

# I TAPPI DI MUCO E IL CONTEGGIO TOTALE DELLE VIE AEREE SONO INDIPENDENTEMENTE ASSOCIATI CON LA LIMITAZIONE DEL FLUSSO D'ARIA E INFLUENZANO IN MODO DIFFERENZIATO LA MORTALITÀ E LA PERDITA DI INDIPENDENZA LEGATA ALLA SALUTE NELLA BPCO

a cura della Redazione

Commento a: Tanabe N, Shimizu K, Shima H, Wakazono N, Shiraishi Y, Terada K, Terada S, Oguma T, Sakamoto R, Suzuki M, Makita H, Sato A, Sato S, Nishimura M, Konno S, Hirai T. Computed tomography mucus plugs and airway tree structure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Associations with airflow limitation, health-related independence and mortality. *Respirology*. 2024 Jun 24. doi: 10.1111/resp.14776

## INTRODUZIONE

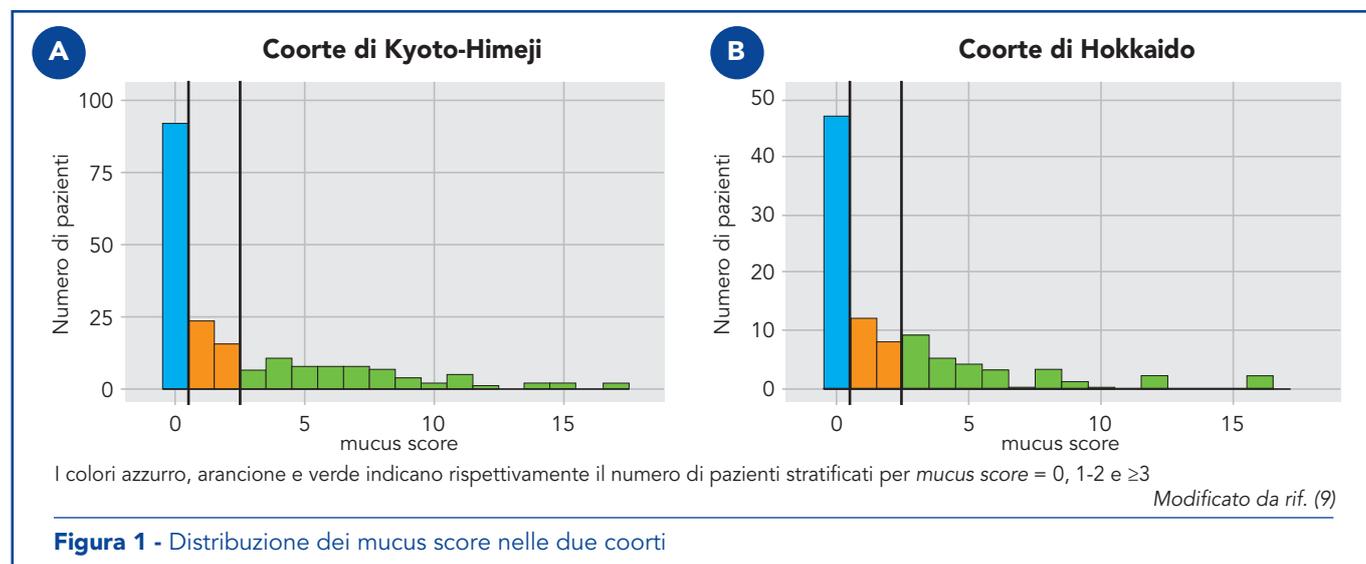
I cambiamenti strutturali che sottendono la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) includono, fra gli altri, restringimento del lume, rimodellamento della parete e tappi di muco (1–3). Recenti studi hanno evidenziato come il numero di diramazioni delle vie aeree e i tappi di muco nelle vie aeree di medio-grandi siano correlati a limitazione del flusso d'aria e ad outcome clinici peggiori (4–7). Inoltre, la presenza di tappi di muco sembra essere associata allo spessore delle pareti e al conteggio delle diramazioni delle vie aeree alla TAC (8). Tuttavia, l'impatto relativo di questi elementi sulla funzione polmonare e sugli esiti clinici non è completamente compreso.

Per chiarire questi aspetti, Tanabe et al. hanno indagato in uno studio retrospettivo l'associazione tra tappi di muco, struttura dell'albero bronchiale e outcome clinici in due coorti di pazienti con BPCO di almeno 40 anni e che fumassero almeno 10 pacchetti di sigarette all'anno (coorte di Kyoto-Himeji e coorte di Hokkaido) (9). Lo scopo dello studio era di esplorare se i tappi di

muco localizzati nelle medie e grandi vie aeree fossero associati a una funzione polmonare basale inferiore, a sintomi più gravi e a maggiori probabilità di perdita di indipendenza e mortalità, indipendentemente dalla gravità dell'enfisema e dalla morfologia delle vie aeree. I tappi di muco sono stati identificati visivamente alla TAC ed il numero di segmenti polmonari con tappi di muco è stato usato per generare un *mucus score* (cfr. rif. 10). I pazienti con *mucus score* di 0, 1-2 e  $\geq 3$  sono stati assegnati rispettivamente ai gruppi "senza muco", "a basso contenuto di muco" e "ad alto contenuto di muco" (9).

## RISULTATI

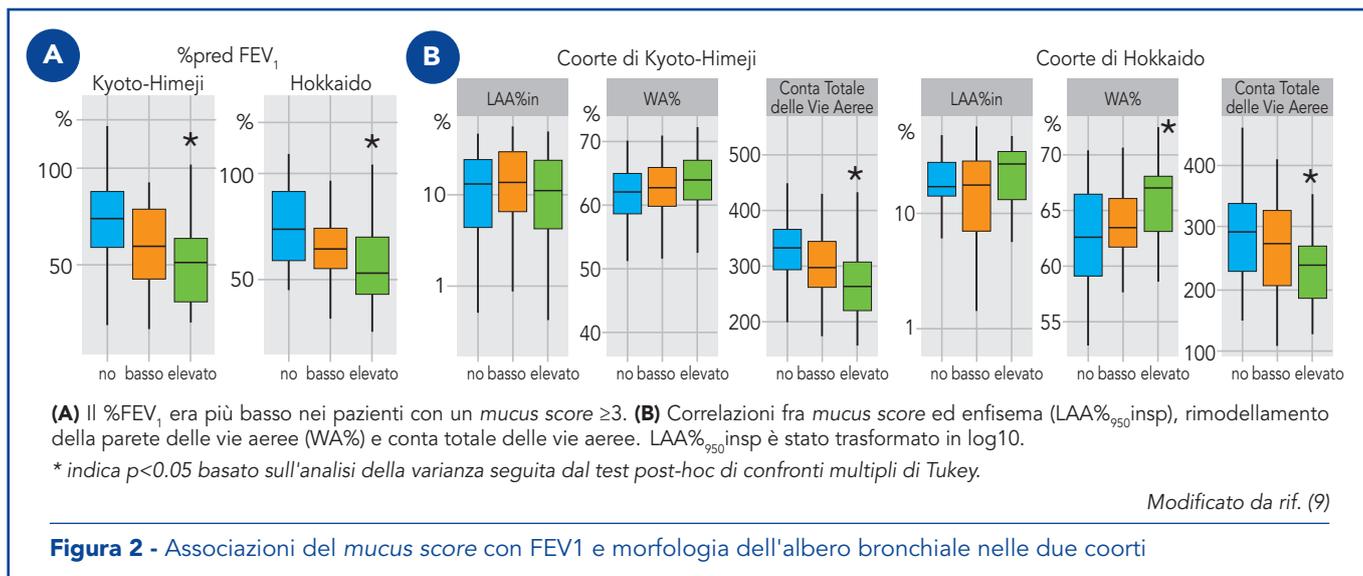
Fra i 295 pazienti inclusi, si evince come il *mucus score* fosse equiparabile fra le due coorti, dove il 30-34% presentava un punteggio elevato (*mucus score*  $\geq 3$ ) (Figura 1). Non sono state rilevate correlazioni fra età, sesso, abitudine al fumo, storia d'asma, uso di corticosteroidi inalatori e volumi polmonari nella TAC inspiratoria nei tre gruppi. In entrambe le coorti, invece, il gruppo



ad alto contenuto di muco presentava valori più bassi nel rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC e nelle percentuali del FEV<sub>1</sub> predetto (%FEV<sub>1</sub>) e della FVC predetta (%FVC), nonché un'una percentuale più elevata di pazienti con *Medical Research Council Dyspnoea Scale* (mMRC) ≥2. Nella Figura 2, inoltre, si può osservare come in entrambe le coorti il %FEV<sub>1</sub> e la conta totale delle vie aeree siano più basse nei gruppi ad alto contenuto di muco rispetto a quelli senza muco, mentre non vengono rilevate differenze per quanto riguarda la

presenza e l'estensione dell'enfisema (LAA%<sub>950</sub>insp). Differenze nella percentuale dell'area occupata dalla parete delle vie aeree centrali rispetto all'area totale del lume (%WA) sono state rilevate solo nella corte di Hokkaido (Figura 2).

Gli autori si sono avvalsi di modelli di regressione lineare multivariata e logistici per esplorare i fattori associati al %FEV<sub>1</sub> e ad un punteggio del test di valutazione della BPCO (COPD assessment test score, CAT) ≥10 (Tabella 1). Per quanto riguarda il %FEV<sub>1</sub>, un



	Modello 1	Modello 2	Modello 3
<b>Modelli per %FEV<sub>1</sub></b>	<b>β [95% IC]</b>	<b>β [95% IC]</b>	<b>β [95% IC]</b>
<b>Senza muco</b>	0 (Rif)	0 (Rif)	0 (Rif)
<b>A basso contenuto di muco</b>	-11.4 [-18.5, -4.3] <sup>a</sup>	-11.3 [-18.4, -4.3] <sup>a</sup>	-8.5 [-14.9, -2.1] <sup>a</sup>
<b>Ad alto contenuto di muco</b>	-22.3 [-28.6, -16.1] <sup>a</sup>	-22.1 [-28.3, -15.9] <sup>a</sup>	-14.3 [-20.4, -8.2] <sup>a</sup>
<b>LAA%<sub>950</sub>insp<sup>b</sup></b>	-10.1 [-16.1, -4.1] <sup>a</sup>	-10.4 [-16.3, -4.4] <sup>a</sup>	-10.9 [-16.2, -5.5] <sup>a</sup>
<b>WA%</b>	-	-0.38 [-0.77, 0.01]	-0.26 [-0.61, 0.09]
<b>Conta totale delle vie aeree</b>	-	-	1.22 [0.86, 1.59] <sup>a</sup>
<b>Modelli per punteggio CAT ≥10</b>	<b>OR [95% CI]</b>	<b>OR [95% CI]</b>	<b>OR [95% CI]</b>
<b>Senza muco</b>	1 (Rif)	1 (Rif)	1 (Rif)
<b>A basso contenuto di muco</b>	1.43 [0.65, 3.15]	1.43 [0.65, 3.12]	1.29 [0.57, 2.89]
<b>Ad alto contenuto di muco</b>	2.45 [1.22, 5.02] <sup>a</sup>	2.46 [1.22, 5.05] <sup>a</sup>	1.81 [0.85, 3.91]
<b>LAA%<sub>950</sub>insp<sup>b</sup></b>	2.97 [1.50, 6.16] <sup>a</sup>	2.97 [1.49, 6.14] <sup>a</sup>	3.05 [1.53, 6.33] <sup>a</sup>
<b>WA%</b>	-	0.99 [0.95, 1.04]	0.99 [0.94, 1.03]
<b>Conta totale delle vie aeree</b>	-	-	0.95 [0.91, 1.00] <sup>a</sup>

Il gruppo di pazienti senza muco è stato usato come riferimento. I modelli per il %FEV<sub>1</sub> sono stati aggiustati per abitudine al fumo (fumatore vs. ex fumatore), anni di storia di fumo, indice di massa corporea e l'istituzione. I modelli per CAT ≥10 sono stati aggiustati per le stesse variabili, oltre che per età e sesso. Il fattore di inflazione della varianza delle variabili indipendenti varia tra 1,02 e 1,38. LAA%<sub>950</sub>insp, percentuale di bassa attenuazione <-950 HU sulla TAC inspiratoria; WA%, percentuale dell'area della parete delle vie aeree subsegmentali, rappresentante il rimodellamento della parete.  
**a** p < 0,05; **b** LAA%950insp è stato trasformato in log10.

Modificato da rif. (9)

**Tabella 1** - Modelli multivariabili per i punteggi del FEV1 e del test di valutazione della BPCO (CAT score) nella coorte di Kyoto-Himeji



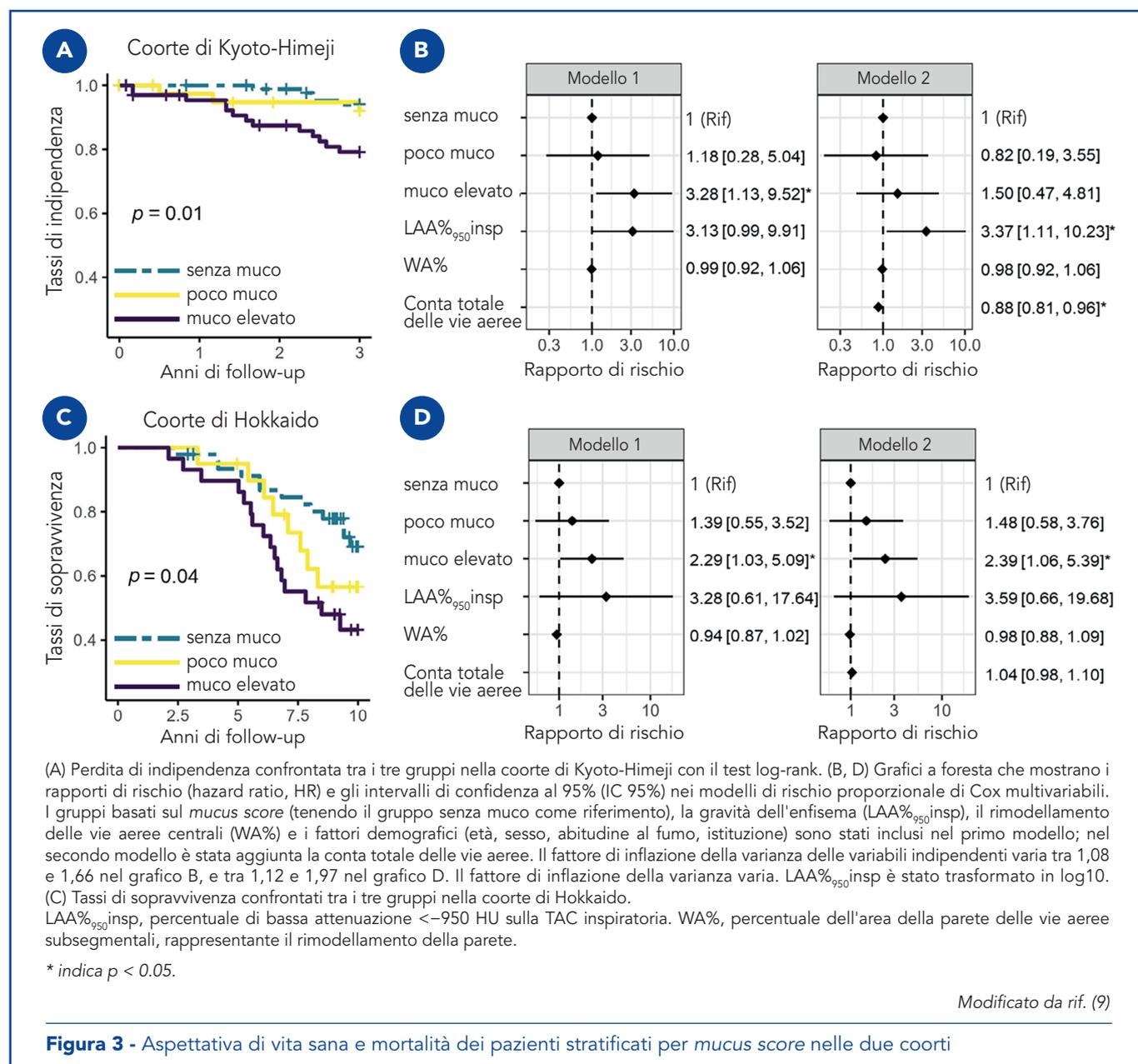
punteggio di *mucus score*  $\geq 3$  e una conta ridotta delle vie aeree totali sono risultati indipendentemente associati ad un valore di  $\%FEV_1$  più basso, anche dopo aver corretto per  $LAA\%_{950}insp$  e  $WA\%$ . D'altra parte, è stata anche osservata un'associazione significativa tra un punteggio di *mucus score*  $\geq 3$  e di  $CAT \geq 10$  nei modelli che includevano  $LAA\%_{950}insp$  e  $WA\%$ , ma questa associazione è scomparsa nel modello che includeva la conta totale delle vie aeree; nello stesso modello, la conta totale delle vie aeree era associata ad un punteggio di  $CAT \geq 10$  (Tabella 1).

Per gli *outcome* a lungo termine, i risultati indicano che i tassi di perdita di indipendenza legata alle condizioni di salute calcolati nella coorte di Kyoto-Himeji e i tassi

di mortalità calcolati nella coorte di Hokkaido erano significativamente più elevati nel gruppo ad elevato contenuto di muco (Figura 3). In particolare, il dato sui tassi di sopravvivenza/mortalità è rimasto significativo anche tenendo conto dei dati di  $LAA\%_{950}insp$ ,  $WA\%$  e conta totale delle vie aeree.

## DISCUSSIONE

Lo studio condotto da Tanabe et al. fornisce importanti evidenze sull'impatto dei tappi di muco e della struttura dell'albero bronchiale sui risultati clinici nei pazienti con BPCO. In particolare, i pazienti con un numero maggiore di tappi di muco mostravano un  $\%FEV_1$  inferiore, un punteggio mMRC più alto e una



**Figura 3** - Aspettativa di vita sana e mortalità dei pazienti stratificati per *mucus score* nelle due coorti



conta totale delle vie aeree inferiore rispetto a quelli senza tappi di muco, indipendentemente dalla gravità dell'enfisema. Sebbene fosse già noto da dati di letteratura che nei pazienti con BPCO il *mucus score* correla con FEV<sub>1</sub>, recrudescenze e mortalità, e che la conta totale delle vie aeree nei fumatori è associata a valori di FEV<sub>1</sub> ridotti e in rapida diminuzione (4–7), i dati di questo studio ne suggeriscono ruoli patofisiologici distinti. La presenza di tappi di muco determinava un aumento di mortalità dei pazienti indipendentemente dalla conta totale delle vie aeree, mentre una riduzione di quest'ultima risultava correlata a una maggiore perdita di indipendenza legata alla salute, indipendentemente dalla presenza dei tappi di muco. Queste considerazioni sono in linea con un recente studio condotto su quasi 4.500 pazienti con BPCO che ha mostrato come un *mucus score* elevato fosse associato a un aumento della mortalità a 10 anni, indipendentemente da enfisema, conta totale e ri-

modellamento delle vie aeree (6). Considerando che non tutti i pazienti con punteggi di *mucus score* elevati risultano sintomatici (5,7), gli autori sottolineano che la valutazione dei tappi di muco tramite TAC ha il potenziale di identificare i pazienti ad alto rischio che necessitano di cure più intensive, inclusi trattamenti con agenti mucolitici (9).

In conclusione, lo studio di Tanabe et al. (9) rappresenta un passo avanti nella comprensione delle complesse interazioni fra i meccanismi patofisiologici della BPCO e i conseguenti *outcome* clinici. Queste considerazioni sottolineano l'importanza di valutare la presenza di tappi di muco e la conta totale delle vie aeree alla TAC nei pazienti con BPCO; tale strategia permetterebbe di prevedere alcuni rischi clinici, guidando lo sviluppo di programmi di gestione più efficaci, personalizzati e intensivi in quei pazienti che ne gioverebbero maggiormente, migliorandone la qualità della vita e riducendo la mortalità.

#### Bibliografia

1. Curran DR, Cohn L. Advances in mucous cell metaplasia: a plug for mucus as a therapeutic focus in chronic airway disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010 Mar;42(3):268–75.
2. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004 Jun 24;350(26):2645–53.
3. Sheikh K, Coxson HO, Parraga G. This is what COPD looks like. *Respirology.* 2016 Feb;21(2):224–36.
4. Kirby M, Tanabe N, Tan WC, Zhou G, Obeidat M, Hague CJ, et al. Total Airway Count on Computed Tomography and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Progression. Findings from a Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Jan 1;197(1):56–65.
5. Dunican EM, Elicker BM, Henry T, Gierada DS, Schiebler ML, Anderson W, et al. Mucus Plugs and Emphysema in the Pathophysiology of Airflow Obstruction and Hypoxemia in Smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Apr 15;203(8):957–68.
6. Diaz AA, Orejas JL, Grumley S, Nath HP, Wang W, Dolliver WR, et al. Airway-Occluding Mucus Plugs and Mortality in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA.* 2023 Jun 6;329(21):1832–9.
7. Okajima Y, Come CE, Nardelli P, Sonavane SK, Yen A, Nath HP, et al. Luminal Plugging on Chest CT Scan: Association With Lung Function, Quality of Life, and COPD Clinical Phenotypes. *Chest.* 2020 Jul;158(1):121–30.
8. Tran C, Singh GV, Haider E, Boylan C, Venegas C, Riaz S, et al. Luminal mucus plugs are spatially associated with airway wall thickening in severe COPD and asthma: A single-centered, retrospective, observational study. *Respir Med.* 2022 Oct;202:106982.
9. Tanabe N, Shimizu K, Shima H, Wakazono N, Shiraishi Y, Terada K, et al. Computed tomography mucus plugs and airway tree structure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Associations with airflow limitation, health-related independence and mortality. *Respirology.* 2024.
10. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, Nagle SK, Schiebler ML, Newell JD, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest.* 2018 Mar 1;128(3):997–1009.

