

Caso clinico / Case report

Instillazione endotracheobronchiale di N-acetilcisteina nei pazienti bronchiectasici

Endotracheobronchial instillation of N-acetylcysteine in bronchiectasis patients

Elisabetta Bertocco, Samuela Binato

Pneumotisiologia Territoriale Aulss 8 Berica, Vicenza Italia

Riassunto

Il paziente bronchiectasico è caratterizzato da accumulo di secrezioni bronchiali dense e vischiose. Le indicazioni terapeutiche per le bronchiectasie sono varie e negli ambiti più severi comprendono procedure broncoscopiche di toilette. C'è scarsa letteratura sull'efficacia della N-acetilcisteina in instillazione endobronchiale nei pazienti bronchiectasici.

Due pazienti, entrambi con bronchiectasie cistiche e frequenti riacutizzazioni, hanno richiesto toilette endoscopica per disostruzione da ingombro bronchiale severo. In fase endoscopica abbiamo somministrato N-acetilcisteina per instillazione endotracheobronchiale osservando un miglioramento nel *Bronchiectasis Severity Index* (BSI), nella qualità di vita del paziente secondo *Visual Analog Scale* (VAS) e nel numero di riacutizzazioni in arco annuale.

Parole chiave: bronchiectasie, N-acetilcisteina, instillazione endotracheobronchiale

Summary

Bronchiectasis patients are characterized by an accumulation of dense and viscous bronchial secretions. Therapeutic approaches for bronchiectasis are various and in more severe cases include bronchoscopic procedure. There is only poor evidence on the effectiveness of N-acetylcysteine (NAC) administered through endobronchial instillation in bronchiectasis patients. Two patients, both with cystic bronchiectasis and frequent exacerbations, required bronchoscopic procedure to reduce severe bronchial obstruction. During the endoscopic procedure we used N-acetylcysteine for endobronchial instillation resulted in an improvement of BSI (Bronchiectasis Severity Index), patients' quality of life Visual Analog Scale (VAS) and in a reduction of the number of exacerbations over an annual period.

Key words: bronchiectasis, N-acetylcysteine, endotracheobronchial instillation

Introduzione

Le bronchiectasie sono una patologia respiratoria cronica caratterizzata dalla presenza di tosse, produzione di espettorato, infezioni bronchiali e, radiologicamente, da una anormale e persistente dilatazione dei bronchi. Gli obiettivi del trattamento delle bronchiectasie sono la prevenzione delle riacutizzazioni, la riduzione dei sintomi, il miglioramento della qualità di vita e la non progressione della patologia¹.

Indipendentemente dall'eziologia sottostante, l'alterata reologia delle secrezioni bronchiali e la loro inefficiente clearance, dovuta alle anomalie fisiologiche e anatomiche delle strutture delle pareti bronchiali, portano al ripetersi di episodi acuti a carattere infettivo, anche grave, con l'inevitabile peggioramento della patologia stessa e della qualità di vita di questi pazienti^{1,2}.

La prevalenza in Italia è di 168/100.000, con un'incidenza pari a 10.000 nuovi casi all'anno. Il costo medio annuale per paziente è stimato negli

Ricevuto il 6-12-2021
Accettato il 23-6-2022

Corrispondenza

Elisabetta Bertocco
Aulss 8 Berica, Ospedale Montecchio Maggiore (VI),
via Cà Rotte 9, 36075 Montecchio Maggiore (VI)
elisabetta.bertocco@gmail.com

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Bertocco E, Binato S. Instillazione endotracheobronchiale di N-acetilcisteina nei pazienti bronchiectasici. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2022;37:124-128. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-579>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Stati Uniti in 13.244 dollari/anno. Il 78% dei pazienti visitati in Pronto Soccorso per una riacutizzazione deve essere ricoverato con una degenza media di 10 giorni. La mortalità per bronchiectasie rispetto alla popolazione generale è maggiore di circa 2.26 nelle femmine e di 2.14 nei maschi secondo diversi studi ^{1,3}.

Recentemente i maggiori panel di esperti mondiali hanno condiviso linee di indirizzo clinico-diagnostico in diversi documenti di indirizzo delineando le *road maps* di accertamento clinico-strumentale per il riconoscimento e il management della patologia ^{1,2}. Da questi si evince come per l'*imaging* la tomografia computerizzata (TC) torace ad alta risoluzione rappresenti la procedura diagnostica *gold standard* ^{1,2}. La storia naturale di questa patologia presenta continui e numerosi episodi di riacutizzazione bronchitica con importante ingombro bronchiale tale da necessitare procedure sia fisioterapiche che invasive, nelle forme più severe (broncoscopia di toilette). Tali procedure spesso devono essere ripetute più volte nel tempo per permettere una normale pervietà bronchiale. Sempre nelle ultime linee guida viene esplicitato anche l'algoritmo terapeutico per le bronchiectasie che comprende: terapie farmacologiche (cicli di antibiotici, mucolitici, ecc.), e non (fisioterapia, chirurgia palliativa selettiva, ecc.) ^{1,2}.

Nell'ambito del possibile utilizzo di mucolitici/mucoregolatori la N-acetilcisteina (NAC) evidenzia indicazioni nel trattamento di affezioni respiratorie caratterizzate da ipersecrezione densa e vischiosa compreso l'ambito bronchiectasico ⁴. In particolare la formulazione in fiale presenta anche la possibilità di impiego per "instillazioni endotracheobronchiali" ⁴. La somministrazione in aerosol della NAC può dissociare i ponti disolfuro delle

mucine e altri legami di *cross-linking* tra i componenti del gel per ridurne la viscosità ⁵. Nonostante ciò non esiste letteratura consolidata in merito all'utilizzo della NAC in ambito broncoendoscopico ⁶. È altresì presente letteratura relativa al suo utilizzo endoscopico in ambito gastroenterico al fine di migliorare la visibilità e di conseguenza la performance dell'operatore durante la procedura ⁷.

Tali annotazioni ci hanno indotto a testarne l'uso nell'ambito broncoscopico in pazienti bronchiectasici.

Presentazione dei casi

Tra i pazienti seguiti per patologia bronchiectasica abbiamo selezionato, secondo criteri correlati alla frequenza di riacutizzazione richiedente intervento endoscopico di toilette endobronchiale, 2 casi emblematici di patologia severa, nota da diversi anni nell'ambulatorio pneumologico territoriale, con score *Bronchiectasis Severity Index* (BSI) pari rispettivamente a 14 e 9 calcolati secondo la Tabella I ⁸⁻¹². Entrambi i pazienti avevano una storia nota di BPCO, non presentavano allergopatie note, né storia significativa per patologia tumorale. In entrambi i *panel* immunologici già eseguiti in passato non hanno rilevato nulla di significativo.

Primo paziente: maschio 57 anni, ex fumatore da 25 aa (prima 20 *packs/years*). Affetto da bronchiectasie cistiche, BPCO, lieve ipertensione, dislipidemia, obesità (*Body Mass Index* [BMI] pari a 30 kg/m²). Dagli esami di funzionalità respiratoria: *Force Expiratory Volume 1st second* (FEV₁) predetto 60%, non reversibile al test spirometrico di broncoreversibilità; scala di dispnea mMRC pari a 3. Scala *Visual Analog Scale* (VAS) di qualità della

Tabella I. BSI score (indice di gravità della patologia bronchiectasica).

Età (in anni)	< 50 (0 punti)	50-69 (2 punti)	70-79 (4 punti)	> 80 (6 punti)
BMI (kg/m ²)	< 18,5 (2 punti)	18,5-25 (0 punti)	26-30 (0 punti)	> 30 (0 punti)
FEV ₁ % del predetto	> 80 (0 punti)	50-80 (1 punto)	30-49 (2 punti)	< 20 (3 punti)
Ospedalizzazioni negli ultimi 2 anni	No (0 punti)		si (5 punti)	
Numero di riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi	0 (0 punti)	1-2 (0 punti)	≥ 3 (2 punti)	
Scala dispnea mMRC	1-3 (0 punti)	4 (2 punti)	5 (3 punti)	
Colonizzazione da <i>P. aeruginosa</i>	No (0 punti)		Sì (3 punti)	
Colonizzazione da altri organismi	No (0 punti)		Sì (1 punto)	
Gravità radiologica	< 3 lobi affetti (0 punti)	≥ 3 lobi o bronchiectasie cistiche in un lobo (1 punto)		

Punteggio totale BSI score 0-4 punti = malattia lieve; 5-8 = malattia moderata; ≥ 9 = malattia grave.

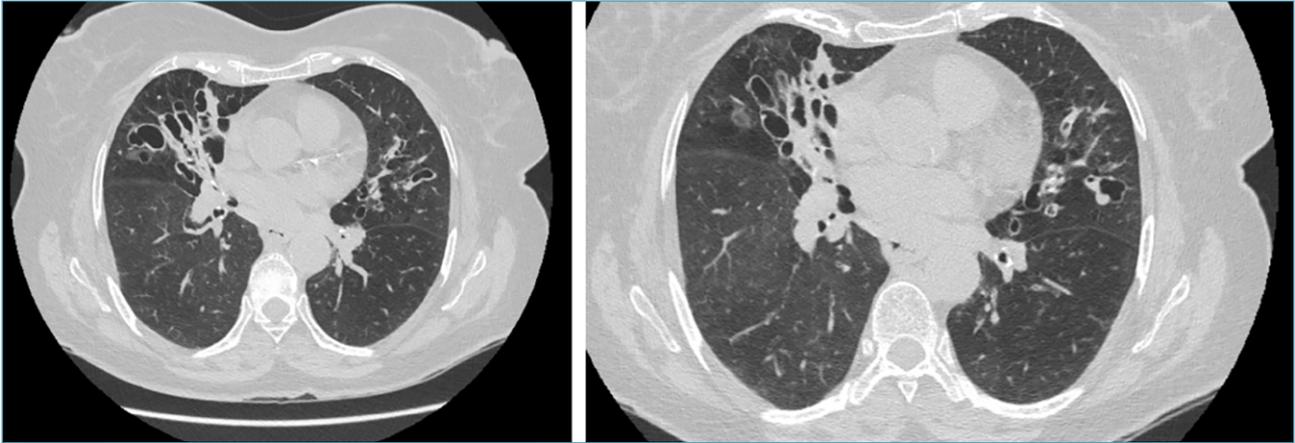


Figura 1. Tc torace ad alta risoluzione: bronchiectasie cistiche paziente n.1.



Figura 2. TC torace ad alta risoluzione: bronchiectasie cistiche paziente n. 2.



Figura 3. Panno di secrezioni occludente i lumi bronchiali.

vita a inizio studio pari a 3/10. Presenta a inizio osservazione: 1 ospedalizzazione per grave polmonite nell'ultimo anno, 5 riacutizzazioni bronchitiche che hanno necessitato di terapia antibiotica empirica e disostruzione da ingombro bronchiale severo negli ultimi 12 mesi, colonizzato da *Pseudomonas aeruginosa* (positività sia alla microbiologia nell'espettorato che nel lavaggio bronchiolo-alveolare [BAL]). Alla TC torace ad alta risoluzione: bronchiectasie cistiche (Fig. 1). In terapia con ramipril 5 mg/die, atorvastatina 20 mg/die, umeclidinio bromuro/vilanterolo 55/22 mcg 1 inalazione/die. NAC 600 mg bustine, granulato per soluzione orale e azitromicina a cicli.

Secondo paziente: donna di 58 anni, mai fumato, pregressa esposizione a fumo passivo, (BMI) 17,9 kg/m². Dagli esami di funzionalità respiratoria: FEV₁ predetto 53% non reversibile al test spirometrico di broncoreversibilità; scala di dispnea mMRC pari a 3. Scala VAS di qualità della vita a inizio studio pari a 4/10. Presenta a inizio osservazione: nessuna ospedalizzazione negli ultimi 12 mesi, 6 riacutizzazioni bronchitiche nell'ultimo anno di cui 4 hanno richiesto, a causa di ingombro severo, manovre invasive di disostruzione (broncoscopia); colonizzata da *Candida* sp. Alla TC torace ad alta risoluzione: bronchiectasie cistiche (Fig. 2). In terapia con

umeclidinio bromuro/vilanterolo 55/22 mcg 1 inalazione/die. NAC 600 mg bustine, granulato per soluzione orale e azitromicina a cicli.

I pazienti sono stati sottoposti a programmi fisioterapici intensivi personalizzati (drenaggio posturale, OPEP: dispositivo medico a pressione positiva espiratoria oscillatoria (RC-Cornet PLUS®). Inoltre sono stati eseguiti cicli periodici di mucolitici orali allo scopo di migliorare la performance e la reologia dei secreti bronchiali (come da indicazioni di linee guida)^{1,2}, oltre a terapia respiratoria e a cicli con azitromicina come da letteratura¹³.

Entrambi i pazienti, in fase di riacutizzazione, sono stati necessariamente sottoposti a manovre invasive di toilette broncoscopica, quando i secreti bronchiali erano così importanti e con viscosità tale da non permetterne l'aspirazione. In endoscopia bronchiale la presentazione di entrambi i casi era descritta come "panno di muco pus di consistenza viscoelastica simil coloso, che si approfonda nel sistema bronchiale suboccludendolo" (Fig. 3).

Durante l'anno 2020, in corso di studio, i due pazienti citati sono stati quindi trattati in ambito broncoscopico con NAC per instillazione endotracheobronchiale a scopo mucolitico. Nel caso del paziente uno nell'anno 2020 sono state necessarie due procedure e solo nella seconda si è utilizzata la NAC, mentre per il paziente due si è resa necessaria un'unica procedura endoscopica. A paziente stabile e a parametri vitali permettenti, abbiamo somministrato, previo consenso informato e nel rispetto del dosaggio massimo giornaliero consentito, 2 fiale da 3 ml di NAC (300 mg) diluite in 20 ml di soluzione fisiologica (utilizzando aliquote di questa soluzione di 5 ml l'una) per via broncoscopica.

Per entrambi i pazienti abbiamo valutato il BSI (confronto 2019/2020), la Δ VAS pre/post procedura endoscopica (confronto media 2019/2020) e a distanza nel tempo (follow-up 6 mesi) confrontandolo con la VAS basale (pre-procedura endoscopica). Inoltre abbiamo valutato il timing delle successive procedure endoscopiche, il ripresentarsi di riacutizzazioni confrontandole con l'anno precedente (2019) ed eventuali ospedalizzazioni.

Risultati e discussione

L'utilizzo della NAC per via endoscopica in pazienti con estese bronchiectasie polmonari ci ha permesso in generale di ridurre la durata della procedura stessa e di ottenere una miglior esecuzione della toilette con un ripristino pressoché immediato della pervietà bronchiale e un miglior *comfort* procedurale per il paziente. La procedura ha avuto una miglior tolleranza da parte dei pazienti, infatti la VAS a fine procedura endoscopica risultava aumentata di 1.5 punti rispetto al basale per entrambi i pazienti. Nell'anno precedente le medie delle Δ VAS, relativamente alle procedure eseguite, erano state negative o pari a zero (Tab. II). Inoltre la VAS di qualità della vita misurata a 6 mesi dalla prima procedura (misurata in ambulatorio pneumologico) è stata rispettivamente di 8 per il primo paziente (vs 3/10 iniziali) e di 9/10 per il secondo paziente (vs 4/10 iniziali) (Tab. II). Le riacutizzazioni avvenute in arco annuale (2020) si sono ridotte rispetto al precedente (2019), in numerosità da 5 a 3 nel primo caso e da 6 a 2 nel secondo caso (Tab. II). Per quanto riguarda le ospedalizzazioni nel caso del primo paziente sono passate da 1 a 0 mentre nel secondo paziente si è mantenuta l'assenza di ospedalizzazioni verificata nell'anno precedente. Queste variazioni hanno consentito di evidenziare un cambiamento del BSI (confronto 2019/2020) con una riduzione di punteggio pari a 5 per il primo paziente e di 2 punti per il secondo (Tab. II).

Importante sottolineare che la riduzione di riacutizzazioni ha consentito un risparmio in termini di consumo di antibiotico terapia, e di risorse economiche legate agli accessi ambulatoriali indispensabili per pazienti di questo tipo.

Inoltre il tempo inter-procedure si è notevolmente allungato passando rispettivamente da 5 procedure invasive/anno a 2 per il primo paziente e da 4 procedure invasive a 1 sola nel secondo paziente (Tab. II) con ovvie conseguenze sull'impatto clinico, sociosanitario ed economico.

Quanto rilevato in questi due casi clinici in termini di se-

Tabella II. Risultati dello studio.

		Riacutizzazioni	Ospedalizzazione	Procedure/anno	BSI	Δ VAS pre/post procedura	Δ VAS follow-up a 6 mesi
Paziente 1	2019 no NAC	5	1	5	14	Media -0,25	
	2020 NAC	5	0	2	9	1,5 (3/10-4,5/10)	5 (3/10 8/10)
Paziente 2	2019 no NAC	6	0	4	9	Media 0	
	2020 NAC	3	0	1	7	1,5 (4/10-5,5/10)	5 (4/10 9/10)

verità (BSI), miglioramento della qualità della vita (VAS), di riduzione delle riacutizzazioni e dell'incremento del timing intraprocedurale, se supportato da future conferme, potrebbe avere un'oggettiva ricaduta nei costi sociali (miglior qualità della vita, minor allontanamento dalla vita relazionale e sociale), ma anche in termini di farmacoconomia (riduzione delle sedute endoscopiche, delle riacutizzazioni, minor utilizzo di farmaci, minor perdita di giornate lavorative, minor utilizzo del Dipartimento di Emergenza) e migliori *outcomes* sia di *performance* che prognostici. Chiaramente sono necessari studi più approfonditi ed estesi per confermare quanto da noi descritto.

Bibliografia

- 1 Polverino E, Pieter C, Goeminne MJ, et al. European Respiratory Society Guidelines for the management of adult bronchiectasis. *ERJ* 2017;50:1700629 <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>
- 2 Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guidelines for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2019;74(suppl 1):1-69. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212463>
- 3 Kondili E, Georgopoulos D. Aerosol medications. *Respir Care Clin North Am* 2002;8:309-334. [https://doi.org/10.1016/s1078-5337\(02\)00011-4](https://doi.org/10.1016/s1078-5337(02)00011-4)
- 4 RCP NAC AIFA 2016. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001561_034821_RCP.pdf&sys=m0b113
- 5 Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev* 2010;19:116:127-133. <https://doi.org/10.1183/09059180.00003510>
- 6 Young C, McCormack S. N-Acetylcysteine Instillation during bronchoscopy for patients requiring non-cystic fibrosis-related mucus secretion clearance: a review of clinical effectiveness and guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2019 Aug 2.
- 7 Monrroy H, Vargas JI, Glasinovic E, et al. Use of N-acetylcysteine plus simethicone to improve mucosal visibility during upper GI endoscopy: a double-blind, randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2018;87:986-993. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.10.005>
- 8 Martinez-Garcia MA, de Gracia J, Vendrell Relat M, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J* 2014;43:1357-1367. <https://doi.org/10.1183/09031936.00026313>
- 9 Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:576-585. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1575OC>
- 10 McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, et al. Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: an analysis of seven European cohorts. *Thorax* 2016;71:1110-1118. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208481>
- 11 Rosales-Mayor E, Polverino E, Ragner L, et al. Comparison of two prognostic scores (BSI and FACED) in a Spanish cohort of adult patients with bronchiectasis and improvement of the FACED predictive capacity for exacerbations. *PLoS One* 2017;12:e0175171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175171>
- 12 Martinez-Garcia MA, Athanazio RA, Giron R, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:275-284. <https://dx.doi.org/10.2147%2FCOPD.S121943>
- 13 Martinello S, Bilucaglia L, Scartabellati A, et al. Macrolidi a lungo termine: effetti collaterali, controindicazioni e prospettive future. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2020;35:179-187. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A038>