

Introduzione



Punti chiave

- I pazienti con bronchiectasie hanno tipicamente infezioni croniche delle vie aeree, scandite da riacutizzazioni acute e accompagnate dall'ostruzione progressiva del flusso delle vie aeree.
- Le bronchiectasie sono presenti con fibrosi cistica (CF), discinesia primitiva delle ciglia, immunodeficienze primitive e associate con malattie sistemiche, comprese le malattie infiammatorie dell'intestino e l'artrite reumatoide.
- La tomografia computerizzata è una metodica spesso necessaria per la diagnosi certa delle bronchiectasie.
- La gestione delle bronchiectasie è ampiamente basata sull'evidenza estrapolata da studi eseguiti nella CF e nella BPCO.

Il termine bronchiectasie significa dilatazione delle vie aeree; si verificano in modo non uniforme a causa dei processi di cicatrizzazione e sono solitamente associate con l'ispessimento della mucosa, la formazione di tappi di muco e la presenza di gradi variabili di iperinflazione.

Le bronchiectasie si associano a una serie di malattie, sia comuni che rare, alcune delle quali interessano la funzione di detersione svolta dalle ciglia e l'immunità. La rimozione del muco e i meccanismi di difesa locali contro i microorganismi sono decisamente importanti nel mantenere i polmoni liberi da infezioni. Quando sono compromesse, le infezioni, che si ripetono, provocano danni che ulteriormente diminuiscono l'azione di detersione nei confronti del muco. La dilatazione delle vie aeree e l'alterato processo di detersione del muco che ne deriva possono aumentare la suscettibilità al ripetersi di infezioni polmonari, che in qualche caso si trasformano in infezioni croniche. La combinazione di alterazioni anatomiche delle vie aeree, infezioni croniche e ritenzione di muco provocano il lento declino della funzionalità respiratoria. Nelle fasi precoci della patologia la spirometria può essere normale, anche in presenza di bronchiectasie evidenti alla tomografia computerizzata (CT); nei casi di malattia avanzata l'ostruzione delle vie aeree è evidente. Il paradosso apparente, che è costituito dalla presenza di dilatazioni strutturali dei bronchi con evidenza funzionale di restringimento diffuso, rispecchia in realtà la diversa generazione dei bronchi coinvolti; può verificarsi la broncodilatazione irregolare dei bronchi di medio calibro, ma il flusso aereo dipende soprattutto dalle vie aeree più piccole, che sono di

“ Vi è la necessità pressante di determinare quale sia la terapia a lungo termine ottimale per preservare la funzionalità respiratoria, la qualità della vita e ridurre le riacutizzazioni ”

calibro ridotto, a causa dell'infiammazione cronica e dei processi di cicatrizzazione.

Dal punto di vista della terminologia diagnostica il termine bronchiectasie è spesso preceduto dal termine “non originate dalla fibrosi cistica” (non-CF) per escludere le forme correlate a questa causa specifica da quelle dovute ad altre condizioni, che siano state identificate o meno. Comunque, dal punto di vista lessicale bronchiectasia è un termine che descrive una forma patologica delle vie aeree; anche se la diagnosi eziologica può essere determinata in alcuni pazienti che abbiano immagini radiologiche alla CT con chiara evidenza della condizione, bronchiectasia può costituire un termine diagnostico utile, in pazienti che ne condividano i sintomi.

Epidemiologia



La prevalenza e l'incidenza delle bronchiectasie non sono conosciute con precisione. Le stime di prevalenza indicano valori che vanno da 0.013 casi ogni 100.000 abitanti nel 1954 nel Regno Unito e 0.5 ogni 100.000 in Finlandia nel 1998, fino a 4 casi ogni 100.000 persone nella fascia di età 18 – 34 anni, per salire a 272 ogni 100.000 negli anziani di oltre 75 anni, nel 2005 in USA. In Nuova Zelanda è stata descritta una prevalenza di 3.7 casi per 100.000 abitanti, ma essa è soggetta a variazioni etniche. Le bronchiectasie sono particolarmente comuni nei bambini di etnie originarie da isole dell'Oceano Pacifico, rispetto ai bambini europei. In un campione del 5% dei dati di Medicare (USA), la prevalenza delle bronchiectasie lungo un periodo di 8 anni è stata di 1.106 casi per 100.000 abitanti, con un aumento di circa l'8.7% ogni anno di vita. Tra questi dati era anche compreso il riscontro di una maggiore prevalenza negli Americani di origine asiatica, rispetto a quelli di origine africana ed europea. In Europa la quota dei ricoveri ospedalieri, standardizzata per l'età, varia da meno di 2 a oltre 6 casi per 100.000 abitanti (figura 1). Questi numeri sono inferiori a quelli di uno studio USA, sulla quota di ospedalizzazione annuale media corretta per l'età, che rilevò una quota di ospedalizzazione di 16.5 casi per 100.000 abitanti, con l'aumento di 2.4% negli uomini e 3.0% nelle donne, tra gli anni 1993 e 2006. Nello studio USA la quota più alta di ospedalizzazione associata alle bronchiectasie è stata più elevata nelle donne e nella popolazione > 80 anni di età. Le differenze tra USA ed Europa riflettono forse la qualità dei dati disponibili. La prognosi non è chiara, ma è senza dubbio legata alla funzionalità respiratoria e alla presenza di infezioni, soprattutto da *Pseudomonas aeruginosa*. Uno studio britannico suggerisce che il numero dei decessi sta aumentando del 3% annualmente.

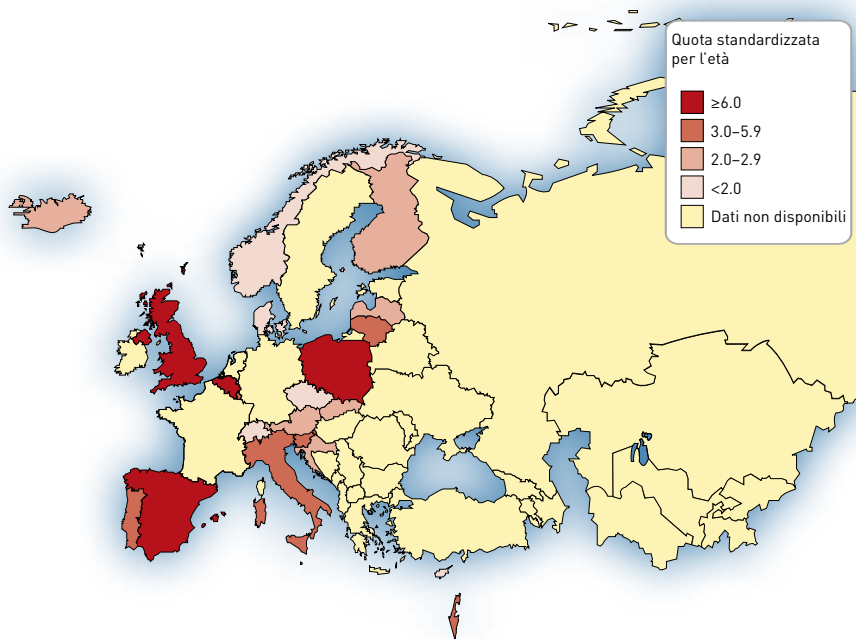


Figura 1 – Ricoveri ospedalieri per bronchiectasie. Dati da: World Health Organization Hospital Morbidity Database, aggiornamento Ottobre 2011, ed Eurostat aggiornamento Marzo 2012. I dati non sono stati forniti dalle seguenti nazioni, dove le bronchiectasie sono segnalate in combinazione con la broncopneumopatia cronica ostruttiva: Germania, Francia, Ungheria, Irlanda, Macedonia, Paesi Bassi, Romania, Svezia e Turchia.

Cause/Patogenesi



Si conosce poco sul processo che conduce alla formazione delle bronchiectasie nelle vie aeree. Se ne conosce la causa fondamentale solo per quel che riguarda la fibrosi cistica, le sindromi di discinesia primitiva delle ciglia (PCD) e le sindromi da immunodeficienza primitiva. Nella CF la compromissione della detersione mucociliare risulta dall'idratazione anormale delle vie aeree, causata dalle mutazioni dovute al gene transmembrana, regolatore per la CF (CFTR). Nella PCD le bronchiectasie sono causate da anomalie di struttura e funzione delle ciglia. In altri gruppi di pazienti con bronchiectasie, si è assunto che le infezioni e le alterazioni dell'immunità innata o acquisita siano un fattore importante, con la compromissione secondaria della detersione mucociliare. In determinate malattie si verifica un circolo vizioso guidato da neutrofili, infezioni ricorrenti o persistenti, prima di tutto con *Haemophilus influenzae* e danni all'epitelio e alle strutture di bronchi e bronchioli (figura 2). Il danno anatomico compromette ulteriormente la detersione mucociliare; l'infiammazione, attraverso le proteasi, compromette alcuni aspetti importanti dell'immunità innata nelle vie aeree, il che contribuisce ulteriormente ad alimentare il circolo vizioso. Anche se questo processo viene accettato ampiamente come paradigmatico per la condizione patologica, un certo numero di punti chiave del processo rimane oscuro. In circa il 50% dei casi di bronchiectasie

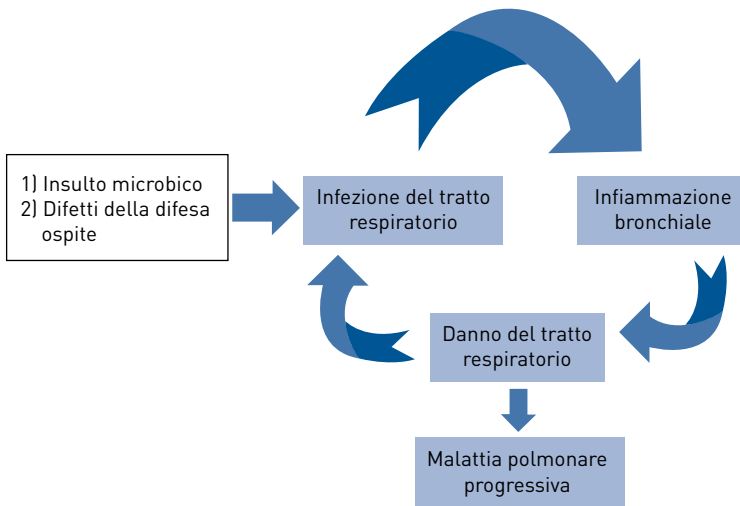


Figura 2 – Il circolo vizioso dell’infezione e dell’infiammazione nelle bronchiectasie che conduce alla malattia polmonare progressiva.

è possibile diagnosticare la condizione associata sottostante. Molti studi relativi alla diagnosi cominciano con escludere le persone con CF; in alcune linee guida di diagnosi e di trattamento questa condizione viene definita come bronchiectasie non CF, per includere tutte le altre condizioni. Comunque non vi sono differenze patologiche intrinseche tra bronchiectasie che sono associate a CF e quelle causate da altre condizioni. Di solito, nella CF la malattia polmonare è più aggressiva e associata con una maggiore prevalenza delle infezioni Gram- in particolare con *P. aeruginosa*. Le bronchiectasie sono pressoché universali nei pazienti con CF (vedi il capitolo 14). Sono anche una complicazione comune della PCD e delle forme di difetto immunitario primitivo, in particolare l’immunodeficienza variabile e collegata al cromosoma X, associata con la ridotta concentrazione ematica delle immunoglobuline (Ig)G. Le bronchiectasie si verificano anche, non troppo comunemente, ma con frequenza aumentata, in vari disturbi del sistema immunitario, come l’artrite reumatoide e la malattia infiammatoria dell’intestino. Sono associate con l’infezione da HIV, da micobatterio della tubercolosi e da micobatteri atipici. La connessione fisiopatologica tra queste condizioni e le bronchiectasie non è ben conosciuta. In ogni caso, molti pazienti hanno le bronchiectasie senza che vi sia l’associazione con altre cause sottostanti. Le infezioni dell’infanzia, come la tosse convulsiva e il morbillo sono state considerate come agenti di forte associazione o causali. Comunque problemi con gli errori sistematici di memoria rendono molto difficile comprendere l’importanza di questa associazione. Le bronchiectasie possono anche complicare tutta una serie di altre malattie respiratorie: possono essere identificate in alcuni pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), asma grave e interstiziopatia polmonare. In queste condizioni le bronchiectasie fanno comunque parte del contesto di una patologia grave e non sono considerate la malattia principale. In ogni caso quando si verificano in simili contesti sono associate con un’incidenza più elevata di riacutizzazioni infettive polmonari e alcune delle strategie di gestione usate per le forme di bronchiectasie primitive possono essere efficaci.

Manifestazioni cliniche e conseguenze



Le bronchiectasie causano di solito tosse con espettorazione di catarro. Si può manifestare giornalmente o anche meno frequentemente nelle forme più precoci. Oltre questi sintomi

“
*Gli studi
clinici volti a
determinare
il trattamento
delle
bronchiectasie
sono molto
pochi*
”

costanti si verificano episodi di riacutizzazione respiratoria, spesso associati con la presenza nell'espettorato di germi potenzialmente patogeni: non è in genere chiaro se si tratti di nuove infezioni o resipiscenze dell'infezione cronica; è possibile che entrambe le possibilità siano importanti fattori precipitanti. Quindi anche se la causa precisa delle riacutizzazioni non è ben compresa, essa è caratterizzata da modifiche quantitative e qualitative dell'espettorato, che aumenta di volume e vira verso il verde, in concomitanza dell'aumento della tosse. Inoltre spesso la situazione viene complicata da episodi di emoftoe. Il paziente può avvertire più dispnea, con sintomi di infezione sistemica, come febbre, astenia e malessere generale. Le riacutizzazioni si associano alla gravità della patologia e contribuiscono verosimilmente alla diminuzione della funzionalità respiratoria, anche se non vi sono segni diretti della presenza di bronchiectasie. Il reperto auscultatorio del torace si caratterizza per la presenza di rantoli, anche se nella patologia lieve possono non essere presenti rumori aggiunti. Le dita a bacchetta di tamburo vengono classicamente associate alla presenza di bronchiectasie, tuttavia attualmente sono rare in questo ambito di patologia. Il volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV_1) viene frequentemente impiegato nei controlli clinici per determinare lo stato di gravità. In genere, comunque, i suoi cambiamenti sono di piccola entità durante le riacutizzazioni ed è dibattuta la questione se i suoi valori possano essere usati come misura di esito sia durante le verifiche cliniche programmate che negli studi. Mentre la malattia progredisce i valori spirometrici si riducono in modo continuo. In alcuni pazienti è determinante l'iperinflazione polmonare, che è stata associata con l'incremento della mortalità.

La CT ad alta definizione è la modalità diagnostica che definisce le bronchiectasie. La sola radiografia del torace non è sufficientemente sensibile per gli scopi diagnostici. Sono state elaborate scale di gravità relative alla CT; anche se sono usate raramente nella pratica clinica, tuttavia sono importanti per gli scopi della ricerca clinica. Altri test diagnostici dovrebbero essere utilizzati sistematicamente per identificare le cause sottostanti come CF, PDC, alterata funzione immunitaria, aspergillosi broncopolmonare allergica e difetto di $\alpha 1$ -antitripsina.

Prevenzione



È stato suggerito che programmi di vaccinazione diffusa, soprattutto nei bambini, specialmente contro il morbillo e la pertosse, dovrebbero significativamente diminuire la prevalenza delle bronchiectasie. Comunque non vi sono dati che supportino questa associazione. In una revisione sistematica recente delle conseguenze a lungo termine della polmonite infantile, le bronchiectasie sono risultate poco comuni, a differenza di asma

e BPCO. Oltre le campagne di vaccinazione universali nei bambini, sembra cosa prudente raccomandare che le polmoniti infantili vengano trattate in modo accurato, oltre a eseguire il vaccino anti-influenza e anti-pneumococco in soggetti selezionati di ogni età.

In molti pazienti con bronchiectasie la diagnosi viene effettuata in ritardo significativo e spesso confusa con semplici forme di infezione delle vie aeree inferiori, o, alternativamente BPCO e asma. In questi casi non è evidente se la diagnosi precoce migliorerebbe l'esito; in ogni caso si dovrebbe prendere in considerazione in tutti i pazienti che si presentino con tosse produttiva di catarro. Nel caso della CF vi è una buona evidenza che la storia naturale delle bronchiectasie possa essere positivamente influenzata da una terapia antibiotica efficace e da farmaci che possano migliorare la detersione mucociliare (vedi il capitolo 14). Questa evidenza non può essere confermata nei casi di bronchiectasie che non siano correlate a CF.

Gestione



I principi della gestione delle bronchiectasie sono sottolineati nella tabella 1. Vi è una palese mancanza di studi sulle bronchiectasie per guidare il trattamento. Le scelte terapeutiche in questo caso sono state estrapolate dalle nozioni su BPCO o CF, con livelli di successo variabili. Sono stati pubblicati i risultati di alcuni studi di piccole dimensioni, randomizzati e controllati, ma essi non risultano abbastanza robusti e quindi non sono sufficientemente autorevoli per definire le terapie appropriate in modo definitivo. La detersione regolare delle vie aeree è un trattamento logico e supportato da alcuni piccoli studi. Eseguita una o due volte al giorno usando metodi come la tecnica di respirazione a cicli attivi o sistemi a resistenza tipo Acapella (Smiths Medical) o Flutter (Axcan Scandipharm Inc.), costituisce un approccio ragionevole. I farmaci β_2 -agonisti per via inalatoria possono essere utili per curare l'ostruzione delle vie aeree, se associata. Vi è una certa evidenza relativamente all'impiego di corticosteroidi per via inalatoria per ridurre l'entità dell'espettorato e, probabilmente, la frequenza delle riacutizzazioni nei pazienti con infezione da *P. aeruginosa*. Vi sono forti dati, ricavati da pubblicazioni, che supportano l'utilizzo di macrolidi nel caso di bronchiectasie da CF; inoltre i macrolidi per via orale possono essere anche utili nel ridurre le riacutizzazioni nei casi non-CF. In tre studi randomizzati controllati verso il placebo sono stati dimostrati la riduzione delle riacutizzazioni respiratorie e il miglioramento della funzionalità respiratoria (FEV_1) mediante la terapia con macrolidi. Questo tipo di terapia dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i pazienti con bronchiectasie che avevano avuto due o più riacutizzazioni nell'anno precedente. L'uso di antibiotici per via inalatoria è stato estrapolato da dati provenienti dalla CF. Sono spesso impiegati regimi di terapia antibiotica a lungo termine in pazienti con diagnosi di infezione cronica da *P. aeruginosa*. Anche se non ci sono terapie definite per questa condizione, sono frequentemente utilizzati off-label colistina, gentamicina e tobramicina. La strategie di eradicazione di *P. aeruginosa*, di isolamento recente, vengono applicate frequentemente basandosi sull'esperienza dalla CF.

La terapia delle riacutizzazioni respiratorie dovrebbe comprendere la detersione delle vie aeree e l'inizio della terapia antibiotica. La scelta degli antibiotici è largamente empirica, anche se l'esame batteriologico dell'espettorato può essere utile nella decisione. Nel caso dei germi comuni, come *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, sono di solito sufficienti le formulazioni orali. Diversamente, nel caso di pazienti colonizzati da *P. aeruginosa*, si ritiene indicata una terapia di combinazione con β -lattamici a largo spettro e aminoglicosidi. L'approccio chirurgico ha un ruolo limitato principalmente alle forme localizzate di bronchiectasie. Occasionalmente si rende necessario il trattamento di embolizzazione per emottisi che siano sufficientemente frequenti e/o gravi.

“
In circa
il 50% dei
casi viene
diagnosticata
una
condizione
clinica
sottostante

”

Miglioramento della detersione delle vie aeree	Detersione meccanica delle vie aeree (ACBT, dispositivi PEP, autodrenaggio) Inalazioni di soluzione ipertonica Mannitolo per via inalatoria#
Riduzione della broncostrizione	β_2 -agonisti a breve e lunga durata di azione
Riduzione dell'infiammazione	Corticosteroidi per via inalatoria Azitromicina orale#
Terapia dell'infezione	Antibiotici per via orale nelle riacutizzazioni Colistina/aminoglicosidi per via inalatoria per eradicazione o soppressione a lungo termine

Tabella 1 – Terapie delle bronchiectasie (molte di queste terapie sono utilizzate, senza che nessuna di esse sia stata approvata dalla European Medicines Agency per supportare il loro uso a lungo termine in questo ambito). ACBT: cicli attivi di tecniche respiratorie; PEP: pressione positiva espiratoria. #: studi clinici recenti di fase 3

Prognosi



La prognosi delle bronchiectasie non è definita. Uno studio eseguito nel Regno Unito ha mostrato l'evidenza che un aumento delle bronchiectasie possa essere causa di morte. Alcuni elementi come un basso FEV₁ e l'infezione da *Pseudomonas* sono fattori prognosticamente negativi.

Sviluppi futuri



Le bronchiectasie costituiscono una delle patologie respiratorie più trascurate. Questa condizione patologica non è stata ancora definita o classificata; inoltre si conosce molto poco riguardo la sua prevalenza effettiva e il suo impatto su durata e qualità della vita. Non abbiamo a disposizione terapie specifiche approvate; inoltre vi sono pochi servizi clinici specialistici. L'attività di ricerca dovrà essere sviluppata per migliorare la qualità della vita dei pazienti con questa condizione.

Necessità della ricerca



Le necessità della ricerca sono chiare: comprendere la fisiopatologia delle bronchiectasie secondo le regole dell'evidenza. Inoltre vi è un urgente bisogno di determinare quali siano le migliori terapie a lungo termine che preservino funzionalità respiratoria e qualità della vita e riducano le riacutizzazioni. Infine sono necessari ulteriori studi per definire gli interventi terapeutici più indicati nelle riacutizzazioni.



Generale

- O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest* 2008; 134: 815–823.

Epidemiologia e cause

- Bilton D, Jones AL. Bronchiectasis: epidemiology and causes. In: Floto RA, Haworth CS, eds. *Bronchiectasis*. *Eur Respir Monogr* 2011; 52: 1–10.
- Daley U. Nontuberculous mycobacterial infections. In: Floto RA, Haworth CS, eds. *Bronchiectasis*. *Eur Respir Monogr* 2011; 52: 115–129.
- Edmond K, Scott S, Korczak V, et al. Long term sequelae from childhood pneumonia; systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: 31239.
- Goeminne PC, Scheers H, Cecaene A, et al. Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective cross-sectional analysis of CT diagnosis bronchiectatic patients. *Respir Res* 2012; 13: 21.
- Loebinger MR, Weels AU, Hansell DM, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J* 2009; 34: 843–849.
- Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1277–1284.
- Roberts HJ, Hubbard R. Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales. *Respir Med* 2010; 104: 981–985.
- Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, et al. Trends in bronchiectasis among Medicare beneficiaries in the United States, 2000–2007. *Chest* 2012; 142: 432–439.
- Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, et al. Trends and burdens of bronchiectasis-associated hospitalisations in the United States, 1993–2006. *Chest* 2010; 138: 944–949.
- Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2007; 101: 1163–1170.

Aspetti clinici

- Drain M, Elborn JS. Assessment and investigation of adults with bronchiectasis. In: Floto RA, Haworth CS, eds. *Bronchiectasis*. *Eur Respir Monogr* 2011; 52: 32–45.
- Elborn JS, Tunney MM. Macrolides and bronchiectasis: clinical benefit with a resistance price. 2013; 309: 1295–1296.
- Goddard M. Histopathology of bronchiectasis. In: Floto RA, Haworth CS, eds. *Bronchiectasis*. *Eur Respir Monogr* 2011; 52: 22–31.
- Haworth CS. Antibiotic treatment strategies in adults with bronchiectasis. In: Floto RA, Haworth CS, eds. *Bronchiectasis*. *Eur Respir Monogr* 2011; 52: 211–222.
- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, et al. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65: Suppl 1. i1–i58.
- Peresa PL, Screation NJ. Radiological features of bronchiectasis. In: Floto RA, Haworth CS, eds. *Bronchiectasis*. *Eur Respir Monogr* 2011; 52: 44–67.