

IMPATTO DELLE BRONCHIECTASIE SULLA GRAVITÀ DELLA BPCO E SUL DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA COME FATTORE DI RISCHIO IN INDIVIDUI CON UNA LUNGA STORIA DI FUMO INTENSO

a cura della Redazione

Commento a: Izquierdo M, Chad RM, Genese F, Newell JD, O'Neal WK, Li X, Hawkins GA, Barjaktarevic I, Barr RG, Christenson S, Cooper CB, MD, Couper D, Curtis J, Han MK, Hansel NN, Kanner RE, Martinez FJ, Paine R, Tejwani V, Woodruff PG, Zein JG, Hoffman EA, Peters SP, Meyers DA, Bleecker ER, Ortega VE. Impact of Bronchiectasis on COPD Severity and Alpha-1 Antitrypsin Deficiency as a Risk Factor in Individuals with a Heavy Smoking History. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2023 Jul 26;10(3):199-210. doi:10.15326/jcopdf.2023.0388.

INTRODUZIONE

Le bronchiectasie sono definite come il deterioramento irreversibile dei bronchi nel polmone; queste sono caratterizzate da infiammazione, distruzione delle pareti bronchiali e frequente colonizzazione da parte di batteri (1). Studi epidemiologici hanno evidenziato un'elevata prevalenza (dal 45 al 72%) (2) delle bronchiectasie nei soggetti più anziani, affetti da BPCO, che erano stati assidui fumatori. Questa osservazione ha indotto il *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) a riconoscere le bronchiectasie come comorbidità della BPCO (3). Negli individui fumatori, il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è il principale fattore genetico di rischio per lo sviluppo della BPCO. Infatti, dati in letteratura hanno dimostrato come la mancanza dell'alfa-1 antitripsina (AAT) sia coinvolta nella concomitante insorgenza delle bronchiectasie a causa dell'incapacità di inibire

l'elastasi neutrofila, causando infiammazione e danno proteolitico del tessuto polmonare (4). La DAAT è dovuta a mutazioni nel gene *SERPINA1* che causa la produzione di una quantità insufficiente o mutata di AAT. È probabile che la predisposizione genetica allo sviluppo della DAAT e l'esposizione al fumo di tabacco, determinino l'insorgere delle bronchiectasie nei fumatori. Tuttavia, il loro impatto clinico sulla gravità della BPCO, e l'effetto della predisposizione genetica nei soggetti con DAAT, sullo sviluppo delle bronchiectasie nei soggetti con una storia da assiduo fumatore, non sono ancora stati determinati (5).

Al fine di chiarire questi punti, Izquierdo e colleghi hanno valutato i fattori di rischio clinici e genetici per le bronchiectasie e l'effetto sulla gravità della BPCO, attraverso lo studio osservazionale multicentrico denominato "*SubPopulations and Intermediate Outcome Measures In COPD Study*" (SPIROMICS) (Figura 1).

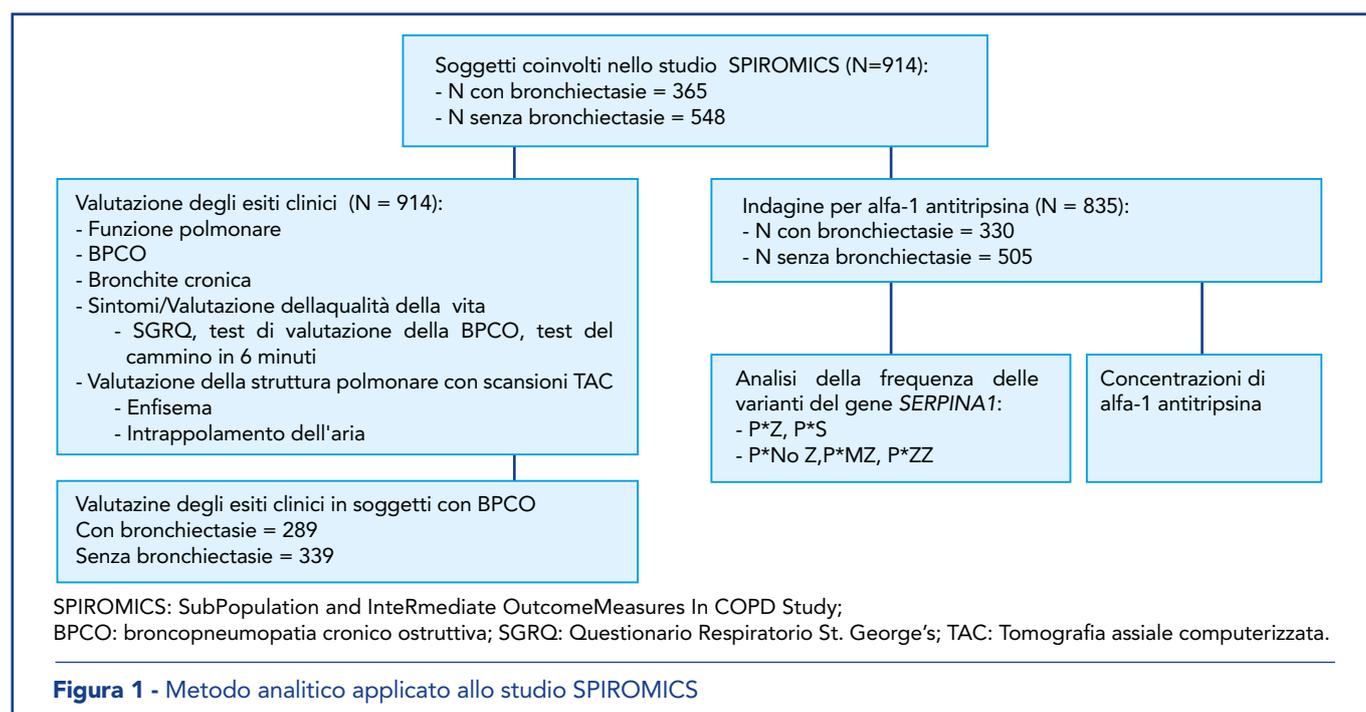
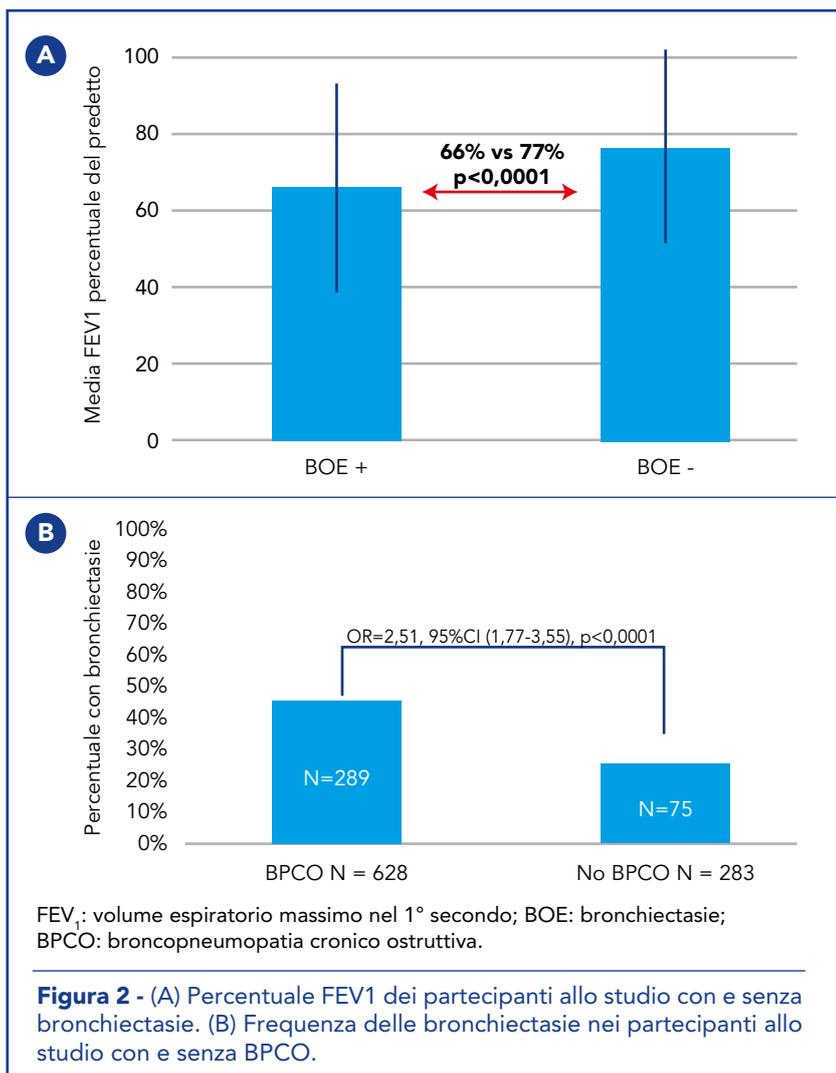


Figura 1 - Metodo analitico applicato allo studio SPIROMICS





L'indagine ha coinvolto 914 individui fumatori ed ex fumatori con una lunga storia da assiduo fumatore, con o senza BPCO. Al momento dell'arruolamento i partecipanti avevano un'età compresa tra 40 e 80 anni; tutti avevano effettuato TAC toraciche ad alta risoluzione che mostravano la capacità polmonare, intesa come volume polmonare totale, e il volume residuo (6).

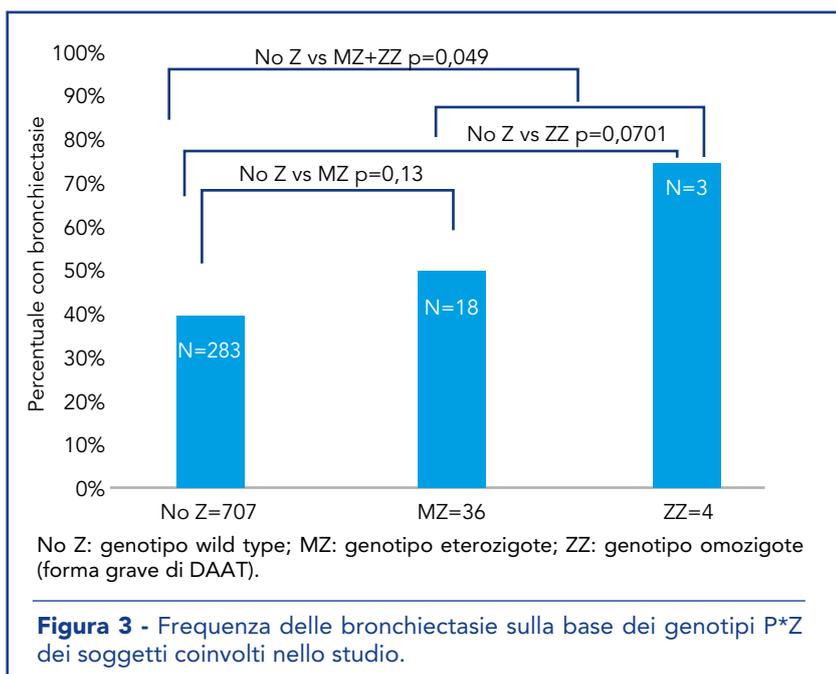
Inoltre, per valutare la relazione tra insorgenza di bronchiectasie e DAAT è stato sequenziato il gene *SERPINA1* in 835 partecipanti allo studio, concentrandosi particolarmente sulla ricerca della frequenza delle varianti genetiche rare responsabili dell'insorgenza e della gravità della DAAT.

RISULTATI

I dati raccolti mostrano che le bronchiectasie erano comuni nei partecipanti con una storia da forte fumatore (40%), con una maggior prevalenza nelle donne (45%) rispetto che negli uomini (36%; p=0,0045%). I soggetti con bronchiectasie erano leggermente più anziani, con una media di 66 anni di età, rispetto a chi non presentava il disturbo (media di 64 anni, p<0,0001) e presentavano una riduzione significativa della funzionalità polmonare, con un volume espiratorio massimo nel 1° secondo (FEV₁) del 66% del predetto, rispetto al 77% di chi non presentava bronchiectasie (p<0,0001) (Figura 2A). Inoltre, negli individui con bronchiectasie, le immagini delle TAC presentavano una maggior evidenza di anomalie polmonari, enfisema in particolare (%voxels -950 Hounsfield Unit (HU)=11% [SD=12] versus 6,3% [SD=9], p<0,0001).

Tra i soggetti con bronchiectasie, il 46% dei partecipanti aveva ricevuto una diagnosi di BPCO (p<0,0001) (Figura 2B). Inoltre, in questo sottogruppo, la presenza di bronchiectasie era associata ad un peggioramento della funzione polmonare (FEV₁ = 57% del predetto, p=0,0009), rispetto ai soggetti in cui erano assenti.

Per identificare le varianti più frequenti o più rare del gene *SERPINA1* si è proceduto al sequenziamento del gene in 835 partecipanti allo studio. I risultati hanno dimostrato che le bronchiectasie sono



più frequenti nei genotipi P*ZZ e P*MZ (frequenza combinata 52%), rispetto ai soggetti che non presentavano queste varianti genetiche (40%) (odds ratio [OR]=1,97, 95% CI=1,00-3,90, p=0,049) (Figura 3).

DISCUSSIONE

Lo studio SPIROMICS presenta dei limiti: i dati ottenuti non possono essere estesi alla popolazione generale perché prende in esame uno specifico sottogruppo. Inoltre, le bronchiectasie sono state diagnosticate da un singolo radiologo, e non da più di uno, come è stato fatto in studi precedenti (7,8).

I risultati dello studio hanno determinato importanti caratteristiche correlate alle bronchiectasie in soggetti con una storia da forte fumatore. Anzitutto, le bronchiectasie rilevate tramite TAC sono risultate comuni in questa classe di individui, con sintomi e funzione polmonare peggiori, soprattutto tra quelli con BPCO, rispetto a chi non presentava bronchiectasie. Questo indica che la TAC può essere impiegata per identificare i pazienti con BPCO

ad alto rischio che potrebbero beneficiare di cure tempestive volte a migliorare i loro sintomi e la loro sopravvivenza.

In secondo luogo, è stato dimostrato che il locus P*Z del gene *SERPINA1* è un fattore di rischio genetico per lo sviluppo di bronchiectasie, come comorbidità nella BPCO, e che la frequenza dei genotipi P*ZZ e P*MZ nei pazienti con BPCO non è rara. L'identificazione delle bronchiectasie come comorbidità è fondamentale perché associata a riacutizzazioni frequenti, maggior infezioni batteriche delle vie aeree e, nei pazienti con BPCO da moderata e grave, una mortalità più elevata.

Nonostante ciò, i risultati ottenuti supportano le raccomandazioni indicate dalle linee guida: effettuare lo screening per il deficit di alfa-1 antitripsina in presenza di soggetti con bronchiectasie con una lunga storia di fumo intenso. Questo risulta necessario per iniziare tempestivamente la terapia più appropriata, in grado di portare al miglioramento dei sintomi e della sopravvivenza dei pazienti.

Bibliografia

1. Magis-Escurra C, Reijers MH. Bronchiectasis. *BMJ Clin Evid*. 25 febbraio 2015;2015:1507.
2. Martinez-Garcia MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1401–11.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [Internet]. [citato 21 settembre 2023]. Archived Reports. Disponibile su: <https://goldcopd.org/archived-reports/>
4. Hubbard RC, Fells G, Gadek J, Pacholok S, Humes J, Crystal RG. Neutrophil accumulation in the lung in alpha 1-antitrypsin deficiency. Spontaneous release of leukotriene B4 by alveolar macrophages. *J Clin Invest*. settembre 1991;88(3):891–7.
5. Bhatt SP, Kim YI, Harrington KF, Hokanson JE, Lutz SM, Cho MH, et al. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax*. maggio 2018;73(5):414–21.
6. SPIROMICS Protocol for Multicenter Quantitative Computed Tomography to Phenotype the Lungs - PubMed [Internet]. [citato 18 ottobre 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27482984/>
7. King MA, Stone JA, Diaz PT, Mueller CF, Becker WJ, Gadek JE. Alpha 1-antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT. *Radiology*. aprile 1996;199(1):137–41.
8. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dowson LJ, Stockley RA. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 dicembre 2007;176(12):1215–21.

