

REVISIONE

Bronchiectasie pediatriche: 25 anni che hanno cambiato il modo ed i tempi della diagnosi e della terapia

Pediatric Bronchiectasis: 25 Years that have changed the approach and timing of diagnosis and treatment

Laura **Petrarca**^{*}, Raffaella **Nenna**, Enrica **Mancino**, Antonella **Frassanito**, Mattia **Spatuzzo**, Lorenzo **Lugo**, Barbara **Luongo**, Marco **Renna Bertoli**, Fabio **Midulla**

^{*} CORRISPONDENZA:

Laura.petrarca@uniroma1.it

RIASSUNTO

Negli ultimi 25 anni, le bronchiectasie in età pediatrica hanno subito una trasformazione sostanziale in termini di riconoscimento clinico, approccio diagnostico e strategie terapeutiche. Tradizionalmente sono state considerate come una condizione rara e irreversibile, ad oggi l'evoluzione clinica può essere variabile e se diagnosticate precocemente sono potenzialmente reversibili. L'introduzione di tecniche di imaging avanzate, l'identificazione dei fattori eziologici e l'evoluzione delle linee guida internazionali hanno migliorato significativamente la prognosi. Questa review analizza i principali cambiamenti nella diagnosi e nella gestione terapeutica delle bronchiectasie pediatriche negli ultimi decenni.

ABSTRACT

Over the past 25 years, paediatric bronchiectasis has undergone a substantial transformation in terms of clinical recognition, diagnostic approaches, and therapeutic strategies. Traditionally considered a rare and irreversible disease, it is now increasingly recognized as a potentially modifiable condition when diagnosed early. The introduction of advanced imaging techniques, the identification of underlying etiological factors, and the evolution of international guidelines have significantly improved prognosis. This review examines the major changes in the diagnosis and management of paediatric bronchiectasis over recent decades.

INTRODUZIONE

Le bronchiectasie pediatriche si definiscono come una sindrome caratterizzata da tosse umida/produzione cronica o ricorrente, associata a infiammazione delle vie aeree e a dilatazione bronchiale anomala evidenziabile alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace (HRCT) (1).

Storicamente sottodiagnosticate nei bambini, oggi sono riconosciute come una causa rilevante di morbidità respiratoria cronica a livello globale.

In età pediatrica, le bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica (di seguito denominate bronchiectasie) rappresentano uno spettro clinico che comprende i sud-

DOI

10.63304/PneumolPediatri.2026.11

Dipartimento materno-infantile e Scienze Urologiche, "Sapienza" Università di Roma, Roma, Italia

PAROLE CHIAVE

Bronchiectasie pediatriche; tomografia computerizzata ad alta risoluzione; infiammazione neutrofilica; medicina di precisione.

KEY WORDS

Pediatric bronchiectasis; high resolution computed tomography; neutrophilic inflammation; precision medicine.

detti reperti clinici e radiologici e costituiscono l'esito di patologie respiratorie croniche e di disturbi sistemici a carattere immunologico/infiammatorio, le cui eziologie sono estremamente variabili e sono riportate nella tabella. Se riconosciute precocemente, possono risultare reversibili con un trattamento appropriato (1).

OBIETTIVO DELLA REVISIONE

Questa revisione si propone di ripercorrere come, negli ultimi 25 anni, sia cambiato in modo sostanziale il modo in cui consideriamo e affrontiamo le bronchiectasie in età pediatrica. L'obiettivo non è soltanto descrivere i progressi tecnici, ma anche mettere in luce come questi abbiano modificato concretamente la pratica clinica quotidiana e, soprattutto, la storia naturale della malattia.

L'introduzione della HRCT ha rappresentato una svolta decisiva, permettendo di identificare le bronchiectasie in modo molto più precoce e accurato rispetto al passato. Questo ha reso possibile riconoscere la malattia in fasi in cui, fino a pochi decenni fa, sarebbe rimasta non diagnosticata o scoperta tardivamente, quando il danno polmonare era già avanzato e irreversibile. Un obiettivo importante della revisione è quello di considerare l'evoluzione verso metodiche di imaging prive di radiazioni, in particolare la risonanza magnetica (RM) polmonare. Questa tecnica sta assumendo un ruolo sempre più rilevante soprattutto nei bambini, perché consente di monitorare la malattia nel tempo riducendo l'esposizione cumulativa alle radiazioni, un aspetto particolarmente importante in età evolutiva.

Ulteriori considerazioni devono essere effettuate riguardo i cambiamenti nella gestione terapeutica. Negli ultimi anni, infatti, si è passati da un approccio prevalentemente episodico e sintomatico a una gestione più strutturata, continuativa e multidisciplinare. L'introduzione di nuovi farmaci e strategie terapeutiche ha contribuito a ridurre la frequenza delle riacutizzazioni e a migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Infine, la revisione si propone di esplorare le prospettive future della malattia, con particolare attenzione al crescente interesse verso la caratterizzazione degli endotipi delle bronchiectasie pediatriche. La migliore comprensione dei meccanismi biologici sottostanti e della variabilità fenotipica ed endotipica della malattia rappresenta infatti il fondamento per lo sviluppo di un approccio sempre più personalizzato, orientato alla medicina di precisione, con l'obiettivo di migliorare ulteriormente gli outcome clinici e modificare la storia naturale della malattia.

DIAGNOSI DELLE BRONCHIECTASIE PEDIATRICHE

Radiologia convenzionale

La radiografia del torace, pur ampiamente disponibile e utile come primo approccio, presenta una sensibilità limitata nella diagnosi di bronchiectasie. Anche quando sono presenti segni suggestivi come incremento della trama broncopulmonare, opacità tubulari o aree cistiche, i reperti risultano spesso aspecifici e raramente consentono una dimostrazione diretta della dilatazione bronchiale (2).

TC torace ad alta risoluzione

La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT), preferibilmente multidetettore (HR-MDCT), rappresenta il gold standard per la diagnosi delle bronchiectasie pediatriche. Essa consente di identificare, quantificare e stratificare l'estensione e la severità delle alterazioni bronchiali, spesso anche in fase precoce, prima della comparsa di alterazioni funzionali respiratorie.

Il reperto tipico è il segno dell'"anello con castone", associato a un aumento del rapporto tra bronco ed arteria adiacente (broncho-arterial ratio: BAR). Tradizionalmente, un BAR >1 è considerato indicativo nel considerare una dilatazione dei bronchi come bronchiectasia nella popolazione adulta, ma studi pediatrici hanno evidenziato valori fisiologici inferiori di tale rapporto, suggerendo che un cut-off più appropriato si attesti intorno a 0,8 nei bambini (3). La diagnosi deve comunque sempre integrare reperti radiologici e quadro clinico, per ridurre il rischio di falsi positivi o negativi.

Un incremento del BAR non solo costituisce un indicatore sensibile di dilatazione bronchiale, ma consente anche di distinguere tre differenti sottotipi morfologici di bronchiectasie: cilindriche (in cui si ha una dilatazione diffusa dei bronchi con pareti ispessite ma contorni regolari) varicose (in cui le pareti dei bronchi sono irregolari e si alternano dilatazioni e restringimenti) e cistiche (che rappresentano la forma più grave in cui si ha un profondo sovvertimento della struttura della parete). Altri reperti frequenti includono:

- ispessimento della parete bronchiale;
- riduzione o perdita del fisiologico tapering bronchiale (riduzione del calibro bronchiale dal centro verso la periferia);
- segno del binario;
- presenza di tappi mucosi intraluminali;
- pattern a mosaico da intrappolamento aereo;
- aspetto ad albero in fiore nelle riacutizzazioni infettive.

Tali alterazioni sono più facilmente identificabili nelle forme avanzate, mentre nelle fasi iniziali la diagno-

si può risultare più complessa e soggetta a variabilità interpretativa.

Nel complesso, la diagnosi delle bronchiectasie pediatriche si basa oggi su un'integrazione tra clinica e imaging avanzato. La radiografia ha un ruolo limitato di screening, mentre la HRCT rimane lo strumento di riferimento, con crescente attenzione verso tecniche standardizzate, criteri pediatrici specifici e strumenti quantitativi automatizzati per migliorare accuratezza e riproducibilità diagnostica.

Rischio radiologico e ruolo della risonanza magnetica nelle bronchiectasie pediatriche

Nella scelta delle strategie di imaging per la diagnosi e il follow-up delle bronchiectasie in età pediatrica, è fondamentale bilanciare accuratezza diagnostica ed esposizione alle radiazioni ionizzanti, soprattutto considerando le implicazioni cumulative degli esami TC ripetuti.

I bambini risultano infatti più vulnerabili agli effetti delle radiazioni rispetto agli adulti, sia per la maggiore radiosensibilità dei tessuti in accrescimento, sia per la più lunga aspettativa di vita che aumenta il rischio cumulativo di neoplasie radio-indotte. Inoltre, a parità di parametri tecnici, la dose assorbita a livello d'organo è più elevata in età pediatrica. Sebbene il rischio individuale assoluto rimanga basso e il rapporto beneficio/rischio della TC clinicamente indicata sia favorevole, l'impatto a livello di sanità pubblica non è trascurabile, considerando che la TC, pur rappresentando circa il 10% delle procedure radiologiche, contribuisce a circa due terzi dell'esposizione radiologica complessiva della popolazione. In questo contesto, emerge la necessità di ridurre l'esposizione cumulativa nei pazienti cronici, rafforzando il ruolo di metodiche alternative prive di radiazioni ionizzanti, in particolare la risonanza magnetica (RM) toracica, come strumento complementare alla TC nel follow-up delle bronchiectasie.

Numerosi studi hanno dimostrato che la RM toracica, svolta in centri con adeguata esperienza, può offrire una capacità diagnostica paragonabile alla HRCT nella valutazione delle alterazioni strutturali polmonari, con il vantaggio di evitare l'esposizione a radiazioni. Oltre alla valutazione morfologica, la RM consente un'analisi funzionale avanzata, includendo perfusione, ventilazione e meccanica respiratoria.

Studi prospettici hanno evidenziato che la RM è in grado di valutare tutti i principali parametri dei sistemi di scoring radiologico, con buona concordanza inter-osservatore e significativa correlazione con i parametri funzionali respiratori (FEV₁, FVC, FEF25–75) e con la gravità clinica della dispnea (4).

In particolare, le sequenze Diffusion-Weighted Imaging (DWI) si sono dimostrate utili nell'identificazione del muco endobronchiale e delle aree di infiammazione attiva. Il "mucus plugging", chiaramente distinguibile in RM grazie alla sua elevata intensità in T2, mostra una correlazione significativa con il deficit funzionale respiratorio, a differenza della TC, dove la distinzione con i tessuti molli è meno netta. Questo aspetto è rilevante poiché la presenza di mucus plugging periferico rappresenta un possibile marker precoce di coinvolgimento delle piccole vie aeree, che potenzialmente precede il danno strutturale irreversibile (5).

Infine, con protocolli adeguati che includono sequenze morfologiche e funzionali avanzate (tra cui STIR e DWI ad alto b-value), la RM è in grado di identificare la maggior parte delle alterazioni bronchiali, sostenendo il suo possibile ruolo non solo nel follow-up, ma anche nella valutazione delle riacutizzazioni (5).

Rimangono alcune limitazioni nell'utilizzo della RM toracica legate alla necessità di collaborazione del paziente e alla capacità di trattenere il respiro. In caso di mancanza di questi prerequisiti, si rende necessaria la sedazione del paziente, conferendo una maggiore invasività all'indagine (6).

Nel complesso, la crescente attenzione alla riduzione dell'esposizione radiologica in età pediatrica, unita ai progressi tecnici della RM toracica, supporta un suo ruolo sempre più rilevante come metodica complementare e potenzialmente alternativa alla TC nel monitoraggio delle bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica, in particolare nei pazienti che richiedono controlli seriali nel tempo.

Reversibilità

Il danno strutturale associato alle bronchiectasie è stato tradizionalmente considerato irreversibile. In contrasto con tale concezione, Mills e colleghi hanno analizzato coppie di tomografie computerizzate (TC) eseguite in 142 bambini (età media 5 anni) a un intervallo medio di 4 anni, documentando una reversibilità completa della dilatazione bronchiale nel 40% dei casi e un miglioramento in un ulteriore 39% delle scansioni (7). Tra i fattori associati alla risoluzione delle bronchiectasie sono stati identificati: una minore età alla diagnosi, una dilatazione bronchiale di entità lieve, un numero ridotto di riacutizzazioni e l'assenza di infezione da *Pseudomonas aeruginosa*. Appare quindi sempre più importante il riconoscimento precoce ed il trattamento tempestivo in questa categoria di pazienti al fine di ottenere una reversibilità, o quantomeno evitare una progressione del danno.

Diagnosi eziologica

Dal punto di vista eziologico, numerose sono le possibili cause delle bronchiectasie in età pediatrica. Prima fra tutte la fibrosi cistica, il cui screening deve essere riservato a tutti i pazienti pediatrici che ricevono una diagnosi radiologica di ectasie bronchiali. Inoltre, tutti i pazienti dovrebbero effettuare uno screening immunologico di base, al fine di escludere grossolani deficit immunitari, ed eseguire test immunologici di II livello, qualora la storia clinica ne imponga la necessità. Una ulteriore patologia da prendere in considerazione quando vengono riscontrate ectasie bronchiali è la discinesia ciliare primaria, in cui vi è un anomalo funzionamento delle ciglia mobili, con conseguente alterata clearance muco-ciliare a carico delle vie aeree. Le ectasie bronchiali riconoscono inoltre cause post-infettive in circa il 30% dei casi (8), le altre eziologie sebbene più rare includono malformazioni polmonari, malattie autoimmuni, sindromi genetiche (Tabella 1).

GESTIONE DEL PAZIENTE CON BRONCHIECTASIE

La diagnosi tempestiva e un trattamento ottimale sono fondamentali per ridurre il carico di malattia delle bron-

chiectasie. Ciò richiede un migliore riconoscimento e una gestione più efficace della tosse cronica produttiva, che rappresenta il sintomo cardine e più frequente delle bronchiectasie in età pediatrica (1).

Nella maggior parte dei casi, i pazienti con bronchiectasie presentano tosse umida/produttiva da molti anni prima di giungere alla diagnosi. La durata della tosse è inoltre correlata a una riduzione della funzione polmonare e a un peggioramento dei quadri radiologici.

Una gestione più accurata della tosse, attraverso l'applicazione di linee guida basate sull'evidenza, consente una migliore identificazione precoce delle patologie sottostanti e un miglioramento degli esiti clinici. Questo approccio è quindi essenziale per la prevenzione, la diagnosi precoce e la gestione delle bronchiectasie, oltre che per la tutela della salute respiratoria a lungo termine. Cole descrisse inizialmente tale fenomeno mediante il costruito del "circolo vizioso", definendolo come un sistema in cui ciascun fattore perpetua reciprocamente gli altri in un ciclo continuo (9). Successivamente, Flume *et al.* hanno proposto una revisione del modello ciclico tradizionale, introducendo il concetto di "vortice" quale rappresentazione più accurata delle interazioni dinamiche tra disfunzione mucociliare, infezione, in-

Tabella 1. La tabella riporta le principali eziologie delle bronchiectasie non legate alla fibrosi cistica*.

Categoria eziologica	Esempi e cause specifiche	Note e caratteristiche
Post-infettiva	Infezioni batteriche (<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i>), virali (morbillo, adenovirus) e atipiche (<i>M. pneumoniae</i>)	Rappresenta una delle cause principali, specialmente nei paesi in via di sviluppo (fino al 46% dei casi)
Discinesia Ciliare Primaria (DCP)	Difetti strutturali e funzionali delle ciglia respiratorie	Causa congenita comune (fino al 30% in alcuni studi italiani) spesso associata a sinusite cronica, otite ricorrente e <i>situs inversus</i>
Immunodeficienze	Ipogammaglobulinemia, Immunodeficienza Comune Variabile (CVID), agammaglobulinemia legata all'X	Costituiscono circa il 13-15% dei casi e predispongono a infezioni respiratorie persistenti
Cause ostruttive e Meccaniche	Aspirazione di corpo estraneo, anomalie congenite delle vie aeree, compressione estrinseca	Da considerare con attenzione soprattutto nelle forme di bronchiectasie localizzate
Aspirazione cronica	Reflusso gastroesofageo o disfunzione della deglutizione	Il danno è mediato dall'irritazione chimica e dall'infiammazione cronica delle vie aeree
Malattie Infiammatorie/autoimmuni e altro	Malattie autoimmuni (LES), sindrome di Stevens-Johnson, aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA)	Condizioni meno frequenti che contribuiscono al danno bronchiale tramite meccanismi immuno-mediati
Idiopatiche	Causa non identificata nonostante una valutazione completa	Riguarda circa il 10-20% dei pazienti; può includere meccanismi multifattoriali non ancora riconosciuti

* La distribuzione di queste cause varia significativamente in base al contesto geografico e socioeconomico: nei paesi sviluppati si osserva una riduzione delle forme post-infettive a favore di cause congenite e sistemiche grazie alle vaccinazioni e al miglior controllo delle infezioni.

fiammazione e danno tissutale (10) (Figura 1). Le interazioni tra tali componenti risultano molto complesse e non seguono necessariamente una progressione lineare. Ciascun fattore esercita un'influenza reciproca sugli altri, determinando un quadro fisiopatologico che non si presta a interventi mirati su un singolo elemento. In particolare, per quanto riguarda l'infiammazione, le evidenze scientifiche più recenti sulla popolazione adulta hanno consentito di superare la concezione tradizionale delle bronchiectasie come patologia a predominanza neutrofilica, mettendo in luce l'esistenza di fenotipi infiammatori distinti nella popolazione adulta (neutrofilico ed eosinofilo) la cui caratterizzazione mediante biomarcatori specifici riveste un ruolo cruciale nello sviluppo di approcci terapeutici di medicina di precisione (11). Diversi biomarcatori molecolari rilevabili nel sangue e nell'espettorato dei pazienti, unitamente alla loro quantità, si rivelano particolarmente utili nella valutazione della gravità e, soprattutto, nella classificazione delle bronchiectasie. Ad esempio, l'elastasi neutrofila (NE) rappresenta il principale biomarcatore associato alla fisiopatologia delle bronchiectasie ed è caratteristica del fenotipo neutrofilico. Ulteriori mediatori, tra cui mucine, peptidi antimicrobici e metalloproteinasi della matrice extracellulare, nonché il carico batterico, concorrono a definire tale fenotipo (10).

La fisiopatologia delle bronchiectasie coinvolge processi di notevole complessità. Una comprensione più approfondita di tali meccanismi prospetta interventi maggiormente precisi e mirati, capaci di interrompere il "vortice" e di modificare il decorso della malattia.

Come illustrato in Figura 1, il vortice delle bronchiectasie è caratterizzato dall'interazione ciclica tra infezione, infiammazione, disfunzione delle vie aeree (comprensiva di ipersecrezione mucosa e compromissione della clearance mucociliare) e danno strutturale polmonare. L'infezione delle vie aeree da parte di batteri (ad esempio *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*), virus o funghi (ad esempio *Aspergillus*) innesca il reclutamento di cellule infiammatorie, tra cui neutrofili, eosinofili e macrofagi. Le proteasi neutrofile, come l'elastasi neutrofila, le proteine citotossiche di derivazione eosinofila e le risposte immunitarie mediate dai macrofagi contribuiscono al danno epiteliale e all'alterazione delle proprietà del muco. La compromissione della clearance mucociliare e l'ipersecrezione mucosa favoriscono la persistenza microbica, mentre il danno epiteliale cumulativo e il rimodellamento tissutale conducono a un danno strutturale polmonare irreversibile. Tali processi si perpetuano reciprocamente, configurando un meccanismo di auto-rinforzo che alimenta la progressione della malattia e il deterioramento clinico (10).

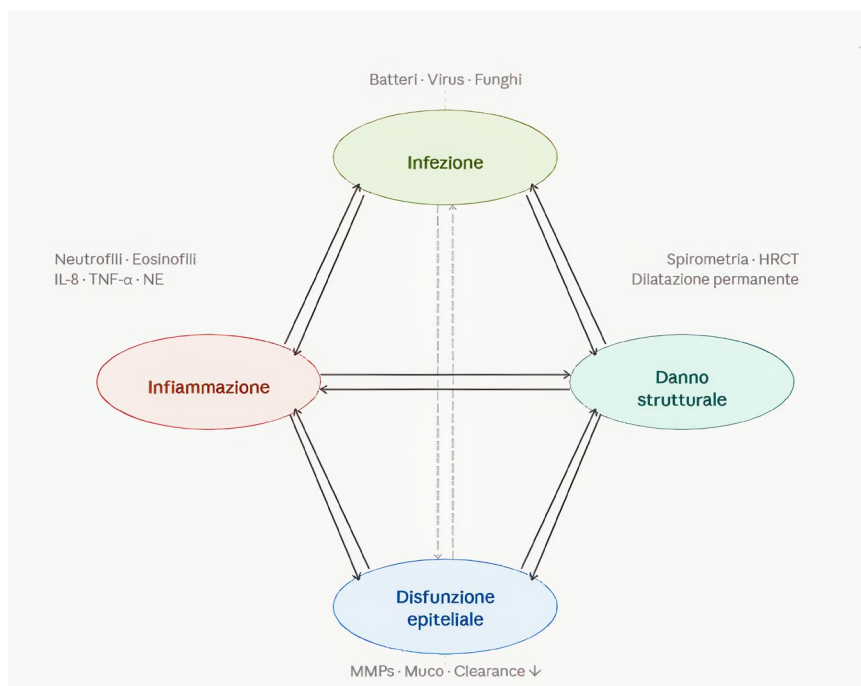


Figura 1. Viene illustrato il moderno "vortice" vizioso, che sostituisce il concetto di circolo vizioso introdotto da Cole. Ciascun elemento del vortice è in grado di interagire con gli altri e determinare una progressione del danno polmonare se non interrotto precocemente.

Transizione nelle Strategie Terapeutiche

Il trattamento è passato da una gestione puramente sintomatica a un approccio di medicina di precisione che ha l'obiettivo di interrompere il vortice e conservare la funzionalità respiratoria del paziente. Sebbene le evidenze siano spesso limitate, gravate dall'eterogeneità della popolazione arruolata oppure derivanti dai pazienti adulti o affetti da fibrosi cistica, le ultime linee guida prevedono un trattamento strutturato in più punti che prenda in considerazione il paziente nel suo intero (1). Tra le misure di carattere generale, volte a migliorare la qualità di vita e a rallentare la progressione del danno strutturale, assumono particolare rilievo: la valutazione sistematica e la gestione delle comorbidità associate (tra cui obesità e asma bronchiale), la riduzione dell'esposizione ai principali fattori scatenanti (quali il fumo di tabacco, l'inquinamento atmosferico e gli allergeni ambientali) e l'evitamento di contesti ad elevato rischio di contagio infettivo. Sul piano riabilitativo, la fisioterapia respiratoria con tecniche regolari di disostruzione bronchiale rappresenta un cardine del trattamento. Altrettanto fondamentali risultano la profilassi vaccinale (con particolare riferimento al vaccino antinfluenzale e al vaccino antipneumococcico) il supporto nutrizionale ed il monitoraggio di eventuali carenze vitaminiche, in particolare la vitamina D. L'attività fisica regolare commisurata alle possibilità del bambino è da incoraggiare, nonché l'intervento psicosociale integrato da un programma strutturato di educazione terapeutica del paziente.

La gestione terapeutica prevede inoltre il monitoraggio mediante esame colturale dell'espettorato con cadenza semestrale, al fine di identificare precocemente agenti patogeni di rilievo clinico. In particolare, l'isolamento di *Pseudomonas aeruginosa* riveste un'importanza prognostica significativa, in quanto associato a un più rapido declino della funzionalità respiratoria e a una maggiore gravità del decorso clinico. È per tale ragione che le linee guida del trattamento prevedono un algoritmo di eradicazione dettagliato (1).

La terapia al giorno d'oggi va oltre gli antibiotici nel trattamento delle riacutizzazioni e mira anche a ridurre drasticamente il numero di riacutizzazioni. A tal proposito, l'utilizzo dei macrolidi, in particolare dell'azitromicina, si è rivelato estremamente utile nel raggiungere l'outcome di riduzione del numero di riacutizzazioni in una popolazione pediatrica (12), con un meccanismo d'azione che non è ancora stato completamente chiarito. Quello che è noto è che il loro effetto è indipendente dalle loro proprietà antimicrobiche. Tali farmaci esercitano un'azione immunomodulatrice che si distingue dalla semplice im-

munosoppressione o dall'effetto antinfiammatorio classico: l'immunomodulazione consiste in una riprogrammazione non lineare della risposta immunitaria, ottenuta attraverso la modifica o la regolazione di una o più funzioni del sistema immunitario (13).

Accumulandosi a livello intracellulare, i macrolidi modulano la secrezione di citochine dalle cellule epiteliali bronchiali attraverso l'inibizione e l'attivazione della via di segnalazione ERK, riducendo inoltre la produzione di mucine e la migrazione neutrofilica (14). È stato inoltre dimostrato che l'azitromicina potenzia l'integrità della barriera epiteliale delle vie aeree, contribuendo alla protezione della mucosa bronchiale dagli stimoli infiammatori e dagli agenti patogeni (14).

Considerata la prevalenza dell'infiammazione neutrofilica nei pazienti con ectasie bronchiali, sono stati sviluppati farmaci in grado di bloccare l'attività di specifici enzimi, le serin proteasi neutrofile, la cui attività elevata determina danno del tessuto polmonare ed è correlata ad un maggior rischio di riacutizzazioni e declino della funzione polmonare (10). Uni di questi è il brensocatib, un inibitore orale, selettivo della dipeptidil – peptidasi 1 (DPP-1), l'enzima in grado di attivare l'elastasi neutrofila, la proteinasi 3 e la Catepsina G. Il brensocatib ha dimostrato risultati promettenti con una riduzione del tasso di riacutizzazioni gravi, un aumento della proporzione di pazienti liberi da riacutizzazioni e una riduzione dei livelli di elastasi neutrofila nell'espettorato rispetto al placebo, con un ritardo statisticamente significativo nel tempo alla prima riacutizzazione (15). Nello studio SAVE-BE, un altro inibitore del DPP-1, il farmaco HSK31858 ha mostrato un tempo alla prima riacutizzazione superiore rispetto al Brensocatib nello studio ASPEN (HR 0,38 vs 0,81) (16), mentre risultati analoghi a quest'ultimo sono stati riportati per BI 1291583 nello studio AIRLEAF (17). HSK31858 e BI 1291583 sono attualmente in fase di sperimentazione di fase III. La recente approvazione del brensocatib da parte della Food and Drug Administration nel 2025, estesa successivamente all'Europa, rappresenta una svolta significativa nel panorama terapeutico delle bronchiectasie non-FC in adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni.

CONSAPEVOLEZZA GLOBALE E REGISTRI

Negli ultimi 10 anni, l'istituzione di registri internazionali dedicati alle bronchiectasie ha consentito la raccolta sistematica di dati clinici a lungo termine su larga scala, rappresentando uno strumento fondamentale per la comprensione dell'epidemiologia, della storia naturale e della risposta al trattamento di questa pato-

logia. In Europa, il registro EMBARC (European Multi-center Bronchiectasis Audit and Research Collaboration) (18) e, negli Stati Uniti, il Bronchiectasis Research Registry (8) hanno contribuito in modo determinante alla definizione dei fenotipi di malattia e all'identificazione di biomarcatori prognostici. In ambito pediatrico, la rete di collaborazione internazionale Child-BEAR-Net (Childhood Bronchiectasis European and Australasian Research Network) ha permesso di colmare in parte la carenza di dati specifici per la popolazione in età evolutiva, promuovendo studi multicentrici e lo sviluppo di linee guida dedicate (1, 19). Tali iniziative sottolineano la necessità di una crescente consapevolezza globale riguardo alle bronchiectasie, ancora oggi sottodiagnosticate in numerosi contesti clinici e geografici.

CONFORMITÀ ALLE NORME ETICHE

Conflitti di interessi

Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Finanziamenti

Non sono stati percepiti finanziamenti per scrivere questo lavoro.

Disponibilità dei dati pubblicati

N/A.

Conformità etica nella sperimentazione su soggetti umani e animali

N/A.

Dichiarazione di originalità e integrità scientifica

Gli autori dichiarano che il presente manoscritto è originale e non è stato pubblicato né sottomesso ad altre riviste. Tutte le fonti utilizzate sono state correttamente citate. Il lavoro non contiene plagio e rispetta fedelmente il contributo intellettuale degli autori.

Contributo degli autori

LP: ha contribuito con la stesura della prima bozza. LL, BL, MRB hanno fornito supporto nella stesura della prima bozza e nella preparazione delle tabelle, EM, AF, MS, DLR hanno contribuito alla ricerca bibliografica e alla revisione critica del manoscritto, approvandone la versione finale per la pubblicazione. FM e RN hanno supervisionato la progettazione e lo svolgimento dello studio, fornito una revisione critica dei contenuti scientifici e approvato la versione finale del manoscritto.

BIBLIOGRAFIA

- Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, Alexopoulou E, Bell L, Boyd J, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2021 Aug 26;58(2):2002990. doi: 10.1183/13993003.02990-2020.
- Clark AR, Her EJ, Metcalfe R, Byrnes CA. Could automated analysis of chest X-rays detect early bronchiectasis in children? *Eur J Pediatr*. 2021;180(10):3171-39. doi: 10.1007/s00431-021-04061-8.
- Kapur N, Masel JP, Watson D, Masters IB, Chang AB. Bronchoarterial ratio on high-resolution CT scan of the chest in children without pulmonary pathology: need to redefine bronchial dilatation. *Chest*. 2011;139(6):1445-50. doi: 10.1378/chest.10-1763.
- Matheson AM, Willmering MM, Dournes G, Humbert M, Wielpütz MO, Schiebler ML, Woods JC. Novel translational pulmonary MRI in pediatrics: A Review of the last 10 years. *Eur Respir J*. 2026;2501619. doi: 10.1183/13993003.01619-2025.
- Ciet P, Serra G, Andrinopoulou ER, Bertolo S, Ros M, Catalano C, et al. Diffusion weighted imaging in cystic fibrosis disease: beyond morphological imaging. *Eur Radiol*. 2016;26(11):3830-9. doi: 10.1007/s00330-016-4248-z.
- Ciet P, Tiddens HA, Wielopolski PA, Wild JM, Lee EY, Morana G, et al. Magnetic resonance imaging in children: common problems and possible solutions for lung and airways imaging. *Pediatr Radiol*. 2015;45(13):1901-15. doi: 10.1007/s00247-015-3420-y.
- Mills DR, Masters IB, Yerkovich ST, McEniery J, Kapur N, Chang AB, et al. Radiographic Outcomes in Pediatric Bronchiectasis and Factors Associated with Reversibility. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(1):97-107. doi: 10.1164/rccm.202402-0411OC.
- Garriga-Grimau L, Kantar A, Grimwood K, Verwey C, Masekela R, Gray D, et al.; Child-BEAR-Net collaborator group. First results from the international paediatric bronchiectasis registry (Child-BEAR-Net Registry) describing multicountry variations in childhood bronchiectasis and its management: a multicentre, cross-sectional study. *Lancet Respir Med*. 2025;13(8):698-708. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00089-X.
- Cole PJ. Inflammation: A two-edged sword-the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147:6-15.
- Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: Endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018 Sep 8;392(10150):880-90. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31767-7.

11. Johnson E, Long MB, Chalmers JD. Biomarkers in bronchiectasis. *Eur Respir Rev.* 2024;33(173):230234. doi:10.1183/16000617.0234-2023.
12. Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, Grimwood K, Torzillo PJ, Bauert PA, et al. Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(8):610-20. doi:10.1016/S2213-2600(13)70185-1.
13. Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action. *Pharmacol Ther.* 2008;117(3):393-405. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.11.001.
14. Krickler JA, Page CP, Gardarsson FR, Baldursson O, Gudjonsson T, Parnham MJ. Nonantimicrobial Actions of Macrolides: Overview and Perspectives for Future Development. *Pharmacol Rev.* 2021;73(4):233-62. doi:10.1124/pharmrev.121.000300.
15. Cipolla D, Zhang J, Korkmaz B, Chalmers JD, Basso J, Lasala D, et al. Dipeptidyl peptidase-1 inhibition with brensocatib reduces the activity of all major neutrophil serine proteases in patients with bronchiectasis: results from the WILLOW trial. *Respir Res.* 2023;24(1):133. doi:10.1186/s12931-023-02444-z.
16. Zhong NS, Qiu R, Cao J, Huang YM, Zhou H, Xu XX, et al. Effects of the DPP-1 inhibitor HSK31858 in adults with bronchiectasis in China (SAVE-BE): a phase 2, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2025;13(5):414-24. doi:10.1016/S2213-2600(25)00019-0.
17. Chalmers JD, Shteinberg M, Mall MA, O'Donnell AE, Watz H, Gupta A, et al. Cathepsin C (dipeptidyl peptidase 1) inhibition in adults with bronchiectasis: AIRLEAF, a phase II randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *Eur Respir J.* 2025;65(1):2401551. doi:10.1183/13993003.01551-2024.
18. Thng KX, Tiew PY, Mac Aogáin M, Narayana JK, Jaggi TK, Ivan FX, et al. Sputum metagenomics in bronchiectasis reveals pan-European variation: an EM-BARC-BRIDGE study. *Eur Respir J.* 2025;66(2):2500054. doi:10.1183/13993003.00054-2025.
19. Lapinel NC, Choate R, Aksamit TR, Feliciano J, Winthrop KL, Schmid A, et al. Characteristics of exacerbators in the US Bronchiectasis and NTM Research Registry: a cross-sectional study. *ERJ Open Res.* 2024;10(6):00185-2024. doi:10.1183/23120541.00185-2024.