

Correva l'anno 2023

Patologie Infettive Respiratorie e Tubercolosi

Rosa Di Matteo

UOC Pneumologia AORN "A. Cardarelli", Napoli

Le bronchiectasie non fibrosi non cistica erano, fino a poco tempo fa, considerate una malattia orfana. Negli ultimi 10 anni, tuttavia, le molteplici pubblicazioni hanno dimostrato che le bronchiectasie non sono rare e contribuiscono a un notevole onere sanitario e a un aumento della mortalità. Esse sono una condizione eterogenea che può assumere carattere suppurativo, a volte complicano altre malattie polmonari, tra cui asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Pertanto, si dovrebbero riconoscere come condizione polmonare eterogenea da gestire in modo appropriato. L'istituzione di registri per la gestione delle bronchiectasie e le sperimentazioni cliniche ne hanno permesso sempre più l'interesse e il riconoscimento, migliorando la comprensione di molti aspetti. Due interessanti *review* ad autore James Chalmers ¹ sottolineano l'importanza delle riacutizzazioni nella storia naturale del paziente bronchiectasico. Molti dei pazienti bronchiectasici presentano peggioramento acuto dei sintomi; l'esacerbazione nelle bronchiectasie è un importante evento avverso nella storia naturale di questa malattia; il numero di riacutizzazioni all'anno è indicatore del rischio di mortalità futura e i frequenti riacutizzatori hanno il doppio dei tassi di mortalità rispetto a coloro che non hanno esacerbazioni. Di conseguenza, l'esacerbazione è un punto fondamentale nella ricerca clinica e un *endpoint* per la maggior parte degli interventi terapeutici delle bronchiectasie. I dati derivanti dal registro europeo per le bronchiectasie (EMBARC) sottolineano che quasi la metà dei pazienti affetti da malattia bronchiectasica ha due o più riacutizzazioni all'anno e circa un terzo richiede uno o più ricoveri ospedalieri. Dal punto di vista clinico, i pazienti riconoscono le esacerbazioni come un peggioramento dei sintomi respiratori per il quale si rivolgono al medico e che di solito viene trattato con antibiotici. Un problema è la definizione perché i pazienti possono avere una soglia diversa per segnalare un peggioramento dei sintomi o possono percepire normali fluttuazioni giornaliere dei sintomi come esacerbazione. Gli esperti hanno concordato sulla definizione di esacerbazione delle bronchiectasie come segue: un paziente con bronchiectasie che presenta un peggioramento di tre o più sintomi per almeno 48 ore. I sintomi principali includono tosse, volume e/o consistenza dell'espettorato, purulenza dell'espettorato, dispnea e/o intolleranza all'esercizio fisico, astenia e emottisi. Considerando l'effetto negativo delle esacerbazioni nei pazienti con bronchiectasie, si dovrebbero educare i pazienti stessi a riconoscere il peggioramento dei sintomi, in particolare per quelli la cui esacerbazione è non sufficientemente grave da giustificare il ricovero ospedaliero. Le cause di riacutizzazione sono: infezioni batteriche (*Pseudomonas aeruginosa* e altri batteri come *Staphylococcus Aureus* e *Haemophilus influenzae*), infezioni virali (rhinovirus, virus influenza A e B), risposta

Ricevuto e accettato: 17/03/2024

Corrispondenza

Rosa Di Matteo

UOC Pneumologia AORN "A. Cardarelli", Napoli
dimatteo.rosa@libero.it

Conflitto di interessi

L'autrice dichiara di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo:

Di Matteo R. Patologie Infettive Respiratorie e Tubercolosi. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2024;39:13-15. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-742>

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



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>

infiammatoria dell'ospite (infiammazione neutrofila e eosinofila) e infine fattori ambientali (inquinamento). Il concetto di fenotipo frequente esacerbatore è simile a quello della BPCO, che descrive un gruppo di pazienti più suscettibili all'esacerbazione polmonare senza alcuna relazione con la funzione polmonare. Dovremmo prestare attenzione a questo fenotipo di bronchiectasie perché i frequenti esacerbatori hanno ricoveri più frequenti e aumentato tasso di mortalità a 5 anni. Il fenotipo *Pseudomonas (P) aeruginosa* è noto per il suo distinto quadro clinico. La colonizzazione da *P. aeruginosa* è associata a frequenti esacerbazioni; pertanto le linee guida si sono sempre più concentrate sulla sua radicazione. Considerando che le riacutizzazioni sono eventi chiave nella storia naturale delle bronchiectasie, è significativo trovare popolazioni specifiche che sono più vulnerabili alle esacerbazioni. I pazienti con bronchiectasie sono spesso anziani e multimorbosi, ed è stato dimostrato che una maggiore frequenza di esacerbazioni è associata a una maggiore frequenza di malattie in comorbilità. Le bronchiectasie si possono associare ad altre condizioni che comportano un rischio più elevato di esacerbazione e prognosi peggiore ed includono l'artrite reumatoide, la colite ulcerosa/malattia infiammatoria intestinale, l'immunodeficienza e l'aspergillosi bronco-polmonare allergica. È stato riportato che il reflusso gastroesofageo contribuisce al rischio di esacerbazione, così come la rinosinusite cronica. L'ansia e la depressione sono comuni in questa popolazione e sono anche un fattore di rischio. Il razionale per l'uso di antibiotici è che il trattamento antibiotico riduce la carica batterica, determinando così una diminuzione dei sintomi e dell'infiammazione delle vie aeree e sistemica. Uno studio britannico che ha valutato l'impatto di 14 giorni di terapia antibiotica per via endovenosa ha dimostrato che il trattamento antibiotico riduce il volume dell'espettorato nelle 24 ore, migliora la capacità di esercizio, i sintomi misurati sul punteggio SGRQ e riduce l'infiammazione sistemica. È interessante notare che il volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁) non migliora con gli antibiotici a differenza della fibrosi cistica. Sulla base del parere degli esperti, si raccomanda che la durata del ciclo antibiotico sia di 14 giorni in particolare nei pazienti con infezione da *P. aeruginosa*. Per quanto riguarda gli antibiotici², è necessario considerare tre punti. In primo luogo, gli antibiotici devono essere scelti in base alle colture di espettorato eseguite all'inizio dell'esacerbazione o precedentemente isolate. Gli antibiotici empirici possono essere iniziati in attesa della microbiologia dell'espettorato. Se non ci sono informazioni sulla microbiologia dell'espettorato, si possono scegliere antibiotici in base ai dati locali per valutare i patogeni comuni trovati nei pazienti con bronchiectasie. In secondo

luogo, le linee guida della British Thoracic Society per le bronchiectasie negli adulti raccomandano che i pazienti dovrebbero avere antibiotici da tenere a casa come parte di un piano di autogestione. Questa strategia garantisce il trattamento tempestivo delle riacutizzazioni, ma non è universalmente implementata a causa delle preoccupazioni sull'uso eccessivo di antibiotici. Infine, è probabile che non tutte le riacutizzazioni richiedano un trattamento antibiotico poiché non sempre si identificano batteri. Per quanto riguarda i benefici a lungo termine della tecnica di *clearance* delle vie aeree (ACT) e la riabilitazione polmonare, possono avere un ruolo limitato nella gestione dell'esacerbazione acuta, ma l'ACT può essere mantenuta in modo sicuro nei pazienti con bronchiectasie, anche in caso di esacerbazione. Per quanto riguarda l'aspetto fisiopatologico si caratterizza per i tre componenti chiave del circolo vizioso - compromissione della *clearance* mucociliare, infezione delle vie aeree e infiammazione - che portano a danni strutturali delle vie aeree in modo persistente e progressivo nel tempo. Pertanto, si dovrebbe intervenire su uno o tutti questi componenti con l'obiettivo di ridurre le riacutizzazioni. I pazienti possono avere molteplici fattori di rischio per l'esacerbazione, molti dei quali sono curabili. Queste caratteristiche sono indicate come tratti trattabili, inclusi tratti polmonari e non polmonari. La gestione ottimale include l'affrontare tutti i possibili fattori di rischio in modo multidisciplinare. Diversi programmi di sperimentazione hanno mostrato risultati contrastanti sull'uso di antibiotici per via inalatoria. È probabile che solo un sottogruppo di pazienti risponda agli antibiotici per via inalatoria, ma finora non è stato identificato alcun parametro clinico definitivo o biomarcatore. Un'analisi secondaria di due studi di fase III su aztreonam per via inalatoria ha riscontrato un miglioramento dei sintomi nei pazienti con alte cariche batteriche. Gli antibiotici per via inalatoria sembrano migliorare la tosse e in particolare l'espettorato. I sintomi peggiorano durante i "periodi di riposo", quando gli antibiotici vengono somministrati ad intervalli di 28 giorni, suggerendo che con la somministrazione continua si possa ottenere un migliore controllo della malattia. Le linee guida internazionali raccomandano l'uso di macrolidi a lungo termine per le esacerbazioni frequenti. Bisogna considerare due punti riguardanti il trattamento a lungo termine con i macrolidi. In primo luogo, il beneficio dei macrolidi a lungo termine sembra maggiore nei pazienti con bronchiectasie con infezione da *P. aeruginosa* rispetto alla popolazione complessiva. Si pensa che ciò sia dovuto alle proprietà antinfiammatorie dei macrolidi, sebbene sia anche possibile che i macrolidi abbiano effetti su altri costituenti del microbioma. In secondo luogo, è importante ricordare i potenziali effetti

collaterali dei macrolidi, tra cui un aumento del rischio di complicanze cardiovascolari e l'infezione da micobatteri non tubercolari (NTM) resistenti ai macrolidi. Considerando che la broncopneumopatia NTM resistente ai macrolidi è difficile da trattare, è importante raccogliere campioni di espettorato per la coltura di NTM nei pazienti con bronchiectasie presi in considerazione per il trattamento a lungo termine con macrolidi. L'aumento dell'attività dell'elastasi neutrofila nell'espettorato è strettamente correlato al rischio di esacerbazione futura nei pazienti con bronchiectasie, il che indica che l'infiammazione neutrofila è espressione di attività della malattia. Brensocatib è un inibitore orale reversibile della dipeptidil peptidasi 1 (DPP1), prolunga il tempo alla prima esacerbazione. Sono state osservate anche riduzioni significative dell'elastasi dei neutrofili dell'espettorato. I corticosteroidi per via inalatoria (ICS) sono i farmaci antinfiammatori più utilizzati nella pratica clinica corrente. Tuttavia, le linee guida internazionali non raccomandano gli ICS nella popolazione bronchiectasica, ma solo nei pazienti con comorbidità specifiche (ad esempio, asma, aspergillosi broncopolmonare allergica). Poiché circa il 20% dei pazienti con bronchiectasie è stato identificato come avente l'endotipo eosinofilo, potrebbe essere necessario rivalutare il ruolo degli ICS nelle bronchiectasie. Inoltre, gli anticorpi monoclonali anti-recettore IL-5 o anti-IL-5 sono stati utilizzati per trattare le bronchiectasie eosinofile gravi in una serie di casi tedeschi, che hanno dimostrato marcati miglioramenti nel tasso di esacerbazione, nella QoL e nella funzione polmonare. Il riconoscimento degli endotipi infiammatori ha portato a diversi studi di fase III su farmaci antinfiammatori, tra cui brensocatib e benralizumab. Un altro aspetto importante da considerare è il microbioma³, quest'ultimo ha un ruolo chiave nel mantenimento dello stato di buona salute e nella progressione di malattia, anche in malattie respiratorie croniche come asma, BPCO, bronchiectasie. Le funzioni del microbioma comprendono elaborazione di nutrienti, produzione di metaboliti, protezione contro agenti patogeni e mantenimento dell'omeostasi immunitaria. Sebbene i microbiomi intestinali siano ampiamente studiati, lo studio del microbioma polmonare sta avendo un interesse negli ultimi anni, comprese le recenti descrizioni di un'analisi sul multibioma di batteri, virus e funghi nelle vie aeree dei bronchiectasici, comprese le riacutizzazioni. L'esistenza di un asse intestino-polmone con potenziale ruolo nelle malattie respiratorie croniche rimane non ancora completamente chiarito. L'interazione microbo-microbo e ospite-microbo determina effetti locali e a distanza; per esempio aumentata incidenza di riacutizzazioni nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale. Narayana e coll. hanno utilizzato una coorte

di adulti con bronchiectasie reclutate in modo prospettico utilizzando campioni campionati contemporaneamente dell'intestino e del polmone. Tutti i pazienti, seguiti in ambulatorio nei periodi di stabilità e di riacutizzazione, presentavano bronchiectasie radiologicamente confermate alla HRTC. È stato osservato che la diversità e la composizione del microbioma differivano in due cluster: cluster 1 ad alta interazione intestino-polmone e cluster 2 a bassa interazione. Il cluster 1 si caratterizza per un aumento significativo di *pseudomonas*, *bacteroides* intestinali, *saccharomyces* intestinali. Al contrario, nel cluster 2 un aumento dei commensali polmonari *prevotella*, *fusobacterium*, *porphyromonas* e *candida* intestinale. Il cluster 1 è associato ad un aumento delle esacerbazioni e maggiore gravità delle bronchiectasie radiologiche, mentre il cluster a bassa intensità presenta una sovrarappresentazione dei commensali polmonari. È interessante notare che lo *pseudomonas* polmonare è un determinante microbico chiave del cluster di interazioni intestino-polmone e si associa a quadri clinici con prognosi peggiore. I *bacteroides* intestinali sono commensali con potenzialità patologiche in particolare per IBD. Gli autori sottolineano che nonostante un campionamento simultaneo intestino/polmone ci possono essere fattori confondenti basati sul tempo, altri fattori confondenti non inclusi. I microbiomi intestinali possono essere influenzati dalla dieta (non sono stati raccolti diari alimentari) e dalla terapia. Sono stati esclusi i pazienti con infezioni da micobatteri, che rappresentano un sottogruppo importante. Sarà necessario un lavoro futuro di tipo meccanicistico di valutazione dell'immunità dell'ospite e della biologia dei sistemi (metabolomica). I meccanismi alla base dell'esacerbazione delle bronchiectasie sono complessi. Le cause delle riacutizzazioni e degli eventi scatenanti possono differire tra i pazienti con bronchiectasie. Sebbene studi recenti abbiano caratterizzato il fenotipo degli frequenti esacerbatori e sia migliorata la nostra comprensione dei vari aspetti delle riacutizzazioni, sono necessarie ricerche future per gestire e prevenire al meglio le riacutizzazioni.

Bibliografia

- 1 Hayoung C, Chalmers JD. Bronchiectasis exacerbation: a narrative review of causes, risk factor, management and prevention. *Ann Transl Med* 2023;11:25. <https://doi.org/10.21037/atm-22-3437> 2.
- 2 Barbosa M, Chalmeres JD. Bronchiectasis. *Presse Med* 2023;52:104174. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2023.104174>
- 3 Narayana JK, Aliberti S, Mac Aogáin M, et al. Microbial dysregulation of the gut-lung axis in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207:908-920. <https://doi.org/10.1164/rccm.202205-0893OC>