PNEUMOTORACE SPONTANEO ASSOCIATO A DISTURBI GENETICI

a cura della Redazione

Commento a: Chen X, Ryu JH, Hu X. Spontaneous pneumothorax-associated with genetic disorders. Ther Adv Respir Dis. 2026 Jan-Dec;20:17534666261437339. doi: 10.1177/17534666261437339. Epub 2026 Mar 29. PMID: 41905781

INTRODUZIONE

Lo pneumotorace spontaneo (PS) è caratterizzato dalla presenza di aria nella cavità pleurica in assenza di trauma o cause iatrogene e può essere associato a diverse condizioni acquisite o genetiche. L'incidenza di PS è in aumento ed è stata stimata nei Paesi europei tra 17 e 24 casi ogni 100.000 nella popolazione maschile e tra 1 e 6 casi ogni 100.000 nella popolazione femminile (1). Sebbene la maggior parte dei casi sia sporadica, circa il 10% degli pneumotoraci spontanei primitivi presenta un clustering familiare e può essere riconducibile a una predisposizione genetica o a una sindrome ereditaria (2,3).

Il riconoscimento di una causa genetica è clinicamente rilevante non solo per la gestione dello pneumotorace e del rischio di recidiva, ma anche per identificare eventuali manifestazioni extrapolmonari e consentire un'adeguata sorveglianza del paziente e dei familiari. In questa prospettiva, Chen e colleghi hanno recentemente pubblicato una revisione delle principali condizioni genetiche associate a PS, proponendo un percorso diagnostico basato sull'integrazione di anamnesi, esame obiettivo, caratteristiche radiologiche e valutazione genetica (Figura 1).

LE PRINCIPALI CONDIZIONI GENETICHE ASSOCIATE A PNEUMOTORACE

Tra le sindromi genetiche più frequentemente riconosciute in associazione allo pneumotorace figurano la sindrome di Birt-Hogg-Dubé (BHD), la linfangioleiomiomatosi associata al complesso della sclerosi tuberosa (TSC-LAM), la sindrome di Marfan (MFS), la fibrosi cistica (FC), il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT), la sindrome di Ehlers-Danlos vascolare (vEDS) e la sindrome di Loeys-Dietz (LDS), ma anche l'omocistinuria, la *cutis laxa* e la sindrome di Sotos (4).

Le manifestazioni polmonari differiscono sensibilmente tra queste condizioni. La sindrome di Birt-Hogg-Dubé è caratterizzata tipicamente da cisti polmonari bilaterali, soprattutto basali e subpleuriche, ed è associata a un'elevata frequenza di PS e recidive (5); la TSC-LAM presenta invece numerose cisti polmonari diffuse (6), mentre nella sindrome di Marfan lo pneumotorace può essere associato alla presenza di blebs o bolle apicali (7). Nella FC, il PS si inserisce nel quadro di una malattia respiratoria caratterizzata da bronchiectasie, infezioni croniche e progressiva ostruzione delle vie aeree (8). Altre condizioni, come la vEDS e la LDS, possono determinare alterazioni strutturali del parenchima polmonare o del tessuto connettivo e associarsi, seppure con frequenza variabile, a PS (9,10). Al contrario, per condizioni ancora più rare, quali omocistinuria, *cutis laxa* e sindrome di Sotos, le evidenze disponibili sono prevalentemente limitate a segnalazioni di casi (11-13).

Il DAAT è una condizione autosomica codominante causata da mutazioni del gene *SERPINA1*, che comporta una ridotta attività antiproteasica, un aumento della degradazione dell'elastina, favorendo lo sviluppo progressivo di enfisema. L'espressione clinica del DAAT è fortemente condizionata dal genotipo. Gli alleli deficitari più rilevanti sono *PiS* e *PiZ*, con livelli plasmatici di AAT progressivamente inferiori all'aumentare del numero di alleli deficitari; il genotipo Pi*ZZ rappresenta la forma di deficit grave e l'enfisema panacinare a esordio precoce costituisce la principale manifestazione polmonare della malattia.

Nel contesto di questa alterazione strutturale del parenchima, il PS può rappresentare la manifestazione d'esordio del DAAT oppure una complicanza di un enfisema già noto.

Un aspetto particolarmente interessante evidenziato dagli autori riguarda però il possibile rapporto tra DAAT e PS, che rimane ancora non completamente definito. Sebbene le linee guida non raccomandino in modo univoco lo screening per DAAT nei pazienti con PS, alcuni studi hanno documentato una prevalenza di fenotipi associati a DAAT superiore a quella attesa (14).

Questi dati suggeriscono quindi che il PS potrebbe rappresentare, in una quota di pazienti, un'opportunità per identificare un DAAT non ancora diagnosticato, soprattutto quando coesistono elementi clinici o radiologici suggestivi di una malattia genetica.

CONCLUSIONE

Gli autori sottolineano l'importanza di mantenere un elevato indice di sospetto di fronte a un PS, in particolare in presenza di anamnesi familiare positiva

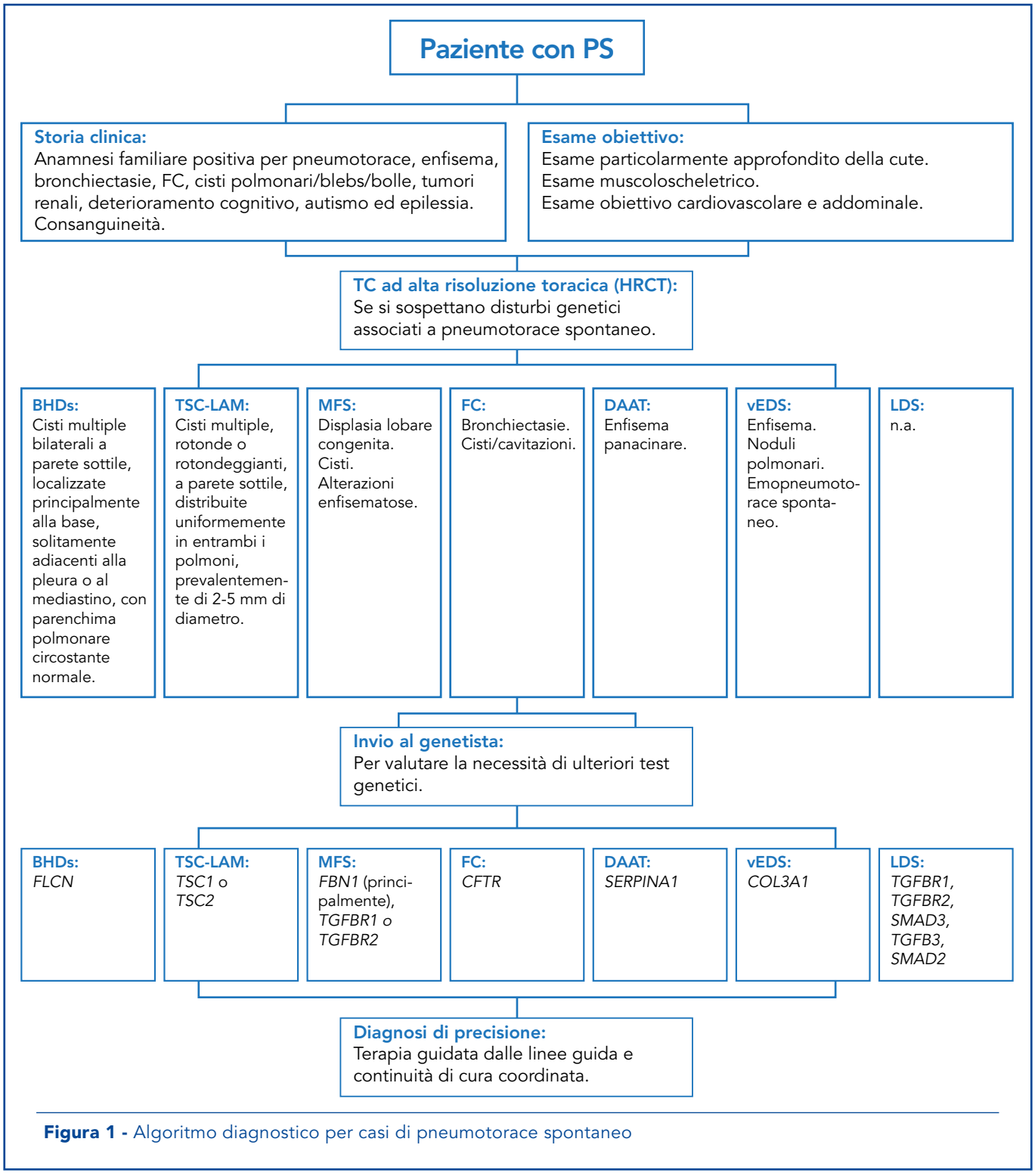


Figura 1 - Algoritmo diagnostico per casi di pneumotorace spontaneo

per pneumotorace, enfisema, bronchiectasie o cisti polmonari, oppure quando siano presenti manifestazioni extrapolmonari suggestive di una sindrome genetica. La HRCT toracica può fornire indicazioni importanti attraverso il riconoscimento del pattern delle alterazioni polmonari, mentre un quadro di enfisema panacinare può indirizzare verso il DAAT. L'identificazione di una condizione ereditaria ha importanti implicazioni cliniche e giustifica una valutazione completa che includa la consulenza genetica e un approccio gestionale multidisciplinare sistematico.

Bibliografia

1. Savitsky E, Oh SS and Lee JM. The evolving epidemiology and management of spontaneous pneumothorax. JAMA 2018; 320: 1441–1443.
2. Matsumoto K and Marciniak SJ. The importance of genetic factors in the management of spontaneous pneumothorax. Curr Pulmonol Rep 2020; 9: 47–55.
3. Grimes HL, Holden S, Babar J, et al. Combining clinical, radiological and genetic approaches to pneumothorax management. Thorax 2022; 77: 196–198.
4. Boone PM, Scott RM, Marciniak SJ, et al. The genetics of pneumothorax. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199: 1344–1357.
5. Gupta N, Seyama K and McCormack FX. Pulmonary manifestations of Birt-Hogg-Dubé syndrome. Fam Cancer 2013; 12: 387–396.
6. Cheng C, Xu W, Wang Y, et al. Sirolimus reduces the risk of pneumothorax recurrence in patients with lymphangioleiomyomatosis: a historical prospective self-controlled study. Orphanet J Rare Dis 2022; 17: 257.
7. Karpman C, Aughenbaugh GL and Ryu JH. Pneumothorax and bullae in Marfan syndrome. Respiration 2011; 82: 219–224.
8. Flume PA. Pneumothorax in cystic fibrosis. Chest 2003; 123: 217–221.
9. Shalhub S, Byers PH, Hicks KL, et al. A multi-institutional experience in vascular Ehlers-Danlos syndrome diagnosis. J Vasc Surg 2020; 71: 149–157.
10. MacCarrick G, Black JH 3rd, Bowdin S, et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. Genet Med 2014; 16: 576–587.
11. Cochran FB, Sweetman L, Schmidt K, et al. Pyridoxine-unresponsive homocystinuria with an unusual clinical course. Am J Med Genet 1990; 35: 519–522.
12. Genevieve D, Baumann C, Huber C, et al. A novel form of syndromic cutis laxa with facial dysmorphism, cleft palate, and mental retardation. J Med Genet 2004; 41: e77.
13. Balasubramanian M, Shearing E, Smith K, et al. Pneumothorax from subpleural blebs-a new association of sotos syndrome? Am J Med Genet A 2014; 164a: 1222–1226.
14. Dias E, Farinha I and Costa F. Alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD) and spontaneous pneumothorax: guidelines do not recommend screening for AATD in patients with pneumothorax – What did we find in 10 years of clinical evidence? Pulmonology 2021; 27: 80–81.