



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**PREVALENZA E IMPATTO CLINICO
DELLA FIBROELASTOSI
PLEUROPARENCHIMALE NELLE
BRONCHIECTASIE**

Relatore: Chiar.ma

Prof.ssa Martina Bonifazi

Tesi di Laurea di:

Chiara Mercanti

Correlatore: Chiar.ma

Prof.ssa Marina Carotti

A.A. 2023/2024

Indice

1	CAPITOLO: INTRODUZIONE.....	3
1.1	BRONCHIECTASIE.....	3
1.1.1	Definizione.....	3
1.1.2	Epidemiologia	3
1.1.3	Eziologia.....	4
1.1.4	Patogenesi.....	8
1.1.5	Clinica	12
1.1.6	Complicanze.....	13
1.1.7	Diagnosi	16
1.1.8	Indici di gravità	27
1.1.9	Prognosi.....	31
1.1.10	Terapia.....	32
1.2	FIBROELASTOSI PLEUROPARENCHIMALE (PPFE)	46
1.2.1	Definizione.....	46
1.2.2	Epidemiologia	46
1.2.3	Eziologia.....	47
1.2.4	Patogenesi.....	49
1.2.5	Clinica	50
1.2.6	Diagnosi	53
1.2.7	Prognosi.....	63
1.2.8	Terapia.....	64
2	CAPITOLO: SCOPO DELLO STUDIO	65
3	CAPITOLO: MATERIALI E METODI.....	66
3.1	Disegno dello studio	66
3.2	Popolazione in studio.....	66
3.3	Procedure	67
3.4	Analisi statistica.....	70

4	CAPITOLO: RISULTATI	71
4.1	Caratteristiche campione	71
4.2	Valutazione outcome	76
4.2.1	Valutazione dell' <i>outcome</i> primario	76
4.2.2	Valutazione degli <i>outcome</i> secondari.....	76
5	CAPITOLO: DISCUSSIONE.....	79
6	CAPITOLO: CONCLUSIONI.....	82
7	BIBLIOGRAFIA	83

1 CAPITOLO: INTRODUZIONE

1.1 BRONCHIECTASIE

1.1.1 Definizione

Le bronchiectasie sono una permanente e, solitamente, progressiva dilatazione bronchiale come risultato di infezioni e infiammazione cronica delle vie aeree che conducono a distruzione e rimodellamento della parete bronchiale. Si considerano come una patologia complessa ed eterogenea caratterizzata da molteplici eziologie e comorbidità. Anche tra Paesi e continenti si possono osservare differenze epidemiologiche, eziologiche e microbiologiche che, ovviamente, influenzano la patogenesi della malattia stessa. [1] Rappresentano un problema sanitario per diversi motivi: si denota un aumento significativo delle diagnosi, aumento del tasso di mortalità e dei ricoveri ospedalieri, innalzamento significativo dei costi sanitari, importante impatto negativo sulla qualità della vita e della funzione respiratoria dei pazienti (perdita annua di 50mL di FEV₁) e i suoi effetti deleteri sulle malattie sottostanti [2] .

1.1.2 Epidemiologia

Negli ultimi decenni le bronchiectasie sono divenute da malattia rara ad una problematica globale con una tendenza in incremento sia per quanto riguarda la prevalenza che l'incidenza [3]. È interessante notare come nel Regno Unito la prevalenza è elevata (350-566 ogni 100.000 donne e 281-486 ogni 100.000 uomini), con un aumento annuale riportato dell'8-20% [4] [5] [1], negli Stati Uniti, la prevalenza è aumentata da 52,3 a 714,0 ogni 100.000 persone tra il 1999 e il 2001 e il 2014 [6] [7] e in Italia nel 2015 la prevalenza e l'incidenza di bronchiectasie nelle cure primarie erano rispettivamente 163 ogni 100.000 abitanti e aumentavano con l'età e i tassi complessivi erano più alti negli uomini di età superiore ai 75 anni [8]. Inoltre, le bronchiectasie sembrano prevalere nel sesso femminile con una percentuale riportata compresa tra il 51,6 e il 68,0% e aumentare

con l'età, passando da 4,2-43,4 ogni 100.000 persone di età compresa tra 18 e 34 anni a 153-1365 ogni 100.000 individui di età superiore a 65-75 anni [9].

La prevalenza globale in generale mostra, quindi, un aumento nel tempo, che può essere dovuto almeno in parte alla crescente consapevolezza della malattia e ai progressi nelle tecniche di imaging [9].

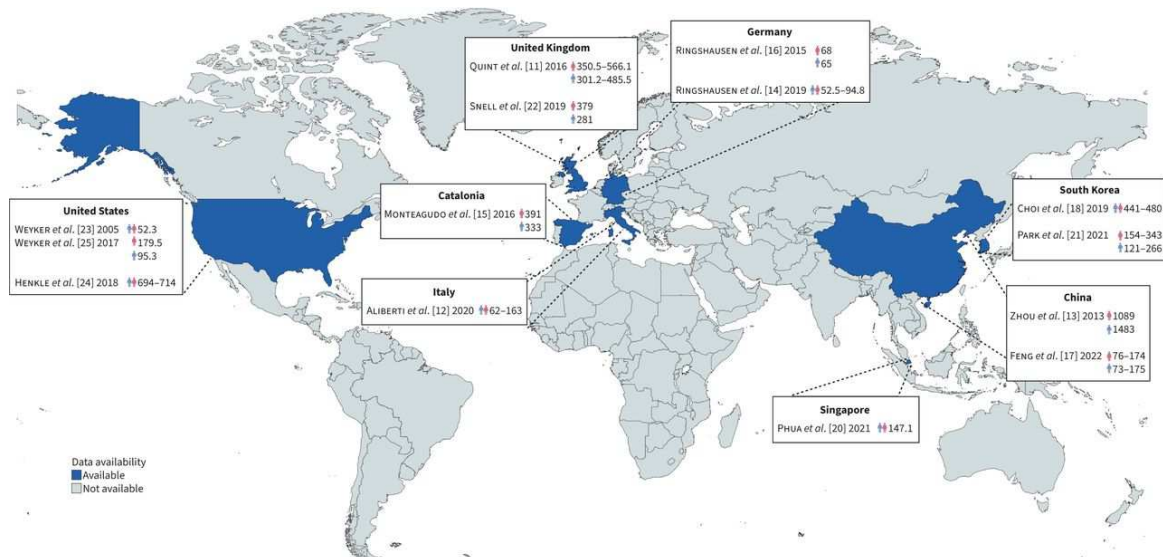


Figura 1.1 Prevalenza delle bronchiectasie nella popolazione generale. In blu troviamo quegli stati per cui sono disponibili dati riportati in studi clinici (citati nelle didascalie) e i numeri fanno riferimento al numero di persone affette su di 100 000 individui. Il colore blu e rosa fanno riferimento al sesso maschile e femminile rispettivamente. [9]

1.1.3 Eziologia

Le cause delle bronchiectasie sono molto varie e numerose, possono essere sia congenite che acquisite, ed essere diverse nei diversi contesti geografici. Uno studio del 2007 su 240 pazienti di Shoemark *et al.* ha identificato tra le più comuni la forma post-infettiva (32%) e a seguire l'idiopatica (26%), la Discinesia ciliare primaria (10%), l'Aspergillosi broncopolmonare allergica (8%) e l'immunodeficienza (7%), colite ulcerosa (3%) [10]. Risultati simili erano stati già riscontrati in uno studio precedente nel 2000 su 150 pazienti da Pasteur *et al.* ovvero polmonite infantile precoce, pertosse o morbillo (29%), difetti immunitari (8%), ABPA (7%), aspirazione (4%), sindrome di Young (2%), fibrosi cistica (2,67%), artrite reumatoide (2,67%) e disfunzione ciliare (2%) [11].

Le cause a predisposizione genetica includono la Fibrosi Cistica (FC), la Disfunzione Ciliare Primaria (DCP), il deficit dell'α1- antitripsina.

La Fibrosi Cistica è una patologia autosomica recessiva con mutazione del gene CFTR localizzato sul cromosoma 7 e ad oggi sono riconosciute un numero >2000 mutazioni. L'incidenza di questa patologia nei pazienti adulti con bronchiectasie varia dallo 0,6% al 2,7% [1]. Si ritiene giusto specificare che la bronchiectasia nell'ambito della FC viene gestita come un'entità clinica distinta [1]. La FC prevale nelle popolazioni caucasiche e meno nelle asiatiche, radiologicamente comporta bronchiectasie prevalenti nel lobo superiore ed è spesso riscontrato *S. aureus* alla coltura dell'espettorato.

La Discinesia ciliare primaria è un disturbo autosomico recessivo dove sono state individuate mutazioni patogenetiche in 46 diversi geni, tra i quali *DNAH5*, *CCDC39*, *DNAI1*, *CCDC40*, *DNAH11*, *ZMYND10*, a carico dei bracci interni/esterni di dineina. Si caratterizza per la presenza di alterazioni strutturali e/o funzionali delle ciglia mobili in diversi tessuti che comportano, a livello respiratorio una mancata clearance muco-ciliare efficace con conseguente ristagno di secrezioni bronchiali, a livello riproduttivo infertilità o riduzione della fertilità tanto nel sesso femminile quanto maschile e la sindrome Kartagener con triade: *situs inversus*, sinusite cronica e bronchiectasie. L'incidenza della DCP negli adulti caratterizzati dalle bronchiectasie si attesta tra lo 0,9% e 10,3% [1].

Il deficit dell'α1- antitripsina, in particolare con il fenotipo PiZZ, sembra essere associato alle bronchiectasie in numero <1% dei casi [1].

L'Aspergillosi broncopolmonare allergica è una pneumopatia immunologica rara causata dall'ipersensibilità all'*Aspergillus fumigatus*, il quale prolifera nel terreno, nella vegetazione in decomposizione, nei cibi, nelle polveri e nell'acqua; si manifesta, clinicamente, con asma difficilmente controllabile e infiltrati polmonari ricorrenti. Rappresenta circa il 10% delle cause di bronchiectasia nel Regno Unito come riscontrato negli studi del 2000 di Pasteur *et al.* [10] e del 2007 di Shoemark *et al.* [11]. Tuttavia, i criteri diagnostici per l'ABPA sono ben definiti per l'asma e sono stati modificati per la fibrosi cistica, purtroppo non lo sono per le bronchiectasie, per cui in questo caso vengono usati quelli per la patologia asmatica [1].

L'immunodeficienza si riscontra nel 5,8% dei pazienti con bronchiectasie come riscontrato in uno studio europeo trasversale multicentrico del 2015 [12] e nel 5% dei pazienti in una revisione sistematica di studi eziologici [13]. Essa frequentemente si manifesta con carenza di anticorpi o difetti nella loro produzione. È importante il riconoscimento dell'Immunodeficienza comune variabile (CVID) in quanto la terapia sostitutiva con le immunoglobuline potrebbe migliorare l'esito clinico.

La forma post-infettiva rappresenta circa il 30% delle cause di bronchiectasie come dimostrato nello studio di Shoemark *et al.* del 2007 dove 47 pazienti dei 240 arruolati hanno sviluppato bronchiectasie a seguito di un'infezione infantile, le quali erano polmonite non specificata (28 casi), pertosse (16 casi) e morbillo complicato (3 casi) e 5 pazienti a seguito di una in età adulta [10]. Tuttavia, molti studi affermano la prevalenza della bronchiectasia post-tubercolosi nella forma post-infettiva come riportato nella revisione sistematica del 2016 di Gao *et al.* [13].

Ci sono poi una serie di patologie nelle quali sono riscontrabili esiti di bronchiectasie, tra cui l'artrite reumatoide (AR), la BPCO, l'asma, la malattia infiammatoria intestinale e le patologie del connettivo. Infatti studi clinici condotti su pazienti con artrite reumatoide hanno rilevato tassi variabili di bronchiectasie alla TC che vanno dal 4% al 58% [14] [15] e uno studio condotto su 453 pazienti ospedalizzati con artrite reumatoide ha dimostrato una prevalenza del 2,9% di bronchiectasia sintomatica in questa popolazione in quanto 13 presentavano sintomi riconducibili alle bronchiectasie e 9 presentavano un quadro caratteristico alla scansione TC [16].

Una metanalisi di 6 studi osservazionali ha dimostrato la prevalenza delle bronchiectasie del 54% (range 25,6%-69%) in soggetti affetti da BPCO, con il riscontro inoltre di un'aumentata produzione giornaliera di espettorato, maggior frequenza di riacutizzazioni, peggioramento della funzionalità respiratoria, elevati livelli dei markers infiammatori e una maggior colonizzazione da parte di batteri patogeni e *P. aeruginosa* rispetto a pazienti affetti da BPCO privi di esiti di bronchiectasie alla TC [17]. La BPCO è causa del 15% delle bronchiectasie come dimostrato dallo studio di Lonni *et al.* [12].

L'asma è un disturbo molto comune nei pazienti con bronchiectasie, è stata registrata come causa sottostante di bronchiectasie in 1165 pazienti (6,9%) sui 16963 considerati

nello studio osservazionale di Polverino *et al.* del 2024. La prevalenza dell'asma mostra anche variabilità geografica, con maggior concentrazione nell'Europa settentrionale, cosa che è coerente con l'epidemiologia nota dell'asma (più comune nell'Europa settentrionale e occidentale). I risultati suggeriscono che i pazienti con bronchiectasie associate ad asma hanno sintomi peggiori e riacutizzazioni più frequenti rispetto ai pazienti non affetti da quest'ultima [18].

Il coinvolgimento polmonare nelle IBD (patologie infiammatorie intestinali) è da anni confermato ma le bronchiectasie rappresentano uno dei disturbi delle grandi vie aeree più frequentemente correlato ad esse; nello specifico sembra esserci una maggior associazione con la Colite Ulcerosa, piuttosto che con il Morbo di Chron. Ad esempio, nella revisione della letteratura di Black *et al.*, che includeva 155 pazienti, tra le manifestazioni bronchiali associate alle IBD, il 66% era rappresentato dalle bronchiectasie e delle anomalie all'esame TC toracico era quasi il 30% [19]. Nello studio di coorte di Pemmasani *et al.* i pazienti con IBD, rispetto alla coorte non-IBD, avevano un tasso di bronchiectasie più alto del 46% e i pazienti con colite ulcerosa avevano un rischio aggiustato per età/sesso inferiore del 66% per la bronchiectasia rispetto a quelli con morbo di Crohn [20].

Un'altra associazione rilevante è quella con le patologie del connettivo, tra cui la sindrome di Sjogren primaria, quella di Marfan, la sclerosi sistemica, il Lupus Eritematoso Sistemico e la spondilite anchilosante. Uno studio di coorte di 507 pazienti con sindrome di Sjogren primaria (PSS) ha identificato 120 pazienti con sospetta malattia polmonare e ha riscontrato bronchiectasie alla TC in 50 pazienti [21]. Studi sulla spondilite anchilosante hanno rilevato un'incidenza di bronchiectasie compresa tra il 7,2% e il 51,2% [22]. Nello studio di Fenlon *et al.* Su 34 pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) sottoposti in modo prospettico a imaging HRCT, in 7 è stata osservata la presenza di bronchiectasie [23].

Inoltre, diversi studi hanno confermato che l'infezione cronica virale da parte di HIV e HTLV-1 aumenti il rischio di insorgenza delle bronchiectasie. In particolar modo nello studio di Clausen *et al.* di 121 pazienti affetti da HIV, il 10,6% presentava all'imaging esiti di bronchiectasie [24]. Mentre nello studio di Okada *et al.* su 98 pazienti con riscontro di anomalie alla TC polmonare, 50 presentavano bronchiectasie [25].

Altre cause sono da riscontrare in condizioni di aspirazione di corpi estranei o ricorrenti polmoniti da aspirazione in casi di patologie neurologiche e/o della deglutizione, ostruzione anatomica da parte di lesioni a sviluppo endobronchiale, o di una compressione *ab estrinseco* di un bronco da parte di una voluminosa linfadenopatia; anomalie congenite, come nel caso di tracheo/broncomalacia, tracheo/broncomegalia, sindrome di Campbell, cisti bronchiali, fistola tracheoesofagea, sequestro polmonare, sindrome delle unghie gialle;

Pur cercando le possibili cause di bronchiectasie a oggi note, fino al 50% dei soggetti presentano bronchiectasie senza un'eziologia nota (idiopatiche).

In conclusione, risulta sempre importante ricercare le possibili cause di bronchiectasie in quanto impattano in modo significativo sulla sopravvivenza del paziente, possono modificare la gestione della malattia e alcune di queste possono essere trattabili.

1.1.4 Patogenesi

Nonostante ci sia eterogeneità nell'eziologia della patologia, le bronchiectasie sono accumulate dalla presenza di un danno a livello dello stroma di sostegno della parete bronchiale composto da fibre elastiche, muscolari e connettivali, dovuto alla persistenza di processi infiammatori e infettivi. Il paradigma patogenetico più ampiamente accettato descrive una tetrad di eventi che coinvolgono il bronco:

- Risposta infiammatoria
- Infezione acuta e cronica e colonizzazione delle vie aeree
- Alterazione della clearance muco-ciliare
- Alterazione strutturale della parete bronchiale

A seconda dell'eziologia delle bronchiectasie, si innesca uno o più di questi quattro elementi, che interagendo in maniera complessa con gli altri, attiva un circolo vizioso ***Figura 1.2*** con esito finale la patologia bronchiectasica clinicamente e radiologicamente significativa.

L'inflammation nei pazienti bronchiectasici è prevalentemente a carattere neutrofilo con predominanza di neutrofili intraluminali, sostenuta da un'alta concentrazione di chemochine e fattori chemiotattici specifici per questi quali *IL-8*, *IL-17*, *IL-1 β* , *TNF- α* e *leucotriene B4*. Poiché si ritiene che i neutrofili dei pazienti con bronchiectasia siano normali prima del loro arrivo nelle vie aeree, è probabile che l'ambiente infiammatorio delle vie aeree stesso comprometta la clearance batterica [26].

I neutrofili intraluminali rilasciano mediatori infiammatori come l'elastasi neutrofila e altre proteasi che distruggono l'elastina, le fibre collagene e muscolari che compongono le pareti delle vie aeree fino a determinare broncodilatazione irreversibile. Inoltre, questi enzimi sono in grado di danneggiare le ciglia dell'epitelio respiratorio, inducendo una riduzione della frequenza del loro battito (già compromessa dalla possibile presenza di patologie a carattere ereditario come la DCP) e stimolano una maggior secrezione mucosa da parte delle cellule caliciformi mucipare.

In questo modo la clearance muco-ciliare risulta deteriorata in maniera importante comportando stasi delle secrezioni respiratorie prodotte in maniera eccessiva. La compromissione dell'opsonofagocitosi, invece, avviene a più livelli, attraverso la scissione delle opsonine dalla superficie batterica e la scissione dei recettori di superficie dei neutrofili *Fc γ RIIIb* e *CD35* [27]; inoltre le alfa defensine rilasciate dai granuli dei neutrofili sopprimono anche le risposte fagocitarie [28]. Altri meccanismi di disfunzione immunitaria includono il fallimento della clearance delle cellule apoptotiche e l'infiltrazione delle cellule T, con recenti prove che indicano un ruolo importante delle cellule *Th17* [29]. Tuttavia, è noto che anche gli eosinofili sono importanti e il loro numero nel sangue e altri marcatori dell'inflammation mediata dalle cellule *T-helper* di tipo 2 (*Th2*) sono elevati fino al 30% dei casi [30].

Così la clearance mucociliare compromessa e il fallimento dell'attività opsonofagocitaria dei neutrofili crea terreno fertile per possibili sovra-infezioni che conducono ad un ulteriore danno strutturale e mutamento nella flora microbica delle vie aeree. Spesso, infatti, i pazienti bronchiectasici mostrano colonizzazione delle vie respiratorie dove i patogeni più rappresentati sono *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* (predittiva di patologia più grave con peggior prognosi), *Staphylococcus aureus* (fortemente associato alla fibrosi cistica), *Streptococcus*

pneumoniae e Micobatteri non tubercolari. È frequente il riscontro contemporaneo alla coltura dell'espettorato di più microrganismi, magari multi-resistenti, con formazione di biofilm che consentono alle comunità batteriche di sopravvivere a stress fisici e chimici all'interno dei polmoni, alterando anche la loro fisiologia e fornendo protezione contro le difese dell'ospite e i trattamenti antibiotici [31]; questo crea un problema importante riguardo la resistenza ad essi in pazienti come questi che necessitano di frequenti cicli di antibiotici per il trattamento delle riacutizzazioni.

La colonizzazione induce infiammazione cronica di basso grado delle vie aeree che peggiora il quadro già presente, provocando esacerbazioni ricorrenti, la limitazione del flusso aereo alle prove di funzionalità respiratoria e coinvolgimento del parenchima polmonare favorendo l'insorgenza di fibrosi.

Oltretutto il depositarsi delle secrezioni induce una condizione ostruttiva (si parla di veri e propri "tappi di muco") anch'essa osservata nelle medesime prove.

L'infiammazione protratta (favorisce rilascio di fattori di crescita come *VEGF*) e la condizione ipossica, dovuta alla limitazione al flusso aereo e all'alterazione del rapporto ventilazione-perfusione, a lungo termine inducono neo-vascolarizzazione con proliferazione delle arterie bronchiali, aventi pareti particolarmente fragili.

Ciò può esitare in complicanze tra le quali spicca per maggior frequenza l'emottisi di entità variabile. Altre conseguenze vascolari includono l'ipertensione polmonare indotta dalla vasocostrizione ipossica, le arteriti per il danno infiammatorio protratto e la creazione di *shunt* tra vasi polmonari e bronchiali [32] [33] [34].

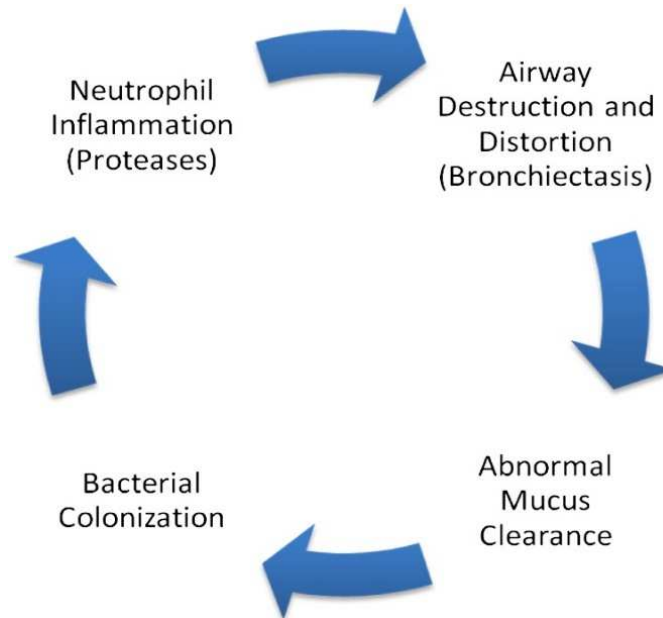


Figura 1.2 Ipotesi del circolo vizioso di Cole. La risposta infiammatoria mediata dall'ospite a materiale estraneo e batteri nelle vie aeree provoca danni ai tessuti con conseguente bronchiectasia, che contribuisce a una clearance anomala del muco e a un'ulteriore colonizzazione batterica [141]

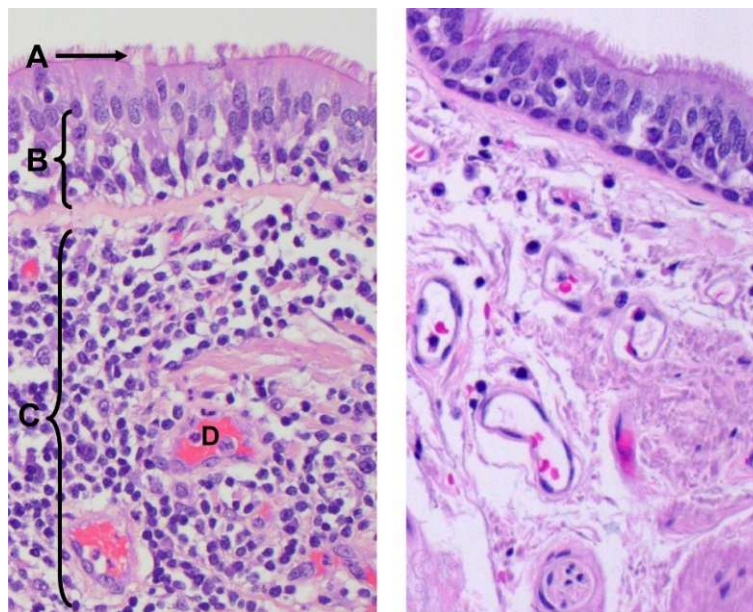


Figura 1.3 Colorazione con ematossilina ed eosina della parete bronchiale in un paziente con bronchiectasie (sinistra) rispetto a un soggetto normale (destra).

A = epitelio pseudostratificato colonnare, ciliato; B = epitelio ispessito con linfociti intraepiteliali; C = sottomucosa con infiltrato denso di linfociti e plasmacellule; D = vaso sanguigno con cellule endoteliali reattive [141]

1.1.5 Clinica

I pazienti affetti da bronchiectasie sono caratterizzati dalla presenza di segni e sintomi di diversa entità che vanno scrupolosamente indagati durante l'anamnesi e l'esame clinico.

La tosse produttiva cronica, l'espettorazione (mucoide o mucopurulenta) eccessiva nell'arco della giornata e frequenti infezioni respiratorie (siano queste bronchiti o polmoniti) sono tra quelli caratteristici con maggior riscontro.

A corollario di questi, possono essere presenti anche dolore toracico di tipo pleurítico, episodi di emottisi/emoftoe di grado variabile, astenia quotidiana importante, calo ponderale, febbre, dispnea e rinosinusite cronica [35].

All'esame obiettivo è possibile rilevare la presenza di scadimento delle condizioni generali (più rilevante negli stati settici), calo ponderale associato ad un basso peso corporeo, l'alitosi, l'ippocratismo digitale (è poco frequente ma può essere presente). Alla palpazione del torace si può riscontrare fremito bronchiale mentre all'auscultazione suoni respiratori anomali, tra cui crepitii, ronchi, rantoli crepitanti o respiro sibilante.

Però spesso l'esame obiettivo potrebbe non indicare la presenza di alcun segno sopracitato.

La storia naturale della patologia è caratterizzata da una condizione di stabilità clinica (che può essere asintomatica, paucisintomatica o con sintomi quotidiani) intervallata da episodi di acuzie definiti "riacutizzazioni". Queste sono caratterizzate dalla comparsa o il peggioramento per più di 48 ore di uno o più dei segni/sintomi di malattia (ad esempio, incremento del volume dell'espettorato, cambiamento del colore dell'espettorato, peggioramento della tosse, comparsa di emottisi/emoftoe) che possono essere anche associati a segni/sintomi sistemici, come astenia, inappetenza, calo ponderale o febbre [33].

Le bronchiectasie dovrebbero essere sospettate e indagate in pazienti con sintomi costanti specialmente se associati a fattori di rischio rilevanti, comorbidità o condizioni respiratorie preesistenti. Altro sospetto dovrebbe sorgere a seguito di ripetuti riscontri nella coltura dell'espettorato per *Pseudomonas aeruginosa* o micobatteri non tubercolari (NTM) [35].

1.1.6 Complicanze

Le complicanze delle bronchiectasie sono piuttosto varie ma emottisi e infezioni polmonari ricorrenti sono tra quelle maggiormente riscontrabili.

La maggior parte dei pazienti bronchiectasici presenta un certo grado di compromissione della funzionalità respiratoria ma il suo declino nel tempo è solo leggermente superiore al resto della popolazione generale come si è dimostrato in uno studio di follow-up su pazienti a Edimburgo dove il declino del FEV₁ non è stato maggiore del previsto nell'80% dei soggetti arruolati [36]. Il declino della funzionalità polmonare non viene accelerato neanche dall'influenza della colonizzazione cronica da *P. aeruginosa* (indice di maggior ostruzione al flusso aereo) come mostrato nello studio di Davies *et al.* [37].

Un' analisi condotta nel 2016 dei pazienti registrati nel database europeo sulle bronchiectasie EMBARC ha rivelato che 86 pazienti su 1145 (7,5%) stavano utilizzando l'ossigenoterapia a lungo termine per insufficienza respiratoria cronica [38].

Un'altra complicanza molto frequente è l'emottisi, il cui grado può essere piuttosto variabile. La forma massiva è una condizione grave e fatale nel paziente con bronchiectasia. In uno studio retrospettivo del 2022 su 379 soggetti arruolati, 61 (il 16,09%) riportava manifestazione di emottisi grave; ciò ha permesso, anche, di identificare dei potenziali fattori di rischio per questa condizione quali il diabete mellito, la presenza di lesioni su 2 o 3 lobi, mentre quelle sul lobo superiore destro mostravano una relazione maggiore con emottisi massiva [39].

Spesso strisce di emottisi possono essere osservate in condizioni di infezioni e talvolta, anche in pazienti stabili con bronchiectasie gravi in terapia anti-piastrinica o anticoagulante per condizioni comorbide.

Per quanto riguarda la sua gestione, se l'emottisi è ≤ 10 ml nell'arco di 24 ore, si tratta con un antibiotico orale appropriato. In caso di peggioramento clinico, organizzare il ricovero d'urgenza in ospedale. La forma massiva richiede una gestione multidisciplinare (pneumologi, radiologi interventisti e chirurghi toracici) va iniziata terapia antibiotica endovenosa, in base alla microbiologia nota, e prendere in considerazione un trattamento

aggiuntivo con acido tranexamico. L'embolizzazione dell'arteria bronchiale è il trattamento di prima linea raccomandato se persiste un'emottisi significativa [1].

Il dolore toracico è segnalato in studi sui sintomi della bronchiectasia, ma spesso non è ben descritto. King *et al.* hanno valutato in modo prospettico il dolore toracico di 1787 pazienti con bronchiectasia in un periodo di follow-up di 8 anni presso il *Monash Medical Centre*. 44 dei pazienti hanno riportato dolore toracico e di questi, in 39 era associato a esacerbazioni. Solo 4 avevano un chiaro dolore pleurico e 37 avevano altri tipi di dolore. Il dolore sembrava co-localizzarsi con la posizione della bronchiectasia sulla TC ma non di natura muscoloscheletrica correlato alla tosse e non associato a dolorabilità della parete toracica. Tende a verificarsi precocemente nel corso di un'esacerbazione e a placarsi solo verso la fine del periodo di recupero. In 18 pazienti su 33 sottoposti a imaging al momento di un'esacerbazione associata a dolore toracico, si sono verificate anomalie come consolidamento, collasso o atelettasia [40].

Per quanto riguarda il cancro al polmone una serie di casi di campioni post-mortem di 20 fumatori ed ex fumatori con carcinoma nodulare periferico del polmone ha mostrato che in 16 casi su 20 la neoplasia derivava da cluster di bronchiectasie non segmentali [41]. Anche uno studio da un database di 57.576 pazienti ricoverati in ospedale con bronchiectasie tra il 1998 e il 2010 a Taiwan ha mostrato un aumento del rischio di cancro al polmone rispetto a una coorte di 230.304 pazienti senza bronchiectasie [42]. Di contro, uno studio caso-controllo condotto in Corea del Sud su pazienti con BPCO e cancro ai polmoni ha rilevato che la bronchiectasia era meno diffusa nei pazienti con cancro ai polmoni rispetto ai controlli abbinati senza cancro ai polmoni, suggerendo che la bronchiectasia potrebbe non aumentare il rischio di cancro ai polmoni [43].

Sono stati rilevate anche complicanze vascolari associate alle bronchiectasie, ad esempio in uno studio del 2017, il tasso di prima malattia coronarica (CHD) e ictus era più alto nelle persone con bronchiectasie [44]. Inoltre, è stato dimostrato che la gravità della bronchiectasia (moderata o grave) è un fattore di rischio indipendente per la malattia vascolare [45] e i casi con esacerbazioni ricorrenti (tre o più all'anno) mostrano una maggiore rigidità aortica (probabilmente per un maggior stato infiammatorio cronico sottostante) [46].

Invece uno studio retrospettivo condotto nel Regno Unito, esaminando le immagini TC di 91 pazienti con bronchiectasie, ha dedotto la presenza di ipertensione polmonare dalla misurazione delle arterie polmonari e ha riscontrato un aumento del rischio di morte in associazione con tale condizione [47].

In aggiunta nei pazienti portatori di bronchiectasie, la depressione e l'ansia si presentano con tassi più elevati rispetto alla popolazione sana [48]. Stanchezza e ridotta tolleranza all'esercizio per mancanza di respiro sono comunemente segnalate nella bronchiectasia e possono favorire l'instaurarsi di uno stato depressivo.

1.1.7 Diagnosi

1.1.7.1 Anamnesi

All'anamnesi è fondamentale indagare se il paziente presenta abitudine tabagica (valutare anche il numero di sigarette al giorno) o se è stato esposto al fumo passivo. Altre informazioni utili sono l'esposizione professionale o ambientale ad inalanti pneumotossici, eventuali patologie o infezioni di tutto il tratto respiratorio (sia alte che basse vie) presenti in famiglia e quelle avute nell'infanzia/adolescenza o anche più recenti; va analizzata anche l'anamnesi patologica prossima per patologie reumatologiche (problemi articolari, eruzione cutanea, dolori muscolari), gastroenterologiche, autoimmuni, immunitarie, tumorali con annesso trattamento, interventi chirurgici effettuati e allergie in atto. Nelle donne si ritiene utile indagare se si sono riscontrati problemi di fertilità o difficoltà durante il concepimento e se un'eventuale gravidanza è progredita senza complicanze.

1.1.7.2 Radiologica

La radiografia del torace (RX) ha mostrato una sensibilità e specificità molto limitate rispetto ad altre metodiche di *imaging*, per cui non risulta adatta per fare diagnosi di bronchiectasie, specialmente nelle forme lievi. Infatti, rispetto alla TC ad alta risoluzione, la sensibilità della radiografia del torace è dell'87,8% e la specificità del 74,4% [49]. Tuttavia, viene raccomandata come tecnica diagnostica di base nei pazienti con clinica sospetta per patologia bronchiectasica [1].

Di conseguenza, nel sospetto clinico o radiologico di bronchiectasie all'Rx torace, deve essere prescritta durante la fase di stabilità clinica (cioè lontano da episodi di acuzie) una TC del torace volumetrica ad alta risoluzione (HRCT) che attualmente rappresenta il *gold standard* per la diagnosi di bronchiectasie con una sensibilità del 96% e una specificità del 93% [1] [33].

I parametri tipici dell'imaging TC per la diagnosi di bronchiectasie sono: [1]

- Spessore della fetta: ≤ 1 mm
- Algoritmo di ricostruzione: alta frequenza spaziale
- kVp: 100-140
- mAs (o mA effettivi): 100-200
- Tempo di rotazione del portale: $< 0,5$ s

La diagnosi di bronchiectasie si basa sul riscontro di uno o più segni caratteristici quali:

- Dilatazione del bronco con rapporto bronco-arterioso > 1 (lume delle vie aeree interne vs arteria polmonare adiacente, definita come “aspetto ad anello con castone”)
- Mancanza di *tapering* (fisiologico assottigliamento progressivo del bronco visualizzato in una sezione longitudinale in direzione prossimale-distale, definita come immagine “a binario”)
- Bronchi visibili entro 1 cm dalla superficie pleurica costale o a contatto con la pleura mediastinica

Possono anche essere visibili segni indiretti associati alle bronchiectasie come:

- Ispessimento della parete bronchiale
- Segni ostruttivi di muco
- Perfusioni a mosaico/intrappolamento dell'aria alla TC espiratoria (tipici delle patologie delle piccole vie aeree) [1]

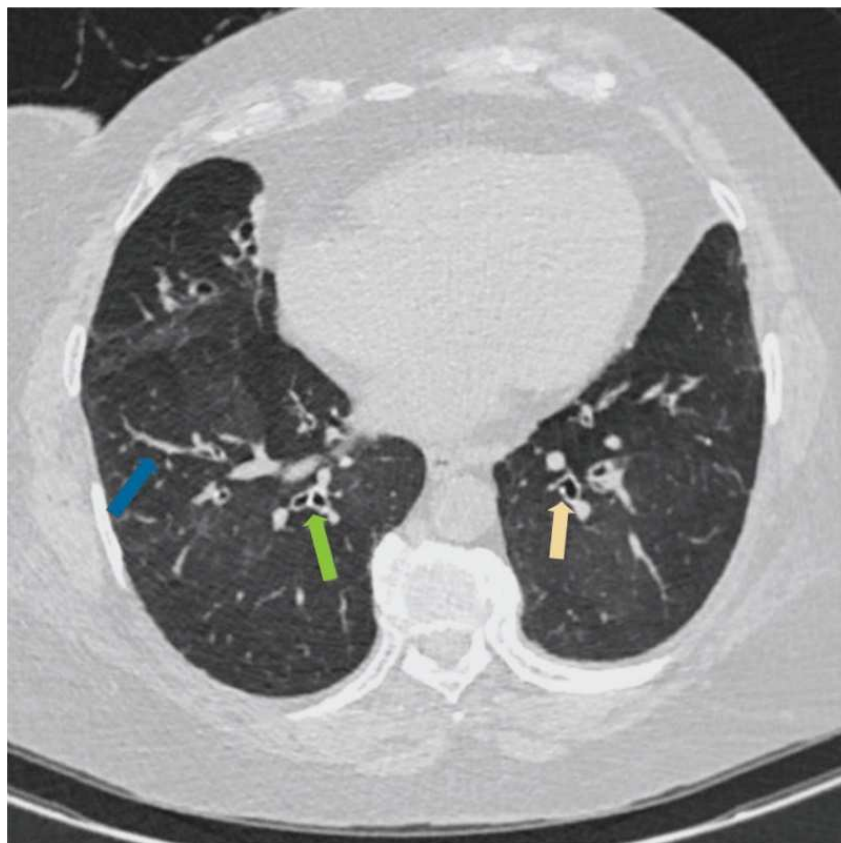


Figura 1.4 TC che dimostra l'ispessimento della parete bronchiale (freccia verde), le vie aeree più grandi del ramo adiacente dell'arteria polmonare (freccia gialla) e l'ostruzione del muco (freccia blu) [36]

Radiologicamente è possibile suddividere le bronchiectasie in base alla loro estensione in focali (se coinvolgono un solo segmento o un solo lobo polmonare) oppure diffuse (se riscontrate in più lobi).

Mentre in base alla loro morfologia sono definite cistiche (con vie aeree cistiche con aspetto a “grappolo d’uva”) cilindriche o varicoidi (la dilatazione è intervallata da aeree di restringimento bronchiale con aspetto a “collana di perle”) **Figura 1.5** . Le forme cistiche e varicoidi sono più associate ad una forma di patologia più grave.

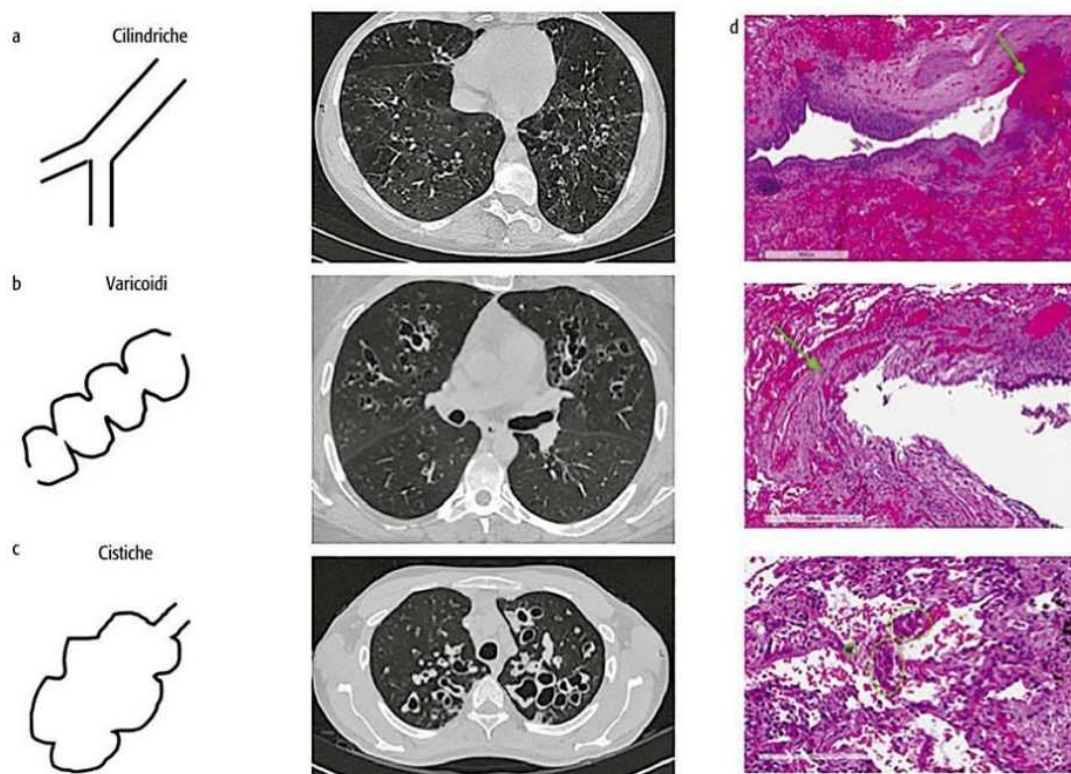


Figura 1.5 TC torace di bronchiectasie cilindriche (a), varicoidi (b) e cistiche (c). Reperto istologico di bronchiectasia con evidente infiammazione neutrofila e gemizio da vaso sanguigno (freccia verde) (d). [33]

Si ricorda inoltre che le bronchiectasie, per essere definite tali, devono essere permanenti in quanto è possibile il riscontro alla TC di forme transitorie di bronchiectasie durante episodi di acuzie come polmoniti o riacutizzazioni di asma. Se una volta risoltasi la fase acuta, al successivo esame radiologico non sono nuovamente visibili esiti bronchiectasici, non è possibile confermare la diagnosi di bronchiectasia.

Infine, la TC torace risulta utile anche per l'indagine eziologica delle bronchiectasie in quanto potrebbe identificare condizioni di ABPA, NTM, discinesia ciliare primaria, deficit di alfa-1-antitripsina, sindrome di Williams-Campbell e corpo estraneo. Ad esempio, l'estensione ad un singolo lobo potrebbe derivare da un'ostruzione dovuta a un tumore o un corpo estraneo. La malattia post-tubercolare potrebbe essere supportata dalla distribuzione o dal rilievo di calcificazione. Le bronchiectasie successive al morbillo o alla pertosse è spesso presente bilateralmente e al lobo inferiore [1].

1.1.7.3 Eziologica

Una volta stabilita la diagnosi clinica e radiologica delle bronchiectasie, l'indagine eziologica ricopre un ruolo fondamentale nella patologia bronchiectasica in quanto impatta sulla gestione clinica e sulla prognosi.

Le indagini basali da effettuare e sono l'emocromo con formula leucocitaria, l'elettroforesi proteica sierica, gli indici di flogosi (*PRC* e *VES*) e la valutazione quantitativa delle immunoglobuline *Ig* (*IgG* totali e le rispettive sottoclassi, *IgM*, *IgA* e *IgE* totali). Andrebbero, inoltre, valutati i livelli di *IgE* specifiche per i diversi inalanti polmonari come pollini, erbe e piante aromatiche (graminacee, parietaria, ambrosia e betulle, cipresso, mimosa, ulivo e quercia), epiteli di animali, gli acari della polvere e le muffe.

Il rilievo di un aumento policlonale delle *IgG* e *IgA* risulta normale nei pazienti bronchiectasici alla luce delle infezioni e infiammazioni croniche [50]. L'elettroforesi sierica risulta essenziale per indagare condizioni di ipergammaglobulinemie mono o policlonali. Ad esempio, il ritrovamento di picco monoclonale delle gamma può indirizzare verso ulteriori indagini per mieloma, MGUS, macroglobulinemia di Waldstrom o leucemia linfatica cronica. Il disturbo linfoproliferativo delle cellule B e la MGUS sono associati a tassi aumentati di infezioni toraciche batteriche e richiedono un certo follow-up per il monitoraggio della malignità ematologica.

Per indagare l'ABPA risulta utile effettuare una valutazione dei livelli delle *IgE* e *IgG* (o precipitine) specifiche per *Aspergillus fumigatus* su sangue, conta eosinofila, isolamento nelle colture dell'espettorato e valutazione della sensibilizzazione delle *IgE* per lo stesso ai test cutanei; purtroppo, ad oggi non c'è consenso su quale valore di *IgE* sia richiesto per poter effettuare una diagnosi. Nello studio di un singolo centro specialistico, la sensibilità di una concentrazione di *IgE* superiore a 1000 UI/ml per la diagnosi di ABPA in pazienti asmatici era del 97,5% [51]. Comunque i criteri diagnostici per ABPA includono risultati positivi sia al test cutaneo che al sangue (*IgE* totali >500 UI/mL e *IgE* specifiche positive [1]), poiché potrebbe esserci una piccola percentuale di pazienti con risultati discrepanti al test cutaneo e al sangue [52].

La conta degli eosinofili superiore a $1,0 \times 10^9 /L$ è un parametro rilevante per la diagnosi dell'ABPA [53] ma dovrebbe essere utilizzata come test di seconda linea poiché il riscontro di valori nella norma non escludono la malattia e non vi è evidenza di differenza significativa nelle conte degli eosinofili tra pazienti con sensibilizzazione *ad A. fumigatus* e quelli con ABPA [54].

Riguardo al dosaggio delle IgG specifici per l'*Aspergillus* il suo ruolo diagnostico rientra nei test di conferma di seconda linea dato che livelli elevati di precipitine possono essere riscontrati anche in casi di aspergilloma o aspergillosi polmonare cronica. Mentre la coltura di *A. fumigatus* dell'espettorato risulta di supporto nella definizione della patologia ma non diagnostica in quanto la sua positività può far seguito ad altre condizioni patologiche [1].

Per indagare stati di immunodeficienza, in quanto sia forme primarie come la CVID che secondarie come infezione da HIV, chemioterapici possono causare bronchiectasie, si ritiene necessario la misurazione dei livelli di anticorpi specifici contro i polisaccaridi immunizzazione attiva con somministrazione del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, seguito dalla misurazione dei livelli di anticorpi specifici 4-8 settimane dopo. Nell'interpretazione dei risultati dell'immunizzazione si deve tenere conto della storia di infezioni recenti, vaccinazioni precedenti, uso di chemioterapia immunosoppressiva e citotossica e del fatto che risposte compromesse sono osservabili fino al 10% di individui sani [1]. Purtroppo, ad oggi non si è raggiunto un accordo universale sui livelli adeguati di risposta all'immunizzazione per questo è consigliabile includere un immunologo nel team di valutazione dei risultati.

In merito alle patologie a carattere ereditario, nei giovani adulti o con caratteristiche cliniche specifiche, come predominanza di bronchiectasie nel lobo superiore alla TC del torace, presenza di poliposi nasale e/o rinosinusite cronica, pancreatite ricorrente, infertilità primaria maschile e/o malassorbimento, andrebbe preso in considerazione effettuare indagini standard per la fibrosi cistica.

Tra queste abbiamo il test del sudore al cloruro di sodio, il cui esito è negativo per valori <30 mmol/L, borderline per 30-60 mmol/L e positivo se >60 mmol/L e secondo le linee guida sarebbe opportuno effettuare due misurazioni [55] [56].

Altro esame da effettuare è la ricerca della mutazione del gene CFTR localizzato sul cromosoma sette (ad oggi più di 2000 mutazioni sono state identificate) coinvolgendo il dipartimento di genetica clinica locale.

Per quanto riguarda la DCP si raccomanda fortemente l'esecuzione di test diagnostici per pazienti con sintomi suggestivi (per esempio tosse grassa persistente, *situs inversus*, difetti cardiaci congeniti, rinite persistente, otite media con o senza perdita dell'udito, sintomi delle vie respiratorie superiori e inferiori nei neonati a termine o ricovero in terapia intensiva neonatale) ma anche in quelli con *situs* normale associato a sintomi determinanti, oltre che i fratelli dei pazienti devono essere sottoposti al test per la PCD, in particolare se presentano sintomi. Tra i test diagnostici troviamo la misurazione dell'ossido nitrico nasale mediante analizzatore a chemiluminescenza con tecnica di chiusura a velo per i bambini di età superiore ai 6 anni e adulti, mentre per quelli inferiori ai 6 anni si suggerisce la misurazione nasale dell'ossido nitrico utilizzando la respirazione corrente. L'analisi dell'ultrastruttura ciliare mediante TEM (microscopia elettronica a trasmissione) è altresì fondamentale ed il riscontro di difetti caratteristici (assenza dei bracci di dineina esterni, assenza combinata dei bracci di dineina interno ed esterno, assenza del braccio di dineina interno combinata con disordine microtubulare) non richiede ulteriori test di conferma. Altra indagine che dovrebbe essere utilizzata come parte dell'iter diagnostico dei pazienti sospettati di PCD è l'HSVA (analisi di microscopia video ad alta velocità), inclusa la frequenza del battito ciliare e l'analisi del pattern del battito ma per migliorarne l'accuratezza diagnostica, la valutazione CBF/P (frequenza/modello di battito ciliare) deve essere ripetuta dopo la coltura ALI (interfaccia aria-liquido) [57].

La presenza di enfisema basale o di ostruzione precoce del flusso aereo potrebbe suggerire la necessità di escludere una carenza di alfa1-antitripsina [18] ma spesso gli studi eziologici non forniscono informazioni sufficienti per riconoscere pazienti su cui indagare la carenza di A1AT [1].

Data la forte associazione con l'artrite reumatoide AR è opportuno includere tra i test eziologici anche il dosaggio degli anticorpi contro il fattore reumatoide (FR) e contro il peptide citrullinato ciclico (anti-CCP). È stato dimostrato che la presenza di FR circolante

risulta più prevalente nei pazienti con bronchiectasie rispetto ai controlli sani in uno studio osservazionale caso-controllo prospettico multicentrico [58].

È consigliabile anche eseguire la valutazione dei livelli di ANA (anticorpi anti-nucleo) e ANCA (anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili) specialmente in soggetti affetti da bronchiectasie che presentano segni e sintomi suggestivi per patologie connettivali e/o vasculiti sistemiche all'anamnesi e all'esame obiettivo.

Gli accertamenti per l'aspirazione per disfagia o il reflusso devono essere eseguiti solo su pazienti sintomatici o in presenza di altre caratteristiche cliniche suggestive; tra i vari test a disposizione ci sono lo studio della deglutizione videofluoroscopica, l'esofagogastroduodenoscopia, la manometria esofagea, la pHmetria e la valutazione endoscopica flessibile della deglutizione, ovviamente il metodo di valutazione viene scelto in base alle caratteristiche cliniche [1].

In merito alle forme congenite di bronchiectasie, la diagnosi delle sindromi di Williams Campbell (broncomalacia) e Mounier Kuhn (trachebroncomegalia) viene effettuata sulla base dei reperti risultanti dalla TC del torace [59] [60].

La forma post-infettiva, essendo la più frequente, richiede che vengano effettuate di routine delle colture dell'espettorato alla ricerca di eventuali patogeni colonizzatori con annesso antibiogramma che risultano utili per poter indirizzare verso un adeguato uso della terapia antibiotica mirata specie nelle esacerbazioni acute. Ovviamente tale test riveste anche un certo ruolo nell'indagine eziologica in quanto l'isolamento di micobatteri ambientali dovrebbe indurre ulteriori indagini per la presenza di malattie polmonari da micobatteri non tubercolari (NTM), il rilevamento di *Staphylococcus aureus* potrebbe associarsi alla fibrosi cistica e quello di *A. fumigatus* può favorire indagini per ABPA.

Nonostante le numerose indagini, spesso non risulta evidente una possibile eziologia costringendo a definire la patologia bronchiectasica idiopatica (*sine causa*).

1.1.7.4 Prove di funzionalità respiratoria

Le prove di funzionalità respiratoria sono utili per documentare la funzionalità basale respiratoria del paziente, inquadrare quadri sottostanti di BPCO, asma o malattie delle piccole vie aeree e per monitorare l'andamento della patologia nel tempo.

Come già indicato nella discussione della patogenesi, le bronchiectasie inducono ostruzione e limitazione al flusso aereo per cui alla spirometria si potrebbe ottenere un valore di FEV₁, ovvero volume espirato forzato massimo al primo secondo, ridotto (v.n. compreso tra l'80% e il 120%) associato ad una riduzione del rapporto FEV₁/CVF (capacità vitale forzata, v.n. >70%).

Per giunta, il FEV₁ è stato incluso in entrambi i punteggi di gravità, il *Bronchiectasis Severity Index (BSI)* e il punteggio FACED, recentemente sviluppati e convalidati per il loro utilizzo nei pazienti con bronchiectasia.

Tuttavia, la letteratura recente ha messo in luce come il quadro ostruttivo sia solo uno dei tanti possibili associati alle bronchiectasie; infatti, possiamo trovare varietà di anomalie “pato-fisiologiche”, tra cui modelli restrittivi o misti, intrappolamento d'aria isolato o persino normale funzionalità polmonare [61]. Inoltre, misurazioni funzionali diverse dal FEV₁, come il grado di iperinflazione e la capacità di diffusione polmonare, sembrano essere predittori indipendenti di mortalità [62].

Lo studio di Radovanovic *et al.* del 2018 è stato il primo ad effettuare una valutazione funzionale completa a pazienti adulti bronchiectasici che include, oltre alla spirometria semplice, anche pletismografia, test al DL_{CO} e quello della reversibilità del volume polmonare. Da questo, a seguito della pletismografia e del DL_{CO}, nel 49,2% dei pazienti considerati sono emerse delle anomalie funzionali respiratorie che alla semplice spirometria non sarebbero state evidenziabili; mentre solo il 9,7% non presentava alcuna alterazione funzionale. Inoltre, l'intrappolamento d'aria e l'uniforme compromissione della DL_{CO} sono le anomalie della funzionalità polmonare più comuni (rispettivamente il 70,2% e il 55,7%). Quindi nello studio è stato evidenziato come l'iperinflazione e l'*air trapping* sono caratteristiche patognomoniche delle bronchiectasie indicando il coinvolgimento sia delle piccole vie aeree (per via dell'iperreattività indotta dall'infiammazione neutrofila) sia la perdita di elasticità. Da ciò si può comprendere come la semplice spirometria sia limitata nel garantire un'adeguata fenotipizzazione del

paziente e quindi la sua gestione terapeutica. Altri risultati mostrano come la reversibilità al broncodilatatore del volume residuo è presente in più di un quarto dei pazienti con bronchiectasie con intrappolamento d'aria, mentre la reversibilità del FEV₁ è osservata meno frequentemente. Un basso FEV₁ si associa a esacerbazioni della bronchiectasia; tuttavia, non è ancora chiaro se il peggioramento dei sintomi respiratori durante questi eventi sia correlato a un'ulteriore riduzione acuta del FEV₁ o potrebbe essere dovuto a un aumento dell'intrappolamento d'aria [63].

1.1.7.5 Valutazione microbiologica

Il circolo vizioso sopracitato che sostiene la patogenesi delle bronchiectasie è sostenuto proprio dalla presenza cronica di batteri, funghi o micobatteri che colonizzano le vie aeree di questi pazienti.

Per questo l'esecuzione dell'esame colturale dell'espettorato (se il paziente riesce ad espettorare) o di un BAL (lavaggio bronco-alveolare, nel caso in cui non riuscisse ad espettorare) riveste un ruolo fondamentale.

Le linee guida internazionali consigliano l'esecuzione di tali esami, con annesso antibiogramma, almeno ogni sei mesi nelle fasi di stabilità clinica e all'inizio delle riacutizzazioni (opportunamente prima dell'inizio della terapia antibiotica empirica o mirata) per valutare il grado di infezione al fine di poter mettere in atto una terapia adeguata.

A seguito di questi test si possono rilevare due condizioni microbiologiche: la prima infezione da un patogeno specifico, che richiederà una terapia di eradicazione, oppure la presenza d'infezione cronica, che invece verrà gestita con una terapia antibiotica a lungo termine.

I due batteri di frequente riscontro in Europa sono la *P. aeruginosa* e *H. influenzae* che inducono uno stato di infezione cronica, definito tale a seguito di due riscontri positivi per la stessa specie alle colture dei campioni respiratori. In particolare, la *P. aeruginosa* è talmente impattante da aver definito un fenotipo clinico distinto di pazienti con bronchiectasie che condividono uno stato infiammatorio più rilevante, una malattia più

grave, peggiori caratteristiche cliniche, funzionali e radiologiche e una peggiore qualità della vita e risultati a lungo termine. Ad esempio, nello studio di Aliberti et al. del 2016 due terzi dei pazienti inclusi nel cluster "*Pseudomonas*" (caratterizzante il 16% dei pazienti arruolati) erano in trattamento antibiotico a lungo termine, con metà dei pazienti che riceveva un macrolide [38].

Ovviamente altri patogeni sono causa di infezione cronica nei pazienti bronchiectasici come ad esempio *S. aureus* (sia MSSA che MRSA), *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* e *A. fumigatus*; per giunta, fino al 13% dei pazienti con bronchiectasie può avere un'infezione da micobatteri non tubercolari e fino all' 8-9% può avere una malattia polmonare da micobatteri non tubercolari [33].

I pazienti con infezioni croniche diverse da *P. aeruginosa* costituiscono, anch'essi, un fenotipo clinico distinto che rappresenta il 24% dei pazienti con bronchiectasie. Uno studio recente ha dimostrato esiti peggiori per i pazienti con un'infezione cronica dovuta a patogeni diversi da *P. aeruginosa* rispetto ai pazienti senza un'infezione cronica, ma in misura minore rispetto a quelli infettati da *P. aeruginosa* [64].

Tutte queste evidenze sostengono, quindi, l'importanza della continua sorveglianza microbiologica per tutti i pazienti affetti da bronchiectasie.

1.1.8 Indici di gravità

Negli ultimi anni si sono sviluppati due sistemi di classificazione multidimensionali in grado di suddividere la gravità della bronchiectasia in base alla sua prognosi: il sistema di punteggio *FACED* e *Bronchiectasis Severity Index BSI*.

Il primo utilizza 5 variabili ovvero FEV₁ % previsto (F), età (A= *age*), colonizzazione cronica di *P. aeruginosa* (C), estensione della malattia mediante valutazione radiologica (E) e dispnea (D) per predire la probabilità di morte per tutte le cause a 5 anni, sebbene lo studio abbia utilizzato il punteggio calcolato al momento della diagnosi iniziale (e non sia, pertanto, progettato per il follow-up di pazienti) e non è noto se un cambiamento nel punteggio rifletta un cambiamento nella prognosi [1].

Ad ogni parametro viene assegnato un punteggio come rappresentato nella tabella sottostante:

INDICATORI DI GRAVITÀ	PUNTEGGIO
<u>Colonizzazione cronica da <i>P. aeruginosa</i></u>	
No	0
Si	1
<u>Dispnea mMRC score</u>	
0-II	0
III-IV	1
<u>FEV₁ % predetto</u>	
≥ 50 %	0
< 50 %	2
<u>Età</u>	
< 70 anni	0
≥ 70 anni	2
<u>Numero lobi (estensione)</u>	
1-2	0
>2	1

Il punteggio totale viene ottenuto dalla somma dei punteggi delle singole variabili e può variare da 0 a 7. In base a quanto ottenuto, la bronchiectasia viene suddivisa in tre classi di gravità:

1. Lieve: 0-2 punti totali
2. Moderata: 3-4 punti totali
3. Grave: 5-7 punti totali

La mortalità a 5 anni associata alla forma lieve è del 4,3%, moderata 24,7% mentre alla grave 55,9% [65].

Nel comporre questo score, inizialmente si erano valutate 12 variabili, poi definitivamente ridotte a queste 5; tra di esse si è riscontrato che l'età e il FEV₁ hanno presentato il più grande potere predittivo di mortalità come già messo in luce da precedenti studi che avevano dimostrato la relazione stretta di queste variabili con un aumento della probabilità di morte [66] [62].

Ovviamente anche le variabili rimanenti, ovvero l'estensione della malattia, la dispnea e la colonizzazione, hanno presentato un significativo potere predittivo rispetto alla mortalità, sebbene in misura inferiore rispetto all'età e al FEV₁.

Si ritiene che questo sistema di punteggio sia uno strumento di facile utilizzo per la sua natura multidimensionale (in virtù del coinvolgimento di diversi aspetti chiave della malattia ovvero quelli clinici, funzionali, radiologici e microbiologici e per giunta mostra un'eccellente capacità predittiva per la mortalità).

Il BSI, invece, è un sistema di punteggio a nove variabili che identifica pazienti con bronchiectasie non associate a fibrosi cistica a rischio di mortalità, ospedalizzazione ed esacerbazioni future; sono stati esclusi, però, pazienti con NTM.

I punteggi vengono assegnati a ciascun parametro come riportato nella tabella di seguito.

INDICATORI DI GRAVITÀ	PUNTEGGIO ASSEGNATO
<u>Età</u>	
< 50	0
50-69	2
70-79	4
≥ 80	6
<u>BMI</u>	
< 18,5	2
18,5-25	0
26-29	0
≥ 30	0
<u>FEV₁ % previsto</u>	
> 80	0
50-80	1
30-49	2
<30	3
<u>Ricovero ospedale prima dello studio</u>	
NO	0
SI	5
<u>Esacerbazioni prima dello studio</u>	
0	0
1-2	0
≥ 3	2
<u>Punteggio dispnea mMRC score</u>	
1-3	0
4	2
5	3
<u>Colonizzazione da P. aeruginosa</u>	
NO	0
SI	3
<u>Colonizzazione altri microrganismi</u>	
NO	0
SI	1
<u>Gravità radiologica: ≥3 lobi coinvolti o bronchiectasie cistiche</u>	
NO	0
SI	1

Il punteggio complessivo viene calcolato dalla sommatoria di tutti i punti ottenuti per ciascun indicatore considerato e può variare da un minimo di 0 a un massimo di 26 punti. In base ad esso, i pazienti con bronchiectasie possono essere racchiusi in tre classi come segue:

1. Lieve: 0-4 punti totali
2. Moderata: 5-8 punti totali
3. Grave: ≥ 9 punti totali

Questo strumento utilizza, quindi, una combinazione di caratteristiche cliniche, radiologiche e microbiologiche, tanto da renderlo un forte predittore di morbidità e mortalità a uno e quattro anni i pazienti con bronchiectasie non-CF. Infatti, sono noti per ciascuna classe i tassi di mortalità e ospedalizzazione come riportato nello studio multicentrico del 2014 di Chalmers *et al.* [64] ovvero:

- forma lieve:
 - a 1 anno: mortalità 0 – 2,8%, ospedalizzazione 0 – 3,4%
 - a 4 anni: mortalità 0 – 5,3%, ospedalizzazione 0 – 9,2%
- forma moderata:
 - a 1 anno: mortalità 0,8–4,8%, ospedalizzazione 1,0–7,2%
 - a 4 anni: mortalità 4–11,3%, ospedalizzazione 9,9–19,4%
- forma grave:
 - a 1 anno: mortalità 7,6–10,5%, ospedalizzazione 16,7–52,6%
 - a 4 anni: 9,9–29,2%, ospedalizzazione 41,2–80,4%

Un punto di forza del punteggio *BSI* è che gli indicatori di gravità sono facilmente disponibili e i parametri clinici non richiedono alcun imaging avanzato, basta la scansione HRCT eseguita come standard diagnostico. Per questo risulta utile nel processo decisionale clinico per i pazienti con bronchiectasie, ad esempio, nell'identificazione di quelli ad alto rischio che potrebbero necessitare di un follow-up più intensivo o di una terapia aggressiva. È efficace anche nel ridurre l'uso dell'assistenza sanitaria e nel risparmiare risorse preziose con l'identificazione di pazienti a basso rischio di complicazioni che potrebbero non richiedere un follow-up meno frequente.

Anche in ambito di ricerca potrebbe identificare gruppi di pazienti che potrebbero trarre beneficio da nuove terapie per l'arruolamento in sperimentazioni cliniche.

Nel 2015 è stato condotto uno studio osservazionale da Minov *et al.* che ha permesso di confrontare la valutazione della gravità della bronchiectasia non associata alla FC mediante questi due sistemi di punteggio sopracitati. Si è ottenuto che i punteggi derivati da entrambi erano simili, in quanto con il punteggio FACED, la frequenza di bronchiectasie lievi, moderate e gravi era rispettivamente di circa il 46%, il 38% e il 16%, mentre con il *BSI* era rispettivamente del 43%, del 38% e del 19%. Da ciò si evince che entrambi questi strumenti possono essere utilizzati nella pratica clinica di routine con comprovata efficacia [67].

Bisogna però considerare che la principale limitazione del punteggio FACED è l'assenza di esacerbazioni che sono considerate da molti clinici come il più importante marcatore modificabile di gravità per questo il *BSI* viene preferito più frequentemente [1].

1.1.9 Prognosi

Il decorso e la prognosi dei pazienti affetti da bronchiectasie sono difficili da prevedere. Come si è visto anche dall'analisi dei punteggi di gravità, il decorso della patologia può essere lieve, moderato o severo e ciascun grado è associato ad un certo tasso di mortalità.

La prognosi può dipendere dalla risposta al trattamento, da un possibile peggioramento dei sintomi ma anche dall'eventuale comparsa di complicanze.

Uno studio epidemiologico del Regno Unito ha indagato la mortalità in soggetti portatori di bronchiectasie scoprendo che il tasso di mortalità aggiustato per età per le donne era di 1438 ogni 100.000 rispetto a 636 per la popolazione generale e, negli uomini, il tasso aggiustato per età era di 1915 ogni 100.000 rispetto a 895 per la popolazione generale [4].

Invece lo studio riguardante l'introduzione del sistema di punteggio FACED, condotto da Martinez-Garcia *et al.* nel 2014 su pazienti spagnoli mostrava che su 154 decessi durante

il follow-up, il 42,9% era attribuito a malattie respiratorie, il 9,1% a neoplasie e il 9,1% a malattie cardiovascolari [65].

Per giunta, Chalmers *et al.* nel loro studio multicentrico sul *BSI* hanno riportato un tasso di mortalità del 10,2% (62 casi su 608 pazienti arruolati), dipendente direttamente dalla bronchiectasia in 32 casi (elencati come esacerbazione della bronchiectasia, bronchiectasia allo stadio terminale, polmonite, LRTI (*lower respiratory tract infections*), insufficienza respiratoria cronica o pneumotorace). Altrimenti, l'infarto del miocardio è stato la causa del decesso in 12 casi, la neoplasia maligna in 8 casi e altre morti sono avvenute per insufficienza cardiaca, ictus, sepsi, embolia polmonare, traumi, epatopatia alcolica e complicazioni post-operatorie [64].

1.1.10 Terapia

1.1.10.1 Fisioterapia respiratoria

La fisioterapia respiratoria o riabilitazione polmonare, come riportato nelle più recenti linee guida in merito alle bronchiectasie, riveste un ruolo chiave nella gestione tanto della fase stabile quanto nelle fasi di riacutizzazione. Come già descritto in precedenza, le caratteristiche principali di tale patologia sono l'importante produzione di espettorato, l'infiammazione e l'infezione bronchiale che contribuiscono alla compromissione della clearance delle vie aeree e della loro funzionalità. Ciò porta i pazienti ad uno stato dell'inattività fisica e l'elevata sedentarietà che peggiorano la loro condizione e qualità della vita; oltretutto favoriscono, anche, un maggior ristagno di secrezioni con incremento degli episodi di riacutizzazioni, a volte fino all'ospedalizzazione. Per affrontare queste problematiche, i pazienti devono essere indirizzati ad un fisioterapista respiratorio qualificato, il quale avrà come obiettivo l'insegnamento di tecniche di liberazione delle vie aeree, la promozione dell'attività fisica e educazione all'autogestione delle bronchiectasie. Ovviamente ciascun intervento verrà adattato ai sintomi, alla capacità fisica e alle caratteristiche della patologia del paziente in questione.

La fisioterapia respiratoria include ACTs (*Airway clearance techniques*) e riabilitazione polmonare. Gli ACT consistono in tecniche respiratorie, come ciclo attivo di respirazione, che è quella più comunemente insegnata [68], assieme alle tecniche manuali (percussione, scuotimento, vibrazioni e sovrappressione), drenaggio posturale (ossia l'uso del posizionamento assistito dalla gravità per drenare lobi inferiori e inclinazione in basso della testa per i medi) o drenaggio posturale modificato (senza inclinazione testa in basso) [1]. A volte questi esercizi sono combinati con l'ausilio di strumenti oscillanti, i più noti attualmente sono *Flutter* o *Acapella* [1], che inducono oscillazioni della parete toracica al fine di aumentare la clearance del muco [69]. Ad esempio, la pressione espiratoria positiva oscillante (*Acapella*) (più drenaggio posturale) è efficace e sicura da utilizzare durante un'esacerbazione acuta [1].

Le tecniche di liberazione delle vie aeree permettono di aumentare la clearance del muco, in modo da ridurre l'infiammazione bronchiale e il rischio di infezioni con successive riacutizzazioni, e favoriscono un maggior controllo sulla tosse oltre che un miglioramento della dispnea.

La frequenza e la durata della tecnica di liberazione delle vie aeree devono essere personalizzate in base al singolo individuo e possono variare durante i periodi di esacerbazione. Si consiglia la loro esecuzione eseguirle ogni giorno per un minimo di 10 minuti (fino a un massimo di 30 minuti) e continuarle fino a quando non sono completati due colpi di tosse chiari, o fino a che non si sente affaticamento [1].

È stato pubblicato un singolo studio randomizzato crossover su 20 pazienti che valuta l'efficacia della fisioterapia respiratoria regolare rispetto a nessuna fisioterapia respiratoria in partecipanti con bronchiectasie ed espettorazione cronica di espettorato. L'intervento comprendeva sessioni di fisioterapia respiratoria di 20-30 minuti per due volte al giorno utilizzando un dispositivo a pressione espiratoria positiva oscillante (*Acapella Choice*) per un periodo di 3 mesi. Si è verificato un miglioramento significativo in tutti i domini e nel punteggio totale del *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ) con fisioterapia respiratoria regolare. Il volume dell'espettorato misurato nell'arco di 24 ore è aumentato significativamente con fisioterapia respiratoria regolare così come la capacità di esercizio misurata dal test incrementale del cammino shuttle (ISWT). Si è verificato anche un miglioramento significativo della qualità della vita con un miglioramento

significativo nel punteggio totale del *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) [70]. Tuttavia, questo studio fornisce prove di bassa qualità che la fisioterapia respiratoria regolare due volte al giorno è efficace nei pazienti stabili. Perciò si ritiene che siano necessari studi più ampi per esplorare i potenziali benefici della fisioterapia respiratoria.

Per quanto riguarda l'aderenza a questi interventi, uno studio osservazionale non comparativo ha esaminato per un anno 75 pazienti con bronchiectasie e *P. aeruginosa* per determinare se le convinzioni di base sul trattamento, i fattori clinici e la qualità della vita predicassero l'aderenza. Si è ottenuto che il 41% dei pazienti era aderente all'esecuzione delle tecniche di clearance delle vie aeree, ma i partecipanti più giovani e quelli con una ridotta comprensione della necessità degli interventi avevano maggiori probabilità di avere una ridotta aderenza [71].

Invece, l'obiettivo di un programma di riabilitazione polmonare è quello di migliorare la tolleranza all'esercizio e la qualità della vita attraverso un protocollo di esercizio standardizzato su misura. Tali benefici si ottengono in 6-8 settimane e si mantengono per 3-6 mesi [69].

Mandal et al (2012) hanno condotto uno studio randomizzato controllato confrontando un programma di riabilitazione polmonare di 8 settimane, associato alla fisioterapia respiratoria, con la sola fisioterapia respiratoria. Questa è stata eseguita due volte al giorno utilizzando il dispositivo a pressione espiratoria positiva oscillatoria (PEP) *Acapella Choice*. Dopo 8 settimane, si è verificato un miglioramento significativo in tutte le misure di esito (quali *l'incremental shuttle walk test* (ISWT), *l'endurance shuttle walk test* (ESWT), il *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ) e il *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)) nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo. Questi benefici sono stati mantenuti a 20 settimane (12 settimane dopo la fine del programma di riabilitazione polmonare) [72]. Risultati simili sono stati ottenuti in altri studi, come da quello randomizzato controllato di Lee et al. (2014), che ha dimostrato un miglioramento significativo nella capacità di esercizio nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo, ma questi effetti non sono stati mantenuti a 6 o 12 mesi [73]. In conclusione, vi sono forti prove da una serie di studi che dimostrano che la riabilitazione polmonare aumenta la capacità di esercizio e può migliorare la qualità della vita correlata alla salute nella bronchiectasia.

1.1.10.2 Farmaci mucoattivi

Tale categoria farmacologica comprende tutta una serie di farmaci che hanno un diretto impatto sulla viscosità del muco favorendone la rimozione dalle vie aeree.

Le linee guida europee suggeriscono di offrire un trattamento mucoattivo a lungo termine (≥ 3 mesi) nei pazienti adulti con bronchiectasie dove l'espettorazione risulta difficoltosa o insufficiente o laddove si è valutata inefficacia o impossibilità all'esecuzione delle tecniche di liberazione delle vie aeree [69].

Sono stati sviluppati diversi agenti, come la soluzione salina ipertonica nebulizzata, il mannitolo e gli agenti mucolitici; la soluzione salina ipertonica (6% o 7%) può migliorare FEV₁ quando utilizzata in combinazione con la fisioterapia respiratoria, ma studi recenti non sono riusciti a stabilire chiaramente che sia superiore alla soluzione salina allo 0,9% [74] [75].

La DNasi umana ricombinante è risultata efficace nella gestione della FC, ma ha dimostrato di essere potenzialmente dannosa in uno studio randomizzato controllato di O'Donnell *et al.* nella bronchiectasia, riducendo in maniera significativa la FEV₁ [76]. Infatti, è fortemente sconsigliato nelle linee guida l'uso nei pazienti bronchiectasici [1].

I mucolitici, come la carbocisteina e la *N*-acetilcisteina, sono ampiamente utilizzati, ma non ci sono ancora studi controllati che dimostrino se questa pratica sia benefica o meno; infatti, le linee guida consigliano, se prescritta la carbocisteina, di effettuare una prova di 6 mesi, che potrà essere proseguita se si valuta un beneficio clinico duraturo [1].

Il mannitolo in polvere secca inalato è stato oggetto di due recenti studi clinici randomizzati di fase 3 [77] [78], ma entrambi non hanno raggiunto gli endpoint primari prefissati, per cui il ruolo del mannitolo nel trattamento della bronchiectasia rimane ancora poco chiaro.

1.1.10.3 Trattamento antinfiammatorio a lungo termine

Le linee guida non raccomandano l'uso di corticosteroidi inalatori di routine o per lungo termine (≥ 3 mesi) ai pazienti con bronchiectasie che non abbiano altre indicazioni per il loro uso, come l'asma, la BPCO o ABPA.

Gli studi condotti in merito non hanno riportato alcun chiaro beneficio nell'utilizzo di tali farmaci. Una revisione sistematica condotta nel 2009 ha considerato sei studi randomizzati controllati monocentrici che utilizzavano preparazioni e dosi di steroidi con differenze multiple (beclometasone 800 $\mu\text{g}/\text{die}$ e 1500 $\mu\text{g}/\text{die}$, fluticasone 500 $\mu\text{g}/\text{die}$ e 1000 $\mu\text{g}/\text{die}$) con una durata variabile dalle 4-6 settimane ai 6 mesi; in tutti non è stata identificata alcuna riduzione delle esacerbazioni o miglioramento della funzionalità polmonare statisticamente significativo. Neanche negli studi a lungo termine (>6 mesi) si è verificato un miglioramento significativo della funzionalità polmonare o delle esacerbazioni [79].

Pertanto, si sono riscontrati numerosi eventi avversi clinicamente importanti a seguito dell'utilizzo dei corticosteroidi inalatori. Ad esempio Holme *et al.* hanno evidenziato una significativa frequenza della soppressione della funzionalità surrenalica associata all'utilizzo degli ICS nella bronchiectasia [80]. Sempre un aumento degli effetti avversi statisticamente significativo è stato riportato anche nello studio di Martinez *et al.* sull'uso degli ICS ad alto dosaggio [81].

In merito all'uso dei corticosteroidi orali, metilxantine, inibitori della PDE4, antagonisti dei recettori dei leucotrieni non sono presenti studi randomizzati che possano comprovare la valenza del loro uso nei pazienti bronchiectasici. Per gli inibitori dell'elastasi neutrofila non sono ancora presenti studi ampi che convalidino i loro effetti nell'arrestare la progressione della malattia.

Le statine, oltre al loro ruolo importante nei casi di ipercolesterolemia, presentano un certo ruolo antinfiammatorio e immunomodulatore. Uno studio controllato randomizzato ha somministrato 80 mg/die di atorvastatina per 6 mesi a 30 soggetti e placebo ad altri 30. Dieci (33%) pazienti assegnati al farmaco hanno avuto un evento avverso rispetto a tre (10%) assegnati al placebo mentre si è evidenziato un lieve miglioramento della tosse valutata dal *Leicester Cough Questionnaire* (40% dei pazienti nel gruppo atorvastatina

sono migliorati di 1,3 unità o più nel LCQ rispetto al 17% di quelli nel gruppo placebo) [82]. Per questo non è consigliato l'uso delle statine nelle linee guida europee [69].

1.1.10.4 Trattamento antibiotico a lungo termine

Il trattamento antibiotico a lungo termine (≥ 3 mesi) è fortemente raccomandato dalle recenti linee guida solamente per quei pazienti che sono afflitti da 3 o più esacerbazioni all'anno. Ci sono numerose prove a favore dell'uso di antibiotici a lungo termine, sia sugli inalati che orali, in quanto riducono il numero di esacerbazioni, il tempo alla prima esacerbazione, la purulenza dell'espettorato e la mancanza di respiro negli adulti con bronchiectasie; tuttavia, sono anche associati a più eventi avversi e selezione di ceppi patogeni favorendo resistenza batterica.

Tre studi randomizzati controllati che hanno valutato l'effetto degli antibiotici nebulizzati negli adulti con bronchiectasie, mostrando effetti benefici sulla frequenza delle esacerbazioni e/o sul tempo alla prima esacerbazione. Uno ha coinvolto 144 adulti con bronchiectasie e infezione da *P. aeruginosa* in cui la colistina 1MU è stata somministrata due volte al giorno tramite I-neb; ciò non è stato associato a un miglioramento statisticamente significativo nel tempo alla prima esacerbazione rispetto al placebo. Tuttavia, in un'analisi pre-pianificata in individui aderenti (definiti come coloro che assumevano $\geq 81\%$ delle dosi registrate tramite I-neb), il tempo mediano (25° quartile) all'esacerbazione è stato di 168 (65) giorni rispetto a 103 (37) giorni nei gruppi colistina e placebo, rispettivamente [83]. Un effetto simile del trattamento è stato riportato in uno studio che valutava la ciprofloxacina liposomiale nebulizzata in 42 pazienti adulti con bronchiectasie e infezione da *P. aeruginosa* [84]. Uno studio in singolo cieco di 12 mesi sulla gentamicina nebulizzata in 65 adulti con bronchiectasie prevalentemente infette da *H. influenzae* (46%) o *P. aeruginosa* (42%) ha mostrato benefici significativi, tra cui un minor numero di esacerbazioni rispetto ai pazienti trattati con soluzione salina allo 0,9% [85].

Invece altri tre studi randomizzati controllati hanno mostrato il ruolo degli antibiotici macrolidi (azitromicina o eritromicina) sulla frequenza delle esacerbazioni negli adulti con bronchiectasie: EMBRACE (141 pazienti trattati con azitromicina 250 mg/die o

placebo per 6 mesi) [86], BAT (83 pazienti trattati con azitromicina 500 o 250 mg 3 volte/sett o placebo per 12 mesi) [87] e BLESS (117 pazienti trattati con eritromicina 400 mg due volte/die o placebo per 12 mesi) [88]. In tutti il numero delle esacerbazioni nei gruppi associati al farmaco era ridotto in maniera statisticamente significativa.

Per ciò che concerne gli effetti avversi, c'è stato un aumento del 28% nella proporzione di streptococchi orofaringei commensali resistenti ai macrolidi dopo 12 mesi di trattamento con eritromicina e un tasso di resistenza ai macrolidi dell'88% dopo 12 mesi di azitromicina [87] [88]. Al contrario, non è stata segnalata alcuna resistenza antimicrobica dopo 6–12 mesi di colistina nebulizzata, ciprofloxacina liposomiale a doppio rilascio o gentamicina [83] [84] [85]. Gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati diarrea (per l'utilizzo dei macrolidi), mancanza di respiro, tosse e aumento della produzione di espettorato.

L'incidenza di potenziali eventi avversi come prolungamento del QTc con macrolidi, tinnito/perdita dell'udito con macrolidi e aminoglicosidi inalati e disfunzione renale con aminoglicosidi inalati non è nota nelle persone con bronchiectasie, ma andrebbe considerata nel bilancio tra effetti benefici e dannosi riguardo un trattamento antibiotico a lungo termine.

In base a quanto riportato sopra, le linee guida europee suggeriscono un trattamento a lungo termine con un antibiotico inalatore per gli adulti con bronchiectasie e infezione cronica da *P. aeruginosa*, se controindicato, allora un trattamento a lungo termine con macrolidi (azitromicina, eritromicina). Per quelli che nonostante tali terapie presentano un'elevata frequenza di esacerbazioni, è indicato un trattamento a lungo termine con macrolidi (azitromicina, eritromicina) in aggiunta o in sostituzione di un antibiotico per via inalatoria.

Per i pazienti privi di infezione cronica da *P. aeruginosa* si può utilizzare una terapia a lungo termine con i macrolidi. Se questi risultano controindicati, non tollerati o inefficaci vi è la possibilità di usare un antibiotico orale (scelta basata sulla sensibilità agli antibiotici e sulla tollerabilità del paziente) per lungo termine. Se la profilassi antibiotica orale è controindicata, non tollerata o inefficace, la scelta può ricadere su un antibiotico per via inalatoria [69].

1.1.10.5 Trattamento broncodilatatore a lungo termine

Non vi è indicazione all'uso di broncodilatatori di routine a lunga durata d'azione nei pazienti con bronchiectasie mentre il loro utilizzo è consigliato in coloro che mostrano dispnea importante. Le linee guida consigliano un uso sequenziale dei farmaci (in coloro che effettuano più terapie inalatorie) ovvero utilizzare broncodilatatori prima della fisioterapia, dei farmaci mucoattivi per via inalatoria e prima degli antibiotici per via inalatoria, per aumentare la tollerabilità e ottimizzare la deposizione polmonare nelle aree malate dei polmoni [69].

Riguardo l'uso di tale trattamento, le prove disponibili sono molto limitate e indirette e arrivano da una revisione sistematica che includeva un singolo studio, confrontando corticosteroidi inalatori ad alto dosaggio con una combinazione di corticosteroidi inalatori a dosaggio medio e beta-agonisti a lunga durata d'azione (budesonide-formoterolo). I risultati mostrano beneficio sul controllo dei sintomi, in particolare una riduzione della dispnea, maggior controllo della tosse, una qualità della vita aumentata correlata alla salute nonché un ridotto utilizzo di farmaci di soccorso β_2 -agonisti; mentre gli effetti collaterali specifici erano per lo più lievi come tremore, nervosismo e tachicardia [89].

In conclusione, le linee guida europee raccomandano un'adeguata selezione del dispositivo di inalazione e un addestramento alla tecnica di inalazione. Ma se non viene rilevata una riduzione dei sintomi, il trattamento deve essere interrotto. Non ci sono prove a sostegno dell'uso di broncodilatatori di routine come parte della gestione dei pazienti con bronchiectasia senza dispnea sintomatica.

1.1.10.6 Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico non viene mai offerto come prima linea nella gestione dei pazienti portatori di bronchiectasie. La logica del trattamento è quella di rompere il circolo vizioso della bronchiectasia rimuovendo i segmenti polmonari che non sono più funzionali e prevenendo la contaminazione delle zone polmonari adiacenti.

Questa scelta richiede un'attenta selezione di pazienti a cui proporla; infatti, è opportuno valutarla come opzione nei casi di malattia localizzata e un'elevata frequenza di

esacerbazioni. Le indicazioni più frequenti della chirurgia sono infezioni ricorrenti con sintomi cronici come tosse produttiva, espettorato purulento ed emottisi [69].

La lobectomia è l'operazione più frequentemente eseguita, ma sono state descritte numerose opzioni (ad esempio segmentectomia e pneumonectomia). Nei casi di emottisi massiva refrattaria all'embolizzazione, l'approccio scelto è la chirurgia, ma se eseguita d'urgenza nei pazienti instabili mostra maggiore morbilità e mortalità che raggiunge il 37% [90]. La chirurgia toracoscopica video-assistita (VATS) è spesso preferita per preservare meglio la funzionalità polmonare o ridurre le cicatrici; rispetto alla chirurgia aperta, questa procedura produce un miglioramento sintomatico comparabile (94 vs 88%), ma con una degenza ospedaliera più breve, meno complicazioni (17,5 vs 23,7%) e meno dolore [91].

Il coinvolgimento di un chirurgo esperto in collaborazione con un esperto pneumologo è consigliabile se si sta considerando un trattamento chirurgico. Inoltre, si ritiene opportuno ottimizzare lo stato nutrizionale preoperatorio e la riabilitazione polmonare, al fine di migliorare l'esito post-operatorio.

1.1.10.7 Trattamento di eradicazione di patogeni colonizzatori

Il trattamento di eradicazione si riferisce all'uso di antibiotici con l'intento di ottenere la completa eliminazione di un microrganismo patogeno dalle vie aeree. Come citato precedentemente, i pazienti affetti da bronchiectasie sono afflitti da infezioni croniche frequentemente e ciò li espone ad un maggior rischio di esacerbazioni e ospedalizzazione. In particolar modo, la presenza di *P. aeruginosa* si è dimostrata un predittore di mortalità indipendente, oltre ad essere associata a una malattia polmonare più estesa e a una funzionalità polmonare peggiore. Perciò si rende necessario al primo riscontro di tale patogeno, proporre al paziente in questione una terapia volta ad eliminare il patogeno.

Nella bronchiectasia, i regimi di trattamento di eradicazione variano, ma alcune prove suggeriscono che includere un antibiotico nebulizzato permette di ottenere maggiori tassi di eliminazione e benefici clinici rispetto al solo trattamento endovenoso nei casi di infezione da *P. aeruginosa* [92].

In particolare, lo studio osservazionale retrospettivo di White *et al.* ha valutato diversi regimi di trattamento di eradicazione: antibiotici *ev* (12 casi), antibiotici *ev* seguiti da ciprofloxacina orale (13 casi) e ciprofloxacina orale in monoterapia (5 casi), combinati con 3 mesi di colistina inalata. *P. aeruginosa* è stata eradicata dall'espettorato in 24 pazienti (80%), il 54% è rimasto libero da *P. aeruginosa* al follow-up e il tasso di esacerbazione è sceso da 3,93 a 2,09 all'anno dopo il trattamento. Inoltre, due terzi dei pazienti hanno riportato un miglioramento clinico nonostante la funzionalità polmonare non abbia subito variazioni; anche i tassi dei ricoveri sono rimasti invariati [93].

Orriols *et al.* hanno condotto uno studio clinico randomizzato controllato in singolo cieco di 15 mesi su 35 pazienti con bronchiectasie e infezione precoce da *P. aeruginosa*. Questi hanno ricevuto una terapia iniziale con ceftazidima o tobramicina *ev* seguita da 3 mesi di 300 mg di tobramicina nebulizzata *bd* o placebo. Alla fine del follow-up, a 12 mesi, il 54% dei pazienti era libero dal patogeno nel gruppo tobramicina rispetto al 29% nel gruppo placebo, in più il numero di esacerbazioni e ricoveri ospedalieri era inferiore nel gruppo tobramicina nebulizzata [92].

Invece riguardo l'eradicazione di patogeni diversi dalla *P. aeruginosa*, sono assenti prove a sostegno; chiaramente non essendo associati a esiti peggiori, il rapporto rischio-beneficio è meno a favore del trattamento di eradicazione [69]. Nonostante ciò, nelle linee guida si consiglia di proporre ai pazienti con bronchiectasie associate a deterioramento clinico e nuova crescita di *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) tale terapia; tale tentativo andrebbe fatto in vista di problemi di controllo delle infezioni.

Le linee guida consigliano di offrire ai pazienti con bronchiectasie associate a deterioramento clinico e nuova crescita di *P. aeruginosa* (primo isolamento o ricrescita nel contesto di colture intermittenti positive) un trattamento antibiotico di eradicazione come segue: in prima linea ciprofloxacina 500–750 mg due volte al giorno per 2 settimane, seconda linea un beta-lattamico anti-pseudomonas *ev* ± un aminoglicoside *ev* per 2 settimane, seguito da un ciclo di 3 mesi di colistina nebulizzata, gentamicina o tobramicina.

Per poter gestire in maniera ottimale il trattamento è necessario che prima e a ogni visita successiva all'inizio della terapia di eradicazione venga effettuata una coltura dell'espettorato con annesso antibiogramma [1].

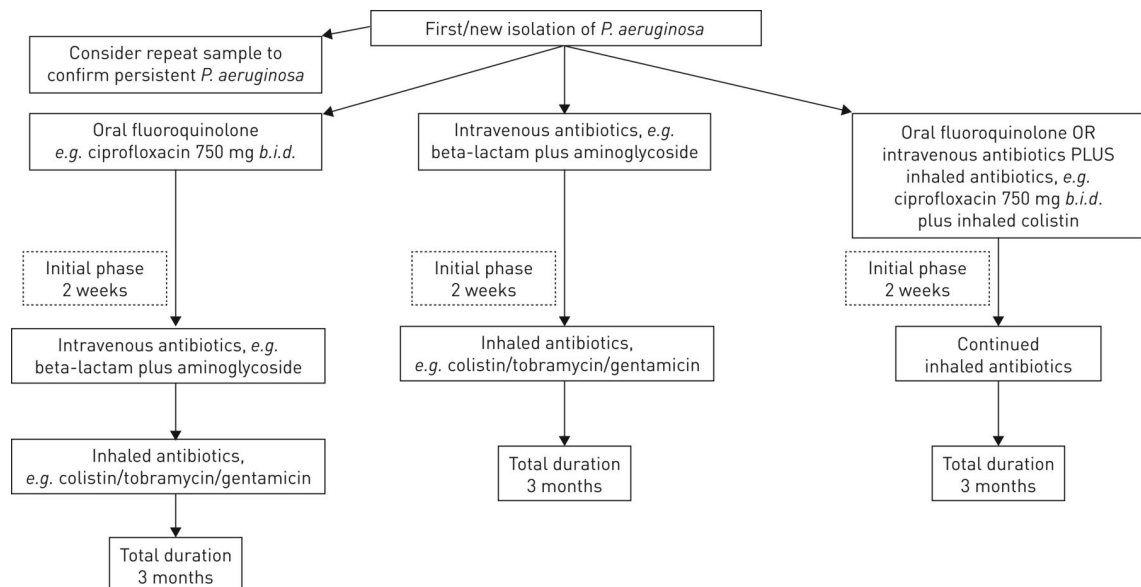


Figura 1.6 Tre possibili alternativi regimi di trattamento di eradicazione. Dopo ogni passaggio si raccomanda di ripetere il campionamento dell'espettorato per *Pseudomonas aeruginosa* e di procedere al passaggio successivo se la coltura rimane positiva [70].

1.1.10.8 Trattamento delle riacutizzazioni

Le riacutizzazioni sono definite come un peggioramento acuto (solitamente nell'arco di alcuni giorni) delle condizioni del paziente con incremento dei sintomi locali quali tosse, incremento del volume dell'espettorato o della sua viscosità o della purulenza, respiro sibilante ed emottisi, o anche sintomi sistemici come febbre. Sono dovute principalmente a infezioni che richiedono cicli di antibiotico-terapia mirata in base all'esito dell'antibiogramma. La durata appropriata di tale trattamento non è nota, ma le linee guida raccomandano che essa sia di 14 giorni; tuttavia, la base di evidenza per questo dato è scarsa. Non sono state riscontrate prove dirette di benefici a favore di terapie della durata di 14-21 giorni o più brevi di tali periodi (<14 giorni). Gli unici dati provengono da un confronto indiretto della risposta al giorno 7 rispetto al giorno 14 in 53 pazienti, tutti trattati con ciprofloxacina associata o meno a tobramicina per 14 giorni. La carica

batterica e il FEV₁ erano simili a 7 e 14 giorni con ampi intervalli di confidenza che includevano sia benefici che danni. Non erano disponibili dati per l'esito clinico come la successiva qualità della vita e le esacerbazioni [94].

Uno studio su 32 pazienti in fase di esacerbazione trattati con 14 giorni di antibiotici endovena ha dimostrato un beneficio significativo del volume dell'espettorato nelle 24 ore, della clearance batterica, della proteina C-reattiva (*marker* di infiammazione), del test di cammino incrementale e dell'SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*), ma nessun miglioramento nella spirometria. Anche lo studio caso-controllo di Chalmers *et al.* ha evidenziato una riduzione dei *marker* infiammatori e della carica batterica a seguito della terapia antibiotica di 14 giorni, ma non sono stati segnalati endpoint clinici e non c'è stato alcun follow-up oltre le 2 settimane [95].

Le linee guida raccomandano di trattare tempestivamente le riacutizzazioni. Prima di iniziare la terapia antibiotica, è opportuno raccogliere l'espettorato (spontaneo o indotto) per sottoporlo a coltura e test di sensibilità (antibiogramma); nell'attesa dei risultati, si può iniziare la terapia antibiotica empirica. Ma una volta isolato l'agente patogeno, è possibile modificare la terapia antibiotica, basandosi sui risultati dell'antibiogramma [1].

In generale, cicli di antibiotici per 14 giorni sono considerati standard e andrebbero sempre utilizzati nei pazienti infetti da *P. aeruginosa*. Cicli più brevi possono essere sufficienti nei pazienti con bronchiectasie lievi. Gli antibiotici per via endovenosa devono essere presi in considerazione nei casi di esacerbazioni gravi, in presenza di organismi resistenti o mancata risposta alla terapia orale [1]. Laddove possibile, è consigliabile cambiare il trattamento antibiotico rispetto a quello utilizzato in precedenza, in modo da ridurre l'insorgenza di antibiotico-resistenza.

1.1.10.9 Approccio graduale al trattamento

La patologia bronchiectasica ha un impatto variabile sui pazienti affetti. Come evidenziato nella trattazione degli indici di gravità ci si può trovare di fronte a pazienti con forme più lievi privi di sintomi quotidiani, moderate o severe con frequenti esacerbazioni, fino a coloro che necessitano persino della chirurgia o del trapianto

polmonare. Anche il declino della funzionalità polmonare (valutato in base al valore del FEV₁) è piuttosto variabile ed è frequentemente associato alla colonizzazione da *P. aeruginosa*.

I trattamenti precedentemente descritti rappresentano un grande onere per il paziente in termini di tempo e possono avere effetti collaterali per i pazienti ma anche per la comunità se si pensa alla problematica della resistenza antibiotica. In quest'ottica vi è la necessità di adeguare il trattamento alla gravità e allo stadio della malattia (definiti grazie all'utilizzo del BSI).

Infatti, nel processo decisionale terapeutico la gravità, il rischio di esacerbazioni e la colonizzazione da *P. aeruginosa* giocano un ruolo chiave per poter identificare quei pazienti che necessitano di trattamenti a lungo termine.

Proprio come descritto nelle linee guida per le patologie polmonari quali asma e BPCO, anche per le bronchiectasie si propone un approccio terapeutico graduale come presentato nella figura 1.7.

A partire dalla forma lieve, per i pazienti che continuano ad avere sintomi persistenti o ricorrenti esacerbazioni, dovrebbero ricevere una terapia via via più intensificata.

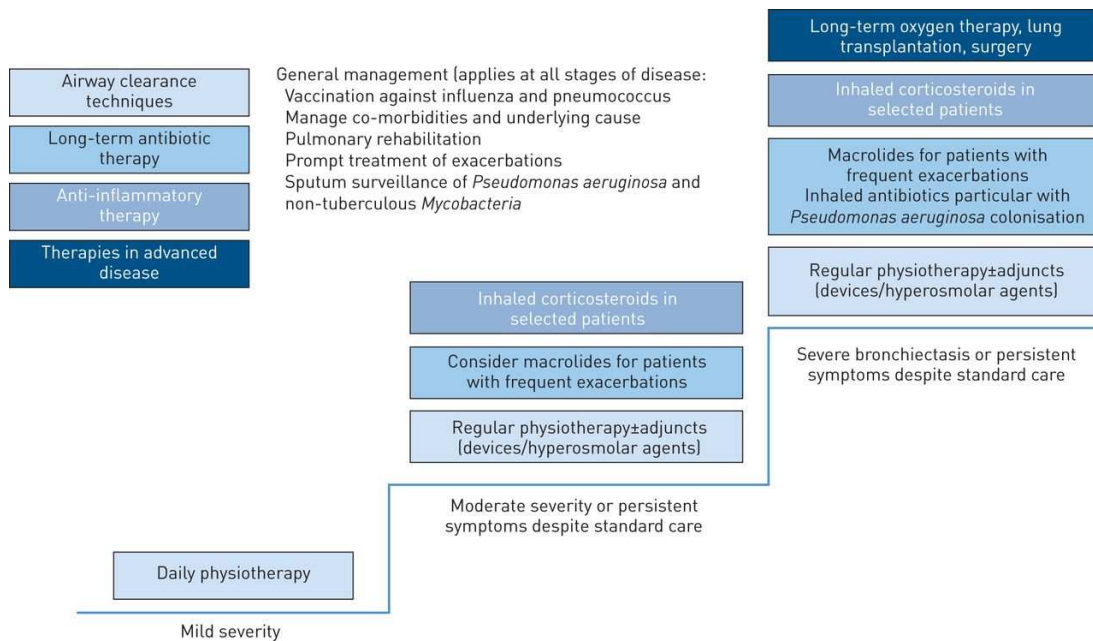


Figura 1.7 Gestione graduale della bronchiectasia non-FC. Antibiotici orali alternativi come β -lattamici o tetracicline possono essere appropriati per i pazienti intolleranti o non adatti ai macrolidi [97].

1.1.10.1 Prevenzione

Al fine di ridurre le riacutizzazioni o le eventuali complicanze infettive si raccomanda che i pazienti si sottopongano alle vaccinazioni, che rientrano nella prevenzione primaria nelle bronchiectasie. Fondamentali sono quella contro i virus dell'influenza stagionale a cadenza annuale, l'anti-pneumococco effettuata una sola volta nella vita, quella contro il COVID-19 e il vaccino antidifterite-tetano-pertosse (DTPa) rinnovabile ogni 10 anni.

Inoltre, è fondamentale che questi pazienti abbiano un'adeguata idratazione (almeno 1,5 L/die di acqua) e una dieta ben equilibrata e variegata associate ad un mantenimento della condizione fisica e del tono muscolare.

1.2 FIBROELASTOSI PLEUROPARENCHIMALE (PPFE)

1.2.1 Definizione

La fibroelastosi pleuroparenchimale (PPFE) è una rara malattia polmonare fibrosante che coinvolge la pleura viscerale e il parenchima sottopleurico, prediligendo il lobo superiore. Ad oggi è ampiamente considerata un'entità clinico-patologica distinta, con caratteristiche radiologiche e patologiche definite tanto che, nell'ultima classificazione multidisciplinare internazionale delle polmoniti interstiziali idiopatiche (IIP), è stata inserita nella sezione delle entità rare [96].

I primi a riportare tale condizione sono stati Amitani *et al.* nel 1992 osservando soggetti con fibrosi dominante del lobo superiore di origine sconosciuta [97]. Da allora altri casi simili, descritti nella letteratura giapponese, sono stati riportati sotto il nome di “malattia di Amitani” o “fibrosi polmonare del lobo superiore” idiopatica (PULF) [98].

Il termine PPFE, attualmente accettato, compare solo nel 2004 nella letteratura inglese quando Frankel *et al.* hanno segnalato cinque casi di una "sindrome fibroelastotica pleuroparenchimale idiopatica con patologia unica" che non poteva rientrare in nessuna classe delle polmoniti interstiziali precedentemente riconosciute [99].

1.2.2 Epidemiologia

Stando alla letteratura mondiale pubblicata finora, ad oggi si contano complessivamente poco più di cento casi (circa 120) [100].

L'età di esordio della PPFE è piuttosto eterogenea, solitamente prevale negli adulti; tuttavia, varia dai 13 agli 87 anni, con un valore mediano di circa 57 anni. In particolare, è stata osservata una distribuzione bimodale dell'età di esordio, con un picco più precoce nella terza decade e uno più tardivo nella sesta decade [101]. Non si è osservata alcuna prevalenza di sesso, come mostrato da von der Thüsen nel suo articolo, il rapporto

maschi/femmine si attestava a 46:54, quindi quasi parità totale. Unica eccezione, la predominanza femminile è stata riscontrata nei pazienti più giovani [101].

Non c'è alcuna correlazione tra fumo e comparsa di PPFE, sebbene una storia di fumo possa essere riscontrata nel 29% dei pazienti [98].

La speranza è che una maggior consapevolezza di tale patologia tra gli specialisti, possa portare a delle stime epidemiologiche più precise.

1.2.3 Eziologia

La PPFE può presentarsi come forma idiopatica oppure associata a diverse condizioni cliniche, tra cui infezioni ricorrenti, trapianto di midollo osseo e polmonare, chemioterapia, malattie autoimmuni (AR, colite ulcerosa.) ed esposizione a polveri professionali (amianto, alluminio ecc.); però una chiara relazione causale non è stata ancora stabilita. Si sono identificati, anche, casi con predisposizione genetica di base [98].

L'associazione più forte, per il momento, sembra essere quella con un precedente trapianto d'organo. In uno studio retrospettivo recente, la PPFE è stata rilevata come una complicanza tardiva nel 7,5% dei riceventi di trapianto di polmone e nello 0,2% dei riceventi di trapianto di cellule staminali emopoietiche [102]. È ormai noto che la PPFE si presenti come manifestazione polmonare della malattia cronica del trapianto contro l'ospite (*Graft Versus Host Disease GVHD*) e come fenotipo di rigetto cronico dei polmoni trapiantati [98] [103] [104].

La fibroelastosi potrebbe avvenire a seguito di un trattamento radioterapico, dove il danno da radiazioni si estende anche alle aree non irradiate, comportando fibrosi irreversibile. Anche a seguito della chemioterapia si sono rilevati casi di fibroelastosi, come il paziente segnalato dallo studio di Hamada *et al.* con elastosi con ispessimento pleurico e fibrosi polmonare indotta da ciclofosfamide a seguito del trattamento per cancro al seno [105].

L'esposizione alle polveri professionali sembrerebbe essere un altro fattore importante induttore di PPFE. In generale le pneumoconiosi, specie l'asbestosi, la silicosi e la berrilliosi possono presentarsi come fibrosi del lobo superiore, però il modello PPFE in tutte queste patologie non è stato dimostrato istologicamente [98].

Si ipotizza che l'esposizione all'amianto induca direttamente la patologia della PPFE, vista la risposta del tessuto connettivale interstiziale nell'asbestosi [106].

Per quanto riguarda le infezioni, è noto che possono coesistere con la PPFE in quanto una certa quota di pazienti le riportano con certa frequenza nel corso della patologia [99] [97]. Dei casi riportati nello studio di Reddy *et al.* [107], circa la metà ha riportato una storia di infezioni ricorrenti del tratto respiratorio inferiore; tuttavia, ancora non è noto se possano ricoprire un ruolo eziologico o più semplicemente la fibroelastosi crea un ambiente favorevole alla loro presenza. In particolar modo le infezioni segnalate sono state quelle dovute a *Mycobacterium avium intracellulare* [108] e quelle da *Aspergillus fumigatus* [107] [109].

La predisposizione genetica potrebbe giocare un ruolo nell'eziologia della PPFE. Alcuni ricercatori hanno segnalato casi concomitanti in famiglie come Azoulay *et al.* [110] che hanno dimostrato la presenza di fibrosi pleurica apicale bilaterale in tre sorelle. La frequenza di PPFE in pazienti con storia familiare di ILD si attesta al 30% nello studio di Amitani *et al.* [97], al 40% in quello di Frankel *et al.* [99] e al 57% in quello di Shiota *et al.* [111].

Le mutazioni genetiche possono essere rilevate nei pazienti con PPFE anche quando non è presente una storia familiare di malattia polmonare. In uno studio sulle mutazioni dei geni correlati ai telomeri come TERT (*telomerase reverse transcriptase*) e TERC (*telomerase RNA component*) associate alle fibrosi polmonari, il 10% dei soggetti portatori presentava PPFE, in forma [112]. Le stesse mutazioni sono state descritte anche nella metà di una coorte di pazienti con PPFE, la maggior parte dei quali erano donne e avevano un basso indice di massa corporea (BMI) [113].

Già da anni le patologie autoimmuni e del connettivo sono state descritte come sottostanti alla PPFE, suggerendo un certo coinvolgimento dell'autoimmunità nella sua patogenesi. Sono stati segnalati casi di fibrosi polmonare associata a spondilite anchilosante (7 casi) [114], a colite ulcerosa [115] e alla psoriasi [116].

Uno studio del 2020 ha valutato la prevalenza, l'associazione e l'impatto clinico della PPFE in un'ampia coorte di pazienti con sclerosi sistemica (SSc), derivata da due centri di riferimento di due diversi paesi.

La PPFE era presente nel 18% circa dei soggetti, di cui l'11,4% presentava una forma estesa; in generale la prevalenza era simile per le due coorti, sia complessiva e per estensione (estesa o limitata). Inoltre, la PPFE si è dimostrata un predittore indipendente di peggior prognosi in quanto associata a rischio aumentato di mortalità, come dimostrato dalla tendenza verso una maggiore durata della malattia e a un deterioramento funzionale più grave (nei valori previsti di FVC e DL_{CO}) [117].

La PPFE può anche coesistere con alcuni pattern di ILD, i più comuni sono la polmonite interstiziale usuale (UIP) e la polmonite interstiziale aspecifica (NSIP), pur localizzandosi entrambi più frequentemente ai lobi inferiori, ma anche fibrosi polmonare idiopatica (IPF) [107] [118]. La fibroelastosi è stata riportata anche in casi di polmoniti da ipersensibilità cronica [107] [119].

1.2.4 Patogenesi

Ad oggi la sua patogenesi non è ben chiara ma si ritiene che la PPFE possa rappresentare l'espressione finale di un danno polmonare intra-alveolare multifattoriale a seguito dell'interazione tra fattori quali predisposizione genetica, esposizione ambientale e disregolazione immunitaria.

È stato ipotizzato che un danno polmonare acuto o subacuto, incluso il danno alveolare diffuso sia centrale nell'innescare della cascata patologica che culmina con la PPFE.

Infezioni ricorrenti, danni da radiazioni o da chemioterapici e meccanismi autoimmuni possono innescare un danno polmonare che, non adeguatamente riparato, induce un disequilibrio tra il tasso di deposizione di fibrina e la clearance del materiale fibrinoide [101]. Ciò porta ad una reazione riparativa fibrotica aberrante a livello tissutale con fibrosi intra-alveolare densa e consolidata, pareti alveolari che mostrano un'elastosi prominente e un ispessimento fibroso denso della pleura viscerale [107].

La fibroelastosi pleuroparenchimale è un importante correlato istopatologico della sindrome restrittiva da allotrapianto in seguito al trapianto polmonare, ed è stata spesso riscontrata contemporaneamente al danno alveolare diffuso (DAD), oltre che alla bronchiolite obliterante costrittiva. I risultati dello studio di Ofek *et al.* supportano una

sequenza temporale di danno alveolare diffuso seguito dallo sviluppo di fibroelastosi pleuroparenchimale nell'evoluzione istopatologica nella sindrome restrittiva da allotrapianto [104].

Hirota *et al.* nel loro studio hanno ipotizzato che non solo la PPFE associata al trapianto, ma anche altre forme idiopatiche o secondarie, possano presentare un processo infiammatorio o di danno polmonare acuto (ALI) prima dello sviluppo della PPFE. Studiando le biopsie dei pazienti, hanno dimostrato che nelle caratteristiche istologiche esiste una possibile continuità temporale dall'infiammazione interstiziale e dalla fibrosi o ALI allo sviluppo di PPFE; ciò suggerisce il loro ruolo come primo passo nell'insorgenza e nella progressione della patologia [120].

La predilezione per i lobi superiori della PPFE andrebbe considerata come fattore per comprendere la sua patogenesi. Sono stati identificati marcati cambiamenti vascolari in concomitanza con la PPFE, come mostrato nello studio di Reddy *et al.* in cui 8 pazienti su 12 mostravano fibrosi intima venosa e arteriosa, che in 2 casi era talmente presente da suggerire una malattia vasculo-occlusiva [107].

La predominante localizzazione periferica nella zona superiore potrebbe, quindi, essere correlata alla relativa ipoperfusione e ischemia di queste aree; tuttavia, un meccanismo ischemico che porti a un'omeostasi disordinata della fibrina e del tessuto connettivo deve ancora essere stabilito [101].

1.2.5 Clinica

La PPFE potrebbe avere un decorso clinico silente per molto tempo (anche 6-24 mesi) durante il quale non vengono riscontrati sintomi. Ma nel momento in cui essi si verificano, la malattia tende a divenire più rapidamente progressiva [108].

Le caratteristiche cliniche includono sintomi quali dispnea da sforzo e tosse non produttiva che tendono a manifestarsi in maniera subdola. Come primo sintomo spesso viene riportato il fastidio toracico non specifico e dolore pleurico sordo cronico, che purtroppo, può intensificarsi nel tempo, anche in assenza di episodi di pneumotorace sottostanti.

Tali episodi sono riscontrabili fino ad un terzo dei pazienti e possono verificarsi sia unilateralmente che bilateralmente [121].

Di recente è stata descritta anche simultanea comparsa spontanea di pneumotorace e pneumoperitoneo in un paziente affetto da fibroelastosi pleuroparenchimale, che non era mai stata riscontrata prima se non in casi di traumi multipli o in coloro sottoposti a ventilazione meccanica [122]. Lo pneumotorace in questi pazienti raramente riesce a regredire spontaneamente in quanto si osservano perdite d'aria consistenti [121]; oltre questi sintomi, i pazienti spesso lamentano perdita di peso progressiva.

Dal punto di vista fisico i pazienti con PPFE sono snelli ed esili [97] [111] [121] con deformità della gabbia toracica, specialmente negli stadi avanzati. L'alterazione della gabbia toracica, reperto caratteristico della PPFE, è stato definito "platitorace" o "gabbia toracica appiattita" in quanto si riscontra una riduzione del rapporto tra il diametro antero-posteriore del torace e il diametro trasversale rispetto alla popolazione generale.

Tale reperto può derivare da una predisposizione genetica o può essere la conseguenza del restringimento dei lobi superiori in seguito a fibrosi di lunga data, che inibisce la distensibilità polmonare e il flusso sanguigno a tali porzioni determinando così uno squilibrio ventilazione-perfusione.

Si ritiene che l'appiattimento della gabbia toracica possa peggiorare durante il decorso della malattia (figura 1.8), insieme al declino funzionale, suggerendo che il difetto acquisito sia una spiegazione più probabile rispetto a una predisposizione congenita [123]. In alcuni individui persino l'incisura soprasternale può approfondirsi notevolmente fino a divenire evidente tanto a livello clinico che radiologico.

È scarso o assente il riscontro di ippocratismo digitale, più spesso riscontrato nella IPF.

Durante l'esame obiettivo, all'auscultazione sono rari i crepitii inspiratori, eventualmente riscontrati se la PPFE si è estesa oltre i lobi superiori o vi è la concomitante presenza di UIP, NSIP o polmonite da ipersensibilità (HP) nei lobi inferiori [121].

(a)



(b)

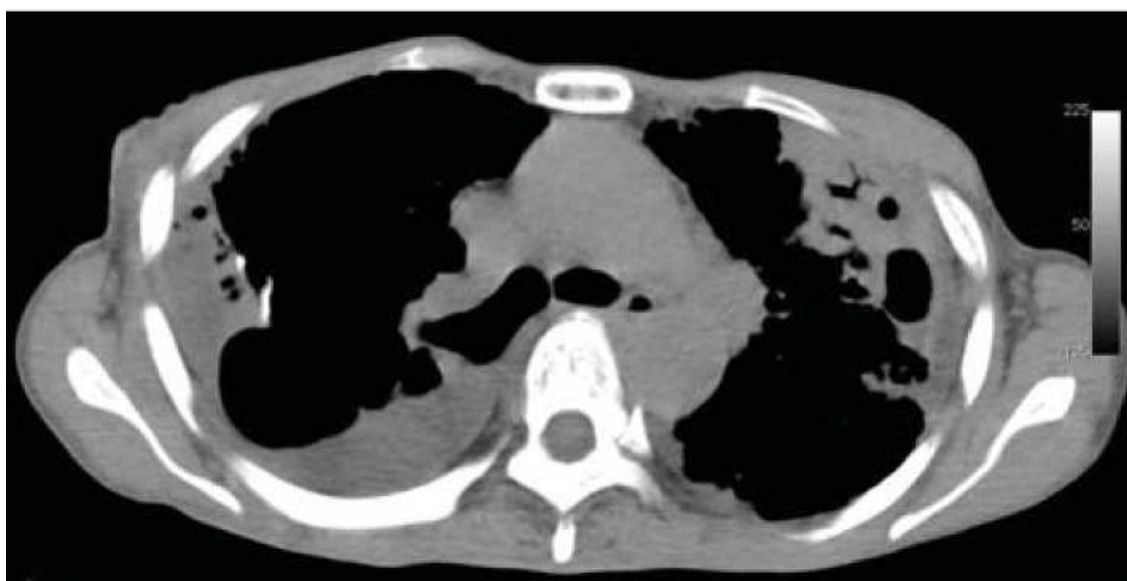


Figura 1.8 a) TC torace a livello della sesta vertebra toracica di una donna di 48 anni con PPFE.
b) TC del torace a livello della sesta vertebra toracica nella medesima paziente a 4 anni di distanza. Si denota la riduzione del diametro antero-posteriore del torace in rapporto con quello trasversale [98] .

1.2.6 Diagnosi

La diagnosi di PPFE dovrebbe essere, idealmente, raggiunta dopo aver raccolto tutte le caratteristiche cliniche, radiologiche e, se possibile, istopatologiche. Purtroppo, la biopsia chirurgica viene spesso evitata a causa dell'alta incidenza di complicanze come pneumotorace iatrogeno, pneumomediastino o fistola broncopleurica.

1.2.6.1 Radiologia

Le indagini strumentali rivestono un ruolo importante nella diagnosi della PPFE.

Nella fase iniziale della forma idiopatica, spesso il primo riscontro incidentale all'esame radiografico del torace (RX) è l'ispessimento irregolare della pleura apicale bilateralmente in visione frontale **Figura 1.9 a**.

Con l'avanzare della patologia possono essere apprezzabili altri reperti quali opacità ilari elevate mentre in sezione laterale si potrebbe anche apprezzare il rilievo del platitorace ovvero della riduzione del diametro antero-posteriore del torace. Successivamente all'RX toracica sono identificabili opacità reticolari e nodulari ai campi polmonari superiori bilateralmente con ulteriore aumento delle opacità ilari **Figura 1.9 b**.

In uno stadio avanzato si evidenziano opacità fibrocistiche nei campi superiori e occasionali opacità reticolari negli inferiori **Figura 1.9 c** [98].

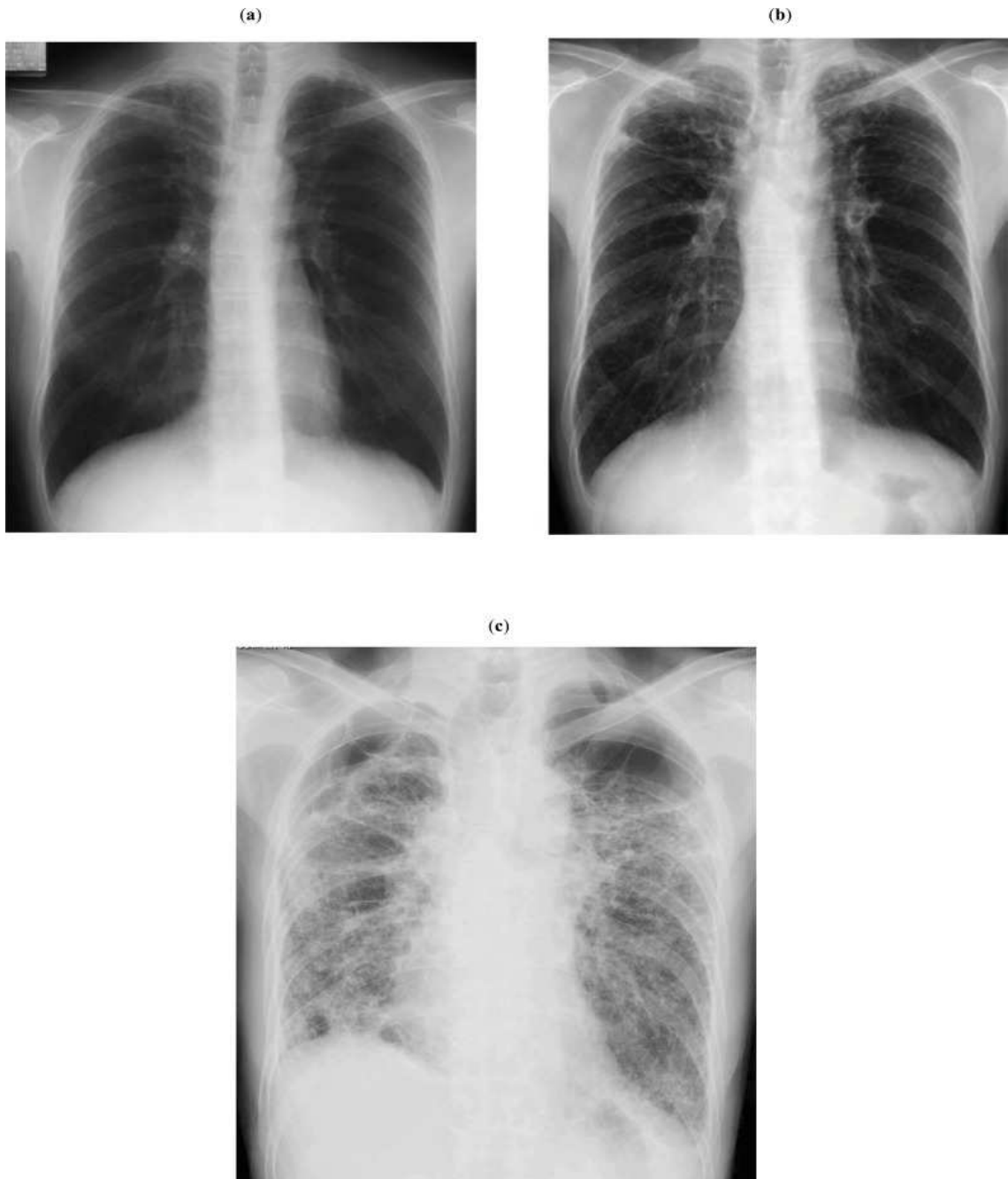


Figura 1.9 (a) RX torace di un uomo di 50 anni con PPFE. Nella fase iniziale, la pleura apicale bilaterale appare irregolarmente ispessita. (b) RX eseguita 4,7 anni dopo la precedente. Opacità reticolari e nodulari sono apparse nei campi polmonari superiori bilaterali e le opacità ilari erano ulteriormente elevate. (c) RX dopo 9,7 anni. Ombre fibrotiche si estendono ai campi polmonari inferiori, il diaframma è elevato, perdita di volume polmonare bilaterale. Bolle multiple e grandi cisti sono apparse nei campi polmonari superiori [98].

La TC ad alta risoluzione risulta più adeguata come strumento diagnostico per la PPFE. I reperti più suggestivi includono ispessimento pleurico irregolare bilaterale e fibrosi reticolare densa del parenchima sottostante con predominanza nel lobo superiore; si denota, inoltre, una netta demarcazione tra la zona anomala e quella sana [121].

Altre caratteristiche sono l'ispessimento del setto interlobulare, la presenza di piccoli focolai di consolidamento e la perdita di volume polmonare. L'architettura del polmone viene sovvertita a causa delle densità pleuriche a forma di cuneo lungo i setti parenchimali che ritraggono gli ili verso l'alto [121].

Sono riscontrabili anche multiple bolle e grandi cisti, che probabilmente si associano all'elevata incidenza di pneumotoraci in questi pazienti, insieme ad una resistenza alterata della pleura allo stress meccanico. Le vie aeree prossimali possono apparire dilatate, con bronchiectasie autonome, forse come esito di infezioni ricorrenti [121].

Nella letteratura, con frequenza crescente, vengono descritti casi di coinvolgimento interstiziale dei lobi inferiori, lontano dai reperti fibroelastotici pleuroparenchimali, con reperti che richiamano quelli di UIP o NSIP [118].

Prove della possibile estensione ai campi inferiori della PPFE sono riportate in 5 pazienti nello studio di Rosenbaum *et al.* [124]; ulteriore conferma di ciò è giunta dall'analisi di 21 pazienti giapponesi in cui il coinvolgimento tanto dei lobi inferiori quanto dei superiori era presente in circa un terzo dei casi [125].

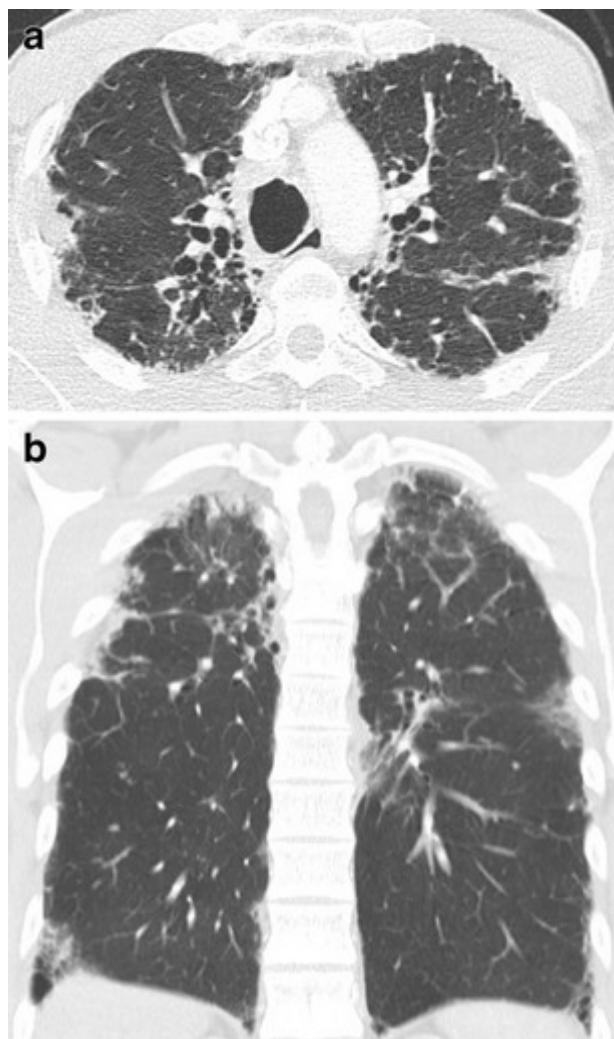


Figura 1.10 *a) HRCT in sezione trasversale: irregolarità pleuroparenchimale con picchi di fibrosi attorno alle superfici pleuriche coerenti con PPFE, le vie aeree prossimali sono anormalmente dilatate (bronchiectasie). b) HRCT in sezione sagittale: fibrosi pleuroparenchimale con una chiara distribuzione nella zona media e superiore. Negli angoli costofrenici, evidenza di malattia interstiziale (honeycombing limitato) senza malattia pleurica evidente [121].*

1.2.6.2 Istologia

La PPFE, dal punto di vista istologico, si caratterizza per la presenza di fibrosi intra-alveolare omogenea e densa con elastosi settale (IAFE) e ispessimento fibroso della pleura viscerale nei lobi polmonari superiori; la transizione tra zone anomale e risparmiate è tipicamente brusca con riscontro di focolai di proliferazione fibroblastica lassa all'interfaccia tra la zona di fibrosi e il parenchima polmonare normale [126].

L'IAFE comprende una densa fibrosi collagenosa che riempie gli spazi alveolari, con le pareti alveolari residue evidenziate dalla deposizione di elastina. Può essere osservata anche una lieve e sparsa infiltrazione linfocitaria mononucleare e la presenza di stenosi parziale dei vasi polmonari (sia arteriosi che venosi) a causa di fibrosi intinale, ispessimento dell'avventizia e proliferazione delle fibre elastiche negli strati muscolari [127].

Queste caratteristiche sono state descritte da Reddy *et al.* nel loro studio, dove hanno eseguito biopsie polmonari ai loro pazienti; queste hanno mostrato fibrosi intra-alveolare con elastosi settale (IAFE) in 12 pazienti su 12, con 11 su 12 che mostravano anche fibrosi della pleura; altri focolai di fibrosi sono stati identificati a livello perilobulare (6 su 12) e broncocentrico (10 su 12). In otto pazienti su dodici è stata ritrovata anche stenosi parziale della vascolarizzazione polmonare, sia arteriosa che venosa, all'interno delle aree fibrotiche. L'infiammazione granulomatosa è stata identificata solo in tre pazienti: in due era localizzata e in uno vi era una miscela di granulomi localizzati e infiammazione a palizzata broncocentrica, che si pensava riflettesse ABPA sovrapposta; tuttavia, non sono stati isolati funghi e in aggiunta tutti i casi hanno mostrato un grado di infiammazione cronica aspecifica variabile con tanto di formazione di follicoli linfoidi focalmente [107].

Le fibre elastiche (EF) all'interno della fibrosi sono facilmente visibili utilizzando colorazioni specifiche, come l'orceina o le colorazioni di Verhoeff van Gieson; l'uso di queste di routine è fortemente raccomandato nelle lesioni pleuriche e sottopleuriche per aiutare nella diagnosi differenziale con altre patologie interstiziali [121].

Infatti, un pattern di UIP, idiopatico o secondario, potrebbe mimare la PPFE; come l'UIP, l'IAFE è prevalentemente sottopleurica, ha un'infiammazione scarsa e può presentare proliferazione fibroblastica all'interfaccia tra polmone normale e anormale. Tuttavia, non presenta aspetti di rimodellamento del parenchima ad *honeycombing* e il quadro elastotico alveolare denso contrasta con la deposizione di elastina, generalmente, più frammentata e meno evidente nell'UIP [126].

Una recente valutazione quantitativa ha mostrato che la quantità di fibre elastiche depositate nei lobi superiori era doppia nella PPFE rispetto all'IPF, rimanendo significativamente più alta anche considerando la PPFE nei lobi inferiori [128].

Studi immunoistochimici hanno recentemente dimostrato che, a differenza dell'UIP, i miofibroblasti nella PPFE si colorano positivamente per la podoplanina (D2-40) (mucoproteina transmembrana espressa specificatamente dall'endotelio dei capillari linfatici, assente nei vasi sanguigni); tale risultato è in accordo con l'osservazione secondo cui la proliferazione linfatica è aumentata nella PPFE ma non nell'UIP [126].

Tuttavia, questi due modelli non si escludono a vicenda, in quanto studi recenti hanno riscontrato la loro coesistenza più frequentemente di quanto ritenuto in precedenza [118].

Altri elementi riscontrabili includono il danno alveolare diffuso, emorragia alveolare o bronchiolite obliterante che però sono più frequenti nei pazienti che hanno subito un trapianto di midollo osseo come esiti della malattia cronica del trapianto contro l'ospite (GVHD) [121].

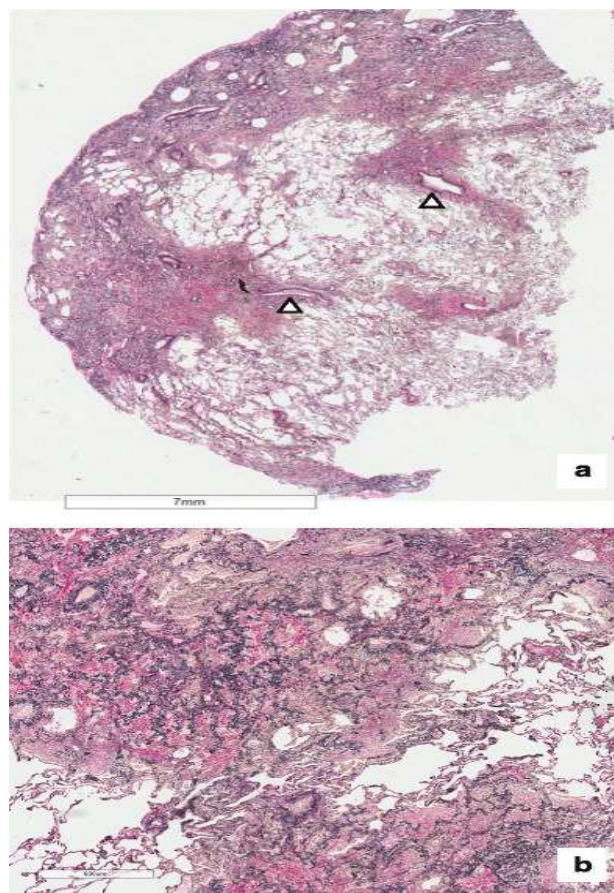


Figura 1.11 *a)* Sezione di una biopsia polmonare che mostra fibroelastosi subpleurica e centrolobulare. I vasi mostrano un lieve ispessimento fibrointimale (freccia bianca). *b)* Ingrandimento maggiore, il modello distintivo della PPFE comprende fibrosi intraalveolare ed elastosi interstiziale (IAFE). Al bordo, tra l'IAFE e il parenchima polmonare, vengono identificati focolai di fibroblasti [121].

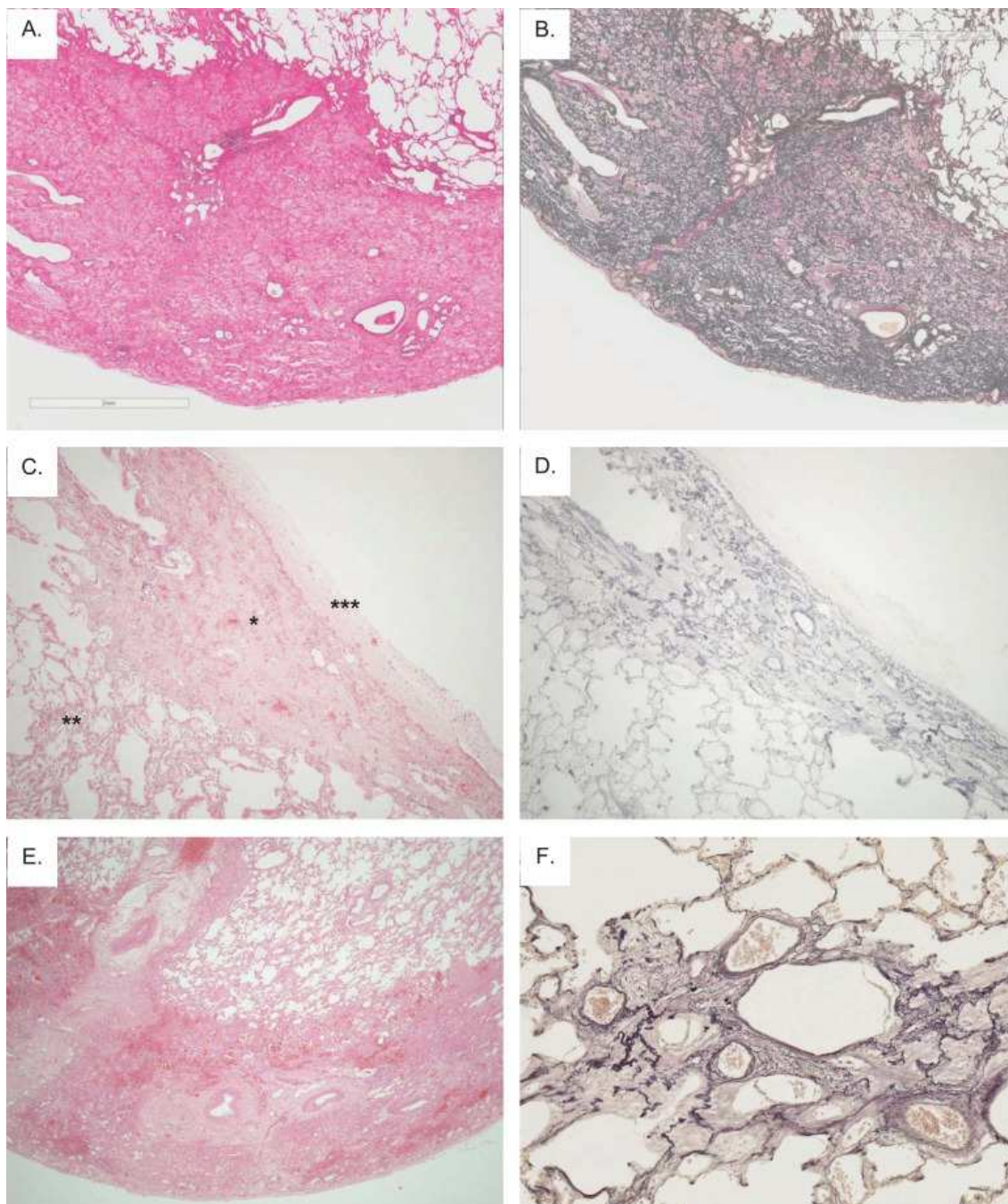


Figura 1.12 Microfotografie delle caratteristiche salienti della PPFE.

A (colorazione H&E) / **B** (colorazione Elastica van Gieson (EvG)): estesa fibrosi intra-alveolare subpleurica con fibrosi del setto alveolare (colorazione nera in EvG).

C (colorazione H&E) / **D** (colorazione EvG): Fibroelastosi subpleurica (*) con deposito di fibrina adiacente che ricorda la DAD (**) ed essudati fibrinosi pleurici sovrastanti (***).

E: Emorragia intra-alveolare adiacente all'area di fibroelastosi subpleurica (colorazione H&E).

F: Fibrosi del dotto alveolare allo stadio terminale con dilatazione dei vasi sanguigni adiacenti (colorazione H&E). [101]

1.2.6.3 Criteri diagnostici

Attualmente non c'è un consenso generale riguardo la diagnosi definitiva di PPFE, sebbene sia stato proposto e adottato dalla letteratura un elenco di criteri radiologici e istopatologici.

Nel 2012 Reddy *et al.* hanno proposto una serie di criteri diagnostici per la PPFE basati sui risultati istologici e radiologici, classificati in definitivi, coerenti ed incoerenti con la fibroelastosi [107]. La tabella che segue permette di valutare tali criteri.

CATEGORIA	ISTOPATOLOGIA	HRCT
Definitivo	Fibrosi pleurica del lobo superiore con fibrosi intraalveolare sottostante accompagnata da elastosi del setto alveolare.	Ispessimento pleurico con fibrosi sottopleurica associata nei lobi superiori senza coinvolgimento lobi inferiori
Coerente	Presenza di fibrosi intra-alveolare ma: 1) non accompagnata da fibrosi pleurica significativa o 2) no predominanza supleurica o 3) non presente in una biopsia del lobo superiore	Ispessimento del lobo superiore pleurico con fibrosi subpleurica associata ma 1) non distribuito nei lobi superiori, o 2) con caratteristiche di malattia coesistente in altri siti
Incoerente	Assenza di caratteristiche di diagnosi definitiva e coerente	Assenza di caratteristiche di diagnosi definitiva e coerente

Nel 2015 ulteriori criteri istologici per la diagnosi di PPFE sono stati proposti da Rosembaum *et al.* come segue: 1) polmonite interstiziale fibrosa con cambiamenti fibroelastici all'80% nel polmone non atelettasico (collassato); 2) distribuzione sottopleurica e/o centrolobulare; 3) infiammazione complessiva assente o lieve; 4) nessuna predilezione specifica del lobo, tipicamente multilobare; 5) granulomi rari o assenti [124].

Da ciò si evince che per giungere ad una diagnosi definitiva di IPPFE è richiesta, idealmente, una combinazione di caratteristiche radiologiche e morfologiche; tuttavia, in un numero considerevole di casi non si può ottenere una biopsia polmonare chirurgica, a causa del profilo rischio-beneficio sfavorevole. Infatti, tali pazienti spesso presentano una malattia avanzata con riserva ventilatoria limitata e, mancando un trattamento curativo, i rischi correlati alla procedura chirurgica, tra cui uno pneumotorace iatrogeno post-operatorio più prolungato, sono elevati.

D'altro canto, specie se presenti caratteristiche di un modello ILD associato, una biopsia polmonare chirurgica permette di ottenere campioni da diversi lobi. Di recente, la criobiopsia polmonare transbronchiale (*TBLC*) è stata proposta come una preziosa tecnica di campionamento meno invasiva nell'elaborazione diagnostica delle ILD [129].

In pazienti con IPPFE selezionati risulta ragionevole eseguirla alla luce del profilo rischio-beneficio, anche se la quota complessiva di insorgenza di pneumotorace post-procedurale da metanalisi della letteratura non sia trascurabile (fino al 12%) [129] e la sua frequenza risulta già ben più elevata in un contesto di PPFE. Però, dal momento che le caratteristiche cliniche e radiologiche in questi pazienti sono spesso altamente suggestive, è stata proposta un'etichetta di "compatibile con PPFE" per quei casi senza biopsia. In ogni caso, è indubbio che un approccio multidisciplinare sia obbligatorio per una diagnosi conclusiva di IPPFE [121].

Una serie di diagnosi differenziali andrebbe considerata in quei casi con sospetta IPPFE. L'esposizione all'amianto, una precedente storia di tubercolosi, segni e sintomi suggestivi di sarcoidosi e disturbi del tessuto connettivo dovrebbero essere attentamente indagati. Ad esempio, si potrebbero richiedere test di laboratorio appropriati per lo screening autoimmune o l'analisi del lavaggio broncoalveolare (BAL) in contesti selezionati.

Dal punto di vista istologico, il "cappuccio apicale" è una lesione idiopatica degli apici polmonari, dall'aspetto di una cicatrice piramidale sub-pleurica, caratterizzata da fibrosi sottopleurica e fibre elastiche. Poiché non coinvolge la pleura circonferenzialmente, si presenta in prevalenza negli anziani di sesso maschile con storia di fumo e tende a non progredire nel tempo può essere differenziato dall'IPPFE [101].

1.2.6.4 Prove funzionalità respiratoria

I test di funzionalità mostrano un quadro caratterizzato da una compromissione ventilatoria di tipo restrittivo con una capacità vitale forzata (FVC) notevolmente ridotta e una capacità polmonare totale (TLC) lievemente diminuita.

Il collasso fibrotico dei lobi superiori induce iperinflazione compensatoria di quelli inferiori e ciò può essere dedotto da un aumento del rapporto FEV_1/FVC (volume espirato forzato in un secondo/ capacità vitale forzata), lo stesso per il rapporto RV/TLC (volume residuo/ capacità polmonare totale) [121].

L'aumento di quest'ultimo rapporto spesso si osserva nella malattia delle piccole vie aeree; Watanabe *et al.* hanno studiato la sua possibile co-esistenza con la PPFE in una serie di 9 pazienti, ma non hanno identificato alcun segno radiologico di intrappolamento dell'aria [130].

La capacità di diffusione del monossido di carbonio (DL_{CO}) è diminuita complessivamente, con KCO ($DL_{CO}/$ ventilazione alveolare) preservato, come nelle sindromi restrittive. La restrizione in questo caso è extra-polmonare a causa della deformità sopracitata della gabbia toracica e per la fibrosi pleurica; quindi, potrebbe verificarsi una riduzione eccessiva della FVC rispetto alla DL_{CO} , con KCO risultante che si avvicina ai valori supernormali [121].

All'EGA, nelle fasi iniziali, si potrebbe notare una normale pressione parziale di ossigeno (PaO_2) e una tendenza al lieve aumento della pressione parziale di anidride carbonica ($PaCO_2$) con gradiente alveolo-arterioso conservato [130]. Inoltre, è raro il riscontro di desaturazione al test del cammino di 6 minuti (6MWT).

Questi esiti sono differenti da ciò che si riscontra nelle altre malattie polmonari interstiziali dove si osserva un decremento consensuale dei valori delle pressioni parziali dei gas e una desaturazione precoce al test del cammino.

La tendenza all'ipercapnia con normale gradiente alveolo-arterioso in fase iniziale, però, andrebbe considerato sempre alla luce della presenza di una condizione restrittiva extra-polmonare. Nelle fasi avanzate, col procedere del processo fibrotico, si può osservare ipossiemia con insufficienza respiratoria ipercapnica.

1.2.6.5 Laboratorio

Nella diagnosi delle patologie polmonari interstiziali viene utilizzato come *marker* sierico affidabile la *Krebs von den Lungen KL-6*, una glicoproteina simile alla mucina [131]. Nei pazienti con PPFE, tale marcatore viene riscontrato solitamente nella norma o pressoché intorno al limite superiore della norma. Tuttavia, col progredire della malattia, i suoi livelli sembrano aumentare, forse come espressione di danno cellulare agli pneumociti di tipo II [108] [107]. Altro parametro rilevabile a livello sierico è la proteina D del surfattante (SP-D), che può essere ad alti livelli [108].

In una minoranza di casi vengono evidenziati livelli elevati di marcatori di autoimmunità, come il fattore reumatoide o l'anticorpo contro il citoplasma dei neutrofili (ANCA), il che avvalora l'ipotesi del ruolo patogenetico della disregolazione immunitaria.

1.2.7 Prognosi

La prognosi è altamente variabile e in gran parte imprevedibile. Si ritiene che la sopravvivenza media dalla diagnosi vari dai 2 agli 11 anni [98] con tassi di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni che si attestano intorno all'88,5%, 45,5% e 28,9% rispettivamente [132].

La forma idiopatica (IPPFE) tende ad un decorso più sfavorevole e rapidamente progressivo, soprattutto a causa di fattori influenti quali un grado di dispnea ≥ 2 di mMRC, pattern UIP associato nei lobi inferiori [133] o forme genetiche o familiari, più diffuse nelle giovani donne [101] [109]. Al contrario, la presenza di granulomi in qualunque porzione del polmone, sembra associarsi ad un tasso di mortalità inferiore [134]. Tuttavia, ci sono casi di pazienti con IPPFE che rimangono relativamente stabili per lungo termine.

Poiché la PPFE presenta una lunga fase iniziale subclinica, spesso la diagnosi giunge in stadi avanzati, rendendo difficile prevedere il suo comportamento fin dall'esordio. Yoshida *et al.* hanno recentemente descritto due distinti modelli di declino della funzionalità polmonare nella loro coorte di pazienti, un rapido declino della FVC in un breve periodo, nell'arco di 2-6 anni, e uno lento e insidioso in un periodo più lungo, sebbene quest'ultimo sia stato osservato solo in un quarto dei soggetti [125].

1.2.8 Terapia

Ad oggi la gestione della PPFE risulta complessa in quanto non si ha un trattamento definito in grado di modificare il decorso naturale della patologia.

I pazienti sono stati trattati empiricamente con corticosteroidi orali (prednisone a basso dosaggio), agenti immunosoppressori (metotrexate e azatioprina) e N-acetil-cisteina, ma i benefici sono risultati scarsi o del tutto assenti [135]. Si ritiene rischioso l'uso di corticosteroidi ad alto dosaggio o farmaci immunosoppressori visto il forte rischio di infezioni in tali pazienti.

In un recente case-report è stata descritta una potenziale efficacia del pirfenidone nel prevenire il declino della funzionalità respiratoria; nel paziente trattato si è osservata un'interessante relazione temporale tra il declino della funzionalità polmonare e l'assunzione del farmaco: la malattia si è stabilizzata durante l'assunzione del farmaco, è progredita dopo l'interruzione per via della tossicità epatica ed è tornata stabile una volta reintrodotta il pirfenidone [135].

Visto la forte inclinazione alle infezioni polmonari ricorrenti, i pazienti potrebbero trarre beneficio da una terapia antibiotica profilattica; nei casi di evidente riscontro di infezione micotica alle prove radiologiche o microbiologiche, si consiglia terapia mirata antimicotica.

Tra le cure di supporto si potrebbe valutare anche l'ossigenoterapia, nei casi di insufficienza respiratoria, un adeguato apporto nutrizionale, supervisionato da figure professionali di riferimento, e la riabilitazione polmonare.

Nelle fasi più avanzate, si potrebbe considerare il trapianto polmonare bilaterale in quanto sono stati segnalati casi ben riusciti in pazienti con IPPFE con buoni tassi di sopravvivenza [136] [137].

2 CAPITOLO: SCOPO DELLO STUDIO

Numerosi studi, finora, hanno descritto una significativa associazione della PPFE con le bronchiectasie da trazione in pazienti affetti da Sclerosi sistemica, nei casi di IPF o di polmonite da ipersensibilità [117], cosa che comporta un significativo impatto sulla loro prognosi.

Nello studio di Reddy *et al.* quasi la metà dei casi presentava una storia clinica caratterizzata da infezioni ricorrenti alle basse vie respiratorie, suggerendo un certo ruolo del danno infiammatorio indotto dalle affezioni polmonari nella progressione o sviluppo della PPFE in una significativa percentuale di pazienti [107].

Attualmente, nella pratica clinica, si osserva una maggior prevalenza della PPFE nei casi di bronchiectasie *free-standing* non associate alla fibrosi cistica rispetto alla popolazione generale. Ciò asserisce al fatto che l'associazione delle due condizioni cliniche sia tutt'altro che rara e pertanto meritevole di approfondimento, specialmente per valutare l'impatto della PPFE sulla prognosi dei pazienti bronchiectasici.

Pertanto questo studio si prefigge, come scopo principale, di valutare la prevalenza della PPFE nelle bronchiectasie non associate alla fibrosi cistica radiologicamente e clinicamente significative grazie all'ultima TC ad alta risoluzione disponibile (*HRCT*); mentre, tra gli obiettivi secondari, tale progetto ha intenzione di esplorare tutte le caratteristiche funzionali, radiologiche e microbiologiche associate alla PPFE e di valutare l'impatto di questa sulla sopravvivenza sia generale sia quella libera da progressione e riacutizzazioni.

3 CAPITOLO: MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio

Lo studio condotto è di tipo osservazionale retrospettivo e multicentrico a cui prendono parte 9 centri distribuiti in 2 Paesi, in particolare 2 sono inglesi e 7 italiani, tra cui la SOSD di “Diagnosi e terapia delle patologie polmonari infiltrative diffuse pleuriche e delle bronchiectasie dell’adulto” dell’Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche.

Gli obiettivi prefissati verranno raggiunti valutando retrospettivamente l’evoluzione di parametri radiologici (TC del torace), clinici e funzionali (prove di funzionalità respiratoria).

Lo svolgimento dello studio non prevede la somministrazione di farmaci sperimentali né l’esecuzione di esami diversi da quelli abitualmente effettuati su casi clinici affini e non interferisce in alcun modo sulla consueta condotta clinica di ciascun centro. Inoltre, ciascun centro partecipante ha ottenuto il consenso preliminare da parte del proprio Comitato Etico.

La presente tesi si prefigge di riportare i risultati preliminari di questo studio, riportando i dati raccolti nel nostro centro di Ancona.

3.2 Popolazione in studio

La popolazione in studio è stata arruolata in maniera retrospettiva da marzo 2024 a marzo 2025 comprende adulti con diagnosi di bronchiectasie radiologicamente e clinicamente significative avvenuta tra gennaio 2000 e giugno 2023 provenienti dalla SOSD di “Diagnosi e terapia delle patologie polmonari infiltrative diffuse pleuriche e delle bronchiectasie dell’adulto” dell’Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche.

La selezione dei pazienti si è basata sui seguenti criteri di inclusione:

- Età adulta (≥ 18 anni)
- Qualsiasi gender
- Qualsiasi razza

- Una diagnosi di bronchiectasie significative da un punto di vista radiologico (coinvolgimento di almeno un lobo polmonare) e clinico (almeno due dei seguenti sintomi: tosse per la maggior parte della settimana, produzione di espettorato per la maggior parte della settimana, storia di esacerbazioni)
- Disponibilità di una scansione HRCT (*high-resolution computed tomography*) del torace eseguita entro tre anni dall'arruolamento
- Disponibilità dei risultati dei test di funzionalità polmonare eseguiti entro tre anni dall'arruolamento.

Invece tra i criteri di esclusione troviamo:

- Diagnosi di fibrosi cistica
- Presenza di bronchiectasie da trazione

3.3 Procedure

Nella prima fase dello studio sono stati individuati i pazienti portatori di bronchiectasie tra tutti quelli afferenti agli ambulatori della SOSD di “Malattie Polmonari Interstiziali e Bronchiectasie dell'Adulto” dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche; successivamente quelli selezionati sono stati sottoposti a valutazione clinico-funzionale al fine di raccogliere i dati anamnestici, clinici, strumentali e funzionali fondamentali per lo svolgimento di tale studio.

Una volta raccolte le informazioni necessarie, sono state inserite in un database in cui ad ogni paziente è stato assegnato un codice numerico di riferimento al fine di garantire la riservatezza dei dati personali. Nel database le voci riportate sono le seguenti:

- Sesso
- Data di nascita
- Età
- Etnia
- Altezza
- Peso con annessa data del suo reperimento
- BMI e data del calcolo

- Presenza di platitorace
- Abitudine tabagica (fumatore/ mai fumatore/ ex-fumatore) e numero di pacchetti anno
- PNX
- *Charlson index*
- Eziologia delle bronchiectasie
- Data della diagnosi di bronchiectasie
- Presenza/assenza di infezioni croniche
- Numero di patogeni colonizzatori (singoli o multipli)
- Tipo di patogeni riscontrati al colturale dell'espettorato o del BAL
- Valore allo score *BSI*
- Valore allo score *FACED*
- Assunzione di farmaci inalatori con annessa dose
- Assunzione di antibiotici con annessa dose, durata della terapia e modalità
- Assunzione di altre categorie di farmaci con annessa dose
- Parametri delle spirometrie effettuate (FEV_1 in L e % del predetto, FVC in L e % del predetto, FEV_1/FVC in percentuale) e data dell'esame
- SpO_2
- Date delle esacerbazioni
- Numero di ospedalizzazioni annuo
- Esecuzione di trapianto polmonare con annessa data
- Morte con annessa data

Da un punto di vista radiologico, si sono raccolte le TC ad alta risoluzione più recenti di ciascun paziente e successivamente sono state valutate dai radiologi esperti della SOD "Clinica di Radiologia" dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche al fine di definire quantitativamente e qualitativamente le bronchiectasie e il pattern di PPFE secondo degli score predefiniti [138] [107].

Per quanto riguarda la gravità radiologica delle bronchiectasie per ciascun paziente verrà assegnato un punteggio basato sul *Reiff score* modificato [138] (score per la valutazione della severità radiologica delle bronchiectasie) in base a determinati parametri come segue

- Tipo di bronchiectasie
 - Nessuna bronchiectasia → 0 punti
 - Tubulari → 1 punto
 - Varicoidi → 2 punti
 - Cistiche → 3 punti
- Lobo coinvolto → 1 punto per ciascuno
 - Lobo inferiore
 - Lobo medio
 - Lobo superiore
 - Lingula

Il punteggio totale può andare da un minimo di 1 a un massimo di 18 punti e deve essere interpretato come lieve se si trova tra 1 e 6 punti, moderato tra 7 e 12 e severo tra 13 e 18.

In merito alla PPFE, invece, l'entità del coinvolgimento della superficie pleurica in ciascun lobo è stata suddivisa in 4 categorie a ciascuna delle quali è stato assegnato un punteggio secondo i criteri CT precedentemente definiti [117] come segue:

- 0 punti = assente coinvolgimento
- 1 punto = lieve, ovvero coinvolge <10 % della superficie pleurica
- 2 punti = moderata, ovvero coinvolge il 10-33 % della superficie pleurica
- 3 punti = grave, ovvero coinvolge > 33 % della superficie pleurica.

Il punteggio ottenuto per ciascun lobo verrà sommato a quello degli altri al fine di ottenere un valore complessivo, che va da 0 a 18 punti.

In base al punteggio ottenuto l'estensione della PPFE verrà classificata come:

- Assente = 0 / 18
- Limitata = ≤ 2 / 18
- Estesa = > 2 / 18

Per stimare la prevalenza della PPFE, si considera un punteggio ≥ 1 come indicativo della PPFE.

3.4 Analisi statistica

Le variabili continue sono state riassunte con valori medi e deviazioni standard. Le frequenze assolute e percentuali sono state utilizzate per riassumere le variabili qualitative.

È stato stimato il tasso di prevalenza della PPFE su 118 pazienti con bronchiectasie non-CF dividendo il numero di casi di PPFE riscontrati per il numero di casi totali.

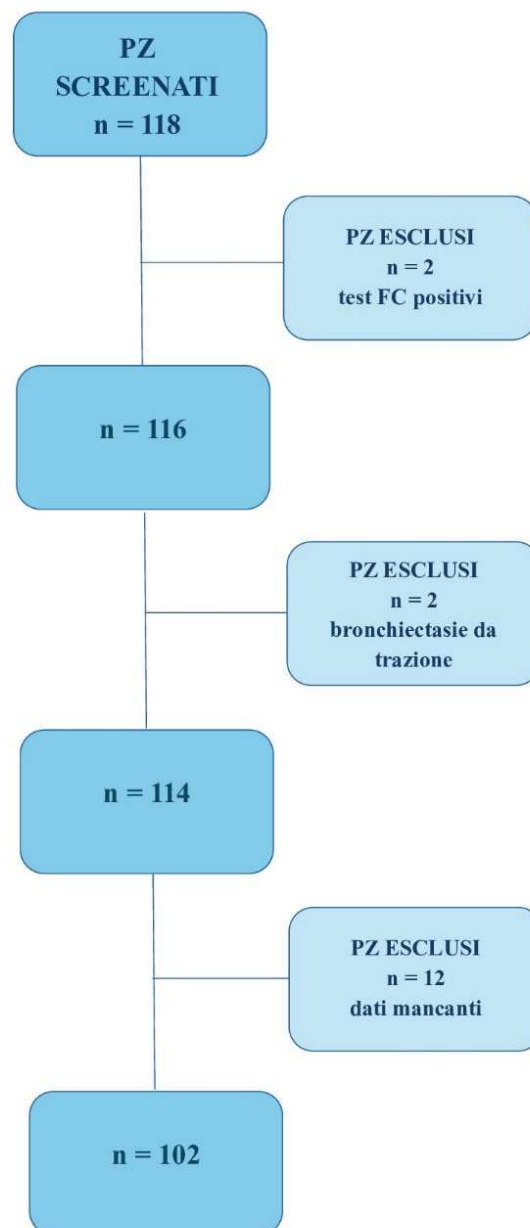
La presenza/assenza di PPFE è stata valutata in relazione al sesso dei pazienti, all'età, all'abitudine tabagica (sì/no), alle esacerbazioni annue (numero medio), alla presenza/assenza di colonizzazione batterica cronica (sì/no), al BMI, al platitorace (sì/no), all'estensione delle bronchiectasie (punteggio Reiff), al *Charlson index* e al *BSI*.

Il modello di regressione logistica multipla è stato utilizzato per analizzare la sopravvivenza libera da progressione in base allo stato PPFE, aggiustando per le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti quali età, sesso, etnia, BMI, *BSI* e *Charlson index*.

4 CAPITOLO: RISULTATI

4.1 Caratteristiche campione

I pazienti soggetti a *screening* sono stati 118 di cui sono stati esclusi 2 per via della positività ai test per la Fibrosi Cistica e 2 per il riscontro di bronchiectasie da trazione alla TC del torace. Altri 12 sono stati esclusi a causa della mancanza dei dati antropometrici e/o funzionali; per cui i pazienti totali inclusi, alla fine, sono stati 102.



<u>VARIABILE</u>	<u>NO PPFE</u> n = 96	<u>PPFE</u> n = 6	<u>TOTALE</u> n = 102
Età (SD)	63 (13.8)	66.5 (13.4)	63.2 (13.8)
Sesso			
femmine (%)	71 (74 %)	6 (100%)	77 (75.5 %)
maschi (%)	25 (26 %)	0 (0%)	25 (24.5 %)
BMI (SD)	22.6 (4.7)	21 (2.1)	22.5 (4.6)
Abitudine tabagica			
Mai fumatori (%)	56 (58.3%)	3 (50 %)	59 (57.8%)
Ex fumatori (%)	34 (35.4%)	3 (50 %)	37 (36.3%)
Fumatori attivi (%)	6 (6.2%)	0 (0%)	6 (5.9%)
BSI (SD)	6.2 (4.1)	7.8 (6.1)	6.3 (4.2)
Platitorace (%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
Reiff totale (SD)	3.5 (2.3)	3.7 (1.5)	3.5 (2.2)
Charlson index (SD)	3.9 (1.5)	3.7 (1.2)	3.9 (1.5)
Morte (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Infezioni croniche (%)	28 (29.8 %)	0 (0%)	28 (28.3%)

Tabella 1 La tabella mostra le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con bronchiectasie non associate alla FC con o senza PPFE. SD= standard deviation

Come si evince dalla **Tabella 1** , dei 102 pazienti inclusi nello studio, 77 (75.5%) sono femmine e 25 (24.5%) sono maschi, con un'età media (SD) di 63,2 anni (13.8).

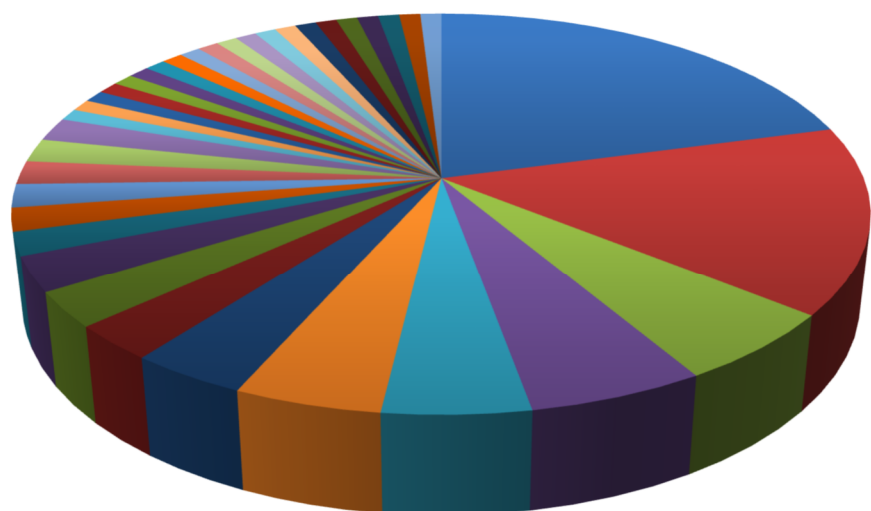
Il BMI (SD) medio è risultato di 22.5 kg/m² (4.6). Riguardo l'abitudine tabagica, i pazienti non fumatori sono stati 59 (57.8%), gli ex fumatori 37 (36.3 %) e quelli attivi 6 (5.9%).

Il *BSI (bronchiectasis severity index)* (SD) è risultato in media di 6,3 (4.2) mentre il *Charlson index* (SD) di 3.9 (1.5). Il Reiff score totale (SD) è risultato di 3.5 (2.2), invece il platitorace in un solo paziente. Nessuno dei pazienti considerati è andato incontro alla morte.

Le infezioni croniche (intese come il riscontro all'esame colturale dell'espettorato o del BAL dello stesso patogeno per un numero di volte ≥ 2) sono state riscontrate in 28 pazienti (28,3%) Per quanto riguarda i patogeni riscontrati all'esame colturale dell'espettorato o al BAL (lavaggio bronco-alveolare), lo *Pseudomonas aeruginosa* è stata riscontrata in 22 pazienti (19%), l'*Haemophilus influenzae* in 16 (14%), la *Candida albicans* e la *Serratia marcescens* in 6 pazienti ciascuno (5%), la *Nocardia* e l'*Aspergillus fumigatus* in 5 ciascuno (4%), lo *Staphylococcus aureus* in 4 pazienti (3%). Altri patogeni sono stati ritrovati in percentuali inferiori comprese tra il 2% e 1% che possono essere riscontrati nella **Tabella 2** e nel grafico **Figura 4.1**.

<u>TIPO DI PATOGENO</u>	<u>n tot</u>	<u>PERCENTUALE</u>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	19%
<i>Haemophilus influenzae</i>	16	14%
<i>Candida albicans</i>	6	5%
<i>Serratia marcescens</i>	6	5%
<i>Nocardia</i>	5	4%
<i>Aspergillus fumigatus</i>	5	4%
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	3%
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	3	3%
<i>Escherichia coli</i>	3	3%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2%
<i>Stenotrophomonas</i>	2	2%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2%
<i>Mycobacterium abscessus</i>	2	2%
<i>Mycobacterium avium</i>	2	2%
<i>Nocardia abscessus</i>	2	2%
<i>Proteus Mirabilis</i>	1	1%
<i>Penicillium</i>	1	1%
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1%
<i>Scedosporium apiospermum</i>	1	1%
<i>Mycobacterium celatum</i>	1	1%
<i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B	1	1%
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	1%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1%
<i>Morexella Catharralis</i>	1	1%
<i>Aspergillus flavus</i>	1	1%
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	1%
<i>Candida orthopsilosis</i>	1	1%
MRSA	1	1%
<i>Legionella</i>	1	1%
<i>Candida dubliensis</i>	1	1%
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	1%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1%
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1%
<i>Aspergillus niger</i>	1	1%
<i>Mycobacterium chimerae</i>	1	1%
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	1	1%

Tabella 2 Patogeni riscontrati all'esame colturale dell'espettorato o al BAL dei pazienti



- | | |
|-------------------------------------|--|
| ■ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ■ <i>Haemophilus influenzae</i> |
| ■ <i>Candida albicans</i> | ■ <i>Serratia marcescens</i> |
| ■ <i>Nocardia</i> | ■ <i>Aspergillus fumigatus</i> |
| ■ <i>Staphylococcus aureus</i> | ■ <i>Mycobacterium intracellulare</i> |
| ■ <i>Escherichia coli</i> | ■ <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| ■ <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ■ <i>Stenotrophomonas</i> |
| ■ <i>Acinetobacter baumannii</i> | ■ <i>Mycobacterium abscessus</i> |
| ■ <i>Mycobacterium avium</i> | ■ <i>Nocardia abscessus</i> |
| ■ <i>Proteus mirabilis</i> | ■ <i>Penicillium</i> |
| ■ <i>Aspergillus terreus</i> | ■ <i>Scedosporium apiospermum</i> |
| ■ <i>Mycobacterium celatum</i> | ■ <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B |
| ■ <i>Haemophilus parainfluenzae</i> | ■ <i>Enterobacter cloacae</i> |
| ■ <i>Moraxella catarrhalis</i> | ■ <i>Aspergillus flavus</i> |
| ■ <i>Klebsiella aerogenes</i> | ■ <i>Candida orthopsilosis</i> |
| ■ <i>MRSA</i> | ■ <i>Legionella</i> |
| ■ <i>Candida dubliensis</i> | ■ <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| ■ <i>Streptococcus pyogenes</i> | ■ <i>Enterococcus faecalis</i> |
| ■ <i>Aspergillus niger</i> | ■ <i>Mycobacterium chimerae</i> |
| ■ <i>Streptococcus haemolyticus</i> | |

Figura 4.1 Grafico delle percentuali dei patogeni riscontrati all'esame colturale

4.2 Valutazione outcome

4.2.1 Valutazione dell'*outcome* primario

Dei 102 pazienti considerati, alla valutazione radiologica delle TC sono emersi 6 pazienti con anomalie compatibili con la PPFE. Per cui, stando all'*outcome* primario che questo studio si era prefissato, si può concludere che la prevalenza totale di PPFE nei pazienti con bronchiectasie non associate a FC si attesta al 5,8%.

4.2.2 Valutazione degli *outcome* secondari

Uno degli *outcome* secondari di questo studio era quello di valutare l'associazione della PPFE con potenziali caratteristiche biologiche, funzionali e radiologiche.

Come riportato nella **Tabella 1**, nel gruppo dei pazienti con PPFE, tutti e 6 i pazienti sono risultati di sesso femminile (100%), con età media (SD) di 66,5 anni (13,4) e un BMI medio (SD) di 21 kg/m² (2.1).

La metà dei pazienti è risultata essere ex fumatore (3 pazienti, 50%) mentre l'altra metà (50%) ha riferito di non aver mai fumato. Per quanto riguarda il BSI (SD) è risultato a 7.8 (6.1), il *Charlson index* (SD) a 3.7 (1.2) e il *Reiff score* totale (SD) a 3.7 (1.5). Nessuno dei pazienti ha mostrato la presenza del platitorace all'esame obiettivo o alle indagini radiologiche o è deceduto.

Inoltre, nessuno dei pazienti ha riportato infezioni croniche, tuttavia in un paziente è stata rilevata la presenza della *Serratia marcescens* e della *Nocardia* una sola volta all'esame culturale dell'espettorato mentre in un altro paziente, in una sola occasione, è stato isolato l'*Haemophilus influenzae* nel medesimo esame.

Un altro *outcome* secondario era la valutazione dell'impatto della PPFE sulla sopravvivenza libera da progressione, intesa come declino relativo dei livelli di FVC $\geq 10\%$ rispetto al basale, declino relativo dei livelli di FEV₁ di 50 mL/anno rispetto al basale o la morte del paziente. Sono stati calcolati gli Odds ratio con l'intervallo di confidenza (IC) al 95% e il p-value che sono ritrovabili nella **Tabella 3**.

ODDS RATIO	95% IC limite inferiore	95% IC limite superiore	p-value
0.40 ^a	0.11	1.42	0,16
0.20 ^β	0,49	0,80	0.02
0.10 ^γ	0.02	0.47	0,004
0.14 ^δ	0.03	0.76	0.02

Tabella 3 Risultati relativi alla sopravvivenza libera da progressione funzionale. *a* = valore ottenuto, *β*= valore aggiustato per covariata BMI, *γ*= valore aggiustato per BSI, *δ* = valore aggiustato per Charlson index

Dai valori ottenuti, non è stata riscontrata un'associazione statisticamente significativa tra progressione funzionale e la presenza/assenza di PPFE, che sembra essere protettiva nei confronti della progressione funzionale. Anche aggiustando per modelli di complessità crescente la stessa tendenza si è mantenuta tale.

Un ulteriore obiettivo secondario di questo studio era la valutazione dell'impatto del PPFE sulla sopravvivenza libera da esacerbazioni (intese come deterioramento acuto dei sintomi che richiedono una terapia antibiotica), i cui risultati sono nella **Tabella 4**.

ODDS RATIO	95% IC limite inferiore	95% IC limite superiore	p-value
0.77 ^a	0.47	1.28	0.32
0.76 ^β	0.47	1.24	0.27
0.62 ^γ	0.02	19.03	0.79
0.57 ^δ	0.04	8.78	0.69

Tabella 4 Risultati relativi alla sopravvivenza libera da esacerbazioni; *a* = valore ottenuto, *β*= valore aggiustato per covariata BMI, *γ*= valore aggiustato per BSI, *δ*= valore aggiustato per Charlson index

Anche riguardo l'associazione tra l'insorgenza delle esacerbazioni e la presenza/assenza di PPFE non è possibile riscontrare un risultato statisticamente significativo; come in precedenza, la presenza di PPFE sembra avere un ruolo protettivo verso l'insorgenza delle esacerbazioni. Stessa tendenza si mantiene anche aggiustando per modelli di complessità crescente.

In merito all'ultimo outcome secondario, ovvero quello di valutare la sopravvivenza dei pazienti, come già detto in precedenza, nessuno dei pazienti è deceduto o ha avuto necessità di un trapianto di polmone.

5 CAPITOLO: DISCUSSIONE

La coesistenza della fibroelastosi pleuro-parenchimale (PPFE) con altre patologie polmonari è stata già segnalata nella letteratura. Le osservazioni della pratica clinica quotidiana suggeriscono una maggiore prevalenza di PPFE nelle bronchiectasie non da fibrosi cistica (non-CF) rispetto alla popolazione generale.

Il presente studio si inserisce in tale contesto prefiggendosi di valutare la prevalenza della PPFE nei pazienti portatori di bronchiectasie non-CF.

I risultati ottenuti riportano una prevalenza della PPFE nei pazienti con bronchiectasie non-CF del 5,8% suggerendo, limitatamente alla scarsa numerosità campionaria, che essa sia maggiore rispetto alla popolazione generale e certamente di molto superiore alla prevalenza delle forme idiopatiche (si consideri come riferimento la prevalenza di IPF nella popolazione generale, pneumopatia infiltrativa diffusa più frequente, che si attesta attorno a 60-100 individui per 100.000 abitanti).. In letteratura non sono presenti studi che permettano di confrontare tale dato; tuttavia alcuni hanno valutato la prevalenza della PPFE in pazienti affetti da IPF (6,3%) [139], da polmonite da ipersensibilità (23%) [119] e da sclerosi sistemica (18%) [117]; in quest'ultimo studio, di Bonifazi *et al.* [117] il 33,7% dei pazienti con sclerosi sistemica appartenenti al gruppo con PPFE aveva mostrato presenza di bronchiectasie autonome suggerendo un significativo collegamento tra le due.

In merito all'associazione della PPFE con determinate caratteristiche funzionali, radiologiche e microbiologiche si è riscontrata una notevole prevalenza nel sesso femminile, in quanto il 100% dei pazienti apparteneva a tale sesso. La fascia d'età più colpita appartiene alla sesta decade, con una età media riportata di 66.5 anni, maggiore rispetto ai pazienti privi di PPFE. Il BMI riportato dal gruppo con PPFE si attesta a 21 kg/m², inferiore di 1,6 kg/m² rispetto al gruppo senza PPFE, differenza che non può essere considerata significativa, anche perché entrambi i valori rientrano nel range del "normopeso". Riguardo l'abitudine tabagica, non si può descrivere alcuna correlazione tra fumo e PPFE, in quanto il 50% dei pazienti non ha mai fumato e l'altro 50% risulta ex-fumatore; mentre nel gruppo di pazienti senza PPFE sono stati riscontrati ben 6 fumatori attivi (6,2%). Quanto ai dati demografici di età media e sesso si ritrova riscontro

nella letteratura in quanto già era stata descritta una maggior prevalenza della PPFE nel sesso femminile [140] [101] e uno dei due picchi di incidenza nella sesta decade [121]. Anche in merito all'abitudine tabagica, il fumo era già stato escluso come possibile fattore di rischio della PPFE in precedenti studi [121].

Dal punto di vista microbiologico, nessun paziente con PPFE ha riportato infezioni croniche rispetto al gruppo senza di essa, dove invece il 29.8% dei soggetti le ha riportate. Tuttavia, in $\frac{1}{3}$ dei pazienti con PPFE all'esame colturale dell'espettorato sono stati isolati patogeni, già precedentemente citati, che hanno necessitato di terapia antibiotica, alle volte anche prolungata nel tempo per mesi.

Stando a questi dati non è stata ottenuta una stretta correlazione tra infezioni ricorrenti e PPFE, ma in base alla ristretta numerosità campionaria e i limitati dati a disposizione non si può totalmente escludere un possibile collegamento tra le due; infatti, in altri studi sono riportati dati a favore come, ad esempio, in quello di Reddy *et al.* [107], dove oltre la metà dei pazienti con PPFE aveva riportato infezioni ricorrenti, tra cui aspergillosi broncopolmonare allergica e aspergilloma, e in quello di Piciocchi *et al.* [109] dove era documentato un caso di PPFE di un paziente risultato positivo alle precipitine di *Aspergillus* spp. Ciò suggerisce, quindi, che i ripetuti danni infiammatori causati dalle infezioni polmonari ricorrenti possono contribuire allo sviluppo/progressione della PPFE.

In merito agli aspetti radiologici, il *Reiff score* totale, ovvero lo score di valutazione della severità radiologica delle bronchiectasie, nel gruppo con PPFE si è attestato a 3.7 punti mentre nel gruppo con assenza di PPFE a 3.5 punti; possiamo intendere i due punteggi come paragonabili in quanto tale differenza di 0.2 punti non può essere considerata rilevante ed inoltre entrambi i valori fanno riferimento ad un quadro di severità delle bronchiectasie definito lieve.

Per quanto riguarda i punteggi di gravità, il calcolo del *Bronchiectasis severity index* BSI permette di stratificare la gravità delle bronchiectasie, i tassi di mortalità e ospedalizzazione da 1 a 4 anni, identificando così pazienti con bronchiectasie non-CF ad alto rischio di mortalità futura, ricoveri ospedalieri e riacutizzazioni. Per entrambi i gruppi sono stati ottenuti valori che identificano un rischio moderato in quanto in quello con PPFE il punteggio ottenuto è di 7.8 punti mentre in quello senza 6.2 punti, con una differenza tra i due di soli 1.6 punti, quindi non significativa. Per cui non si può descrivere

una significativa associazione tra gravità delle bronchiectasie e PPFE. Anche per il *Charlson index*, il quale stima il tasso di sopravvivenza a 10 anni nei pazienti con comorbidità multiple, i risultati ottenuti rientrano in un livello di gravità considerato moderato in quanto entrambi sono compresi tra 3 e 4 punti; inoltre, tra i due gruppi si è riscontrata una differenza di solo 0.2 punti, quindi non significativa per poter descrivere un'associazione con la presenza della PPFE.

Dal punto di vista dell'impatto clinico della PPFE in termini di sopravvivenza libera da progressione i risultati ottenuti non hanno raggiunto la significatività statistica neanche quando aggiustati per le covariate quali BMI, BSI e *Charlson index*, in quanto i vari *odds ratio* sono risultati <1 con valori di *p-value* >0,05. Anzi, in considerazione di ciò, la PPFE sembra mostrare un comportamento protettivo nei confronti delle bronchiectasie. Questo valore tendenzialmente protettivo è testimoniato dal fatto che i pazienti con bronchiectasie ai test di funzionalità respiratoria mostrano, solitamente, un pattern ostruttivo ma quelli con la PPFE subiscono anche gli effetti restrittivi dovuti a tale patologia, che quindi influenza la loro funzionalità respiratoria. Bisogna anche considerare che i quadri di PPFE riscontrati erano piuttosto lievi, motivo per cui non si può dimostrare una differenza rilevante tra i due gruppi.

Anche nella valutazione dell'impatto della PPFE sulla sopravvivenza libera da esacerbazioni i risultati ottenuti non hanno raggiunto la significatività statistica in quanto la numerosità dei campioni molto limitata non ci ha permesso di eseguire un'adeguata valutazione. Inoltre, come già detto in precedenza, i pazienti con PPFE che sono stati identificati, hanno riportato tutti quadri di fibroelastosi pleuro-parenchimale molto lieve (ben 4 pazienti con valori di PPFE score di 2) motivo per cui non si può segnalare una significativa differenza tra i gruppi con e senza PPFE.

Quindi i risultati ottenuti devono essere valutati alla luce dei limiti di questo studio; infatti, esso si caratterizza per una limitata numerosità campionaria, il suo disegno è di tipo retrospettivo e i dati ottenuti sono solo preliminari e appartengono soltanto al centro di Ancona in quanto mancano quelli degli altri centri coinvolti. Tuttavia, questo studio rappresenta il primo ad esplorare l'associazione tra la PPFE e le bronchiectasie non-CF.

6 CAPITOLO: CONCLUSIONI

In conclusione, negli ultimi anni si è vista una crescente consapevolezza riguardo la PPFE che ha portato ad un aumento della sua identificazione in contesti sia idiopatici che secondari, suggerendo che non è così rara come si pensava in precedenza. Nello studio attuale, descriviamo la prevalenza e l'impatto clinico della PPFE in una coorte limitata di pazienti con bronchiectasie non-CF. I nostri risultati indicano che la presenza della fibroelastosi pleuro-parenchimale dovrebbe essere attentamente considerata nei pazienti portatori di bronchiectasie in quanto comporta un decorso più grave della malattia, contribuendo potenzialmente alla sua progressione, al declino della funzione polmonare e a una prognosi complessiva peggiore. Sicuramente si ritengono necessari ulteriori studi con un campione più ampio e un'analisi longitudinale per confermare i nostri risultati e per definire meglio i meccanismi alla base di questa associazione.

7 BIBLIOGRAFIA

- [1] «Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019; 1):1-69, 74(Suppl1):1-69».
- [2] «Barker AF, Brody SL (2008). Bronchiectasis. In Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM (Eds.), *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 5th edition, (pp 800-808). New York: Mc Graw Hill.».
- [3] «Chalmers JD. Bronchiectasia dal 2012 al 2022. *2022 Clin Chest Med*; doi: 10.1016/j.ccm.2021.12.001, 43: 1–6.».
- [4] «Quint JK, Millett ERC, Joshi M, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2016; doi:10.1183/13993003.01033-2015, 47: 186–193.».
- [5] «Snell N, Gibson J, Jarrold I, et al. Epidemiology of bronchiectasis in the UK: findings from the British Lung Foundation's "Respiratory Health of the Nation" project. *Respir Med* 2019; doi:10.1016/j.rmed.2019.09.012, 158: 21–23.».
- [6] «Weycker D, Edelsberg J, Oster G, et al. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med* 2005; doi:10.1097/01.cpm.0000171422.98696.ed, 12: 205–209.».
- [7] «Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis* 2017; doi:10.1177/1479972317709649, 14: 377–384.».
- [8] «Aliberti S, Sotgiu G, Lapi F, et al Prevalence and incidence of bronchiectasis in Italy. *BMC Pulm Med* 2020; doi: 10.1186/s12890-020-1050-0, 20: 15.».
- [9] «Nigro M, Laska IF, Traversi L, Simonetta E, Polverino Epidemiology of bronchiectasis E.*Eur Respir Rev*. 2024 Oct 9;33(174):240091. doi: 10.1183/16000617.0091-2024. Print 2024 Oct.PMID: 39384303».
- [10] «Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R, Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2007;101:1163–70».
- [11] «Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1277–84».
- [12] «Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1764–70».

- [13] «Gao YH, Guan WJ, Liu SX, et al. Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirology* 2016;21:1376–83».
- [14] «Skare TL, Nakano I, Escuissato DL, et al. Pulmonary changes on high-resolution computed tomography of patients with rheumatoid arthritis and their association with clinical, demographic, serological and therapeutic variables. *Rev Bras Reumatol* 2011;5».
- [15] «Cortet B, Perez T, Roux N, et al. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:596–600».
- [16] «Allain J, Saraux A, Guedes C, et al. Prevalence of symptomatic bronchiectasis in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:531–7».
- [17] «Ni Y, Shi G, Yu Y, et al. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1465-75».
- [18] «Eva Polverino, MD · Katerina Dimakou, PhD et al. Bronchiectasis and asthma: Data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC) Observational Study *J Allergy Clin Immunol* 2024 Jun;153(6):1553-1562. doi: 10.1016/j.jaci.2024.01.027. Epub 2024 Feb 23».
- [19] «Black H, Mendoza M, Murin S (2007) Thoracic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Chest* 131:524–532».
- [20] «Pemmasani, G., Loftus, EV e Tremaine, WJ Prevalenza di malattie polmonari in associazione con malattia infiammatoria intestinale. *Dig Dis Sci* 67 , 5187–5194 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07385-z>».
- [21] «Soto-Cardenas MJ, Perez-De-Lis M, Bove A, et al. Bronchiectasis in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:647–53».
- [22] «Yuksekkaya R, Almus F, Celıkyay F, et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis assessed by multidetector computed tomography. *Pol J Radiol* 2014;79:156–63».
- [23] «Fenlon HM, Doran M, Sant SM, et al. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:301–7».
- [24] «Clausen E, Wittman C, Gingo M, et al. Chest computed tomography findings in HIV-infected individuals in the era of antiretroviral therapy. *PLoS One* 2014;9:e112237».
- [25] «Okada F, Ando Y, Yoshitake S, et al. Pulmonary CT findings in 320 carriers of human T-lymphotropic virus type 1. *Radiology* 2006;240:559–64».

- [26] Ruchaud-Sparagnano MH, Gertig H, Hester KL, et al. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on neutrophil function in idiopathic bronchiectasis. *Respirology* 2013; 18: 1230–1235..
- [27] Tosi MF, Zakem H, Berger M. Neutrophil elastase cleaves C3bi on opsonized pseudomonas as well as CR1 on neutrophils to create a functionally important opsonin receptor mismatch. *J Clin Invest* 1990; 86: 300–308..
- [28] Voglis S, Quinn K, Tullis E, et al. Human neutrophil peptides and phagocytic deficiency in bronchiectatic lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 159–166..
- [29] Tan HL, Regamey N, Brown S, et al. The Th17 pathway in cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 252–258..
- [30] James D Chalmers, S. Elborn , C.M Greene Basic, translational and clinical aspects of bronchiectasis in adults *Eur Respir Rev* 2023 Jun 7;32(168):230015 doi: 10.1183/16000617.0015-2023. Print 2023 Jun 30.
- [31] Ohgaki N. Biofilm batterico nell'infezione cronica delle vie aeree. *Kansenshogaku Zasshi* 1994; 68: 138–151. doi: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.68.138.
- [32] «Cole PJ: Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 147:6–15, 1986.».
- [33] C. G. e. a. Rugarli C, Rugarli *Medicina Interna Sistemica*, edra S.p.a, 2021.
- [34] Imam JS, Duarte, Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer. *AG.Respir Med*. 2020May;166:105940.doi:10.1016/j.rmed.2020.105940.Epub2020Mar27.PMID: 32250872.
- [35] Laura Macfarlane, K. Kumar et al,Diagnosis and management of non-cystic fibrosis bronchiectasis, *Clinical Medicine*,Volume 21, Issue 6, 2021, Pages e571-e577, ISSN 1470-2118, <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0651>.
- [36] Ellis DA, Thornley PE, Wightman AJ, et al. Present outlook in bronchiectasis: clinical and social study and review of factors influencing prognosis. *Thorax* 1981;36(9): 659–4.
- [37] Davies G, Wells AU, Doffman S, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2006;28:974–9.
- [38] Aliberti S, Lonni S, Dore S, et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2016;47:1113–22..
- [39] Luo L, Luo J, Jiang Y. A retrospective analysis of risk factors for massive hemoptysis in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2022 Jun 2;22(1):214. doi: 10.1186/s12890-022-02006-x. PMID: 35650568; PMCID: PMC9161452..

- [40] King PT, Holdsworth SR, Farmer M, et al. Chest pain and exacerbations of bronchiectasis. *Int J Gen Med* 2012;5:1019–24.
- [41] Tonelli P. A morphologic study of nodular lung carcinomas and their possible pathogenesis from a cluster of non-obstructive bronchiectasis. *Lung Cancer* 1997;17:135–45.
- [42] Chung WS, Lin CL, Hsu WH, et al. Increased risk of lung cancer among patients with bronchiectasis: a nationwide cohort study. *QJM* 2016;109:17–25.
- [43] Kim YW, Jin KN, Heo EY, et al. The association between combined non-cystic fibrosis bronchiectasis and lung cancer in patients with chronic obstructive lung disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:873–9.
- [44] Navaratnam V, Millett ER, Hurst JR, et al. Bronchiectasis and the risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Thorax* 2017;72:161–6.
- [45] Evans IE, Bedi P, Quinn TM, et al. Bronchiectasis severity is an independent risk factor for vascular disease in a bronchiectasis cohort. *Chest* 2017;151:383–8.
- [46] Saleh AD, Kwok B, Brown JS, et al. Correlates and assessment of excess cardiovascular risk in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017;50:170112.
- [47] Devaraj A, Wells AU, Meister MG, et al. Pulmonary hypertension in patients with bronchiectasis: prognostic significance of CT signs. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:1300–4.
- [48] Oliveira C, Oliveira G, Gaspar I, et al. Depression and anxiety symptoms in bronchiectasis: associations with health-related quality of life. *Qual Life Res* 2013;22:597–605.
- [49] van der Bruggen-Bogaarts BA, van der Bruggen HM, van Waes PF, et al. Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest radiography and high-resolution CT. *Chest* 1996;109:608–11.
- [50] Anwar GA, McDonnell MJ, Worthy SA, et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. *Respir Med* 2013;107:1001–7.
- [51] Agarwal R, Maskey D, Aggarwal AN, et al. Diagnostic performance of various tests and criteria employed in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a latent class analysis. *PLoS One* 2013;8:e61105.
- [52] Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013;43:850–73.

- [53] Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, et al. Clinical relevance of peripheral blood eosinophil count in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Infect Public Health* 2011;4:235–43..
- [54] Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India. *Chest* 2006;130:442–8..
- [55] De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61:627–35.
- [56] Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J Pediatr* 2017;181:S4–1.
- [57] Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601090..
- [58] Perry E, Stenton C, Kelly C, et al. RA autoantibodies as predictors of rheumatoid arthritis in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *Eur Respir J* 2014;44:1082–5..
- [59] Di Scioscio V, Zompatori M, Mistura I, et al. The role of spiral multidetector dynamic CT in the study of Williams-Campbell syndrome. *Acta Radiol* 2006;47:798–800.
- [60] Dunne MG, Reiner B. CT features of tracheobronchomegaly. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:388–91.
- [61] Guan, WJ · Gao, YH · Xu, G. Caratterizzazione della compromissione della funzionalità polmonare negli adulti con bronchiectasie *PloS Uno*. 2014; 9 :e113373<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113373>.
- [62] Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, Wilson R. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009 Oct;34(4):843-9. doi: 10.1183/09031936.00003709. Epub 2009 Ap.
- [63] Radovanovic D, Santus P, Blasi F, Sotgiu G, D'Arcangelo F, Simonetta E, Contarini M, Franceschi E, Goeminne PC, Chalmers JD, Aliberti S. A comprehensive approach to lung function in bronchiectasis. *Respir Med*. 2018 Dec;145:120-129. doi: 10.1016/j.rmed.201.
- [64] Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, Poppelwell L, Salih W, Pesci A, Dupont LJ, Fardon TC, De Soyza A, Hill AT (2014) The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit*.

- [65] Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M et al.. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J*. 2014 May;43(5):1357-67. doi: 10.1183/09031936.0002.
- [66] ZP Onen BE Gulbay E Sen . Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2007; 101: 1390–1397.
- [67] Minov J, Karadzinska-Bislimovska J, Vasilevska K, Stoleski S, Mijakoski D. Assessment of the Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Severity: The FACED Score vs the Bronchiectasis Severity Index. *Open Respir Med J*. 2015 Mar 31;9:46-51. doi: 10.2174/1874306401.
- [68] O'Neill B, Bradley JM, McArdle N, et al. The current physiotherapy management of patients with bronchiectasis: a UK survey. *Int J Clin Pract* 2002;56:34–5.
- [69] Eva Polverino, Pieter C. Goeminne et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis, *European Respiratory Journal* 2017 50(3): 1700629; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>.
- [70] Murray MP, Pentland JL, Hill AT. A randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2009;34:1086–92.
- [71] McCullough AR, Tunney MM, Stuart Elborn J, et al. Predictors of adherence to treatment in bronchiectasis. *Respir Med* 2015;109:838–45.
- [72] Mandal P, Sidhu MK, Kope L, et al. A pilot study of pulmonary rehabilitation and chest physiotherapy versus chest physiotherapy alone in bronchiectasis. *Respir Med* 2012;106:1647–54.
- [73] Lee AL, Hill CJ, Cecins N, et al. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis--a randomised controlled trial. *Respir Res* 2014;15:44..
- [74] Kellet F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med* 2011; 105: 1831–1835.
- [75] Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM, et al. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* 2012; 106: 661–667..
- [76] O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest* 1998; 113: 1329–1334.
- [77] Bilton D, Tino G, Barker AF, et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax* 2014; 69: 1073–1079.

- [78] «Bilton D, Daviskas E, Anderson SD, et al. Phase 3 randomized study of the efficacy and safety of inhaled dry powder mannitol for the symptomatic treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2013; 144: 215–225».
- [79] Kapur N, Bell S, Kolbe J, et al. Inhaled steroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;86:CD000996.
- [80] Holme J, Tomlinson JW, Stockley RA, et al. Adrenal suppression in bronchiectasis and the impact of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2008;32:1047–52.
- [81] Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, et al. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Respir Med* 2006;100:1623–.
- [82] Mandal P, Chalmers JD, Graham C, et al. Atorvastatin as a stable treatment in bronchiectasis: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:455–63.
- [83] Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 975–982.
- [84] Serisier DJ, Bilton D, De Soyza A, et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68: 812–817..
- [85] Murray MP, Govan JRW, Doherty CJ, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 491–499..
- [86] Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 660–667.
- [87] Altenburg J. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *JAMA* 2013; 309: 1251–1259.
- [88] Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 1260–1267.
- [89] Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, et al. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2012; 141: 461–468.
- [90] Gourin A, Garzon AA. Operative treatment of massive hemoptysis. *Ann Thorac Surg* 1974; 18: 52–60..

- [91] Zhang P, Zhang F, Jiang S, et al. Video-assisted thoracic surgery for bronchiectasis. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 239–243.
- [92] Orriols R, Roe J. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med* 1999; 93: 476–480..
- [93] White L, Mirrani G, Grover M, et al. Outcomes of *Pseudomonas* eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* 2012; 106: 356–360..
- [94] Bilton D, Henig N, Morrissey B, et al. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest* 2006; 130: 1503–1510..
- [95] Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, et al. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 657–665..
- [96] «American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–30».
- [97] «Amitani R, Niimi A, Kuze F. Idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Kokyu*. 1992;11:693–9».
- [98] «Watanabe K. Pleuroparenchymal fibroelastosis: its clinical characteristics. *Curr Respir Med Rev*. 2013;9:299–237. doi: 10.2174/1573398X0904140129125307».
- [99] «Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Description of a novel clinicopathologic Entity. . *Chest*. 2004;126:2007–13. doi: 10.1378/chest.126.6.2007».
- [100] «Cheng SK, Chuah KL. Pleuroparenchymal fibroelastosis of the lung: a review. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(8):849–853. doi: 10.5858/arpa.2015-0166-RS».
- [101] «von der Thüsen JH. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: Its Pathological Characteristics. *Curr Respir Med Rev*. 2013 Aug;9(4):238-247. doi: 10.2174/1573398X113096660025. PMID: 24634642; PMCID: PMC3949414.».
- [102] «Mariani F, Gatti B, Rocca A, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: the prevalence of secondary forms in hematopoietic stem cell and lung transplantation recipients. *Diagn Interv Radiol*. 2016».

- [103] «von der Thüsen Jan H et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation, *Modern Pathology*, Volume 24, Issue 12, 1633 - 1639».
- [104] «Ofek E, Sato M, Saito T, Wagnetz U, Roberts HC, Chaparro C, Waddell TK et al. Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. *Mod Pathol*. 2013 Mar;26(3)».
- [105] «Hamada K, Nagai S, Kitaichi M, Jin G, Shigematsu M, Nagao T, Sato A, Mishima M. Cyclophosphamide-induced late-onset lung disease. *Intern Med*. 2003 Jan;42(1):82-7. doi: 10.2169/internalmedicine.42.82. PMID: 12583625.».
- [106] «Wick MR, Kendall TJ, Ritter JH. Asbestosis: demonstration of distinctive interstitial fibroelastosis. A pilot study. *Ann Diag Pathol*. 2009;13:297–302. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2009.05.003».
- [107] «Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM , et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis, a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J*. 2012;40:377–85. doi: 10.1183/09031936.00165111.».
- [108] «Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y , et al. Rapid decrease in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Respir Investig*. 2012;50:88–97. doi: 10.1016/j.resinv.2012.06.003».
- [109] «Piciocchi S, Tomassetti S, Gasoni G , et al. High resolution CT and histological findings in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: Features and differential diagnosis. *Respir Res*. 2011;12:111. doi: 10.1186/1465-9921-12-111.».
- [110] «E Azoulay B Paugam MF Heymann . Familial extensive idiopathic bilateral pleural fibrosis. *Eur Respir J* 1999; 14: 971–973».
- [111] «S Shiota K Shimizu M Suzuki et al. Seven cases of marked pulmonary fibrosis in the upper lobe *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1999; 37: 87–96».
- [112] «Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, Meyer K, Raghu G, Collard HR, Garcia CK. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J*. 2016 Dec;48(6):1710-1720. doi: 10.1183/139».
- [113] «Nunes H, Jeny F, Bouvry D, Picard C, Bernaudin JF, Ménard C, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis associated with telomerase reverse transcriptase mutations. *Eur Respir J* 2017;49:1602022».
- [114] «Davies D. Ankylosing spondylitis and lung fibrosis. *Q J Med*. 1972;41:395–417.».

- [115] «Singh R, Sundaram P, Joshi JM. Upper lobe fibrosis in ulcerative colitis. J assoc Physicians India. 2003;51:515–7».
- [116] «Bourke S, Campbell J, Henderson AF, Stevenson RD. Apical pulmonary fibrosis in psoriasis. Br J Dis Chest. 1988;82:444–6. doi: 10.1016/0007-0971(88)90104-0.».
- [117] «Bonifazi M, Sverzellati N, Negri E, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in systemic sclerosis: prevalence and prognostic impact. Eur Respir J. 2020;56(1):1902135. Published 2020 Jul 9. doi:10.1183/13993003.02135-2019».
- [118] «Oda T, Ogura T, Kitamura H, Hagiwara E, Baba T, Enomoto Y, et al. Distinct characteristics of pleuroparenchymal fibroelastosis with usual interstitial pneumonia compared with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2014;146:1248–1255.».
- [119] «Jacob J, Odink A, Brun AL, Macaluso C, de Lauretis A, Kokosi M, et al. Functional associations of pleuroparenchymal fibroelastosis and emphysema with hypersensitivity pneumonitis. Respir Med 2018;138:95–101.».
- [120] «Hirota T, Yoshida Y, Kitasato Y, Watanabe K. et al. Histological evolution of pleuroparenchymal fibroelastosis. Histopathology. 2015 Mar;66(4):545-54. doi: 10.1111/his.12».
- [121] «Bonifazi M, Montero MA, Renzoni EA. Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis. Curr Pulmonol Rep. 2017;6(1):9-15. doi: 10.1007/s13665-017-0160-5. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28344924; PMCID: PMC5346597.».
- [122] «Kusagaya H, Fujisawa T, Enomoto N, et al. Co-occurrence of pneumoperitoneum and pneumothorax in a patient with pleuroparenchymal fibroelastosis. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(10):1200–1201. doi: 10.1164/rccm.201501-0200IM».
- [123] «Harada T, Yoshida Y, Kitasato Y, et al. The thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis. Eur Respir Rev. 2014;23(132):263–266. doi: 10.1183/09059180.00006713».
- [124] «Rosenbaum JN, Butt YM, Johnson KA, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a pattern of chronic lung injury. Hum Pathol. 2015;46(1):137–146. doi: 10.1016/j.humpath.2014.10.007».
- [125] «Yoshida Y, Nagata N, Tsuruta N, et al. Heterogeneous clinical features in patients with pulmonary fibrosis showing histology of pleuroparenchymal fibroelastosis. Respir Investig. 2016;54(3):162–169. doi: 10.1016/j.resinv.2015.11.002.».
- [126] «F. Chua, S.R. Desai, A.G. Nicholson et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis. A review of clinical, radiological, and pathological characteristics, Ann Am Thorac Soc, 16 (2019), pp 1351-1359».

- [127] «Y. Kinoshita, H. Ishii, H. Kushima, T. Johkon, et al. Remodeling of the pulmonary artery in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, *Sci. Rep.*, 10 (2020), p. 306-279».
- [128] «Enomoto N, Kusagaya H, Oyama Y, et al. Quantitative analysis of lung elastic fibers in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPFE): comparison of clinical, radiological, and pathological findings with those of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) B».
- [129] «Ravaglia C, Bonifazi M et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study vs video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature, *Respiration*,» n. 91(3), p. 215–227, 2016.
- [130] «Watanabe S, Waseda Y, Takato H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: distinct pulmonary physiological features in nine patients. *Respir Investig.* 2015;53(4):149–155. doi: 10.1016/j.resinv.2015.02.003.».
- [131] «Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig.* 2012;50:3–13. doi: 10.1016/j.resinv.2012.02.001.».
- [132] «Y. Enomoto, Y. Nakamura, Y. Satake, H. Sumikawa, T. Johkoh, et al., Clinical diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: a retrospective multicenter study, *Respir. Med.*, 133 (2017), pp. 1-5».
- [133] «M. Kato, S.Korukawa K. Sasaki, et al. Usual interstitial pneumonia pattern in the lower lung lobes as a prognostic factor in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis *Respiration*, 97 (2019), pp. 319-328».
- [134] «R. Khiroya, C. Macaluso, M.A. Montero, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a review of histopathologic features and the relationship between histology and survival *Am. J. Surg. Pathol.*, 41 (2017), pp. 1683-1689».
- [135] «Sato S, Hanibuchi M, Takahashi M, et al. A patient with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis showing a sustained pulmonary function due to treatment with pirfenidone. *Intern Med.* 2016;55(5):497–501. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5047».
- [136] «Chen F, Matsubara K, Miyagawa-Hayashino A, Tada K, Handa T, Yamada T, et al. Lung transplantation for pleuroparenchymal fibroelastosis after chemotherapy. *Ann Thorac Surg* 2014;98:e115–e117».
- [137] «Hata A, Nakajima T, Yoshida S, Kinoshita T, Terada J, Tatsumi K, et al. Living donor lung transplantation for pleuroparenchymal fibroelastosis. *Ann Thorac Surg* 2016;101:1970–1972».

- [138] «Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;165(2):261-267. doi:10.2214/ajr.165.2.7618537».
- [139] «Lee SI, Chae EJ et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2020 Oct;25(10):1046-1052. doi: 10.1111/resp.13796. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32147954.».
- [140] «Chua F, Desai SR, Nicholson AG, Devaraj A, Renzoni E, Rice A, et al. Pleuroparenchymal Fibroelastosis. A review of Clinical, Radiological, and pathological characteristics. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(11):1351–9.».
- [141] PJ McShane, ET Naureckas, G Tino, ME Strek Non–cystic fibrosis bronchiectasis *Am J Respir Crit Care Med*, 188 (2013), pp. 647-656.
- [142] MR Loebinger AU Wells DM Hansell . Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J* 2009; 34: 843–849..
- [143] James D. Chalmers, Stefano Aliberti et al, Management of bronchiectasis in adults, *European Respiratory Journal* 2015 45(5): 1446-1462; DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00119114>.
- [144] «Gudmundsson E, Zhao A et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in idiopathic pulmonary fibrosis: Survival analysis using visual and computer-based computed tomography assessment. *EClinicalMedicine.* 2021 Jul 13;38:101009. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101009.».

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio la Prof.ssa Martina Bonifazi e la Prof.ssa Marina Carotti per avermi dato la possibilità di partecipare a questo interessante studio che mi ha fatto appassionare ancora di più alla pneumologia.

Ringrazio, inoltre, la Dott.ssa Francesca Gonnelli che mi ha costantemente e instancabilmente seguito, coinvolto e aiutato nel progetto e nella stesura di questa tesi; è stata un costante punto di riferimento in questi mesi di lavoro, mostrando sempre molta disponibilità e gentilezza.

Un ringraziamento va inoltre a tutto il personale della SOSD di “Diagnosi e terapia delle patologie infiltrative diffuse pleuriche e delle bronchiectasie dell’adulto” che mi ha accolto, insegnato e coinvolto in ogni attività ambulatoriale; ho avuto la fortuna di lavorare a fianco a persone che dimostrano quotidianamente grande professionalità e massima disponibilità nei confronti di ogni paziente.