

REVIEWS

MINERVA PNEUMOL 2005;44:141-77

La mucolisi e l'antibiotico-terapia topica nelle affezioni croniche delle vie aeree con particolare riguardo alla **fibrosi** cistica

G. MELILLO¹, D. PASSALI², E. MELILLO¹

TOPICAL MUCOLYSIS AND ANTIBIOTIC THERAPY IN CHRONIC DISEASES OF AIRWAYS WITH FOCUS ON CYSTIC FIBROSIS

Qualitative and quantitative alterations of mucus can provoke and/or influence various diseases of the upper and lower airways. In order to prevent or limit such events, 2 strategies can be adopted: the mucolytic treatment and the antibiotic therapy. We refer to mucolysis which can be obtained by inhalatory administration of some tiolic mucolytics (i.e., having a free sulphidril group), such as N-acetylcysteine and sodium 2-mercaptoethane sulphidric, drugs endowed with an intense and rapid topical action. As typical disease, reference is made to cystic fibrosis, being probably the most typical situation of increased steady secretions and subsequent chronic airway inflammation causing marked symptoms of both lower and upper airways. Moreover, such disease requires chronic antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa*. Therapy is carried out by administering a tobramycin, adapted for inhalation, alternating 4 weeks of treatment and 4 treatment-free weeks. The observations regarding cystic fibrosis are obviously valid for other chronic airway diseases, such as bronchiectasis, purulent bronchitis, rhinosinusitis, otitis etc.

Key words: **Mucolysis - Antibiotics - Airways - Cystic fibrosis.**

Pervenuto: 1 aprile 2004.
Accettato: 15 aprile 2005.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Prof. G. Melillo, Via S. Strato 7, 80123 Napoli. E-mail: g.melillo@fastwebnet.it

¹Divisione di Pneumologia
Fondazione S. Maugeri IRCCS
Istituto Scientifico, Telesse Terme (BN)

²Istituto di Discipline Otorinolaringoiatriche
Università degli Studi di Siena, Siena

Patologia delle vie aeree inferiori

La presenza di un tappeto mucoso normale sulla superficie delle vie aeree contribuisce all'omeostasi del tratto respiratorio e costituisce una difesa di prima linea contro gli insulti delle sostanze inalate. Quando il muco diventa anormale, sia per quantità che per qualità, concorre a provocare ed esaltare numerose condizioni patologiche del sistema tracheo-bronchiale e delle vie aeree superiori.

Il ristagno delle secrezioni, oltre che provocare ostruzione, favorisce la proliferazione di batteri che sono causa di infiammazioni recidivanti con ulteriore produzione di secrezioni: si viene così a creare un circolo vizioso che tende ad aggravare progressivamente la situazione fisiopatologica. Per interrompere il circolo vizioso si deve agire a 2 livelli: evitare il ristagno locale delle secrezioni e combattere l'infezione recidivante.

Nell'ambito dei vari interventi terapeutici, da soli o più spesso combinati, la mucolisi è quella in grado di produrre i migliori effetti terapeutici. Interessanti in tale direzione sono i mucolitici veri rappresentati dai composti

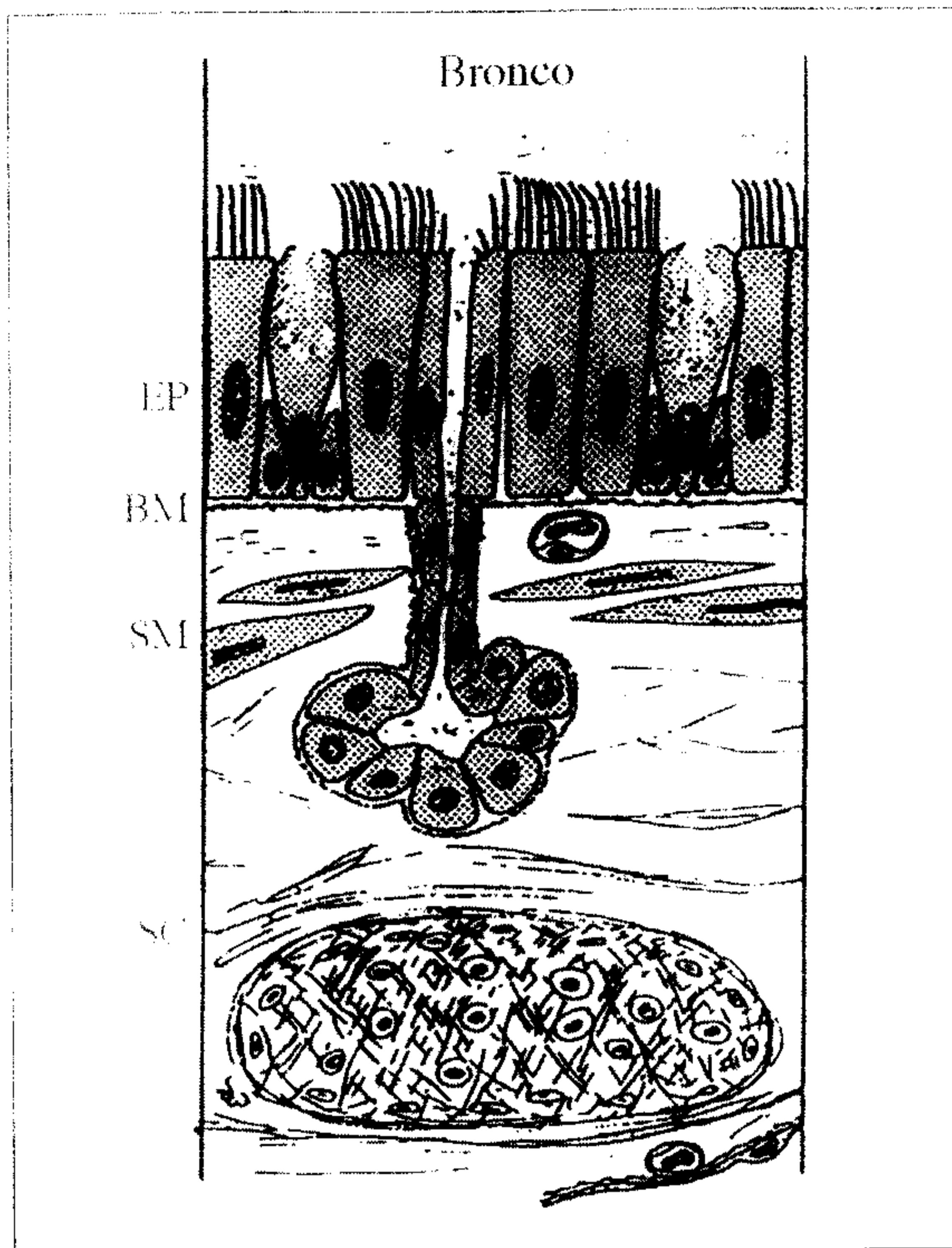


Figura 1. — Struttura della parete bronchiale nei 3 principali livelli - EP: epitelio; BM: membrana basale; SM: strato muscolare; SC: strato connettivale.

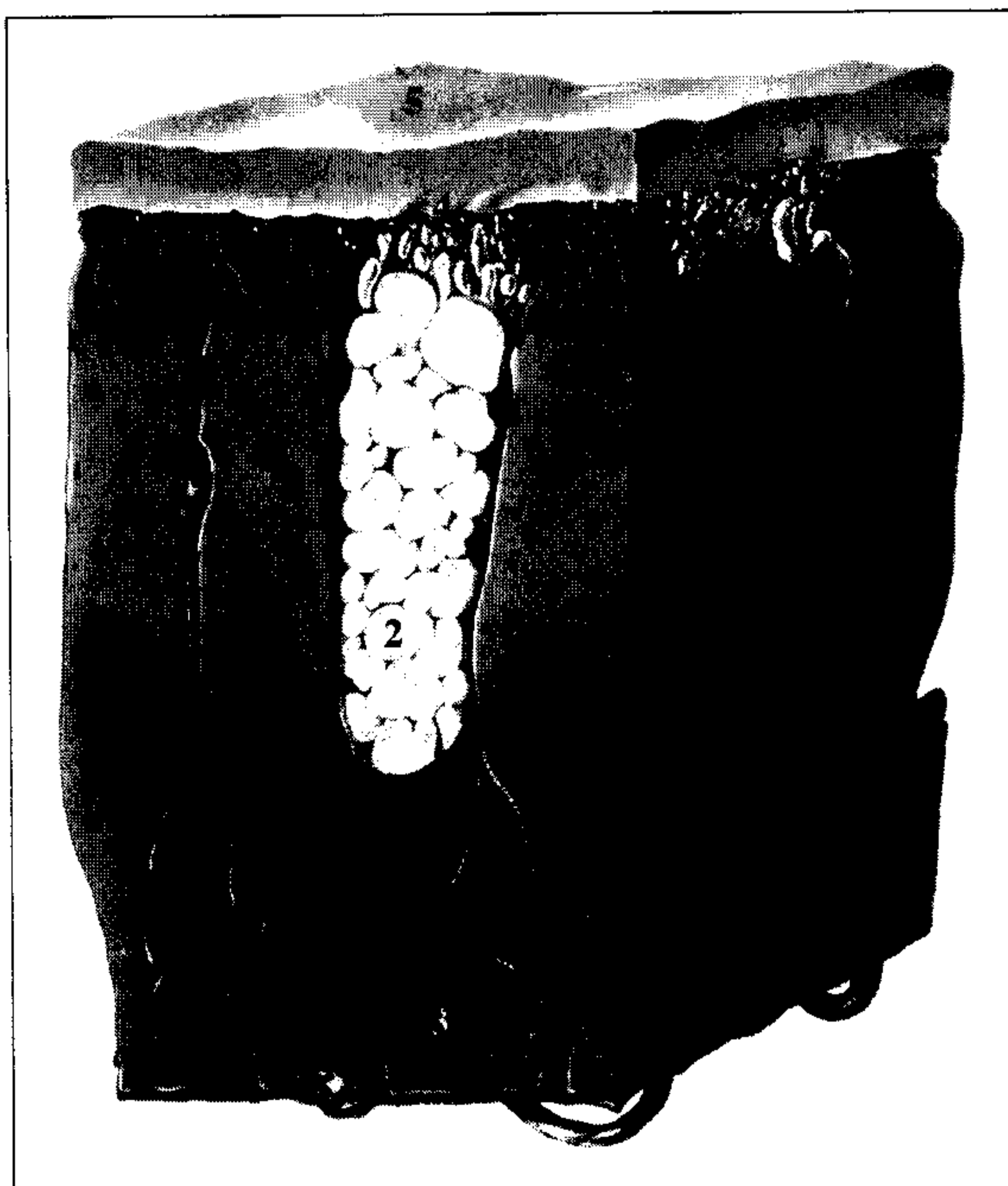


Figura 2. — Epitelio bronchiale con lo strato secretorio: 1 - cellula ciliata; 2 - cellula mucipara (goblet cell); 3 - Cellula basale; 4 - Strato sol; 5 - Strato gel.



Figura 3. — Aspetto a tappeto, tipo "foresta amazzonica" della superficie delle cellule ciliate.

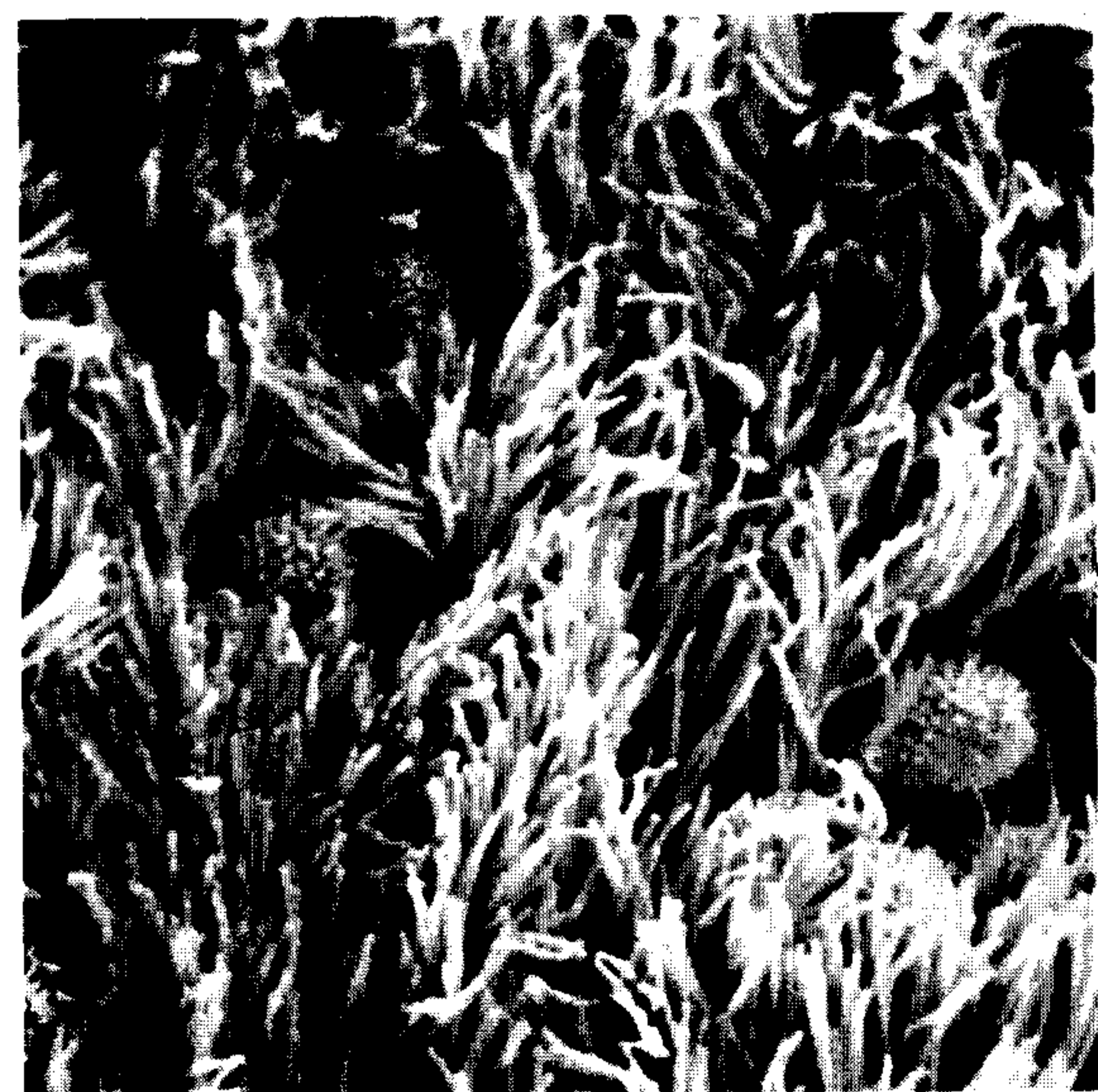


Figura 4. — Alcune cellule, a conformazione sferica, sono distribuite in maniera irregolare, tra le cellule ciliate.

tiolici, la cui somministrazione, per via inalatoria, li rende particolarmente utili. L'altro provvedimento terapeutico riguarda l'infezione recidivante. Per questa si richiede, al di fuori dei cicli di trattamento nella fase acuta, un trattamento cronico al fine di tenere sotto controllo il fattore infettivo. La **fibrosi** cistica (FC) rappresenta la malattia di riferimento per quanto riguarda il trattamento cronico combinato mucolitico-antibiotico. Naturalmente tale tipo di trattamento trova indicazione anche in altre malattie croniche sia delle vie aeree inferiori che di quelle superiori.



Figura 5. — Disposizione dello strato secretorio sulla superficie della mucosa bronchiale: 1 - goblet cell secernente; 2 - cellula ciliata; 3 - Strato "sol", 4 - strato "gel". È chiaramente visibile una goblet cell svuota, entro il lume bronchiale, il suo materiale di tipo schiumoso (strato sol) e di tipo vischioso (strato gel) che si stratifica sulla superficie epiteliale.

Cenni di struttura delle vie aeree

La parete delle vie aeree è costituita da 3 componenti principali: 1) l'epitelio; 2) i muscoli lisci; 3) uno strato connettivale, in parte provvisto di cartilagini (Figura 1). Questa struttura si modifica man mano che si procede dai bronchi centrali verso i bronchioli e l'alveolo nel senso che l'epitelio si trasforma da pseudostratificato in cubico e, poi, squamoso mentre le cartilagini scompaiono a livello dei bronchioli membranosi (aventi un diametro di approssimativo di 1 mm o meno) e i muscoli scompaiono negli alveoli.

Tenendo presente lo scopo della nostra trattazione, che riguarda la mucolisi, ci soffermeremo esclusivamente sullo strato epiteliale che produce le secrezioni.

L'epitelio di rivestimento pseudo-stratificato ciliato riveste la maggior parte del tratto respiratorio dal naso ai bronchioli terminali. Esso, quindi, è presente nelle cavità nasali e paranasali, escluso il vestibolo, nella mag-



Figura 6. — Estremità apicale di una goblet cell che rilascia granuli di muco sulle ciglia.



Figura 7. — Placche filamentose di muco, ad aspetto fibrillare, in rapporto con le punte delle ciglia.

gior parte della laringe, nella trachea e nei bronchi. L'epitelio è costituito da vari tipi di cellule che sono in contatto con la membrana basale (Figura 2). Esse si possono suddividere in cellule ciliate e cellule non ciliate¹.

Le cellule non ciliate includono le cellule secretorie (mucose, sierose, cellule di Clara) e le cellule basali.

Il principale tipo cellulare è costituito dalle cellule ciliate. Esse hanno una forma allungata, di tipo colonnare, e posseggono numerose ciglia che si affacciano sulla superficie libera nel lume bronchiale. Vi sono ap-

prossimativamente 250 ciglia su ogni cellula e 1 800 milioni di ciglia per cm² di superficie respiratoria. L'aspetto generale della superficie mucosa rassomiglia alla foresta amazzonica vista da un aeroplano in cui è visibile solo la cima degli alberi: nel nostro caso, invece delle foglie, si vedono le ciglia (Figura 3) ². Le cellule ciliate sono molto più numerose di quelle non ciliate con un rapporto di 5:1. Altre cellule importanti dell'epitelio bronchiale sono le cellule mucipare caliciformi (*goblet cells*) (Figura 4) ². Queste sono ghiandole a secrezione mucosa e secernono un liquido viscoso la mucina, proteina polisaccaridica che con l'acqua forma il muco. Le *goblet cell* hanno un importantissimo ruolo fisiologico perché la loro secrezione è essenziale per il mantenimento di un'efficace detersione delle vie aeree. La struttura di base delle vie aeree superiori è simile a quella delle vie aeree inferiori per quel che riguarda le cellule ciliate, le *goblet cell*, le ghiandole sottomucose, la microvascolarizzazione e il tessuto nervoso. Ciò che è differente è il meccanismo dell'ostruzione che, nel naso, è causata dalla vasodilatazione, seguita da edema, mentre nei bronchi hanno un ruolo preminente la contrazione dei muscoli lisci e la produzione di muco.

Nel muco sono presenti, oltre la mucina, componenti di diverse provenienze, quali il surfattante, prodotto dalle cellule alveolari di 1° e 2° tipo e da diverse proteine di provenienza plasmatica come l'albumina, le antiproteasi (α 1 antitripsina), la transferrina e diverse immunoglobuline (IgG e Ig4), mentre altre proteine (IgA secretorie, IgE, lattoferrina) sono prodotte *in loco*.

Nell'albero tracheo-bronchiale le cellule ciliate, le *goblet cell* e le ghiandole sottomucose diminuiscono di numero nella periferia dove aumentano le cellule cubiche. Nei bronchioli più periferici vi è un altro tipo di cellula secretoria, le cellule di Clara, che possono trasformarsi in cellule mucipare in situazioni patologiche.

Secrezione del muco

In condizioni fisiologiche il muco ricopre, senza soluzione di continuità, l'epitelio del-

le vie respiratorie. Esso è costituito da una miscela di secrezioni provenienti dalle ghiandole sottomucose, dalle *goblet cells* e da altre cellule superficiali. Tenendo presente che le ghiandole sottomucose occupano, approssimativamente, un volume 40 volte superiore a quello delle *goblet cell* di superficie nelle grosse vie aeree esse, probabilmente, danno il maggior contributo alla secrezione totale del muco. Il muco è costituito per il 95% da acqua, per il 3% da proteine e per il restante 2% da lipidi e sostanze inorganiche. Tra le proteine, assumono particolare importanza le glicoproteine, le cui catene oligosaccaridiche contengono acido sialico e zuccheri solfati. Lo spessore del tappeto mucoso dipende dalla quantità di muco prodotto ed è variabile nei diversi settori dell'apparato respiratorio. Il suo spessore è di 5-15 μ in trachea e diminuisce fino ad assottigliarsi a una rete di 1-4 μ nei bronchi periferici. Il muco si dispone sulla mucosa in 2 strati: lo strato gel, in contatto con l'aria inspirata, è un colloide compatto ed elastico; lo strato sol, che circonda le ciglia, è un colloide acquoso (Figura 5) ¹. Nei soggetti normali la quantità di muco giornaliera varia fra i 10 e 50 mL. In caso di malattia, essa può raggiungere i 200-300 mL al giorno. Quando vi è ipersecrezione, il muco si dispone a placche sulla superficie delle ciglia (Figure 6, 7) ².

Clearance muco-ciliare

La detersione delle vie aeree avviene attraverso 2 meccanismi principali: l'attività muco-ciliare e la tosse. Mentre la tosse è un meccanismo di riserva, la clearance muco-ciliare (CMC) costituisce il meccanismo di base. Esso richiede una normale attività del battito ciliare in rapporto con uno strato di muco, le cui proprietà fisiche di viscosità ed elasticità permettano un efficiente movimento delle ciglia ³. Le ciglia ricoprono gran parte della superficie delle vie aeree e il loro battito coordinato fornisce la forza meccanica che spinge il materiale verso il laringe (Figura 8).

Le ciglia battono all'incirca 1 000 volte al minuto. Ogni battito ciliare consiste in una battuta propulsiva rapida seguita da una fa-

