

**FISIOPATOLOGIA DELL'IPERSECREZIONE BRONCHIALE
ED INALOTERAPIA TERMALE CON ACQUA SOLFUREA**

*Physiopathology of bronchial hyper secretion and
thermal inhalation therapy with sulphurous water*

G. Melillo, E. Melillo

**Centro Ricerche e Studi Termali, Napoli
Indirizzo per corrispondenza
prof. G. Melillo, Via S. Strato 7, 80123 Napoli
0817691480 - 360640759 - g.melillo@fastwebnet.it**

RIASSUNTO

Il muco svolge ruoli importanti per la clearance mucociliare delle vie respiratorie, come antibatterico e come umidificatore dell'aria inspirata.

L'ipersecrezione mucosa provoca un accumulo di tale sostanza nelle vie di conduzione aerea con numerose conseguenze funzionali: diminuzione della clearance mucociliare, ostruzione delle vie aeree e predisposizione ad infezioni respiratorie recidivanti.

Studi recenti suggeriscono che l'inalazione di acque termali sulfuree agisca in senso antinfiammatorio ed antistress ossidativo respiratorio.

L'efficacia della inalazione dipende da fattori influenzanti la deposizione delle particelle aerosoliche nelle vie aeree, e cioè il tipo di nebulizzatore in uso, la grandezza delle particelle, il calibro delle vie aeree e le modalità di respiro del paziente.

SUMMARY

Respiratory mucus has a key role in mucociliary clearance, both as antibacterial substance and inspired air humidifier.

Hyper secretion of mucus may lead to its accumulation in the airways with evident functional effects: decreased mucociliary clearance, airflow obstruction and predisposition to frequent infections.

Recent studies suggest that inhalation of thermal sulphurous waters may have antinflammatory effects and also decrease oxidative stress in the airways.

Efficacy of inhalation depends on various factors influencing particles deposition in the airways, such as type of adopted nebuliser, particles' size, airways calibre and patient's breathing pattern.

INTRODUZIONE

Vari studi hanno evidenziato che l'inaloterapia termale con acque sulfuree esercita molteplici funzioni nei processi broncopulmonari per i quali viene praticata.

Fra i molteplici fattori potenzialmente condizionanti l'efficacia della inaloterapia il muco bronchiale assume rilevanza particolare.

In condizioni fisiologiche esso svolge vari ed importanti ruoli (1).

Tra quelli di tipo meccanico vanno menzionati:

- l'intrappolamento di particelle, microrganismi ed irritanti
- la veicolazione di tali agenti dannosi con l'aiuto del battito ciliare realizzante la clearance delle vie respiratorie
- impermeabilizzazione dell'epitelio respiratorio con prevenzione dell'essiccamento
- umidificazione dell'inspirato.

Altrettanto rilevante è l'azione antibatterica del muco con la possibilità di contenere aumentate quantità di proteine batteriostatiche e di difesa immunologia (IgA secretorie, 1-4).

Del tutto recentemente alcuni studi hanno fornito una discreta evidenza dell'azione antinfiammatoria delle acque sulfuree. Uno dei primi studi ha valutato in laboratorio gli effetti dell'acqua sulfurea sul fenotipo e sulla risposta proliferativa delle cellule linfoidi periferiche: Valitutti e coll. (5) hanno evidenziato l'effetto dose-dipendente dell'idrogeno solforato dell'acqua sulfurea sulla risposta proliferativa dei T linfociti a mitogeni (anticorpi CD3 e PHA), nonché inibizione di proliferazione e rilascio dell'interleuchina 2, fattore di crescita dei linfociti T.

Gli autori postulano pertanto un effetto immunodepressivo locale dell'idrogeno solforato, che spiegherebbe l'attività antinfiammatoria di cui sopra.

In seguito a queste prime esperienze in laboratorio, numerosi studi clinici hanno contribuito a rinnovare l'interesse sui meccanismi di azione della terapia termale.

Melillo e coll. (6) hanno valutato tollerabilità ed effetti dell'inalazione di acqua termale sulfurea di Tabiano in pazienti asmatici.

Dopo aver dimostrato la tollerabilità dell'inalazione è stato esaminato il comportamento della iperreattività bronchiale aspecifica (IBA), valido metro di misura dell'infiammazione bronchiale nell'asma.

È stata osservata una sensibile riduzione dell'IBA in un numero significativo di pazienti osservati.

Nel 1997 Olivieri e coll. (7) hanno studiato gli effetti della crenoterapia salsobromiodica sulla componente flogistica in un gruppo di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

La cellularità è stata valutata sull'espettorato indotto da inalazione di soluzione ipertonica (spunto indotto), metodica questa di tipo non invasivo e ormai da anni largamente in uso in campo pneumologico per lo studio dell'infiammazione delle vie aeree.

Il trattamento termale ha ridotto in maniera significativa le cellule infiammatorie, ed in particolare i linfociti ed aumentato significativamente le cellule epiteliali.

In tempi successivi, Melillo e coll. (8) hanno valutato l'effetto della inaloterapia termale sulfurea sulla cellularità delle vie aeree in asmatici, sempre usando il metodo dello sputo indotto.

Il controllo a 20 gg. di distanza dalla fine del trattamento termale ha mostrato significativi risultati in termini di riduzione di eosinofili e linfociti ed aumento dei macrofagi. Ancora maggiore interesse sull'argomento hanno suscitato i risultati di recenti studi che paiono a favore dell'azione anti-stress ossidativo dell'inaloterapia termale sulfurea.

È noto da tempo il rilevante ruolo dello stress ossidativi nella patogenesi di svariate affezioni croniche, che nel campo delle patologie respiratorie significa soprattutto BPCO.

Pinamonti e coll. (9) hanno osservato in un altro studio l'azione "scavenger" dell'acqua sulfurea di Breta delle Terme di Riolo Bagni sull'attività clastogena svolta dai radicali liberi.

Corradi e coll. (10) hanno mostrato l'effetto dell'acqua termale sulfurea di Tabiano in pazienti BPCO, nei quali si rilevava un modificato equilibrio ossidanti/antiossidanti nel condensato espiratorio, con diminuzione dei nitriti ed aumento dei nitrosioli.

I dati finora riassunti rendono opportuna la valutazione accurata degli effetti dell'inaloterapia termale sulfurea sul muco in eccesso, tipico della BPCO.

FISIOPATOLOGIA DELLA SECREZIONE MUCOSA

In condizioni fisiologiche il muco ricopre l'epitelio bronchiale senza soluzione di continuità.

Il muco è costituito da una miscela di secrezioni provenienti dalle ghiandole sottomucose, dalle goblet cells e da altre cellule superficiali. Il principale costituente è l'acqua (95%), seguito da proteine (3%) e lipidi + sostanze inorganiche (2%) (11).

Il muco si dispone sulla mucosa in due strati: il "sol", colloide acquoso circondante le ciglia e il "gel", colloide compatto ed elastico in contatto diretto con l'aria inspirata. La quantità di muco giornalmente prodotta da un soggetto normale oscilla tra 4 e 50 ml; in stati patologici può arrivare anche a 200-300 ml.

Nei casi di ipersecrezione il muco si dispone a placche sulla superficie ciliare, e la presenza di muco in eccesso sottintende solitamente un processo patologico broncopolmonare.

Va da sé che le modificazioni del muco possono essere di tipo non solo quantitativo ma anche qualitativo (alterate qualità reologiche); entrambe sono coinvolte nell'alterazione dei fisiologici meccanismi di motilità e clearance mucociliare. La detersione delle vie aeree si realizza sostanzialmente tramite due meccanismi: l'attività mucociliare e la tosse, con un ruolo principale per la prima e di riserva per la seconda.

Per un'efficace clearance mucociliare sono necessari un normale battito ciliare in rapporto con un muco dalle proprietà fisiche, di viscosità ed elasticità adeguate al movimento ciliare medesimo.

Le ciglia, come è noto, ricoprono la stragrande maggioranza delle vie aeree e col loro battito coordinato (fase di battito propulsivo rapido seguita da lento recupero della posizione iniziale) e ritmico (1000 bpm) forniscono la spinta propulsiva che spinge il secreto dalla periferia verso il laringe (12).

È intuitivo che le alterazioni di tale meccanismo possono dipendere dal fattore ciglia come dal fattore muco.

Le rare alterazioni primitive della dinamica ciliare sono in genere ereditarie (S. di Kartagener, discinesia ciliare primitiva).

Distacco e perdita ciliare sono spesso epifenomeni delle infezioni batteriche e virali; la deciliazione secondaria a flogosi cronica è in genere caratteristicamente diffusa a macchia di leopardo (13).

Le alterazioni del muco, soprattutto in senso di incremento volumetrico, possono facilmente inficiare il battito ciliare: ciò è tipico di molte pneumopatie croniche (BPCO, asma, fibrosi cistica, etc.) in cui si incrementano numero ed attività delle ghiandole mucosecernenti.

Pertanto, l'ipersecrezione bronchiale concorre a cronicizzare ed aggravare la malattia attraverso una serie di alterazioni anatomo-funzionali che partendo dall'infiammazione portano al ristagno delle secrezioni.

Il ristagno concorre a creare un circolo vizioso che facilita la colonizzazione batterica, l'infezione cronica, le frequenti riacutizzazioni e nuovamente ipersecrezione e ristagno.

A tal riguardo gioca un ruolo anche l'interazione continua muco-batteri (14), che finisce per alterare le difese dell'ospite, in quanto il muco favorisce l'aderenza batterica alla mucosa, favorisce la deposizione delle sostanze terapeutiche a monte delle zone bersaglio (nelle vie aeree centrali), ostacola la diffusione agendo come barriera e limitando di conseguenza la biodisponibilità delle sostanze terapeutiche.

INALOTERAPIA TERMALE CON ACQUA SULFUREA

Nell'ambito dei possibili approcci terapeutici all'ipersecrezione, un posto di rilievo è occupato dal trattamento termale (15).

La sua azione è stata già studiata nel dettaglio sia in termini di miglioramento sintomatologico che di modifica delle proprietà biochimico-reologiche del muco.

Ormai accertata è la capacità delle acque termali sulfuree di ridurre viscosità ed adesività delle secrezioni bronchiali (4), capacità derivante dal loro contenuto in idrogeno solforato (H_2S) libero che, alla stregua dei farmaci mucolitici tiolici, rompe i ponti disolfuro che si creano tra molecole mucoproteiche.

La crenoterapia inalatoria viene realizzata mediante 4 metodiche: inalazioni caldo-umide, aerosol, nebulizzazione e humage (16).

Le nebulizzazioni sono generalmente preferite per i trattamenti collettivi: i pazienti vengono fatti soggiornare per tempi predefiniti in ambienti di vasta quadratura dove l'acqua viene trasformata in nebbia di particelle acquose di varia grandezza.

La dimensione delle particelle prodotte per l'inalazione può andare da pochi μ a 60 μ (16), ma la dimensione richiesta per il raggiungimento effettivo ed efficace delle vie aeree inferiori è sotto i 10 μ .

Una situazione paragonabile è stata creata e verificata in un precedente studio realizzato nelle Terme di Tabiano (7), dove mediante adozione di apparecchiature ultrasoniche l'acqua termale sulfurea per un gruppo di pazienti asmatici si presentava in particelle di dimensione media inferiore a 5 μ , sia nell'area immediatamente adiacente all'erogatore che a 2.5 m di distanza, dove la maggioranza dei pazienti le inalavano.

Va precisato che i requisiti fondamentali per una corretta ed efficace inaloterapia delle vie aeree inferiori sono: la granulometria delle particelle inalate, strettamente dipendente dalla tipologia di nebulizzatore adottato che deve garantire un diametro medio inferiore ai 10 μ (17); l'osmolarità della soluzione, poiché soluzioni ipotoniche (intorno a 0.3%) o ipertoniche

(3-4%) possono essere causa di broncocostrizione acuta; il pH della soluzione, poiché valori inferiori a 2 o superiori a 8 hanno notevole potenzialità tussigena; la temperatura dell'acqua inalata, che, se eccessivamente bassa, ha nuovamente potenzialità broncocostrittive.

Al riguardo della penetrazione delle particelle in periferia, è importante anche il calibro iniziale delle vie aeree; ne deriva, in presenza o sospetto di broncocostrizione e/o ipersecrezione mucosa che inficerebbero il risultato dell'inalazione, l'opportunità di somministrare broncodilatatori a rapida azione prima della seduta inalatoria.

Ultima ma non meno rilevante è la modalità di respiro del paziente durante la seduta inaloterapica, che dovrebbe essere tranquilla (FR tra 14 e 18) ed a volume corrente.

CONCLUSIONI

È nota da tempo l'azione di difesa del muco, che agevola la clearance delle vie aeree e contiene numerosi fattori antibatterici ed enzimi antitossici (proteasi neutrofila, inibitori delle proteinasi), lisozima (disorganizzante dei peptoglicani di parete batterica gram+), lattoferrina e transferrine (proteine antimicrobiche ad azione batteriostatica e battericida), immunoglobuline (soprattutto IgA secretorie) e citochine (IL1, IL8 e TNF-). Studi recenti hanno aperto una visuale di rinnovato interesse sull'azione antinfiammatoria dell'inaloterapia termale, testimoniata dall'inibizione in vitro della proliferazione linfocitaria e dalla produzione di interleuchina 2 (5) e dall'osservazione in vivo della riduzione delle cellule infiammatorie in pazienti con BPCO (8) ed asma (9).

I dati delle ricerche di laboratorio e (preliminari) in ambito clinico sull'azione antiossidante dell'acqua termale sulfurea, che ridurrebbe i livelli di radicali liberi nel condensato espiratorio (10), uniti alle osservazioni precedentemente riassunte, sono a nostro parere elementi ragionevoli e sufficienti per una prepotente ricandidatura dell'inaloterapia termale sulfurea nelle pneumopatie croniche in generale, e nella diffusissima BPCO in particolare.

Vi è necessità, in conclusione, di ulteriori studi (su gruppi di pazienti di adeguata entità) sull'inaloterapia termale, ricordando a tal riguardo la possibilità di adottare le acque termali radioattive nel campo delle allergopatie respiratorie.

Tali studi, uniti alla corretta adozione della terapia inalatoria nel quotidiano, non potranno che fornire ulteriore supporto di evidenza scientifica a questo stimolante settore.

BIBLIOGRAFIA

1. Berioli ME, Strinati F, Nappi G, Melillo G. - Terapia inalatoria ed asma bronchiale. *Med Clin Term* 1995; 53: 103-108
2. Braga PL, Allegra L. *Panorami polmonari*. Sprinter Verlag GmbH, Heidelberg 1991: 42-43
3. Braga PL, Allegra L. *Panorami polmonari*. Sprinter Verlag GmbH, Heidelberg 1991: 139
4. Bricanyl Turbohaler. Astra Farmaceutici, Milano 1997: 20
5. Corradi M., Bertolotti D., Majori M., Cuono A., Casti A., Strinati F., Pesci A. - Bilancio ossidanti/antiossidanti nell'espriato condensato di pazienti con BPCO prima e dopo terapia inalatoria con acqua termale di Tabiano. *Atti I Congr Nazion UIP, Catania 8-11 Nov 2000. Medicina Toracica* 2000; 22 (suppl 3): 44
6. D'Ippolito R., Vuracca G., Piccoli M.L., Olivieri D. - Il ruolo della crenoterapia salsobromiodica nella flogosi delle vie aeree in pazienti con BPCO. *Eur Resp News* 1997; 2: 7
7. Marullo T., Messina B, Passali D. - Influenza della crenoterapia sulfurea sulla produzione di IgA secretorie basali. *Clin Term* 1985; 38: 3
8. Melillo G., Nappi G., Valenti S et al. - L'inaloterapia termale nel trattamento delle broncopneumopatie croniche. *Risultati del progetto NAIADE. Rass Patol Appar Respir* 2002; 1: 37-42
9. Miccoli C., Mattioli G., Bertone M. et al. - Modificazione indotta dalla crenoterapia salsiodica sulle IgA prodotte localmente sulla mucosa delle vie aeree inferiori. *Clin Term* 1984; 37: 215
10. Nappi G. - Tecniche inalatorie. In: *Medicina clinica e termale*. G. Nappi Ed., INGRAF, Milano 1996: 89-94
11. Nappi G. - Apparato respiratorio - indicazioni e risultati terapeutici. In: *Medicina e Clinica Termale*. G. Nappi Ed., INGRAF, Milano 1996: 194-99
12. Pinamonti S., Chicca M.C., Muzzoli M., Papi A., Fabbri L.M., Ciaccia A. Oxygen radical scavengers inhibit clastogenetic activity by sonication of human serum. *Free Radic Biol Med*. 1994; 16(3): 363-71
13. Rayner C., Wilson R. - Mucus-bacteria interactions. In: *Airway mucus*. D.F. Rogers, M.I. Lethem Eds., Birkhauser Verlag, Basel 1997: 211-26

14. Rogers D.F. - Mucus pathophysiology in COPD: differences to asthma, and pharmacotherapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55 (4): 324-32
15. Strinati F., Salvini E., Nappi G., Melillo G. - Ultrasonic nebulization of sulphurous water decreases inflammatory cells in sputum of asthmatics. *Acta of XVI Interasma World Congress*, Oct. 17-20 1999, Buenos Aires. Monduzzi Ed., Bologna 1999: 135-39
16. Valitutti G., Castellino F, Mussiani P. - Effect of sulphurous (thermal) water on T lymphocyte proliferation response. *Ann Allergy* 1990; 65: 463-68
17. Widdicombe J.G. - Airway surface liquid: concepts and measurements. In: *Airway mucus*. Rogers D.F., Lethem MI Eds., 1997, Birkhauser Verlag, Basel: 1-17