

L'inalazione di una soluzione ipertonica di NaCl nella Fibrosi cistica

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Le mutazioni a carico dei geni, caratteristiche che della fibrosi cistica (FC), determinano un anormale trasporto di ioni attraverso l'epitelio respiratorio. In mancanza del normale funzionamento della proteina regolatrice del trasporto transmembrana, si manifesta una **difettosa secrezione di cloruri** e un **eccessivo assorbimento di sodio**. Si ritiene che l'eccessivo assorbimento di sali dal lume delle vie aeree di pazienti con FC porti come conseguenza un eccessivo assorbimento di acqua, in modo tale da rendere disidratate le secrezioni mucose delle vie aeree rimuovendo i liquidi dalla superficie delle vie aeree. Queste alterazioni alterano il funzionamento dei meccanismi muco-ciliari, con accumulo di muco, che porta come conseguenza la presenza di infezioni croniche. Secondo questa ipotesi la somministrazione di soluzioni saline ipertoniche dovrebbe essere benefica in pazienti con FC.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione a lungo termine di soluzioni saline ipertoniche è stata di recente sperimentata da due importanti gruppi di ricercatori, uno statunitense e uno australiano:

Nel lavoro di Donaldson e collaboratori (Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med* 2006, 354:241-50). 24 pazienti con FC sono stati randomizzati con un disegno in doppio cieco a ricevere:

- un trattamento con inalazione di 5 ml di una soluzione al 7% di cloruro di sodio (la soluzione fisiologica è allo 0,9%), per 4 volte al giorno **con trattamento con amiloride**.
- un trattamento con inalazione di 5 ml di una soluzione al 7% di cloruro di sodio, per 4 volte al giorno **senza trattamento con amiloride** (con placebo).

La clearance del muco e la funzione polmonare furono misurate prima del trattamento, dopo 14 giorni e durante tutto il periodo di cura.

L'inalazione a lungo termine della soluzione salina ipertonica, senza pretrattamento con amiloride, ha determinato un aumento duraturo (per oltre 8 ore) della clearance del muco, in confronto al gruppo che aveva ricevuto l'amiloride in pretrattamento (14 ± 2 contro $7 \pm 1,5\%$ rispettivamente), e un aumento della percentuale sulle 24 ore delle clearance del muco, in confronto alla situazione di base. Inoltre, l'inalazione della soluzione salina ipertonica con placebo migliorò il FEV1

nel periodo pretrattamento e nel periodo di trattamento (differenza media del 6,62% con intervallo di confidenza 95% da 1,6 a 11,7 e $P=0,02$). La soluzione ipertonica con amiloride non migliorò il FEV1 ($P=0,2$). I pazienti trattati con soluzione ipertonica e placebo migliorarono la FVC (*Forced Vital Capacity*), il flusso espiratorio forzato (fra il 25 e il 75%) e i sintomi respiratori, mentre il volume residuo non cambiò in ambedue i gruppi.

Un confronto delle modificazioni nella funzione polmonare dei due gruppi non dimostrò significative differenze. È risultato evidente che l'inibizione del trasporto di acqua da parte dell'amiloride è responsabile dell'osservata perdita del beneficio clinico.

Viene concluso che nei pazienti con FC, l'inalazione di soluzioni saline ipertoniche determina una sostanziale accelerazione della clearance del muco e migliora la funzione polmonare. Questo trattamento può proteggere il polmone dalle conseguenze gravi della ridotta clearance del muco e dall'insorgenza di malattia polmonare.

Nel lavoro degli australiani Elkins MR e collaboratori (A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006, 354:229-40) vengono randomizzati in doppio cieco 164 pazienti con FC stabilizzata, di almeno 6 anni di età secondo le seguenti modalità:

- un gruppo: 4 ml di una soluzione ipertonica di NaCl al 7%, due volte al giorno per 48 settimane, insieme a una soluzione di chinino solfato (0,25 mg/ml) per mascherare il sapore;
- un gruppo: 4 ml una soluzione ipertonica di NaCl allo 0,9%, due volte al giorno per 48 settimane, insieme a una soluzione di chinino solfato (0,25 mg/ml) per mascherare il sapore;

Un broncodilatatore venne dato prima di ogni dose, mentre le terapie standard vennero continuate durante lo studio. La misurazione del risultato primario, la percentuale di cambiamento della funzione polmonare (valutata dalla FVC, dal FEV1 e dal flusso espiratorio forzato dal 25 al 75% di FVC), durante le 48 settimane di trattamento, non fu diverso significativamente nei due gruppi ($P=0,79$). Tuttavia la differenza assoluta nella funzione polmonare fra i due gruppi fu significativa ($P=0,03$), quando valutata come media nelle visite eseguite durante il periodo di 48 settimane.

In confronto con il gruppo controllo, il gruppo trattato con soluzioni saline ipertoniche ha un FVC significativamente più alto (82 ml; intervallo di confidenza 95% da 12 a 153) e più alti valori di FEV1 (68 ml, con intervallo di confidenza 95% da 3 a 132), accanto a valori simili di flusso espiratorio forzato dal 25 al 75%. Il gruppo trattato con soluzioni saline ipertoniche ha meno aggravamenti polmonari (riduzione relativa del 56%; $P=0,02$) e una percentuale di pazienti senza ag-

gravamenti significativamente più elevata, (76%, contro 62% del gruppo controllo; $P=0,03$). La soluzione salina ipertonica non risultò associata a un peggioramento delle infezioni batteriche o a maggiori fenomeni infiammatori.

Viene concluso che la soluzione salina ipertonica, preceduta da un broncodilatatore, è sicura, efficace ed ha un bassissimo costo. Il trattamento prolungato con soluzioni saline ipertoniche migliora la funzione polmonare, riduce la frequenza degli aggravamenti e riduce i periodi di assenteismo dalla scuola e dal lavoro per bambini e adulti. Le soluzioni saline si associano a pochi effetti collaterali e migliorano la qualità della vita.

Figura. Trasporto mucociliare nel polmone sano e nella fibrosi cistica (F Ratjen. Restoring Airway Surface Liquid in Cystic Fibrosis. NEJM 2006;354:291-3).

Nel normale, uno strato liquido, mantenuto attraverso un bilancio fra secrezione di cloruri e assorbimento di sodio, copre la superficie delle cellule dell'epitelio delle vie aeree. La superficie liquida è ricoperta da un sottile strato di muco, prodotto dalle ghiandole secretorie della mucosa (cellule caliciformi, inserite fra le cellule dell'epitelio cilindrico). Lo strato di muco si muove grazie alle ciglia presenti sulla superficie delle cellule della mucosa respiratoria, che muovono dalle vie aeree inferiori alle superiori (parte A della figura). Nella fibrosi cistica la difettosa secrezione di cloruri e l'iperassorbimento di sodio portano a una riduzione dello strato liquido presente sulla superficie delle vie aeree, con successiva interruzione del trasporto mucociliare (parte B della figura). La somministrazione di sostanze osmotiche (soluzione ipertonica di NaCl) aumenta il volume dello strato liquido delle vie aeree, attraverso un flusso di acqua, e quindi ripristina la funzione mucociliare (parte C della figura). Per non rendere difficile l'interpretazione del disegno non sono riportate le cellule infiammatorie.

Quali conseguenze possono avere questi risultati sul trattamento dei pazienti con FC?

(Ratjen F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. N. Engl J Med 2006, 354:291-3). Non vi è dubbio che le soluzioni saline ipertoniche offrono una nuova strategia di trattamento per i pazienti con FC, agendo su uno dei punti essenziali della malattia, cioè sull'alterata clearance muco-ciliare. È probabile che l'associazione di questo tipo di trattamento all'uso della DNasi ricombinante umana (rhDNasi) migliorerà ancora la clearance muco-ciliare, mentre rimane difficile ipotizzare che le soluzioni saline ipertoniche possano sostituire l'uso corrente della rhDNasi. Tuttavia studi clinici comparativi sono necessari, visto anche l'elevato costo del trattamento con DNasi, rispetto al costo quasi zero delle soluzioni ipertoniche. Va ricordato che la soluzione salina ipertonica ha un sapore poco piacevole e può indurre la tosse. Questi aspetti del trattamento potrebbero limitare la sua diffusione e quindi la sua efficacia nella cura a lungo termine.