cortisonica inalatoria avrebbe effetti immunosoppressori locali sulle vie aeree e pertanto anch'essa sarebbe stata riconosciuta come fattore di rischio, anche se basso, per la TB¹⁰². Tale cautela prescrittiva sarebbe valida per i pazienti con la TOPD per prevenire le recidive della TB.

Lo studio di Yum et al. del 2014¹⁰³ ha riportato che il tiotropio bromuro determina un significativo miglioramento del FEV₁ (160 mL = 19,5%) e della FVC (270 mL = 18,5%) rispetto ai valori di base. De la Mora et al. nel 2015²⁵ hanno raccomandato di trattare i pazienti TOPD solo con broncodilatatori poiché i corticosteroidi inalatori (ICS) potrebbero favorire la recidiva di TB. Gli studi di Kim CJ et al. del 2017¹⁰⁴ e di Kim TH et al. del 2019¹⁰⁵ hanno documentato che nei pazienti TOPD l'indicazione migliora il FEV₁ di 140 mL, migliora la dispnea e lo stato di salute verso il placebo.

Harries et al.¹⁰⁶ hanno segnalato l'importanza per i clinici di considerare accuratamente la scelta della terapia BPCO nei pazienti con pregressa TB o semplice riscontro radiografico di pregressa TB; l'uso di ICS nella BPCO post-TB potrebbe provocare inavvertitamente una recidiva di TB. Infine, Kim et al. hanno descritto una riduzione della mortalità per tutte le cause in pazienti TOPD trattati con tiotropio rispetto a quelli trattati con altri broncodilatatori¹⁰⁷.

Discussione

Non tutti i pazienti BPCO sono fumatori; per questo motivo negli ultimi anni sono stati approfonditi i fattori di rischio correlati alla BPCO dei non fumatori, variamente rappresentati nell'epidemiologia dei vari Paesi. L'anamnesi di TB polmonare è recentemente emersa come fattore di rischio per lo sviluppo successivo della BPCO, anche dopo correzione per vari fattori confon-

denti, primo tra tutti il fumo di sigaretta. La TB è riportata soltanto come “un fattore di rischio” nelle linee guida GOLD: “La tubercolosi rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO, ne costituisce una potenziale comorbilità ed entra in diagnosi differenziale con essa”.

I fattori di rischio tradizionali della BPCO sono di vario tipo: genetico, anagrafico (età e sesso), socio-economico, di sviluppo somatico (crescita e sviluppo polmonare), espositivo al macro- e micro-ambiente, di comorbilità (asma, bronchite cronica).

La TB rappresenta il principale fattore causale infettivo della BPCO (l'unico associato ad un fenotipo clinico) con ruolo indipendente o associato ad altri fattori di rischio comuni ¹⁰⁸. La TOPD in realtà potrebbe essere individuata come un'entità clinica distinta, un fenotipo clinico poco conosciuto della BPCO. Rappresenta una porzione importante dei pazienti BPCO nei Paesi con elevata incidenza di TB e deve essere tenuta in dovuta considerazione nelle persone “a rischio elevato di TB” nei Paesi a bassa incidenza di TB.

I fattori di rischio comuni per le due malattie sono rappresentati principalmente dal fumo di sigaretta e dai fumi di combustibile di biomassa, secondariamente dalla carenza di vitamina D e dal basso peso alla nascita, dalla povertà con i suoi indicatori, dalla comorbilità del diabete mellito e dell'HIV.

Per la maggiore convergenza di tutti questi fattori, l'Asia e l'Africa sono i maggiori serbatoi della TB e della BPCO e pertanto della conseguente TOPD.

Comparata con la BPCO tradizionale, la TOPD ha la caratteristica di interessare pazienti più giovani, comportare maggiore ostruzione spirometrica e minore risposta al test di reversibilità, presentare il rischio di recidiva di TB se nella terapia della BPCO viene usata la terapia cortisonica orale e/o inalatoria.

Poco si conosce sulla risposta alla terapia convenzionale della BPCO, perché i TOPD, come tutta la categoria dei “BPCO non fumatori”, sono stati esclusi dagli studi di farmacoterapia. Occorrono ulteriori studi per dimostrare la causalità tra la TB e la BPCO, per rilevare le differenze tra la BPCO e la TOPD in rapporto all'infiammazione, ai meccanismi fisiopatologici, agli aspetti radiologici, all'ostruzione e sclerosi delle vie aeree, all'insorgenza di neoplasia polmonare e alla risposta al trattamento. Occorre studiare se ci possano essere differenze in termini di sviluppo di ostruzione del flusso d'aria tra i bambini e gli adulti affetti da TB polmonare. Infine va ricordato che il rischio di sviluppare la BPCO non è specifico per il *M. tuberculosis*, ma è stato segnalato anche con i micobatteri non tubercolari (NTM) ¹⁰⁹. Pertanto la diagnosi precoce e il trattamento completo sia della TB, sia delle NTM dovrebbe essere un obiettivo importante

anche per prevenire lo sviluppo futuro della BPCO. Occorre rilevare che la lotta alla TB così come al fumo di sigaretta e ai fumi di biomassa potrebbe portare alla riduzione della BPCO e soprattutto alla diminuzione della TOPD in specifici contesti ambientali.

Conclusione

Le linee guida non menzionano la BPCO post-TB, tuttavia molti studi riportano l'esistenza di una correlazione tra TB e BPCO. Per molte persone con TB il termine della terapia microbiologica potrebbe rappresentare l'inizio di una malattia cronica invalidante. Vi sono pochi studi sulla progressione e sulla gestione della TOPD e pertanto vi è mancanza di raccomandazioni ufficiali per il monitoraggio degli ex-TB e per la terapia ottimale.

Si potrebbe ipotizzare l'inclusione di tale fenotipo clinico nelle linee guida per la BPCO e considerare la TOPD anche nelle linee guida della TB. Soprattutto nei Paesi in via di sviluppo, la lotta per il controllo della TB, potrebbe dare un contributo alla prevenzione della BPCO.

Bibliografia

- 1 World Health Organization. World Health Statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Ginevra: World Health Organization 2019. https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2019/en/
- 2 Chakrabarti B, Calverley PM, Davies PD. Tuberculosis and its incidence, special nature and relationship with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2007;2:263-72.
- 3 Allwood BW, Gillespie R, Galperin-Aizenberg M, et al. Mechanism of airflow obstruction in tuberculosis-associated obstructive pulmonary disease (TOPD). *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:A5832.
- 4 World Health Organization. Regional Office for Europe. (2019). Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019: 2017 data. Ginevra: World Health Organization 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311349>
- 5 Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61303-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61303-9)
- 6 Zeng G, Sun B, Zhong N. Non-smoking-related chronic obstructive pulmonary disease: a neglected entity? *Respirology* 2012;17:908-12. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02152.x>
- 7 van Kampen SC, Wanner A, Edwards M, et al. International research and guidelines on post-tuberculosis chronic lung disorders: a systematic scoping review. *BMJ Glob Health* 2018;3:e000745. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-000745>
- 8 Fletcher CM. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. A report of the conclusions of a Ciba Guest Symposium. *Thorax* 1959;14:286-99.
- 9 Fishman AP. One hundred years of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:941-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200412-1685OC>

- 10 Celli BR, Snider GL, Heffner J, et al. Standards for the diagnosis and care of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-S121.
- 11 Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598-604. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1843cc>
- 12 Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013;41:1252-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.00118912>
- 13 Anno H, Tomaszefski JF. Studies on the impairment of respiratory function in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1955;71:333-48.
- 14 Gaensler EA, Lindgren I. Chronic bronchitis as an etiologic factor in obstructive emphysema: preliminary report. *Amer Rev Resp Dis* 1959;80:185-93. <https://doi.org/10.1164/arrd.1959.80.1p2.185>
- 15 Snider GL, Doctor L, Demas TA, et al. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1971;103:625-640. <https://doi.org/10.1164/arrd.1971.103.5.625>
- 16 Ehrlich RI, White N, Norman R, et al. Predictors of chronic bronchitis in South Africa adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:369-76.
- 17 Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007;30:1180-5. <https://doi.org/10.1183/09031936.00083507>
- 18 Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL Study). *Chest* 2008;133:343-9. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1361>
- 19 Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank cohort study. *Chest* 2010;137:593-600. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1435>
- 20 Lee SW, Kim YS, Kim DS, et al. The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis. *J Korean Med Sci* 2011;26:268-73. <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.2.268>
- 21 Yang GR, Qin XF, Zhang Y, et al. A study on the association between old pulmonary tuberculosis and airflow obstruction in a rural area. *Shandong Med J* 2012;52:62-4.
- 22 Lee CH, Lee MC, Lin HH, et al. Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2012;7:e37978. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037978>
- 23 Rhee CK, Yoo KH, Lee JH, et al. Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:67-75. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0351>
- 24 Amaral AF, Coton S, Kato B, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J* 2015;46:1104-12. <https://doi.org/10.1183/13993003.02325-2014>
- 25 de la Mora L, Martinez-Oceguera D, Laniado-Laborin R. Chronic airway obstruction after successful treatment of tuberculosis and its impact on quality of life. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:808-10. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0983>
- 26 Hwang YI, Kim JH, Lee CY, et al. The association between airflow obstruction and radiologic change by tuberculosis. *J Thorac Dis* 2014;6:471-6. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.02>
- 27 Lee SI, Kim SW, Kong KA, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease among never-smokers in Korea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:497-506. <https://doi.org/10.2147/COPD.S77662>
- 28 Allwood BW, Myer L, Bateman ED. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. *Respiration* 2013;86:76-85. <https://doi.org/10.1159/000350917>
- 29 Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, et al. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2015;32:138-46. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.016>
- 30 Lee SH, Hwang ED, Lim JE, et al. The risk factors and characteristics of COPD among nonsmokers in Korea: an analysis of KNHANES IV and V. *Lung* 2016;194:353-61. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9871-6>
- 31 Magitta NF, Walker RW, Apte KK, et al. Prevalence, risk factors and clinical correlates of COPD in a rural setting in Tanzania. *Eur Respir J* 2018; 51:1700182. <https://doi.org/10.1183/13993003.00182-2017>
- 32 Idolor LF, de Guia TS, Francisco NA, et al. Burden of obstructive lung disease in a rural setting in the Philippines. *Respirology* 2011;16:1111-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02027.x>
- 33 Willcox PA, Ferguson AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 1989;83:195-8. [https://doi.org/10.1016/s0954-6111\(89\)80031-9](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(89)80031-9)
- 34 Jiménez PP, Torres G V, Lehmann F P, et al. Chronic airways obstruction in patients with tuberculosis sequel: a comparison with COPD. *Rev Chil Enf Respir* 2006;22:98-104.
- 35 Ramakrishna R, Kumar P. Tuberculosis airway disease and bronchiectasis - A debilitating trio. *J Evid Based Med Health* 2016;3:818-22. <https://doi.org/10.18410/jebmh/2016/186>
- 36 Baig IM, Saeed W, Khalil KF. Post-tuberculous chronic obstructive pulmonary disease. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010;20:542-4.
- 37 Agarwala A, Maikap MK, Panchadhayee P, et al. Chronic airway obstruction in post tubercular fibrosis cases: a serious lung function changes. *Int J Res Med Sci* 2016;4:5294-6. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20164197>
- 38 Govender N, Lalloo UG, Naidoo RN. Occupational exposures and chronic obstructive pulmonary disease: a hospital based case-control study. *Thorax* 2011;66:597-601. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.149468>
- 39 Bellou V, Belbasi L, Konstantinidis AK, et al. Elucidating the risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: an umbrella review of meta-analyses. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019;23:58-66. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0228>
- 40 Vargha G. Fifteen year follow-up of lung function in obstructive and non-obstructive pulmonary tuberculosis. *Acta Med Hung* 1983;40:271-6.
- 41 Plit ML, Anderson R, Van Rensburg CEJ, et al. Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis.

- Eur Respir J 1998;12:351-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12020351>
- 42 Ramos LMM, Sulmonett N, Ferreira CS, et al. Functional profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital. *J Bras Pneumol* 2006;32:43-7. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132006000100010>
- 43 Gothi D, Shah DV, Joshi JM. Clinical profile of diseases causing chronic airflow limitation in a tertiary care centre in India. *J Assoc Physicians India* 2007;55:551-5.
- 44 Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest* 2007;131:1817-24. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2949>
- 45 Girdler-Brown BV, White NW, Ehrlich RI, et al. The burden of silicosis, pulmonary tuberculosis and COPD among former Basotho goldminers. *Am J Ind Med* 2008;51:640-7. <https://doi.org/10.1002/ajim.20602>
- 46 Verma SK, Kumar S, Narayan KV, et al. Post tubercular obstructive airway impairment. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2009;23:95-9.
- 47 Radovic M, Ristic L, Stankovic I, et al. Chronic airflow obstruction syndrome due to pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy - serious changes in lung function. *Med Arh* 2011;65:265-9.
- 48 Chung KP, Chen JY, Lee CH, et al. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis. *Clinics* 2011;66:549-56. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000400005>
- 49 Lamprecht B, Mcburnie MA, Vollmer WM, et al.; for the BOLD Collaborative Research Group. COPD in never smokers: results from the population-based Burden of Obstructive Lung Disease study. *Chest* 2011;139:752-63. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1253>
- 50 Perez-Padilla R, Fernandez R, Lopez Varela MV, et al. Airflow obstruction in never smokers in five Latin American cities: the PLATINO study. *Arch Med Res* 2012;43:159-65. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.03.007>
- 51 Akkara SA, Shah AD, Adalja M, et al. Pulmonary tuberculosis: the day after. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:810-3. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0317>
- 52 Zakaria MW, Moussa HA. Chronic obstructive pulmonary disease in treated pulmonary tuberculous patients. *Egypt J Broncho* 2015;9:10-3. <https://doi.org/10.4103/1687-8426.153519>
- 53 Jung JW, Choi JC, Shin JW, et al. Pulmonary impairment in tuberculosis survivors: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2012. *PLoS ONE* 2015;10:e0141230. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141230>
- 54 Nihues SE, Mancuzo EV, Sulmonetti N, et al. Chronic symptoms and pulmonary dysfunction in post-tuberculosis Brazilian patients. *Brazil J Infect Dis* 2015;19:492-7. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.06.005>
- 55 Manji M, Shayo G, Mamuya S, et al. Lung functions among patients with pulmonary tuberculosis in Dar es Salaam - A cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2016;16:58. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0213-5>
- 56 Chushkin MI, Ots ON. Impaired pulmonary function after treatment for tuberculosis: the end of the disease? *J Bras Pneumol* 2017;43:38-43. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000053>
- 57 Santra A, Dutta P, Manjh R, et al. Clinico-radiologic and spirometric profile of an indian population with post-tuberculous obstructive airway disease. *J Clin Diagn Res* 2017;11:OC35-OC38. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24555.9529>
- 58 Park HJ, Byun MK, Kim HJ, et al. History of pulmonary tuberculosis affects the severity and clinical outcomes of COPD. *Respirology* 2018;23:100-6. <https://doi.org/10.1111/resp.13147>
- 59 Dudnyk A, Blyzniuk S, Pavel'chuk O, et al. Initial airflow obstruction in new cases of pulmonary tuberculosis: complication, comorbidity or missed? *Indian J Tuberc* 2018;65:63-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2017.03.005>
- 60 Patil S, Patil R, Jadhav A. Pulmonary functions' assessment in post-tuberculosis cases by spirometry: obstructive pattern is predominant and needs cautious evaluation in all treated cases irrespective of symptoms. *Int J Mycobacteriol* 2018;7:128-33. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_56_18
- 61 Gupte AN, Paradkar M, Selvaraju S, et al. Assessment of lung function in successfully treated tuberculosis reveals high burden of ventilatory defects and COPD. *PLoS One* 2019;23;14:e0217289. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217289>
- 62 Lopez AD, Mathews CD, Ezzati M, et al. Global burden of disease and risk factors. Washington: The World Bank 2006.
- 63 Slama K, Chiang CY, Enarson DA, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:1049-61.
- 64 Bates MN, Khalakdina A, Pai M, et al. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:335-42. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.4.335>
- 65 Yen YF, Yen MY, Lin YS, et al. Smoking increases risk of recurrence after successful anti-tuberculosis treatment: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:492-8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0694>
- 66 Lamprecht B, Schirnhofner L, Kaiser B, et al. Non-reversible airway obstruction in never smokers: results from the Austrian BOLD study. *Respir Med* 2008;102:1833-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.07.007>
- 67 Kanervisto M, Vasankari T, Laitinen T, et al. Low socioeconomic status is associated with chronic obstructive airway diseases. *Respir Med* 2011;105:1140-6. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.008>
- 68 Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, et al. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2018;73:1008-15. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211158>
- 69 Po JYT, Shahidi N, Fitzgerald J, et al. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A4740. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2009.179.1_MeetingAbstracts.A4740
- 70 Hwang SS, Kang S, Lee JY. Impact of outdoor air pollution on the incidence of tuberculosis in the Seoul metropolitan area, South Korea. *Korean J Intern Med* 2014;29:183-90. <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.29.2.183>
- 71 Zeng J, Wu G, Yang W, et al. Serum vitamin D level <25nmol/L pose high tuberculosis risk: a meta-analysis. *PLoS*

- One 2015;10:e0126014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126014>
- ⁷² Glaser S, Kruger S, Merkel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Respiration* 2015;89:253-64. <https://doi.org/10.1159/000369863>
- ⁷³ Gninafon M, Ade G, Ait-Khaled N. Exposure to combustion of solid fuel and tuberculosis: a matched case-control study. *Eur Respir J* 2011;38:132-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00104610>
- ⁷⁴ Magheswari U, Johnson P, Ramaswamy P, et al. Exposure to biomass fuel smoke and tuberculosis - A case-control study in India. *Epidemiology* 2007;18:S122. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000276689.31498.30>
- ⁷⁵ Kolappan C, Subramani R. Association between biomass fuel and pulmonary tuberculosis: a nested case-control study. *Thorax* 2009;64:705-8. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.109405>
- ⁷⁶ Popovic I, Soares Magalhaes RJ, Ge E, et al. A systematic literature review and critical appraisal of epidemiological studies on outdoor air pollution and tuberculosis outcomes. *Environ Res* 2019;170:33-45. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.011>
- ⁷⁷ Liu Y, Cui L, Hou L, et al. Ambient air pollution exposures and newly diagnosed pulmonary tuberculosis in Jinan, China: a time series study. *Sci Rep* 2018;8:17411. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35411-6>
- ⁷⁸ Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, et al. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest* 2000;117:339S-345S. https://doi.org/10.1378/chest.117.5_suppl_2.339s
- ⁷⁹ de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al.; European Community Respiratory Health Survey Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004;59:120-5. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.011163>
- ⁸⁰ Mahmood T, Singh RK, Kant S, et al. Prevalence and etiological profile of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Lung India* 2017;34:122-6. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.201298>
- ⁸¹ Allwood BW, Rigby J, Griffith-Richards S, et al. Histologically confirmed tuberculosis-associated obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019;23:552-4. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0722>
- ⁸² Allwood BW, Gillespie R, Galperin-Aizenberg M, et al. Obstructive pulmonary disease in patients with previous tuberculosis: pathophysiology of a community-based cohort. *S Afr Med J* 2017;107:440-5. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v107i5.12118>
- ⁸³ Guiedem E, Ikomey GM, Nkenfou C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): neutrophils, macrophages and lymphocytes in patients with anterior tuberculosis compared to tobacco related COPD. *BMC Res Notes* 2018;11:192. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3309-6>
- ⁸⁴ Oh JY, Lee YS, Min KH, et al. Difference in systemic inflammation and predictors of acute exacerbation between smoking-associated COPD and tuberculosis-associated COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3381-7. <https://doi.org/10.2147/COPD.S177371>
- ⁸⁵ Malherbe ST, Shenai S, Ronacher K, et al. Persisting positron emission tomography lesion activity and Mycobacterium tuberculosis mRNA after tuberculosis cure. *Nat Med* 2016;22:1094-100. <https://doi.org/10.1038/nm.4177>
- ⁸⁶ Ugarte-Gil CA, Elkington P, Gilman RH, et al. Induced sputum MMP-1, -3 & -8 concentrations during treatment of tuberculosis. *PLoS One* 2013;8:e61333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061333>
- ⁸⁷ Radovic M, Ristic L, Ciric Z, et al. Changes in respiratory function impairment following the treatment of severe pulmonary tuberculosis-limitations for the underlying COPD detection. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1307-16. <https://doi.org/10.2147/COPD.S106875>
- ⁸⁸ Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 2008;8:958-69. <https://doi.org/10.1038/nri2448>
- ⁸⁹ Tang S, Cui H, Yao L, et al. Increased cytokines response in patients with tuberculosis complicated with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2013;8:e62385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062385>
- ⁹⁰ Seo YK, Lee CH, Lee HK, et al. Differences between patients with TB-destroyed lung and patients with COPD admitted to the ICU. *Tuberc Respir Dis* 2011;70:323-9. <https://doi.org/10.4046/trd.2011.70.4.323>
- ⁹¹ Yakar HI, Gunen E, Pehlivan R, Aydogan S. The role of tuberculosis in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:323-9. <https://doi.org/10.2147/COPD.S116086>
- ⁹² Lee JH, Chang JH. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculous destroyed lung. *Respir Med* 2003;97:1237-42. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(03\)00255-5](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(03)00255-5)
- ⁹³ Aggarwal D, Gupta A, Janmeja AK, et al. Evaluation of tuberculosis-associated chronic obstructive pulmonary disease at a tertiary care hospital: a case-control study. *Lung India* 2017;34:415-9. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_522_16
- ⁹⁴ Rizvi N, Shah RH, Inayat N, et al. Differences in clinical presentation of pulmonary tuberculosis in association with age. *J Pak Med Assoc* 2003;53:321-4.
- ⁹⁵ Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax* 2000;55:32-8. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.1.32>
- ⁹⁶ Gunen H, Yakar H. The role of TB in COPD. CHEST annual meeting 2016. *Obstructive Lung Diseases Airways* 3 2016;150:856A. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.956>
- ⁹⁷ Yasuda J, Okada O, Kuriyama T, et al. Investigation of pulmonary hemodynamics and chest X-ray findings in patients with pulmonary tuberculosis sequelae and obstructive ventilatory impairment. *Kekkaku* 1999;74:5-18.
- ⁹⁸ AL-Hajjaj MS. Predictive factors of poor lung function in cured tuberculosis patients. *Bahrain Med Bull* 2002;24:19-22.
- ⁹⁹ Krishna K, Bond S, Artvinli M, et al. Pulmonary function in treated tuberculosis; a long term followup. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:402-4.
- ¹⁰⁰ Jin J, Li S, Yu W, et al. Emphysema and bronchiectasis in COPD patients with previous pulmonary tuberculosis: computed tomography features and clinical implications. *Int J Chron Ob*

- struct Pulmon Dis 2018;13:375-84. <https://doi.org/10.2147/copd.s152447>
- ¹⁰¹ Ross J, Ehrlich RI, Hnizdo E, et al. Excess lung function decline in gold miners following pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2010;65:1010-5. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.129999>
- ¹⁰² Castellana G, Castellana M, Castellana C, et al. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with obstructive lung diseases: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:2219-27. <https://doi.org/10.2147/COPD.S209273>
- ¹⁰³ Yum HK, Park IN. Effect of inhaled tiotropium on spirometric parameters in patients with tuberculous destroyed lung. *Tuberc Respir Dis* 2014;77:167-71. <https://doi.org/10.4046/trd.2014.77.4.167>
- ¹⁰⁴ Kim CJ, Yoon HK, Park MJ, et al. Inhaled indacaterol for the treatment of COPD patients with destroyed lung by tuberculosis and moderate-to-severe airflow limitation: results from the randomized INFINITY study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1589-96. <https://doi.org/10.2147/copd.s128750>
- ¹⁰⁵ Kim TH, Rhee CK, Oh YM. Factors associated with indacaterol response in tuberculosis destroyed lung with airflow limitation. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019;82:35-41. <https://doi.org/10.4046/trd.2018.0050>
- ¹⁰⁶ Harries AD, Ade S, Hoa NB, et al. Use of inhaled corticosteroids for obstructive lung disease following anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017;21:833-4. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0222>
- ¹⁰⁷ Kim HC, Kim TH, Kim YJ, et al. Effect of tiotropium inhaler use on mortality in patients with tuberculous destroyed lung: based on linkage between hospital and nationwide health insurance claims data in South Korea. *Respir Res* 2019;6:85. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1055-5>
- ¹⁰⁸ Lopez-Campos JL, Calero C. Infectious causes of chronic obstructive pulmonary disease: 'TB or not TB, that is the question'. *Respiration* 2013;86:15-6. <https://doi.org/10.1159/000351792>
- ¹⁰⁹ Yeh JJ, Wang YC, Sung FC, et al. Nontuberculosis mycobacterium disease is a risk factor for pulmonary disease: a nationwide cohort study. *Lung* 2014;192:403-11. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9574-9>