

TABELLA III. — *Indicazione dei mucolitici topici in pediatria.*A) *Vie aeree superiori:*

- Riniti
- Sinusiti
- Sindromi rinosinusobronchiali

B) *Vie aeree inferiori:*

- **Fibrosi** cistica
- Displasia broncopolmonare
- Sindromi delle ciglia immobili
- Sindrome di Kartagener
- Stati di immunodeficienze (da IgA selettive o associate a deficit di IgG)
- Bronchiectasie
- Bronchiti ricorrenti ipersecretive

*La **Fibrosi** cistica (FC)*

La FC è una malattia autosomica recessiva dovuta ad una mutazione del gene regolatore della conduttanza transmembranaria della FC che codifica per una proteina canale del cloro (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFRT).

I pazienti pediatrici con FC soffrono tipicamente di infezioni croniche endobronchiali, sinusiti, ostruzione epatobiliare e ridotta fertilità. Le infezioni respiratorie rappresentano l'elemento fondamentale nell'evoluzione della malattia e sono la prima causa di morte nelle FC.

Gli scopi principali della terapia della FC sono:

- prevenire o ritardare il danno polmonare irreversibile;
- ridurre le riacutizzazioni infettive;
- ridurre l'uso degli antibiotici per via parenterale;
- migliorare la qualità di vita dei pazienti;
- ridurre le assenze nelle scuole e nei posti di lavoro ⁵⁴.

La scoperta del CFRT aveva indotto a considerare la FC una pneumopatia suscettibile di terapia con gene ⁵⁵.

Al momento attuale, più di 10 studi clinici riguardanti il trasferimento di un gene al polmone sono riportati ma senza successo ⁵⁶.

Il trattamento della FC comprende la mucolisi, la fisioterapia respiratoria avente lo scopo di rimuovere meccanicamente le secrezioni, gli antibiotici e il supplemento orale di enzima pancreatico.

LA MUCOLISI NELLA FC

La clearance dello sputo è uno dei cardini fondamentali del trattamento della FC.

Essa viene ottenuta attraverso la fisiochinesiterapia respiratoria con tecniche specifiche che facilitano l'emissione delle secrezioni.

Questa risulta tanto più facile ed efficace quanto meno dense e vischiose sono le secrezioni. È necessario, pertanto, un trattamento mucolitico che, nella FC, viene attuato per via aerosolica. Tenendo presente che gli effetti del muco alterato nelle sue proprietà visco-elastiche sono particolarmente rilevanti quando l'aerosol è praticato per trattare una malattia locale, come la FC, appare interessante esaminare, sia pure brevemente, le interazioni muco-farmaci.

Le interazioni muco-farmaci. — Le interazioni muco-farmaci possono manifestarsi attraverso molteplici meccanismi: effetti del muco sulla deposizione, il muco come barriera alla diffusione, il legame farmaco-muco, gli effetti sulla biodisponibilità ⁵⁷.

Effetti sulla deposizione del farmaco. — La somministrazione efficace dei farmaci aerosolizzati dipende dalla loro deposizione nella regione polmonare dove devono svolgere la loro azione. Vari studi hanno dimostrato che l'eccesso di muco rappresenta un fattore significativo nella modalità di deposizione degli aerosol. Esso può agire attraverso 2 meccanismi: 1) provocando o aumentando l'ostruzione bronchiale; 2) agendo come barriera alla diffusione.

Il muco come barriera alla diffusione. — Il muco può agire come barriera fisica. Esso è stato ritenuto causa di un significativo ritardo nella diffusione dell'acqua e di grosse molecole comprendenti un gruppo di antibiotici β -lattamici generalmente usati per il trattamento delle infezioni respiratorie.

Lo sputo e le mucoproteine modificate del muco nella FC hanno dimostrato di agire come barriera alla diffusione in maniera più accentuata rispetto al gel del muco della bronchite cronica, presumibilmente per il suo stato di disidratazione e aumentata visco-elasti-

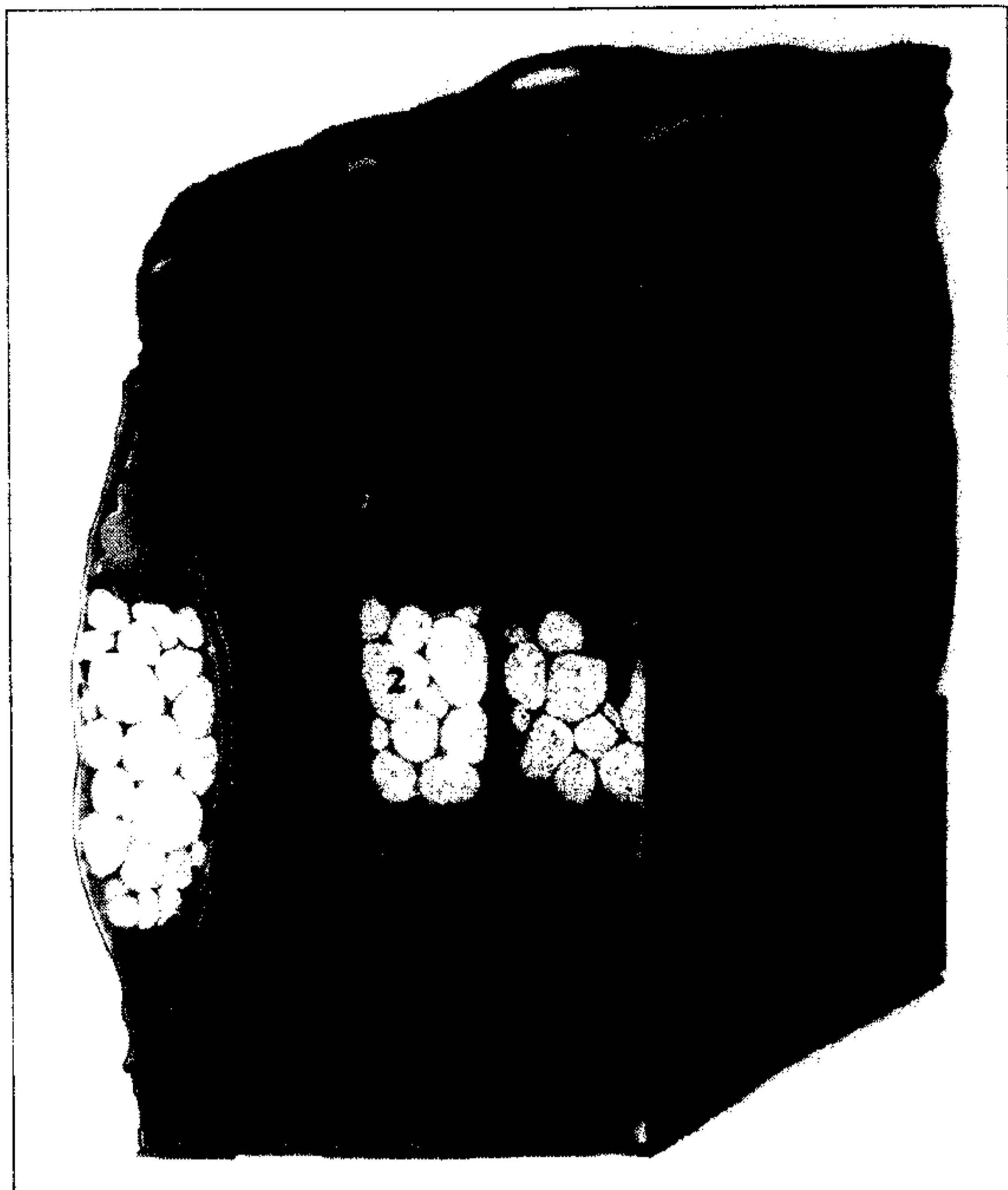


Figura 18. — Aumento delle goblet cells: 10 - cellula ciliata; 2 - cellula mucipara (goblet cell); 3 - strato sol; 4 - strato gel; 5 - cellula basale. Tipico caso di ipercrinia e discrinia. Aumento del numero di goblet cell e della quantità di muco in esse contenute (confronta con Figura 2). Ampio strato di muco vischioso sulla superficie epiteliale.

cità. Anche alcune componenti non muciniche possono influenzare le proprietà di barriera alla diffusione. Per esempio, il polisaccaride alginato prodotto dallo *Pseudomonas aeruginosa* nel polmone di molti pazienti con FC può agire come barriera di diffusione verso i β -lattamici ⁵⁸.

Inoltre la presenza di DNA a concentrazioni rilevanti nello sputo della FC riduce la diffusione degli antibiotici attraverso il gel di mucina ⁵⁹.

Il legame dei farmaci nel muco può causare una limitata diffusione di molti farmaci.

È stato evidenziato che la gentamicina, ad esempio, si lega allo sputo e la tobramicina si lega allo sputo ricco in mucina e in DNA. Di qui l'interesse a ridurre la quantità di muco prima della somministrazione dell'antibiotico.

Effetti del muco sulla biodisponibilità dei farmaci. — Tenendo presenti i molteplici rapporti innanzi descritti fra muco e farmaci, si comprende come, in taluni casi, la pre-



Figura 19. — Iperplasia ghiandolare con dotto disteso e completamente ripieno di muco (M).

senza di muco può ritardare la biodisponibilità di un farmaco preferibilmente alterandone l'accesso ai siti di azione.

IL MUCO NELLA FC

Muco e alterazioni morfologiche della parete bronchiale. — Il muco nella FC presenta mucose alterazioni delle sue proprietà biochimiche ⁶⁰.

Esse riguardano le mucine e gli altri glicconiugati (aumento della solforilazione, diminuzione dell'acido sialico), le proteine (aumento delle proteine siero-derivate-immunoglobuline G e M: albumina sierica e α 1-antitripsina), un accentuato squilibrio proteasi-anti proteasi, una marcata attività della collagenasi e una diminuzione dell'attività antibatterica della lattoferrina.

Vi sono, poi, alterazioni nella concentrazione del cloruro e del sodio, diminuzione

dell'acqua e, infine, alta concentrazione del DNA derivato dai leucociti e dai batteri.

L'iperproduzione di muco si associa a varie modificazioni patologiche che sono presenti già nei primi mesi di vita. Esse consistono in metaplasia squamosa dell'epitelio, estesa infiltrazione infiammatoria delle superficie epiteliali, iperplasia delle cellule e delle ghiandole mucose (Figura 18) con ostruzione dei dotti e del lume ghiandolare da muco ispessito (Figura 19), essudato dei bronchioli, bronchiectasie, note di enfisema ⁶¹.

L'infiammazione viene ritenuta il processo patologico iniziale responsabile della presenza di muco purulento delle vie aeree. Nei casi avanzati di FC lo sputo, infatti, contiene alte quantità di elastasi neutrofile e collagenasi che inducono un drammatico rimodellamento delle mucose. Il DNA, rilasciato dai leucociti, dai batteri e dalle cellule epiteliali desquamate si lega alle proteine, alle mucine e ai fosfolipidi contribuendo ulteriormente alle alterazioni nelle proprietà reologiche (iperviscosità) e fisiche (aumentata adesività) del muco della FC. La disregolazione della composizione ionica e del liquido di superficie, interessanti gli strati sol e gel del muco, rappresentano una determinante chiave non solo nella disfunzione della CMC ma anche nel diminuito potere di difesa del polmone contro insulti endogeni ed esogeni ⁶⁰.

La presenza di secrezioni ricche in DNA ed elastasi è associata con esacerbazioni dell'infezione, ostruzione bronchiale e difficoltà di respiro. Di conseguenza, la risposta infiammatoria aumenta, dando luogo a un circolo vizioso caratterizzato da ulteriore accumulo di DNA leucociti-derivato e da elastasi.

LA DORNASE ALFA NELLA FC

Un progresso significativo nel trattamento della ipersecrezione nella FC si è avuto con

l'introduzione in terapia della DNase I ricombinante umana (Dornase alpha-Pulmozyme) che, idrolizzando il DNA extracellulare, migliora la clearance delle secrezioni ⁶².

Gli studi clinici sull'uso della Dornase α hanno dato risultati variabili. Essa ha dimostrato dei benefici in pazienti con malattia

lieve o moderata (FVC > 40%). Tra questi pazienti non tutti hanno avuto effetti clinici evidenti: meno del 3%, in un grosso trial clinico, ebbe un beneficio significativo (aumento del FEV1 \geq 13%) ⁶³.

In uno studio a lungo termine, la somministrazione di Dornase α alla dose di 2,5 mg, 2 volte al giorno, per 6 mesi, provocò un miglioramento evidente della funzione polmonare nei primi mesi di trattamento (12,3% e 13,6% di aumento nella FVC e FEV1) con tendenza a stabilizzarsi su valori di 7,3 e 6,4 rispettivamente nei successivi 5 mesi ⁶⁴.

Un eguale stabilizzazione nel miglioramento della funzione polmonare fu osservata da Fuchs *et al.* ⁶⁵

In sintesi, la Dornase α , come terapia aggiuntiva, sembra comportare un modesto miglioramento della funzione polmonare, una riduzione della frequenza di riacutizzazioni infettive, del consumo di antibiotici e del numero di ospedalizzazioni in pazienti con malattia lieve e/o moderata in fase stabile ⁶⁶⁻⁶⁹.

Per quanto riguarda l'uso di altri mucolitici per aerosol la N-acetilcisteina; che modifica le secrezioni attraverso la sua azione sulle glicoproteine del muco, ha prodotto un risultato clinico modesto ⁷⁰.

L'amiloride, agente diuretico che blocca l'assorbimento di sodio nelle cellule epiteliali, modificando le proprietà fisiche delle secrezioni, non ha dimostrato alcun beneficio significativo rispetto al placebo sulla FVC, sul FEV1 e altri endpoint secondari ⁷¹.

MESNA

Il ristagno delle secrezioni, presenti costantemente nella malattia, esercita un effetto negativo e, pertanto, impone l'uso di mucolitici da somministrare ciclicamente per detergere al massimo le vie bronchiali ⁷².

Particolarmente utile a tale scopo è l'uso del MESNA. Bisogna tener presente che un effetto collaterale, presente nell'uso dei tiolici locali nella FC, malattia di tipo ostruttivo, è l'insorgenza di un broncospasmo iatrogeno. È, pertanto, necessario somministrare, prima o assieme al mucolitico, un broncodilatatore che previene lo spasmo iatrogeno, produce un miglioramento aggiuntivo nella funzione

respiratoria e facilita il drenaggio delle secrezioni^{73,74}.

Il MESNA è stato usato nella FC da vari Autori e si è dimostrato un mucolitico efficace e non tossico anche per somministrazioni di lunga durata¹⁴.

La sua inalazione intermittente è stata, pertanto, suggerita nel trattamento nella FC che è una malattia con produzione cronica di espettorato⁷⁵.

Bisogna, poi, tener presente che il MESNA ha un effetto di potenziamento sulle azlocilline riducendo la concentrazione minima inibente sullo *Pseudomonas aeruginosa*.

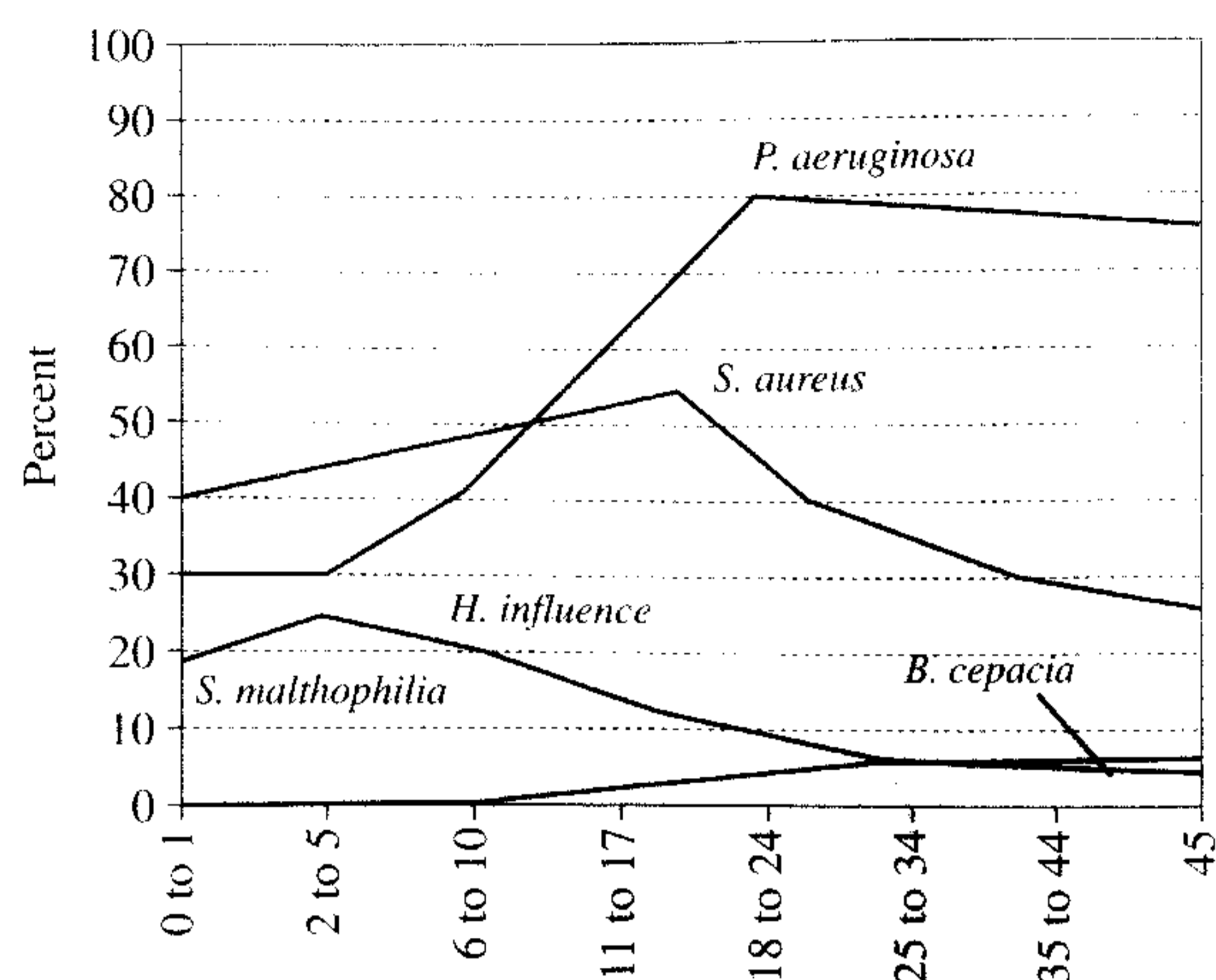
Fisioterapia respiratoria. — La clearance della secrezione viene ottenuta con la fisioterapia quotidiana eseguita dai genitori del bambino o direttamente dai pazienti adulti. Tecniche specifiche sono state sviluppate per migliorare la clearance: drenaggio posturale, percussione meccanica, pressione espiratoria positiva (Flutter, Thera PEP, Pari PEP), giubba oscillante, giubba a corazza, ultrasuoni^{76,77}.

La fisioterapia può essere sostituita dal drenaggio autogeno, dalla respirazione a pressione positiva espiratoria attraverso maschera facciale o con l'uso di apparecchio tipo flutter, che favorisce il drenaggio delle secrezioni combinando la pressione positiva espiratoria, le vibrazioni endobronchiali e l'accelerazione intermittente del flusso aereo.

Sembra che quest'ultima tecnica sia la più efficace nell'aumentare la clearance delle secrezioni⁷⁸. Risultati positivi a breve termine sono stati documentati e alcuni studi hanno dimostrato risultati positivi anche a lungo termine⁷⁹.

L'infezione bronchiale. — Un elemento caratterizzante la FC è l'infezione respiratoria cronica che si manifesta nei primi anni di vita dei pazienti. Essa ha un ruolo determinante nella morbilità e mortalità premature nel 90% dei pazienti⁸⁰.

Le infezioni polmonari della FC hanno delle caratteristiche uniche per il difetto di base, la limitazione dell'infezione all'apparato respiratorio e la natura cronica dell'infezione con danno progressivo del tessuto polmonare dovuto alla infiammazione cronica⁸¹.



Globale: *P. Aeruginosa* (58,4%); *S. Aureus* (45:3%); *H. Influenzae* (15%); *S. Malthophilia* (6:7%); *B. Cepacia* (3.2%)

Figura 20. — Prevalenza attuale dei vari germi, in rapporto all'età, con particolare riguardo al comportamento della *S. malthophilia* e del *B. cepacia*.

Ruolo della *Pseudomonas aeruginosa* nell'infezione di FC. — La colonizzazione batterica, prevalentemente da *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*, precede l'infezione cronica, quasi invariabilmente dovuta a una variante mucoide dello *Pseudomonas aeruginosa* e/o altri ceppi di *Pseudomonas*⁸².

Lo *Pseudomonas aeruginosa* è il patogeno opportunistico di più frequente riscontro nello sputo e nel lavaggio broncoalveolare dei pazienti con FC a partire soprattutto dai 10 anni di età^{83,84}.

In anni recenti, nuovi germi patogeni, quali *Burkholderia Cepacia* e *Sternotrophomonas Maltophilia*, vanno emergendo anche se con incidenza piuttosto bassa (3,2% e 6,7%, rispettivamente)⁸⁵ (Figura 20).

La colonizzazione del *Pseudomonas aeruginosa* nelle vie aeree della FC provoca una risposta infiammatoria con il rilascio contemporaneo di varie citochine fra cui l'interleuchina 8 che è chemiotattica nei riguardi dei leucociti polimorfonucleari (neutrofili).

Nella maggioranza dei pazienti con infezione con *Pseudomonas aeruginosa* si ha un più rapido declino della funzione polmonare che nei pazienti pediatrici senza tale infezione. Pertanto, una progressione incontrollata della infezione esiterà in un danno pol-

TABELLA IV. — Prevalenza (%) in diversi gruppi di età.

Specie batteriche	0-9 anni %	10-19 anni %	≥20 anni %
<i>S. aureus</i>	55	35	30
<i>H. influenzae</i>	30	9	8
<i>S. pneumoniae</i>	21	1	3
<i>E. coli</i>	10	1	8
<i>P. aeruginosa</i>	25	81	81

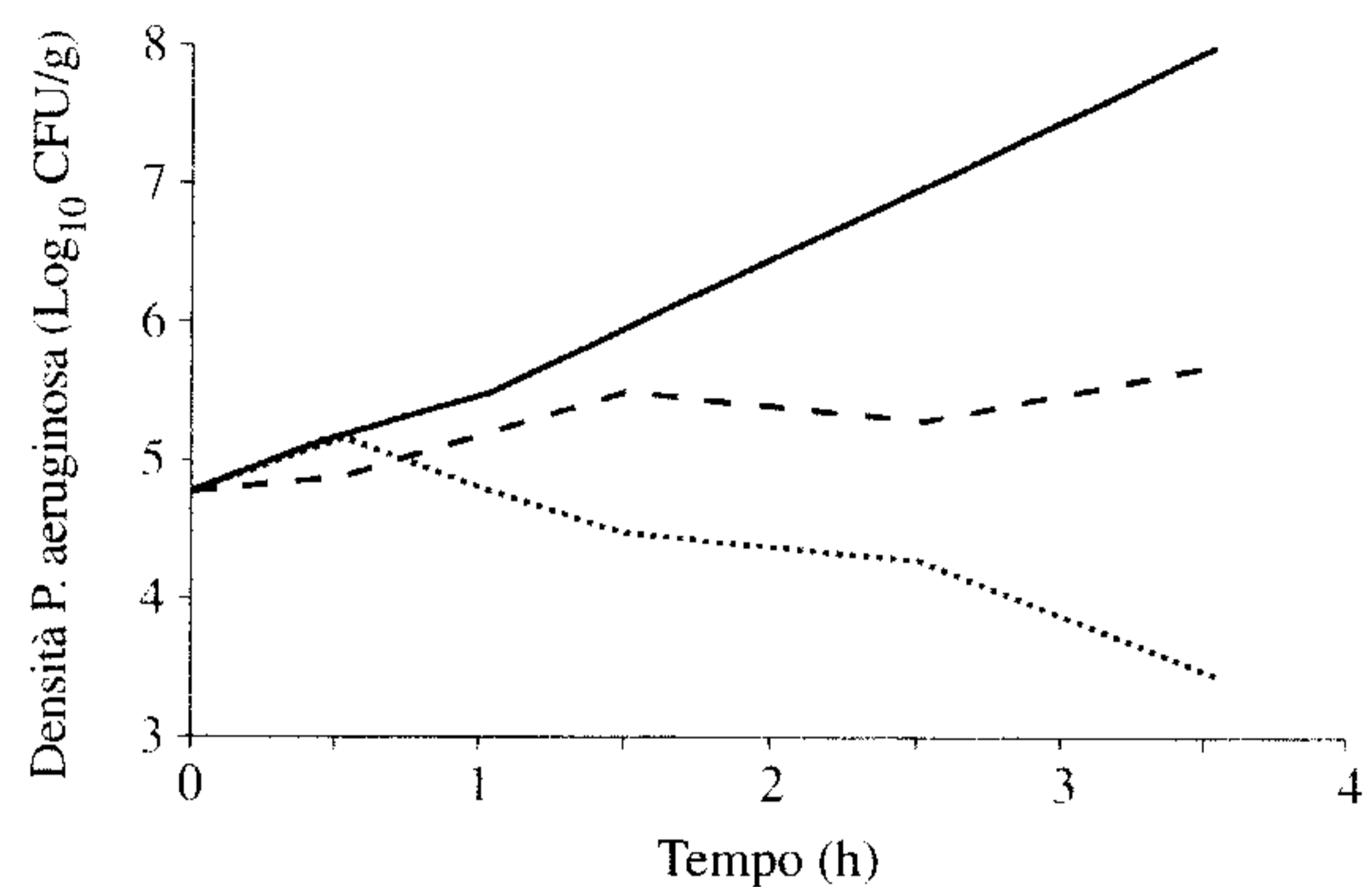
monare progressivamente crescente, insufficienza respiratoria e morte.

Trattamento antibiotico

La terapia antibiotica per via parenterale è indicata nelle fasi di riacutizzazione e può essere attuata per via orale e/o endovenosa. Più antibiotici possono essere associati in caso di esame colturale positivo per più ceppi. Le dosi da usare sono alte, superiori, in genere, a quelle usate nelle altre patologie. L'antibiogramma va frequentemente ripetuto per prevenire la possibile insorgenza di chemioresistenze. L'infezione polmonare nella FC è di tipo polimicrobico. La prevalenza dei batteri varia con l'età (Tabella IV) ⁸⁶.

La sterilizzazione del sistema broncopolmonare non viene comunemente raggiunta. A causa della scarsa penetrazione dell'antibiotico nelle secrezioni, alte dosi sono richieste per raggiungere una concentrazione sufficiente a inibire la carica batterica ⁸³. L'antibioticoterapia è, inoltre, ostacolata dalla natura delle secrezioni nella FC. Esse contengono glicoproteine ed altri agenti che legano gli aminoglicosidi. Di conseguenza, una concentrazione relativamente alta di aminoglicoside è necessaria per ridurre la densità dello *Pseudomonas Aeruginosa* nelle secrezioni (Figura 21) ⁸⁷. Al di fuori dei casi acuti, il trattamento è stato indirizzato verso l'aerosolterapia. I potenziali benefici dell'aerosol sono il rilascio diretto del farmaco nel sito di infezione, la diminuita tossicità, in quanto l'assorbimento sistemico è limitato, il costo ridotto e la minore incidenza sulla vita quotidiana del paziente. Vari antibiotici sono stati usati per aerosol nella FC ⁸⁸.

Di essi è stata studiata, innanzitutto, l'efficacia nel ridurre la morbilità di pazienti in



— Sputo --- Sputo+Tobramicina (10X MIC)
 Sputo+Tobramicina (25X MIC)

Figura 21. — Inibizione *in vitro* dell'attività della Tobramicina nello sputo. Alte concentrazioni di antibiotico sono richieste per ridurre la densità della *P. Aeruginosa*. MIC=concentrazione minima inibente. Modificato da Mendelman PM, *et al.*⁸⁷

condizioni stabili (terapia di soppressione) mentre pochi studi hanno esaminato il ruolo degli antibiotici per aerosol come trattamento aggiuntivo nelle esacerbazioni acute. Vari studi hanno esaminato il ruolo della *Pseudomonas aeruginosa* nella prevenzione dell'infezione (terapia di prevenzione). Gli antibiotici studiati per via aerosolica sono le polimixine, i B-lattamici e gli aminoglicosidi ⁸⁸.

La polimixina, alla dose di 500 U, 2 volte al giorno, è stata valutata in 2 piccoli studi clinici. Sarebbe stato osservato un più lento declino del FEV1 rispetto ai controlli nei 90 giorni di trattamento. La colistina, alla dose di 75 mg, 2 volte al giorno, è stata usata in un gruppo non randomizzato di 20 pazienti, con antibiotico resistenza multipla allo *Pseudomonas aeruginosa*, in attesa di trapianto polmonare. Nessuna modifica significativa a carico del FEV1 ma i pazienti trattati erano propensi a sviluppare organismi sensibili ($P < 0,05$) più rapidamente dei pazienti non trattati.

I β -lattamici sono stati oggetti di ricerche molto limitate. In uno studio cross-over con carbenicillina e gentamicina, somministrate per 6 mesi, si ebbero un significativo miglioramento della funzione polmonare e una tendenza a una diminuita ospedalizzazione ⁸⁸.

Nolan *et al.*⁸⁹ non hanno osservato alcun

Picco medio di concentrazione nello sputo

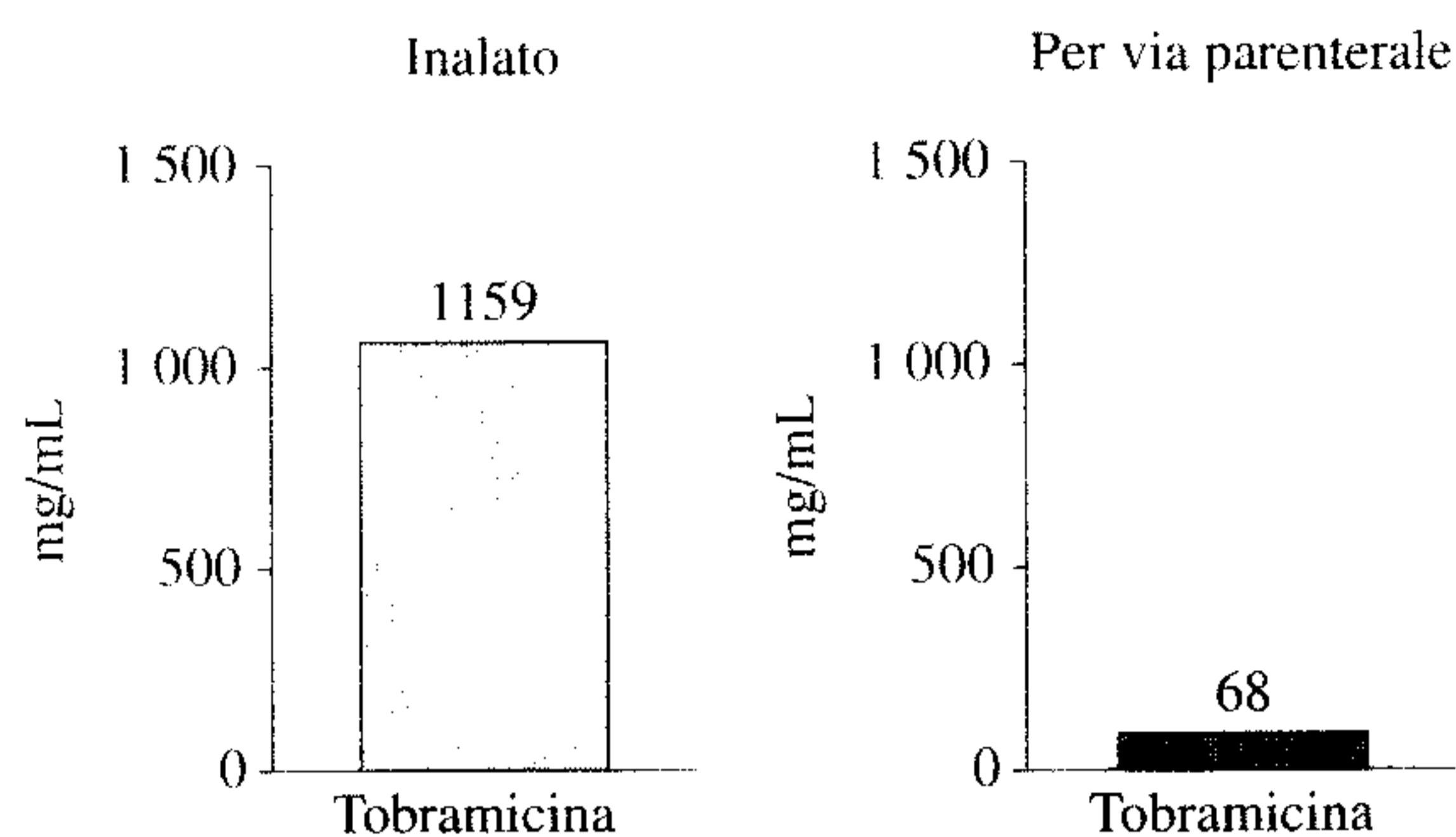


Figura 22. — Differente concentrazione della tobramicina somministrata per via aerosolica (1159 µg/ml) e per via parenterale (68 µg/mL).

beneficio in pazienti con malattia lieve moderata con la cefelordina aerosolizzata.

Da notare che nessuno di tali antibiotici è stato approvato nella formulazione per aerosol dalla FDA.

Gli aminoglicosidi sono stati oggetti del maggior numero di studi nell'ambito degli antibiotici aerosolizzati. Essi sono particolarmente indicati in quanto rimangono biologicamente attivi quando sono aerosolizzati e sono scarsamente assorbiti attraverso le superfici epiteliali. Pertanto alte concentrazioni possono essere raggiunte nelle secrezioni bronchiali con minimi rischi di tossicità sistemica^{90, 91}.

Significativa è la differente concentrazione nello sputo della tobramicina somministrata per via aerosolica e parenterale: 1 159 mcg/mL *vs* 68 mcg/mL (Figura 22)⁹². In un lavoro recente⁹³ è stata evidenziata una differenza nelle concentrazioni massime della tobramicina nelle secrezioni e nel siero, somministrata e.v. e per aerosol. Mentre in e.v. si raggiungeva la più alta concentrazione serica (7,5 mcg/mL) rispetto all'aerosol (1,01 mcg/mL), con l'aerosol la concentrazione massima nello sputo è risultata molto più alta rispetto alla via endovenosa (1 199 mcg/mL *vs* 82 mcg/mL).

Le riacutizzazioni periodiche dell'infezione bronchiale da *Pseudomonas* sono trattate, generalmente, con antibiotici anti-*Pseudomonas* per via parenterale per 7-21 giorni.

Malgrado la frequente terapia endovenosa, i pazienti continuano ad avere un declino

TABELLA V. — Spettro dell'attività della tobramicina.

Gram positivi	Gram negativi
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Citrobacter species</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterobacter species</i>
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Klebsiella species</i>
	<i>Morganella morganii</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Proteus species</i> (Indolo +)
	<i>Providencia species</i>
	<i>Salmonella species</i>
	<i>Serratia species</i>
	<i>Shigella species</i>

della funzione polmonare di circa il 2% per anno, e la maggioranza di essi (90%) muore per la malattia polmonare⁹⁴.

Di conseguenza, è necessario un trattamento antibiotico a lungo termine per cercare di preservare la funzione polmonare. Tenendo presente il ruolo dello *Pseudomonas* nelle riacutizzazioni periodiche dell'infezione bronchiale, il trattamento è stato indirizzato verso la tobramicina.

Questa è attiva contro numerosi germi gram-negativi aerobi ma anche contro alcuni germi gram-positivi (Tabella V)⁹⁵.

Decisivi per l'uso di tale antibiotico sono risultati gli studi sulla tobramicina (TOBI) in una nuova formulazione per aerosol priva di preservativi e non pirogena⁹⁵. Di esse sono stati studiati i molteplici aspetti riguardanti le modalità di somministrazione, l'efficacia, la sicurezza, la tollerabilità, gli aspetti economici^{90, 96-99}.

Il trattamento con TOBI viene praticato con la somministrazione di una fiala (300 mg) 2 volte al giorno, per 28 giorni consecutivi, seguiti da 28 giorni di riposo.

Negli studi pilota è stato usato un nebulizzatore PARI LC Plus con un compressore Devilbiss ma anche altri apparecchi, aventi le caratteristiche appropriate, possono essere usati per la nebulizzazione. L'efficacia del trattamento è stata valutata in termini di funzione polmonare, frequenza delle esacerbazioni, modificazione della quantità di germi, stato nutrizionale del paziente.

Un miglioramento della funzione polmonare (FEV1 + 11,9%) si osserva nelle prime 24 settimane nel gruppo trattato rispetto al grup-

