

# Ruolo della Pneumologia Interventistica nella Fibrosi Cistica

**Maria Majori<sup>1</sup>**  
**Elisabetta Teopompi<sup>2</sup>**  
**Giovanna Pisi<sup>3</sup>**  
**Umberto Fantoni<sup>4</sup>**  
**Angelo Gianni Casalini<sup>1</sup>**

La Fibrosi Cistica (FC) è la più frequente malattia genetica a bassa sopravvivenza, con prevalenza di 1 paziente affetto ogni 2000-2500 nati e di 1 portatore sano ogni 20-30 individui nella popolazione generale<sup>1</sup>. Patologia multisistemica a trasmissione autosomica recessiva, la FC è causata da alterazioni morfologiche e funzionali (sono state identificate più di 2000 mutazioni) a carico di un gene localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7 che codifica per il *Cystic Fibrosis Transmembrane*

*Regulator* (CFTR): proteina dell'epitelio ghiandolare che regola il trasporto transmembrana di cloro e sodio. Ne consegue la produzione di secreto viscoso e disidratato in tutti gli organi che esprimono questa molecola (polmone, apparato gastrointestinale, ghiandole sudoripare e sistema riproduttivo) con manifestazioni cliniche variabili in relazione alle mutazioni presenti (suddivise in 6 classi associate a diversi gradi di severità della malattia).

La presenza di secrezioni dense e viscosose a livello dell'apparato respiratorio determina l'insorgenza di ostruzione bronchiale e una riduzione della capacità battericida con conseguente colonizzazione da parte di patogeni, infezioni e flogosi croniche. La reazione infiammatoria cronica, anziché costituire una difesa efficace, rappresenta a sua volta il fattore patogenetico più importante nell'insorgenza di bronchiectasie, contribuendo, quindi, alla progressione del danno funzionale polmonare: la pneumopatia cronica ed evolutiva rappresenta la principale causa di mortali-

<sup>1</sup> U.O. Pneumologia-Endoscopia Toracica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, [mmajori@ao.prit](mailto:mmajori@ao.prit)

<sup>2</sup> Clinica Pneumologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

<sup>3</sup> U.O.S. Fibrosi Cistica, Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

<sup>4</sup> U.O. Pneumologia, Azienda Ospedaliera di Padova

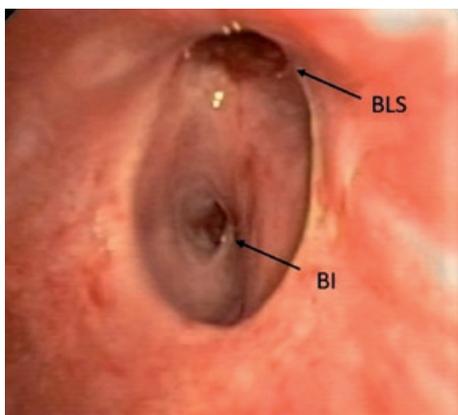
tà e morbilità nei pazienti affetti da FC e la terza più frequente indicazione al trapianto polmonare (dopo enfisema e fibrosi polmonare)<sup>2</sup>.

La produzione di secreti biliare e pancreatico disidratati determina disturbi digestivi, malassorbimento intestinale, epatopatia cronica e insufficienza pancreatica con diabete mellito secondario. Possono essere presenti, inoltre, sinusite cronica con poliposi nasale, infertilità maschile e osteoporosi.

L'approccio terapeutico ai pazienti con FC prevede la correzione dei sintomi ascrivibili al malfunzionamento del CFTR a livello dei vari organi/apparati; per quanto attiene all'apparato respiratorio si basa su terapie antibiotiche e antinfiammatorie, fisioterapia respiratoria, mucolitici e broncodilatatori, associati a regolare attività sportiva. Dal 2011 sono stati introdotti nuovi farmaci "potenziatori" e "modulatori" del CFTR (es. Ivacaftor, Lumacaftor) che hanno dimostrato moderati benefici in termini di frequenza di riacutizzazioni e miglioramento funzionale in pazienti con determinate mutazioni e questo costituisce una vera rivoluzione terapeutica nella storia della malattia<sup>3</sup>. Tali molecole variabilmente combinate sono oggetto di studio di numerosi *trial* di ricerca di fase II e III tutt'ora in corso.

La Pneumologia Interventistica (PI) nei pazienti affetti da FC ha un ruolo prevalentemente diagnostico in ambito:

- 1) **microbiologico** nel sospetto di colonizzazione da parte di Micobatteri Non Tubercolari (NTM)<sup>4</sup> e/o in pazienti poli-colonizzati da germi multiresistenti che non siano in grado di fornire campioni biologici con metodiche non invasive (escreato, escreato indotto, tampone e aspirato faringeo) e/o presentino un peggioramento clinico nonostante la terapia antibiotica;
- 2) **immunologico** nel sospetto di una reazione di rigetto acuto e nell'ambito della sorveglianza post-trapianto<sup>5,6</sup>;
- 3) **in caso di complicanze post-trapianto a livello delle vie aeree**<sup>7</sup>.  
Lo strumento utilizzato è il broncoscopio flessibile e le metodiche di prelievo indicate sono il lavaggio broncoalveolare (BAL) e la biopsia transbronchiale (TBB).  
La PI è indicata, inoltre, a scopo terapeutico nella gestione di:
  - 1) **pneumotorace** che può complicare la pneumopatia cronica (← drenaggio toracico);
  - 2) **emottisi a scopo disostruttivo** (← broncoscopia flessibile o rigida) e per identificare l'origine del sanguinamento in modo da poter indirizzare un'eventuale embolizzazione di arterie bronchiali;
  - 3) **complicanze post trapianto a livello delle vie aeree** (← broncoscopia flessibile o rigida, laser, elettrocoagulazione, argon plasma, crioterapia, *stent*)<sup>8</sup>.  
L'identificazione precoce delle colonizzazioni croniche nelle vie aeree è fondamentale ai fini del rallentamento della progressione della pneumopatia e, quindi, del miglioramento dell'aspettativa di vita dei pazienti affetti da FC. La prevalenza delle diverse specie batteriche interessate (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e/o *Burkholderia cepacia complex*) varia in relazione all'età; la prognosi peggiore è associata all'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* che può colonizzare l'apparato respiratorio fin dal primo anno di vita. La trasformazione del germe in fenotipo mucoide in risposta all'ambiente privo/povero di ossigeno



**Figura 1.** Broncoscopia. Stenosi post trapianto del bronco intermedio. BI: bronco intermedio. BLS: bronco lobare superiore.

con formazione di macrocolonie (*biofilm*) nelle zone ipossiche rende l'infezione resistente a ogni terapia; è molto importante, quindi, l'identificazione precoce del germe e la sua eradicazione. A questo proposito alcuni Autori hanno evidenziato l'accuratezza del BAL nell'identificazione di almeno una colonizzazione batterica nel 27% di neonati affetti da FC, asintomatici nel 94% dei casi; altri studi ne hanno dimostrato efficacia analoga in bambini affetti da FC in età prescolare, anch'essi asintomatici o con sintomatologia respiratoria lieve, determinando una modifica mirata della terapia antibiotica nel 58,9% dei pazienti con eradicazione dello *Pseudomonas aeruginosa* in 8 casi su 9. Sono necessari però ulteriori studi per trasferire queste osservazioni alla pratica clinica<sup>9</sup>.

La TBB costituisce il *gold standard* diagnostico nel sospetto di rigetto polmonare acuto<sup>3</sup>; nel corso della procedura broncoscopica deve essere effettuato anche un BAL per escludere una complicanza infettiva o un'altra eziologia (es. alveolite emorragica). La frequenza e la durata della sorveglianza broncoscopica con TBB in

pazienti asintomatici e stabili dal punto di vista clinico-funzionale sono oggetto di dibattito; in genere viene effettuata 1 volta al mese per i primi tre mesi dopo l'intervento, indi dopo 6 mesi e 1 anno. Nel caso di assenza di reazioni durante il primo anno la sorveglianza viene sospesa.

Le complicanze post-trapianto a livello delle vie aeree possono verificarsi sia in sede di anastomosi che ad altri livelli ("stenosi bronchiali segmentarie non anastomotiche"), la più frequente delle quali si verifica a livello del bronco intermedio (Figura 1) → *vanishing airway syndrome*.

Le complicanze in sede di anastomosi sono le più frequenti (2-33% dei pazienti trapiantati) e comprendono infezioni, necrosi e deiscenza (a insorgenza precoce) e complicanze più tardive quali stenosi e granulomi, e, più raramente, broncomalacia e fistole (bronicopleuriche, mediastiniche, broncovasali). Il *gold standard* diagnostico è la broncoscopia che permette di identificare precocemente tali complicanze documentando alterazioni anche a livello della superficie bronchiale (es. iperemia, pseudomembrane, ulcere), benché l'avvento della TAC spirale con ricostruzioni tridimensionali e multiplanari abbia notevolmente migliorato la potenzialità diagnostica delle tecniche di *imaging* al riguardo. La sorveglianza broncoscopica prevede una procedura ispettiva dopo 2 e 6 settimane dall'intervento, indi dopo 3 e 6 mesi.

La stenosi in sede di anastomosi è la complicanza più frequente (2-9 mesi dopo il trapianto), spesso conseguenza di infezioni, deiscenza e necrosi, è asintomatica in 1/3 dei casi ed è associata a un'elevata morbilità dovuta sia alla riduzione della *performance* respiratoria funzionale che all'aumentato rischio di infezioni post-ostruttive secondarie alla terapia immuno-



**Figura 2.** Broncospiccia. *Stent* metallico autoespandibile a livello del bronco intermedio in sede di pregressa stenosi.

soppressiva che il paziente deve assumere.

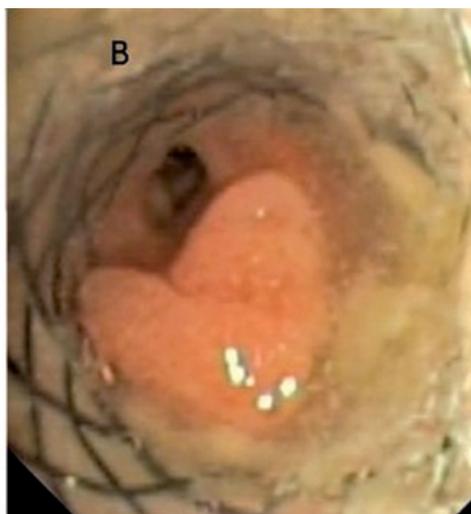
Una riduzione del lume aereo superiore al 50% costituisce un'indicazione alla dilatazione broncospiccia.

La dilatazione con palloncino (broncospiccia flessibile e palloncino per minimiz-

zare il trauma a livello dell'anastomosi/broncospiccia rigido e palloncino) è la metodica indicata nel caso di stenosi di grado lieve, non associata a granulomi (26% dei pazienti con stenosi bronchiali anastomotiche post-trapianto) e può essere effettuata con broncospiccia flessibile (evitando i possibili traumi correlati all'utilizzo del broncospiccia rigido) in anestesia locale e sedazione. Raramente risolutiva dopo una sola seduta, deve essere ripetuta a distanza di 2-4 settimane.

In caso di stenosi *web-like* (a diaframma), di lunghezza < 1 cm e non associate a tracheomalacia, la procedura di dilatazione deve essere preceduta da incisioni radiali della mucosa stenotica con laser/elettrocoagulazione. In assenza di segni clinici e obiettivi di infezione, l'infiltrazione locale con corticosteroidi (1 ml di desametasone alla base di ciascuna incisione radiale) o l'applicazione di mitomicina può ridurre la frequenza di recidive.

Nel caso di stenosi severe e refrattarie è



**Figura 3.** Broncospiccia. Granulomi a livello del margine superiore (A) e parzialmente occludente l'estremità inferiore (B) di *stent* metallico autoespandibile a livello del bronco intermedio in sede di pregressa stenosi.

indicato il posizionamento di *stent* (Figura 2), peraltro associati a un elevato rischio di complicanze (48-75% dei casi): il rischio di migrazione e dislocamento è ridotto nel caso in cui si utilizzino *stent* metallici autoespandibili che presentano, inoltre, il vantaggio di poter essere posizionati con il broncoscopio flessibile, anche se a lungo termine la loro ostruzione con secrezioni o tessuto di granulazione (Figura 3) potrebbe determinare complicanze peggiori rispetto alla condizione iniziale pre-trattamento.

Nel caso di deiscenza parziale dell'anastomosi è descritta la possibilità di risoluzione con il posizionamento di *stent* metallici autoespandibili non ricoperti (→ tessuto di granulazione funzionale alla riparazione tissutale) da rimuovere prima della ri-epitelizzazione, previa o meno applicazione di colla di fibrina o di alfa cianoacrilato.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) GIORDANI B, AMATO A, MAJO F, ET AL. *Italian Cystic Fibrosis Registry. Report 2011-2014*. Epidemiol Prev 2018; 42: 1-32.
- 2) HIRCHE TO, KNOOP C, HEBESTREIT H, ET AL. *Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis*. Pulm Med 2014; 2014: 621342.
- 3) WAINWRIGHT CE, ELBORN JS, RAMSEY BW. *Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR*. N Engl J Med 2015; 373: 1783-84.
- 4) OLIVIER KN, WEBER DJ, LEE JH, ET AL. *Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 835-40.
- 5) CALABRESE F, LUNARDI F, NANNINI N, ET AL. *Higher risk of acute cellular rejection in lung transplant recipients with cystic fibrosis*. Ann Transplant 2015; 20: 769-76.
- 6) BENZIMRA M. *Surveillance bronchoscopy: is it still relevant?* Semin Respir Crit Care Med 2018; 39: 219-26.
- 7) MACHUZAK M, SANTACRUZ JF, GILDEA T, MURTHY SC. *Airway complications after lung transplantation*. Thorac Surg Clin 2015; 25: 55-75.
- 8) SANTACRUZ JF, MEHTA AC. *Airway complications and management after lung transplantation*. Ischemia, dehiscence, and stenosis. Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 79-93.
- 9) JAIN K, WAINWRIGHT C, SMYTH AR. *Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev 2016; 1: CD009530.



**VIVISOL**  
Home Care Services

**VIVISOL Home Care Services per una migliore qualità della vita.**

VIVISOL fornisce servizi per la gestione delle terapie domiciliari a oltre 300.000 pazienti in Europa ogni giorno.

Il desiderio di VIVISOL è quello di poter offrire una **migliore qualità della vita**, permettendo al paziente di vivere a casa propria con i propri familiari con la sicurezza di un servizio efficace, rapido e sempre disponibile. VIVISOL pone nella **qualità dei servizi** offerti e nella **sicurezza degli assistiti** a lei affidati i cardini del proprio modello di sviluppo.

Terzo operatore europeo e parte del Gruppo Sol, multinazionale italiana con sede a Monza e quotata alla borsa di Milano, VIVISOL fornisce servizi di Ossigenoterapia, Ventiloterapia, Diagnostica e Cura della Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno, Nutrizione Artificiale, Telemedicina, Ausili e Presidi Antidecubito.