



SOCIETÀ ITALIANA  
PER LE MALATTIE  
RESPIRATORIE INFANTILI  
SIMRI

# Pneumologia Pediatria

**Volume 13, n. 52**

Rivista trimestrale  
Spedizione in A.P. - 45%  
art. 2 comma 20/b  
legge 662/96 Pisa  
Reg. Trib. Pl n. 12  
del 3 giugno 2002

Novità dal Congresso SIMRI 2013

Organo ufficiale  
della Società Italiana per le  
Malattie Respiratorie  
Infantili (SIMRI)

*Official Journal  
of the Italian Pediatric  
Respiratory Society*

Nuove strategie nella gestione <  
delle bronchiectasie

Vitamina D, asma, allergie alimentari <  
ed infezioni

Che cos'è il remodeling e quanto <  
è importante nel bambino con asma

Premi SIMRI 2013 <

L'ecografia toracica in età pediatrica <

Massimo Pifferi, Maria Elisa Di Cicco, Francesca Novelli, Martina Piras, Giuseppe Saggese

Sezione di Pneumologia ed Allergologia, Unità Operativa Pediatria 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

# Nuove strategie nella gestione delle bronchiectasie

## *New strategies in bronchiectasis management*

**Parole chiave:** bronchiectasie, funzione polmonare, fisioterapia respiratoria, antibiotici

**Keywords:** bronchiectasis, lung function, respiratory physiotherapy, antibiotics

**Riassunto.** Le bronchiectasie rappresentano ancora un problema importante nel bambino, poiché si possono accompagnare ad un danno del parenchima polmonare e ad un declino della funzione respiratoria. La loro precoce individuazione dovrà, pertanto, essere il nostro principale obiettivo e a tale scopo andranno considerate soprattutto le manifestazioni con esse compatibili che tendano a riproporsi nel tempo. Sarà, poi, di centrale importanza l'identificazione di eventuali condizioni sottostanti che possano avvalersi di terapie specifiche. Tuttavia, la riduzione del numero di esacerbazioni, la prevenzione della progressione del danno polmonare con ripercussioni positive sulla qualità della vita e sul normale accrescimento potranno essere assicurati da programmi di intervento efficaci, i cui cardini saranno rappresentati dalla fisioterapia respiratoria e dalla somministrazione di antibiotici. Ancora scarsa è, comunque, la disponibilità di strumenti non invasivi per valutare la risposta al trattamento.

*Accettato per la pubblicazione il 2 novembre 2013.*

Corrispondenza: Massimo Pifferi, Sezione di Pneumologia e Allergologia, Unità Operativa Pediatria I, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Via Roma 67, 56126 Pisa  
e-mail: m.pifferi@med.unipi.it

### Introduzione

Le bronchiectasie, abitualmente definite come un'anormale e permanente dilatazione bronchiale per lo più secondaria ad un processo infettivo, continuano a rappresentare un problema importante in età pediatrica [1], anche se spesso vengono ancora considerate una "malattia orfana" e si ritiene che abbiano una bassa incidenza in questa epoca della vita [2-3]. Infatti, recenti studi contraddicono queste convinzioni dimostrando che le bronchiectasie si possono evidenziare, ad esempio, in più del 20% dei bambini a seguito di un'infezione polmonare sostenuta dal *Mycoplasma pneumoniae* [4] e che possono raggiungere una prevalenza di circa un caso ogni seimila bambini [5].

La loro precoce individuazione, resa possibile da una maggiore attenzione a questo tipo di patologia e dalla disponibilità della tomografia computerizzata ad alta risoluzione (*High Resolution Computed*

*Tomography, HRCT*) [6], che fornisce le informazioni idonee a valutarne sia la severità che l'estensione [7], è particolarmente importante in quanto all'anormale dilatazione bronchiale (con distruzione della parete e presenza di infiammazione transmurale) è legata un'alterazione della *clearance* delle secrezioni mucose con possibili colonizzazioni da agenti patogeni che sono responsabili di reinfezioni successive [8].

Nei bambini con bronchiectasie si osserva anche una correlazione tra severità delle alterazioni anatomiche e riduzione del volume espiratorio massimo nel primo secondo (*Forced Expiratory Volume in the 1<sup>st</sup> second, FEV<sub>1</sub>*) [9] e questo fenomeno sarebbe espressione del collasso delle grandi vie aeree bronchiectasiche durante la fase espiratoria essendo legato alla perdita dell'integrità dinamica del tessuto polmonare adiacente (secondo quanto dimostrato

da studi cinefluorografici in pazienti adulti) [10]. La sua maggiore evidenza in età pediatrica sarebbe legata alla maggiore *compliance* delle vie aeree e alla più grande compressione dinamica durante l'espansione forzata nel bambino [11]. Infine, è necessario considerare che aree di ridotta attenuazione all'HRCT sono comuni nelle bronchiectasie severe e possono essere trovate anche in lobi senza bronchiectasie, suggerendo che la malattia delle piccole vie aeree può precedere le alterazioni patologiche della parete bronchiale [12].

## Diagnosi

Da tutto ciò si evince che l'obiettivo principale sarà la diagnosi precoce, perché questa dovrà indurci ad impostare il trattamento più adeguato.

**Tabella 1** Cause delle bronchiectasie. HIV, virus dell'immunodeficienza umana. Modificata da [37].

### Cause postinfettive

- Batteriche (*Bordetella pertussis*, polmonite batterica necrotizzante: stafilococcica, da *Klebsiella*, da *Pseudomonas*)
- Virali (morbillo, adenovirus, virus respiratorio sinciziale)
- Altre (tubercolosi, *Aspergillus fumigatus*, *Mycoplasma pneumoniae*)

### Cause congenite

- Strutturali (enfisema lobare congenito, malacia delle vie respiratorie, sindrome di Williams-Campbell, tracheomegalia, sindrome di Marfan)
- Deficit di  $\alpha$ -1 antitripsina

### Immunodeficienze congenite

- Ipogammaglobulinemia
- Deficit funzionale degli anticorpi
- Deficit di attivazione del complemento
- Anomalie della funzione neutrofilica

### Immunodeficienze acquisite

- Infezione da HIV
- Farmaco-indotta (post chemio-/radioterapia, steroidi)

### Anomalie ciliari

- Sindrome di Kartagener
- Discinesia ciliare primaria

### Cause meccaniche

- Aspirazione di corpi estranei
- Compressione estrinseca (anelli vascolari, broncocele)
- Lesione endobronchiale (tumore)

### Aspirazione (episodio singolo o cronica)

- Reflusso gastroesofageo
- Alterazioni della deglutizione
- Fistola tracheoesofagea
- Schisi laringea

In particolare dovremmo prendere in considerazione [13] per la diagnosi i bambini che presentano:

- tosse catarrale o produttiva cronica, specialmente con colture dell'espettorato positive per germi;
- asma che non risponde ai trattamenti;
- una singola coltura dell'espettorato positiva, in associazione a sintomi respiratori cronici, per germi importanti, quali *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*;
- un episodio di polmonite severa, particolarmente se c'è un'incompleta risoluzione dei sintomi, dei segni fisici o delle alterazioni radiologiche all'esame radiografico (Rx) standard;
- tosse pertussioide che non si risolve dopo sei mesi;
- polmoniti ricorrenti;
- segni fisici non spiegati e persistenti o alterazioni all'Rx standard che non si risolvono;
- ostruzione bronchiale cronica localizzata;
- emottisi non spiegata;
- sintomi respiratori associati a manifestazioni che facciano sospettare la fibrosi cistica (FC), la discinesia ciliare primaria (DCP) o l'immunodeficit.

## Cause

Una volta posta la diagnosi di bronchiectasie sarà di centrale importanza l'identificazione di eventuali cause sottostanti [14] che possano avvalersi di eventuali terapie specifiche per la malattia di base (*Tabella 1*). Anche quando non saranno disponibili trattamenti specifici, la conoscenza dell'origine delle bronchiectasie sarà utile perché, in tal modo, avremmo informazioni su ciò che dovremmo attenderci per il bambino e potremmo impostare in maniera più consapevole il programma di interventi più adeguato.

## Trattamento

Quali obiettivi del trattamento [13] dovranno essere considerati la riduzione del numero di esacerbazioni attraverso un miglior controllo dei sintomi, la prevenzione della progressione del danno polmonare mediante il mantenimento o, quando possibile, il miglioramento della funzione respiratoria con ripercussioni positive sulla qualità della vita ed, infine, la normale crescita e sviluppo del bambino. A tal proposito, i genitori e il bambino – non appena esso sarà in grado di collaborare – dovranno essere informati sul significato delle bronchiectasie e sul rationale del trattamento proposto. Inoltre dovrà essere loro spiegato come

riconoscere un'esacerbazione e come accedere al più presto alle cure necessarie. Essi dovrebbero, infine, ricevere un piano terapeutico individuale relativo al proprio *follow-up* e monitoraggio.

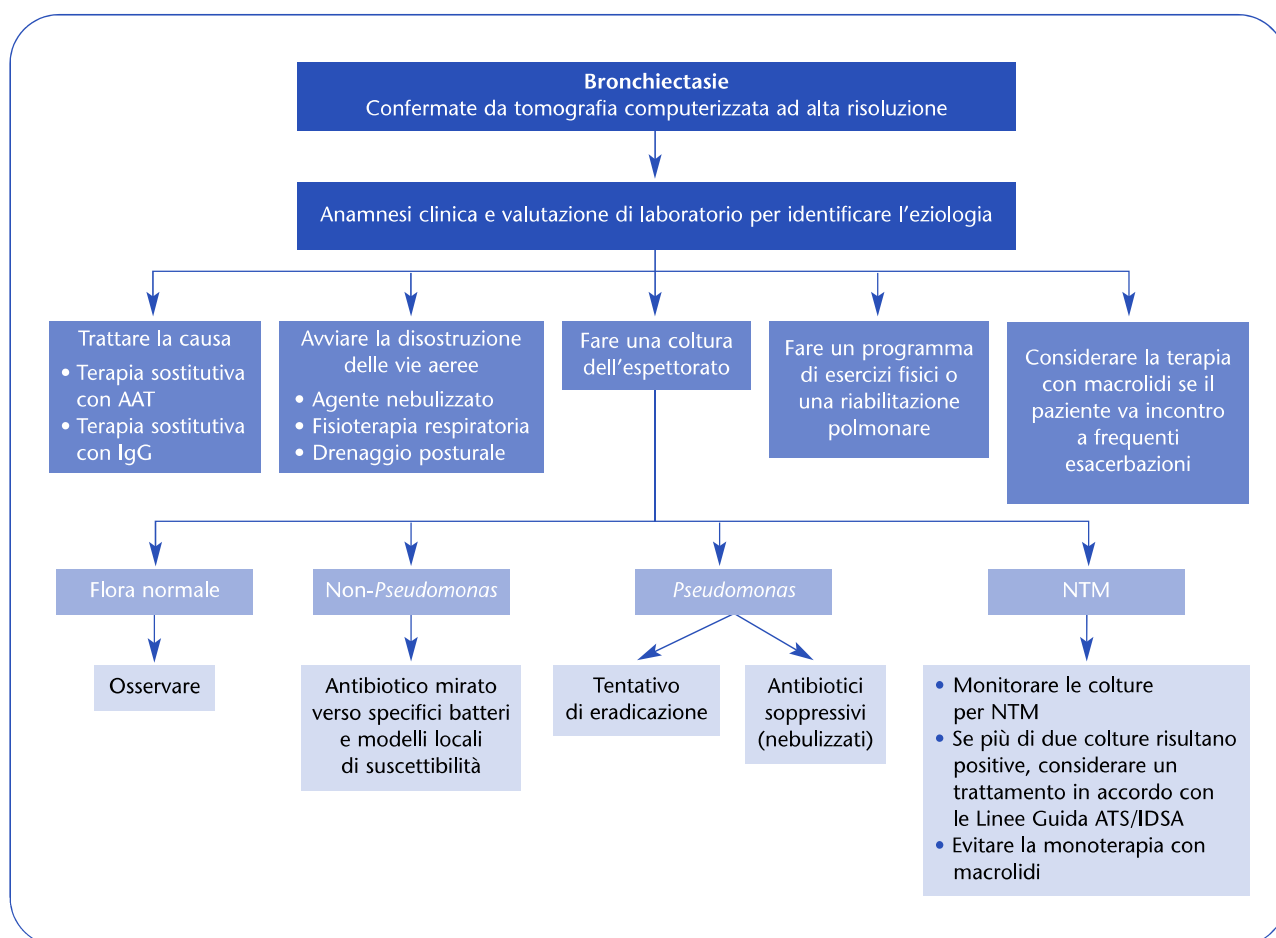
Nel decidere la strategia più adeguata dovremmo considerare (Figura 1) che:

- La fisioterapia respiratoria con l'applicazione di una pressione espiratoria positiva viene comunemente impiegata nei bambini con bronchiectasie allo scopo di migliorare la *clearance* delle vie aeree, anche se ci sono pochi studi sugli effetti della fisioterapia nei soggetti che non sono affetti da FC [15]. Allo stesso modo, possono essere utilizzati programmi di esercizio fisico. Per la rimozione delle secrezioni mucose è stato di recente proposto anche l'impiego del mannitolo per via inalatoria che si è dimostrato in grado di ridurre la tenacia aumentandone l'idratazione, così come di migliorare la *clearance* della tosse [16];

- La somministrazione di antibiotici non è stata adeguatamente valutata con *trial* controllati ben disegnati e randomizzati, principalmente perché i pazienti con bronchiectasie non sono un gruppo omogeneo e gli studi che sono stati fatti sono difficili da confrontare [13, 17].

Nella pratica il trattamento, che dovrebbe essere guidato dai risultati di sensibilità all'antibiotico, è spesso empirico o basato sulla batteriologia storica del paziente. Va detto, poi, che alcuni pazienti possono rispondere ad un trattamento antibiotico a dispetto della resistenza al farmaco dimostrata *in vitro* [13, 18].

Se sono presenti frequenti esacerbazioni cliniche, nonostante la frequente impossibilità di dimostrare l'agente responsabile, è stata proposta la somministrazione di macrolidi per via generale. In particolare, recenti studi condotti in popolazioni adulte dimostrano l'efficacia a lungo termine del



**Figura 1** Approccio al trattamento delle bronchiectasie. AAT,  $\alpha$ -1 antitripsina; ATS/IDSA, American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America; IgG, Immunoglobulina G; NTM, Micobatteri nontubercolari. Modificata da [38].



trattamento con azitromicina, il cui effetto positivo verrebbe mantenuto anche dopo la sua sospensione [19];

- I germi che sono più frequentemente responsabili delle bronchiectasie sono gli stessi che abitualmente si incontrano nell'FC ed in particolare lo *Pseudomonas aeruginosa* [20], che è associato ad una prognosi peggiore. In questo caso è, pertanto, necessario mirare alla sua eradicazione attraverso l'impiego di trattamenti intensivi, se necessario, con più antibiotici, scelti sulla base di esami colturali dell'espettorato ed utilizzati in maniera combinata o sequenziale [21], insieme alla fisioterapia che sarà volta a rimuovere le secrezioni [22], dal cui ristagno nelle vie aeree risultano favoriti i processi infettivi. Attualmente sono disponibili, anche se erogati solo per alcune categorie a rischio (FC e DCP) dal Sistema Sanitario Nazionale, alcuni antibiotici per via inalatoria che si sono dimostrati particolarmente efficaci nel controllare l'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*. Tra questi ricordiamo che è stata di recente introdotta la tobramicina in polvere inalatoria [23], che va ad affiancare la formulazione in soluzione già disponibile da tempo, e l'aztreonam in soluzione inalatoria, che si è dimostrata superiore alla tobramicina in soluzione nel miglioramento della funzione respiratoria e nel controllo delle esacerbazioni [24]. Infine, ricordiamo anche il successo dell'impiego di vecchi antibiotici come la colistina [25] e la ciprofloxacina per via inalatoria (quest'ultima in studi di fase III condotti in pazienti adulti) che, consentendo una maggiore disponibilità del farmaco nella sede d'infezione, risulta più efficace e ne minimizza il rischio di tossicità sistemica [26-28];

- Anche i macrolidi, sebbene non siano in grado di esercitare un'azione battericida nei riguardi dello *Pseudomonas aeruginosa*, possono essere impiegati contro tale germe allo scopo di inibirne la formazione di biofilm [29], oltre che in ogni paziente con bronchiectasie per le proprietà antinfiammatorie dimostrate da alcuni di essi [29];

- Poiché, infine, il deficit di vitamina D è comune nelle bronchiectasie ed è associato alla loro severità e ad una maggior frequenza di colonizzazioni batteriche e di esacerbazioni con peggioramento della qualità della vita, è stato proposto che la sua

somministrazione sia valutata come nuova potenziale terapia [30].

## Monitoraggio

Un altro problema non trascurabile è rappresentato dalla scarsa disponibilità di strumenti non invasivi per valutare la malattia bronchiectasica e la sua risposta al trattamento [31]. A tal proposito potrebbe risultare utile non limitarsi alla valutazione della funzione respiratoria con l'esame spirometrico, eseguendo anche il monitoraggio dei volumi statici polmonari [32] che ben correlano con le alterazioni documentate all'HRCT, potendosi in tal modo ridurre il ricorso a tale tipo d'indagine e quindi l'esposizione a dosi rilevanti di radiazioni.

Inoltre, poiché le bronchiectasie sono il risultato di un alterato equilibrio tra degradazione e deposizione della matrice extracellulare conseguente ad una modificazione del rapporto tra metalloproteasi della matrice e loro inibitori tissutali, la loro periodica valutazione nell'espettorato potrebbe essere utilizzata come *marker* di attività della malattia e quindi come strumento per il monitoraggio della risposta al trattamento [33].

Recentemente per lo stesso motivo è stata proposta la valutazione non invasiva della disomogeneità di ventilazione espressa dal *Lung Clearance Index*, che si ottiene valutando la capacità di *washout* di un gas inerte mediante atti respiratori multipli a volume corrente e le cui alterazioni appaiono, almeno nell'FC, correlate alla severità delle bronchiectasie [34]. Tale correlazione, tuttavia, non è stata confermata in altre condizioni, quali la DCP [35].

Il monitoraggio delle infezioni respiratorie mediante esami colturali dell'espettorato fornirà informazioni utili per assumere le decisioni terapeutiche. Tuttavia, l'identificazione del germe responsabile dell'infezione potrà essere suggerita in tempo reale dall'impiego di sensori olfattori che, analogamente a quanto si ottiene con la spettrometria di massa, si sono dimostrati in grado di rilevare i composti organici volatili che vengono liberati in rapporto alla tipologia del germe [36].

## Bibliografia

1. Karakoc GB, Yilmaz M, Altintas DU, et al. *Bronchiectasis: still a problem*. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 175-178.
2. Saynajakangas O, Keistinen T, Tuuponen T, et al. *Bronchiectasis in Finland: trends in hospital treatment*. *Respir Med* 1997; 91: 395-398.
3. Barker A, Bardana E. *Bronchiectasis: update of an orphan disease*. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 969-976.
4. Kim CK, Chung CY, Kim JS, et al. *Late abnormal findings on high-resolution computed tomography after Mycoplasma pneumonia*. *Pediatrics* 2000; 105: 372-378.
5. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, et al. *The need to re-define non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood*. *Thorax* 2004; 59: 324-327.
6. Kang EY, Miller RR, Muller NL. *Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens*. *Radiology* 1995; 195: 649-654.
7. Kothari NA, Kramer SS. *Bronchial diseases and lung aeration in children*. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 207-223.
8. Cole P. *The damaging role of bacteria in chronic lung infection*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40 (Suppl A): 5-10.
9. Pifferi M, Caramella D, Bulleri A, et al. *Pediatric bronchiectasis: correlation of HRCT, ventilation and perfusion scintigraphy, and pulmonary function testing*. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 298-303.
10. Fraser RG, Macklem PT, Brown WG. *Airway dynamics in bronchiectasis: a combined cinefluorographic-manometric study*. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 93: 821-835.
11. Wohl MEB. *Lung mechanics in the developing human infant*. In: Chernick V, Mellins RD (eds). "Basic mechanism of pediatric respiratory disease". Philadelphia: B.C. Decker Inc. 1991: 89-99.
12. Hansell DM, Wells U, Rubens MB, et al. *Bronchiectasis: functional significance of areas of decreased attenuation at expiratory CT*. *Radiology* 1994; 193: 369-374.
13. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. *British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis*. *Thorax* 2010; 65 (Suppl 1): i1-i58.
14. Barker AF. *Bronchiectasis*. *N Engl J Med* 2002; 346: 1383-1393.
15. Lee AL, Burge A, Holland AE. *Airway clearance techniques for bronchiectasis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD008351.
16. Gjoerup J, Hilberg O, Bendstrup E. *Inhaled mannitol in the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults*. *Respirology* 2012; 17: 927-932.
17. Wurzel D, Marchant JM, Yerkovich ST, et al. *Short courses of antibiotics for children and adults with bronchiectasis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD008695.
18. Chang AB, Grimwood K, Maguire G, et al. *Management of bronchiectasis and chronic suppurative lung disease in indigenous children and adults from rural and remote Australian communities*. *Med J Aust* 2008; 189: 386-393.
19. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. *Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial*. *JAMA* 2013; 309: 1251-1259.
20. Goeminne PC, Scheers H, Decraene A, et al. *Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective cross-sectional analysis of CT diagnosed bronchiectatic patients*. *Respir Res* 2012; 13: 21.
21. White L, Mirrani G, Grover M, et al. *Outcomes of Pseudomonas eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis*. *Respir Med* 2012; 106: 356-360.
22. Webber BA, Hofmeyr JL, Morgan MDL, et al. *Effects of postural drainage: incorporating the forced expiration technique, on pulmonary function in cystic fibrosis*. *Br J Dis Chest* 1986; 80: 353-359.
23. Geller DE, Nasr SZ, Piggott S, et al. *Tobramycin Inhalation Powder in Cystic Fibrosis Patients: Response by Age Group*. *Respir Care* 2013 Aug 27 [E-pub ahead of print].
24. Assael BM, Pressler T, Bilton D, et al.; For the AZLI Active Comparator Study Group. *Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: A comparative efficacy trial*. *J Cyst Fibros* 2012 Sep 14 [E-pub ahead of print].
25. Schuster A, Haliburton C, Döring G, et al.; Freedom Study Group. *Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study*. *Thorax* 2013; 68: 344-350.
26. Serisier DJ, Bilton D, De Soyza A, et al.; ORBIT- 2 investigators. *Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Thorax* 2013; 68: 812-817.
27. Wilson R, Welte T, Polverino E, et al. *Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study*. *Eur Respir J* 2013; 41: 1107-1115.
28. Justo JA, Danziger LH, Gotfried MH. *Efficacy of inhaled ciprofloxacin in the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis*. *Ther Adv Respir Dis* 2013 May 20 [E-pub ahead of print].