

Bronchiectasie/Discinesia Ciliare Primaria

Laura Petrarca

Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, "Sapienza" Università di Roma

E-mail: laurapetrarca85@gmail.com

Le bronchiectasie sono una condizione clinica in cui vi è una dilatazione dei bronchi che causa sintomi clinici quali tosse produttiva cronica, frequenti infezioni delle basse vie aeree e riacutizzazioni polmonari. Il gold standard per la diagnosi è rappresentato dalla TC del torace e vengono definite ectasie bronchiali quelle dilatazioni dei bronchi in cui il rapporto tra il diametro del bronco e quello dell'arteria che lo accompagna risulta superiore a 0,8.

Da un punto di vista fisiopatologico è ancora considerata valida l'ipotesi del circolo vizioso di Cole, in cui il verificarsi di un insulto iniziale a carico del polmone, determina l'instaurarsi di infezione e infiammazione locali ed ostruzione delle vie aeree. Se non si interviene prontamente, l'infezione, l'infiammazione o entrambe portano ad un danno persistente con conseguente distruzione della parete bronchiale che comporta una dilatazione dei bronchi a costituire le bronchiectasie cilindriche, che, se opportunamente trattate, sono ancora reversibili. Tuttavia, con il passare del tempo, la persistenza di infezione ed infiammazione determinano una ulteriore perdita della struttura della parete del bronco e la progressione delle ectasie, che diventano dapprima varicose e successivamente cistiche.

L'incidenza delle ectasie bronchiali in età pediatrica non è conosciuta, ma dati provenienti dal Regno Unito riportano negli adulti un'incidenza di 35,2 per 100000 persone/anno (Quint et al. Eur Respir J. 2016; 47: 186-93.). Dal punto di vista eziologico si tratta di una patologia estremamente eterogenea e se si considerano le ectasie bronchiali non correlate alla fibrosi cistica (NCFBE), alcuni dati promettenti provengono dal database delle bronchiectasie realizzato su iniziativa del Child Bear Net, un Clinical Research Collaboration della European Respiratory Society che ha come scopo quello di migliorare gli standard di cura e la prognosi dei bambini con ectasie bronchiali. Dai primi dati estratti su una coorte di 408 bambini con NCFBE provenienti da 8 paesi di quattro continenti diversi è emerso che nel 34% dei casi era stata individuata una causa post infettiva, nel 16% dei casi si trattava di forme legate a immunodeficienze primitive o secondarie e nel 15% dei casi legate a cause genetiche, rappresentate nella maggior parte dei casi dalla discinesia ciliare primaria.

Appare sempre più evidente dalla letteratura degli ultimi anni che il circolo vizioso di Cole si colloca all'interno di uno scenario in cui il genoma e l'esposoma sono un substrato di fondamentale importanza nella patogenesi delle bronchiectasie (Perea et al. Eur Resp Rev 2024; 33: 240055).

La discinesia ciliare primaria (DCP) è una patologia genetica che ha una frequenza di 1 su 7500 nati vivi, ed è causata da un'alterata struttura e/o movimento delle ciglia mobili. Viene ereditata generalmente in modalità autosomica recessiva e solo in una piccola percentuale dei casi in modalità autosomica dominante o X-linked.

Clinicamente la DCP si presenta come una condizione estremamente variabile, con manifestazioni che generalmente insorgono molto precocemente, prima dei sei mesi di vita, a carico dell'apparato respiratorio, in particolare rinite e tosse catarrale cronica correlate alla compromissione muco-ciliare. Le manifestazioni respiratorie fanno parte della descrizione classica della malattia. Le infezioni ricorrenti o croniche del tratto respiratorio superiore e inferiore finiscono per complicarsi con bronchiectasie, sinusite cronica e poliposi nasale.

Attualmente non esiste un gold standard per la diagnosi, ma abbiamo a disposizione diversi strumenti diagnostici, fra i quali in primis la misurazione dell'ossido nitrico nasale come test di screening, che tuttavia necessita di ulteriori esami per la conferma diagnostica.

L'analisi dell'ultrastruttura del ciglio mobile attraverso la microscopia elettronica a trasmissione (TEM) presenta un elevato valore predittivo positivo ed in passato era considerato il gold standard per la diagnosi di DCP. Tuttavia, ad oggi diversi studi hanno dimostrato come una TEM negativa per DCP non permetta di escluderne la diagnosi, dato che nel 30% dei casi di DCP l'ultrastruttura risulta normale.

L'analisi del movimento ciliare è un test molto accurato quando è eseguito da un osservatore esperto e permette di valutare contemporaneamente la frequenza e il pattern del battito ciliare. Tuttavia, i risultati

devono essere confermati da analisi ripetute in diverse occasioni o su cellule ciliate delle vie aeree in coltura. L'immunofluorescenza del ciglio mobile è usata per lo più in setting di ricerca.

L'analisi genetica nella DCP si sta invece rivelando una metodica sempre più importante sia per la diagnosi, che per la prognosi. Il rilevamento di mutazioni bi-alleliche in un quadro di DCP a trasmissione autosomica recessiva, o di mutazioni a carico del cromosoma X nella DCP X-linked è altamente specifico per la diagnosi.

Dal 2003 le nuove tecniche di biologia molecolare e l'avvento dell'NGS hanno permesso di individuare sempre più rapidamente ed in modo crescente geni associati alla discinesia ciliare primaria, tanto che ad oggi ne conosciamo oltre 50.

Lo spettro genetico varia in base alle regioni geografiche: in Europa ad esempio sono molto diffuse le mutazioni in *DNAH5* e *DNAH11*, ma anche *CCDC39* è responsabile di molti casi di DCP.

In altri paesi del mondo la situazione è diversa, infatti viene riportata un'alta prevalenza di *HYDIN* nella popolazione Franco Canadese, *RSPH4A* nella comunità di Portorico, *DRC1* in Giappone.

Mentre un recente studio multicentrico europeo ha messo in evidenza che in Italia il gene più frequentemente responsabile della malattia è il *CCDC40* ed in particolare la variante c.552+6T>A (Raidt et al. Eur Respir J. 2024; 6: 2301769.)

Il problema dell'indagine genetica, oltre alla possibilità di non riscontrare alcuna mutazione nei geni attualmente noti, è quello della precisa definizione delle varianti che spesso vengono identificate e che vengono classificate come di significato incerto in base ai criteri dell'American College of Medical Genetics and Genomics /Association of Medical Pathology.

La genotipizzazione nei pazienti con DCP è comunque utile, in primo luogo, quando la conferma della diagnosi appare difficoltosa con le metodiche classiche. Secondariamente, lo studio puntuale delle varianti patogenetiche sta facendo emergere per la DCP associazioni genotipo-fenotipo, che correlano la gravità e la velocità di progressione della malattia al difetto ultrastrutturale e/o genetico sottostante. Infatti, nella nostra casistica che comprende 39 pazienti affetti da DCP, abbiamo riscontrato che i pazienti con mutazioni patogenetiche o verosimilmente patogenetiche nei geni *CCDC39/40* presentano più frequentemente un deficit ventilatorio alla spirometria, in particolare rispetto al gruppo dei pazienti con mutazioni in *DNAH5*.

Pertanto, nonostante l'elevata eterogeneità dei difetti ultrastrutturali e della genetica dei pazienti con DCP, coloro che hanno una mutazione patogena biallelica in *CCDC39/40* sembrano avere una prognosi peggiore rispetto a pazienti con mutazioni in altri geni.

Importanti novità, inoltre, emergono dalla letteratura sul fronte delle terapie sia nei pazienti con ectasie bronchiali in generale, sia nel gruppo dei pazienti con DCP. Per quanto riguarda le bronchiectasie, il Brensocatib, un farmaco orale, selettivo e reversibile che blocca l'infiammazione neutrofilica attraverso l'inibizione della Cathepsina/Dipeptil peptidasi 1 (DPP1) ha dimostrato di prolungare il tempo alla successiva riacutizzazione nel Willow Study (Chalmers et al. NEJM 2020; 383: 2127-2137). Per quanto riguarda la DCP invece, in uno studio di fase 2 randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, crossover, l'idrevloride (un farmaco inalatorio che blocca il canale del sodio epiteliale) ha permesso di incrementare il valore del FEV1% rispetto al controllo, seppur tale incremento sia stato di modesta entità (Ringshausen FC et al. Lancet Respir Med. 2024; 12: 21-33.). Da ultimo è in fase di studio preclinico un farmaco a mRNA inalatorio per pazienti con DCP e mutazioni in *CCDC40*.

In conclusione, le bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica sono costituite da un gruppo estremamente eterogeneo di patologie, la cui eziologia è in continua evoluzione ed in cui esiste un'importante interazione tra ambiente e substrato genetico del paziente. Una delle cause più frequenti di bronchiectasie non FC in età pediatrica è rappresentato dalla DCP, patologia nella quale sempre più evidenze dimostrano una forte correlazione genotipo-fenotipo.