ASSOCIAZIONE
α1AT
ONLUS

Associazione Nazionale Alfa1-AT - onlus

Sede legale Via Galilei, 24 – 25068 Sarezzo (BS)
Sede operativa Via Puccini, 25/a – 25068 Sarezzo (BS)
tel. 030 8901057 – 335 7867955 / 57 – 335 7599026 – fax 030 8907455
Cod. Fisc. e P. IVA 92008890177

C/C postale 30986210
Credito Bergamasco - IBAN: IT 88 O 03336 55220 00000000 2101
Banco di Brescia - IBAN: IT 69 Z 03500 55220 0000000 10001

info@alfa1at.org - http://www.alfa1at.org

ASSOCIAZIONE
α1AT
ONLUS

Apparato Respiratorio e Alfa1 antitripsina

Con il patrocinio di:

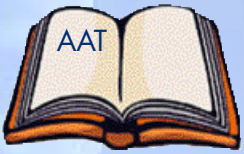
Sistema Sanitario Regione Lombardia
ASL Brescia

Spedali Civili Brescia

FONDAZIONE DELLA COMUNITÀ BRESCIANA ONLUS

KEDRION BIOPHARMACEUTICALS

INTRODUZIONE



L'esigenza di questo opuscolo è nata dalla necessità di conoscere e comprendere in parole semplici quali siano i possibili rischi di danno polmonare nei pazienti affetti da **deficit di alfa1 antitripsina (AAT)**. Si tratta di un *"colloquio scritto"* tra medici specialisti e soggetti affetti da deficit o interessati ad esso.

I polmoni sono quotidianamente esposti ad una serie di sostanze irritanti contenute nell'aria respirata e, in caso di infezione o infiammazione, possono essere colpiti anche da enzimi prodotti dal nostro organismo per eliminare i microbi ma che in quantità eccessiva possono diventare lesivi, quali l'elastasi dei neutrofili.

L'AAT è una proteina prodotta dal fegato che ha il ruolo di proteggere i polmoni da questi insulti; il deficit di AAT è una **condizione genetica** e quindi **ereditaria**, che caratterizza non una malattia vera e propria, ma un maggior rischio di sviluppare patologie quali **l'enfisema polmonare** e la **cirrosi epatica**.

Per questo motivo conoscere come si manifestano le possibili patologie polmonari correlate al deficit di AAT può essere d'aiuto per una diagnosi precoce, per un attento monitoraggio nel tempo e per un'eventuale corretta diagnosi. Nell'ambito del deficit di AAT il polmone vince senza dubbio il "derby" nei confronti del fegato.

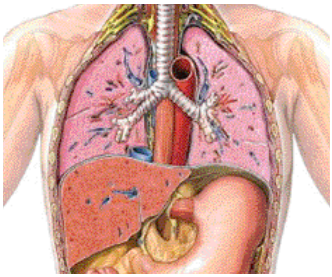
Se un soggetto portatore del deficit sviluppa una patologia ad esso correlata, molto maggiore è la probabilità che sviluppi una patologia polmonare anziché epatica. Inoltre per la patologia polmonare principale, l'enfisema con **Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)**, c'è la possibilità di trattare il paziente con un farmaco specifico, al contrario delle patologie epatiche per le quali ancora non c'è terapia medica disponibile, ed è per questo motivo che sono maggiori le iniziative in ambito pneumologico.



Associazione Nazionale Alfa1-AT, Onlus

APPARATO RESPIRATORIO

L'apparato respiratorio comprende gli organi che provvedono agli scambi gassosi fra aria ambiente e sangue. Il sangue venoso viene condotto dal cuore ai polmoni mediante le arterie polmonari. A livello degli **alveoli** il sangue si libera dell'anidride carbonica e si arricchisce d'ossigeno, diventando sangue arterioso e ritorna al cuore attraverso le vene polmonari. Il cuore poi provvede a distribuire a tutto l'organismo il sangue.



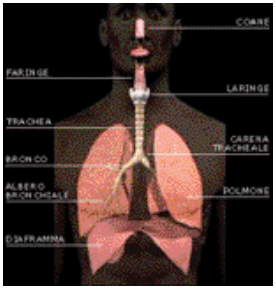
Anatomia

L'apparato respiratorio è formato dalle **vie aeree superiori**, delle quali fanno parte naso, cavità orale e faringe, e dalle vie **aeree inferiori**, costituite da laringe, trachea, bronchi di calibro decrescente sino agli alveoli.

Analizziamo i singoli componenti per capire il ruolo svolto da ognuno.

Il naso

Composto da naso esterno e cavità nasali, svolge una triplice funzione:
1) funzione respiratoria: durante l'inspirazione l'aria viene filtrata per mezzo delle vibrisse (peli nasali) e delle secrezioni nasali, riscaldata e umidificata grazie ai capillari sanguigni presenti nella mucosa nasale;
2) funzione olfattoria: le particelle odorose vengono convogliate nella regione del naso deputata alla percezione olfattiva che trasmette le informazioni che diventano poi percezioni olfattive tramite il nervo olfattivo ai centri cerebrali;
3) funzione fonatoria: le fosse nasali contribuiscono alla corretta pronuncia e modulazione di alcune consonanti, dette per questo nasali.



La cavità orale

Le sue funzioni sono numerose, svolgendo un ruolo nella fonazione, nella masticazione e digestione, nella respirazione e nella difese immunitarie.

La faringe

Si tratta di un organo muscolo-membranoso comune sia alle vie respiratorie che a quelle digerenti, a livello del quale passa sia il bolo alimentare che l'aria. Presenta nel suo epitelio organi linfoidi che garantiscono una difesa aspecifica contro agenti patogeni.

La laringe

E' un organo posto nella regione anteriore del collo appena sotto la faringe, si continua inferiormente con la trachea. La laringe protegge le vie aeree inferiori durante la deglutizione e, tramite la vibrazione delle corde vocali, è la sede principale della fonazione.

La trachea

E' un condotto in continuità con la laringe, ha la forma di un tubo semirigido. La sua funzione primaria è di veicolare l'aria dall'esterno verso i polmoni e viceversa. All'interno è presente un epitelio di rivestimento ciliato e ghiandole mucose che hanno la funzione di filtrare l'aria introdotta: il muco intrappola il particolato (pollini,polvere, batteri ecc.) mentre le ciglia, flettendosi, spingono il muco verso l'alto e successivamente nell'esofago e stomaco. La trachea termina suddividendosi nei due bronchi polmonari principali, destro e sinistro.

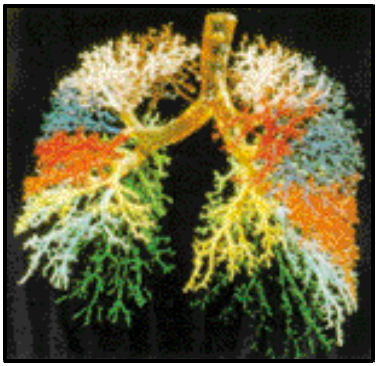
I bronchi

Hanno origine dalla biforcazione della trachea: ciascuno dei due bronchi principali originatisi penetra nel corrispondente polmone.

Successivamente vanno incontro a ramificazioni, formando condotti di diametro sempre più piccolo (bronchioli e bronchioli respiratori).

Questi ultimi terminano con microscopiche vescicole, dette alveoli polmonari.

Questa struttura bronchiale (alveoli esclusi) è denominata albero bronchiale per il caratteristico aspetto.

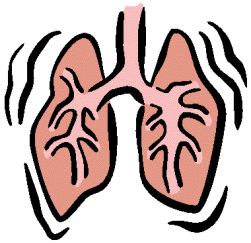


I polmoni

Sono gli organi fondamentali per la respirazione, di consistenza spugnosa ed elastica al tatto, di colorazione rosea nel neonato e nei soggetti giovani, rosa chiazzata di grigio negli adulti non fumatori, sino al grigio scuro nell'anziano a causa del progressivo accumulo di particelle carboniose in eccesso. Nei fumatori o nei soggetti che vivono in zone dall'aria fortemente inquinata il colore grigio della superficie polmonare viene assunto precocemente rispetto ai non-fumatori o a chi abita in zone non inquinate.

I polmoni, destro e sinistro, sono situati nella cavità toracica e sono avvolti da una membrana sierosa, detta **pleura**. Sono divisi in lobi da profonde scissure: il polmone destro presenta tre lobi, mentre il sinistro, di dimensioni più piccole,due.

Ogni lobo polmonare è costituito da sub-unità in ognuna delle quali penetra un bronco o una ramificazione di esso. Come già detto, alla fine delle loro suddivisioni, i bronchi si trasformano in estroflessioni emisferiche dette alveoli polmonari. Ogni alveolo è costituito da una membrana estremamente sottile che confina con la parete dei capillari polmonari derivanti dall'arteria polmonare; insieme costituiscono la sottilissima barriera aria-sangue che permette gli **scambi gassosi**: l'aria inspirata cede ossigeno al sangue, mentre l'anidride carbonica fuoriesce dal sangue, passa nell'alveolo e, tramite l'espirazione, viene eliminata nell'ambiente esterno. I capillari che prima dell'alveolo trasportavano sangue venoso (ricco di anidride carbonica), uscendo da esso contengono sangue arterioso (ricco di ossigeno), vanno a raccogliersi nelle vene polmonari e sfociano nell'atrio sinistro del cuore. Il cuore, tramite il ventricolo sinistro, distribuisce infine il sangue ossigenato a tutto l'organismo.



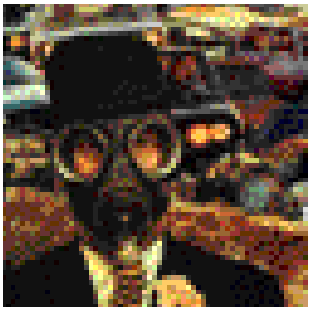
Tutto quanto sopra descritto può anche essere classificato dal punto di vista della funzione svolta e allora si distinguono:
1) **le vie aeree di conduzione**, in cui passa l'aria durante l'inspirazione e l'espirazione ma dove non avvengono gli scambi gassosi (bocca o naso, faringe, laringe, trachea, bronchi e bronchioli);
2) **le vie aeree di scambio gassoso** (bronchioli respiratori e alveoli).

Nella dinamica respiratoria un ruolo importante è svolto anche dalla gabbia toracica costituita da 12 paia di coste, 12 vertebre toraciche e lo sterno che fornisce il supporto strutturale e dal diaframma e i muscoli intercostali che permettono l'allargamento della gabbia toracica e, di conseguenza, l'espansione polmonare.

I NEMICI DEL POLMONE



Il rischio di sviluppare una patologia polmonare è correlato alla quantità totale di particelle nocive inalate da un individuo nell'arco della sua vita e alla predisposizione del soggetto a manifestare la patologia stessa. I principali fattori alla base dell'esposizione a queste particelle sono:
1) il **fumo di tabacco** inteso in ogni sua forma (sigaretta, pipa, sigaro, fumo passivo,...) è il nemico numero uno del polmone;
2) l'**esposizione** prolungata a **polveri e sostanze chimiche** (vapori, fumi) in ambiente lavorativo;
3) l'**inquinamento casalingo** causato da camini a legna, stufe soprattutto se l'ambiente è scarsamente ventilato;
4) l'**inquinamento atmosferico**.



Oltre ad essi un ruolo fondamentale è ricoperto dalle **infezioni respiratorie** a cui tutti si può essere soggetti sin dall'infanzia.

Di tutti questi fattori nocivi si possono ridurre o eliminare il fumo attivo e passivo, l'esposizione lavorativa e l'inquinamento casalingo.

Le infezioni possono essere limitate (igiene, vaccini, profilassi) mentre l'inquinamento atmosferico è inesorabile.

AAT E POLMONE

Il polmone è uno degli organi del corpo umano che si trova più a contatto con il mondo esterno e di conseguenza anche con tutti gli insulti che da questo possono derivare.



Per questo motivo, una delle funzioni polmonari più importanti è quella di filtrare le sostanze esterne che possono danneggiare l'organismo, come le polveri, i microrganismi patogeni e le particelle di aria inquinata che inaliamo quotidianamente con la respirazione. Il compito di eliminare queste sostanze più o meno tossiche per il polmone e di fornire un'adeguata protezione nei confronti di tutti questi insulti esterni è affidato ai globuli bianchi, che sono cellule del sistema circolatorio in grado di produrre enzimi detti **"proteasi"** o **"elastasi neutrofila"**.

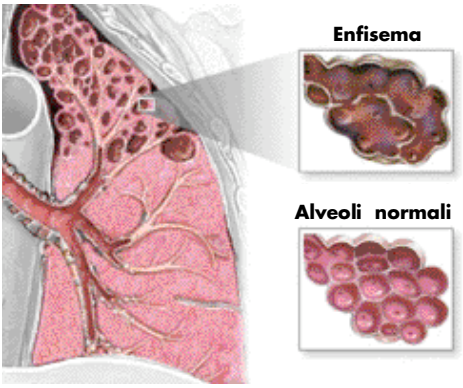
Spesso, però, può avvenire uno sbilanciamento tra la produzione e l'inibizione delle proteasi stesse, che comporta un incremento di questi enzimi lesivi e un conseguente danno ai tessuti che compongono i polmoni e le vie aeree. L'**AAT** è una delle proteine che ha il compito di inibire queste elastasi e di bilanciarne l'azione, prevenendone così gli effetti negativi. Nelle persone con deficit di AAT, viene prodotta una quantità di AAT insufficiente a inattivare le proteasi prodotte in eccesso: questo può comportare un danno tissutale polmonare responsabile dell'enfisema. E' quindi fondamentale una diagnosi precoce di questa alterazione genetica, perché un ritardo nell'individuazione del deficit può comportare un danno costante, silente ed irreversibile del tessuto polmonare, che porta alla distruzione delle pareti alveolari e alla diminuzione dell'elasticità polmonare. A questo proposito sono a più alto rischio di enfisema e con prognosi più grave i soggetti con **"genotipo null"**, che non presentano AAT nel sangue.



Il deficit di AAT è responsabile di circa il 2% degli enfisemi polmonari, percentuale che si eleva fino al 18% se si considerano solo le forme giovanili e quelle più severe di deficit di AAT.

Per comprendere meglio il rapporto che esiste tra l'enfisema polmonare e il deficit di AAT è importante ricordare alcune caratteristiche principali del polmone.

I polmoni hanno tra le funzioni principali quella dello scambio gassoso e, tramite l'interfaccia tra gli alveoli polmonari e il circolo sanguigno, assorbono l'ossigeno necessario per la vitalità dell'organismo ed eliminano l'anidride carbonica che deve essere rimossa.



La patologia dell'**enfisema** è caratterizzata da un progressivo danno a livello alveolare che comporta la rottura delle pareti degli alveoli, la perdita graduale della loro elasticità e la loro riduzione numerica con la formazione di patologiche **bolle** derivanti dalla confluenza di numerosi alveoli distrutti. Questo causa una diminuzione della superficie disponibile per lo scambio gassoso tra aria e sangue, con una conseguente riduzione della capacità polmonare a svolgere la sua funzione fondamentale.

La difficoltà respiratoria, definita come **"dispnea"** (in parole più comuni: **"affanno"** o **"manca fiato"**), è determinata dal fatto che i polmoni, perdendo la loro fisiologica capacità di inspirazione ed espirazione, rimangono eccessivamente ripieni di aria. Quindi, il torace tende a gonfiarsi perché i pazienti hanno difficoltà a svuotare normalmente, respiro per respiro, i polmoni (in termini medici questa difficoltà viene anche chiamata: **"ostruzione respiratoria delle vie aeree"**). Per aumentare l'introduzione di aria ricca di ossigeno, la maggior parte dei pazienti enfisematosi inizia a respirare più velocemente, specialmente durante uno sforzo.

La "dispnea" durante sforzi fisici, definita anche come sensazione di **"aver fame d'aria"**, è la prima manifestazione della malattia.

E' importante ricordare che il rischio di sviluppare enfisema polmonare è particolare se si fuma, poiché le sostanze derivanti dall'inalazione del fumo di sigaretta, oltre a danneggiare direttamente il tessuto polmonare, inattivano l'AAT che è già insufficiente o poco funzionante.

UNO STILE DI VITA ADEGUATO

Ci sono dei consigli pratici che potrebbero essere suggeriti non soltanto a chi ha un deficit di AAT ma a tutti coloro che ambiscano ad avere uno stile di vita adeguato e corretto per ottenere un buono stato di salute. È importante sottolineare che la prescrizione di stili di vita appropriati rappresenta un vero e proprio presidio terapeutico, di provata efficacia clinica e di forte impatto positivo sull'evoluzione della malattia polmonare secondaria a deficit di AAT.

Il fumo di sigaretta

L'abitudine tabagica sia attiva che passiva risulta molto dannosa per chi soffre di deficit di AAT.

I motivi che dovrebbero obbligare le persone con deficit di AAT a smettere di fumare sono:

1) il fumo irrita i polmoni,
2) aumenta la produzione delle proteasi,
3) accelera la progressione della malattia,
4) inattiva l'effetto dell'AAT.



Proprio per questi motivi, la terapia con AAT non è efficace in chi fuma e tutti i benefici che può comportare vengono ostacolati dall'abitudine tabagica.

E' importante ricordare che anche il **fumo passivo** è dannoso, perciò bisogna evitare ambienti frequentati da fumatori. Inoltre evidenze scientifiche hanno dimostrato che il fumo in pazienti affetti da AAT riduce l'aspettativa di vita.

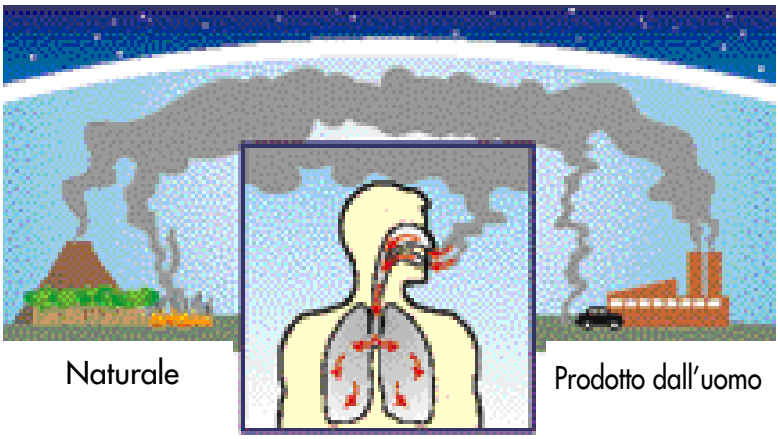


Polveri e fumi

Se si lavora in ambienti in cui si sviluppano fumi irritanti o polveri è indispensabile indossare la mascherina e, se possibile, cercare di compiere il proprio lavoro in un luogo più salutare.

Particolare attenzione deve essere prestata ai fumi che si respirano in casa: sono assolutamente da eliminare le stufe o i camini a legna non isolati dall'ambiente domiciliare.

Inquinamento atmosferico



Per cercare di proteggersi dai picchi di inquinamento atmosferico si consiglia di evitare di uscire nel caso venga segnalato il superamento del limite di guardia dalle centraline per il controllo atmosferico.

Inoltre se si vive in una zona particolarmente inquinata sarebbe buona norma prendere in considerazione la possibilità di trasferirsi in un luogo più salutare.



Attività fisica

Dedicare del tempo all'esercizio fisico permette di mantenere sano l'organismo e di ridurre la quota di steatosi epatica attraverso il consumo, indotto dall'attività fisica, delle sostanze grasse.

E' buona norma evitare eccessi nello sforzo, ma piuttosto svolgere **un'attività fisica leggera ma assolutamente regolare** (ad esempio, fare delle camminate a passo spedito di circa 20 minuti almeno due volte nell'arco della settimana). Non bisogna inoltre confondere l'attività fisica con il movimento sul lavoro o con le attività tra le mura domestiche.

NEI BAMBINI

Il deficit di AAT è una malattia **genetica ereditaria** e può pertanto essere trasmesso dai genitori ai figli.

Per ciascun gene ereditato vi sono in genere due alleli, uno proveniente dal padre e uno dalla madre. Di conseguenza è possibile ricevere dai genitori l'allele sano o quello malato e diverse sono le combinazioni possibili. Se si ereditano entrambi gli alleli sani non si ha un deficit di AAT, se si ereditano entrambe le coppie del gene malate si è affetti da **"deficit severo"** (**omozigote o doppio eterozigote**) di AAT. E' anche possibile la forma intermedia: viene trasmesso un allele malato e uno sano; in questo caso, si ha una forma di **eterozigosi** e cioè un **"deficit lieve"** ed una condizione clinica assimilabile a quella di un "portatore sano" dell'alterazione genetica.



Una coppia di soggetti entrambi portatori del difetto presenta un rischio del 25% circa ad ogni gravidanza di generare un figlio affetto da deficit severo e del 50% di generare un figlio affetto da deficit lieve (eterozigote semplice).

Nei bambini non si sviluppa la malattia respiratoria secondaria al deficit di AAT, che è invece da ricercarsi nel giovane adulto. La diagnosi prenatale pertanto non è raccomandabile, in quanto non è esente da rischi per il feto e non modifica la storia naturale del deficit.

Molto importante invece è effettuare precocemente, dopo la nascita, il dosaggio di AAT nei bambini che presentano segni di malattia di fegato e la tipizzazione del fenotipo e/o genotipo di AAT nei bambini nati da genitori portatori del deficit.

La diagnosi precoce è di fondamentale importanza in quanto può permettere di instaurare dei presidi che aiutano la prevenzione del danno epatico.

Una corretta terapia antibiotica in caso di infezioni polmonari ed un corretto **stile di vita** (evitare il fumo passivo, evitare l'esposizione a polveri sottili, esporsi il più possibile ad aria non inquinata, praticare sport, sottoporsi regolarmente a tutti i vaccini quando prescritti, impedirgli di cominciare a fumare da adolescenti, ecc) possono ritardare la comparsa di malattia polmonare in questi bambini quando saranno cresciuti e diventati adulti.

ESAMI E CONTROLLI

Il paziente, inviato dal medico di medicina generale presso il centro di riferimento per il deficit di AAT nel sospetto di patologia, verrà sottoposto a prelievo di sangue, spirometria e radiografia del torace. Qualora risultasse portatore di deficit, verrà richiamato periodicamente, con frequenza variabile da individuo ad individuo a seconda dell'entità della patologia, per monitorare la funzionalità respiratoria mediante spirometria ed eventualmente la radiografia del torace. In casi selezionati è utile la TC del torace.



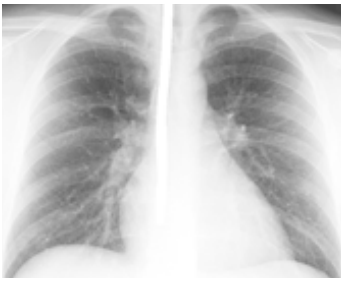
Prelievi

Per diagnosticare il deficit di AAT è sufficiente eseguire un prelievo di sangue nel quale si dosa la proteina circolante **(dosaggio di AAT)** e la PCR **(Proteina C Reattiva)** che, elevandosi in presenza di infiammazione (come del resto anche la proteina AAT), permette di capire quali siano i pazienti con reali bassi valori di AAT.

In questi soggetti è necessario effettuare ulteriori accertamenti per ricercare la presenza di alterazioni nel DNA a carico dei geni codificanti per la proteina AAT **(fenotipo-genotipo AAT)**.

Se il paziente è risultato portatore del deficit è utile eseguire, oltre agli esami ematochimici di routine e di approfondimento epatico una radiografia del torace e una spirometria, questi due esami sono fondamentali per valutare lo stato di salute dei polmoni: la prima mostra un'immagine statica dei polmoni, una "fotografia", ma non è in grado di valutare la funzione respiratoria. La seconda invece non "vede" i polmoni ma ne studia a fondo la funzionalità.

Radiografia del torace



E' l'indagine radiologica più frequentemente eseguita nella pratica clinica. Essa si basa sull'utilizzo dei **raggi X** che sono radiazioni ionizzanti e permette di visualizzare le strutture del torace, in particolare: 1) il polmone, 2) il cuore e i vasi sanguigni del mediastino, 3) alcune strutture scheletriche come le coste e le vertebre di un tratto di colonna vertebrale. La radiografia del torace è un'indagine di rapida esecuzione, non invasiva, che sottopone il paziente ad una dose molto bassa di radiazioni e risulta eseguibile praticamente in ogni paziente e in ogni condizione clinica.

Spirometria

La Spirometria è un esame molto semplice che permette di misurare la quantità di aria che un individuo può inspirare ed espirare e il tempo necessario per farlo. E' uno strumento diagnostico particolarmente efficace e diffuso in quanto standardizzato, indolore, facilmente riproducibile ed obbiettivo. Per eseguire l'esame ci si avvale di un particolare strumento chiamato spirometro in grado di valutare i diversi volumi polmonari.

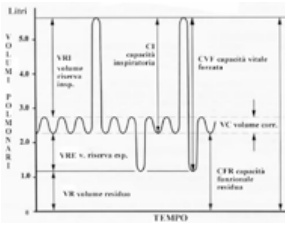
Modalità di esecuzione

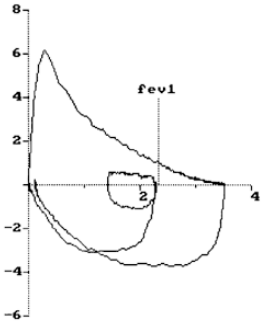
Dapprima si esegue una cosiddetta spirometria "lenta" e si ottengono i volumi illustrati di seguito. Il paziente viene invitato a respirare tranquillamente attraverso un boccaglio con il naso chiuso da uno stringinaso. In questo modo verrà registrato il volume corrente **(VC)**.

Successivamente al paziente verrà detto di eseguire un'inspirazione massimale (fino a CPT) seguita da un'espirazione lenta e prolungata.

VOLUME POLMONARE	DEFINIZIONE
Volume Corrente (VC)	Quantità di aria mobilizzata in ogni atto respiratorio tranquillo a riposo
Volume di Riserva Espiratoria (VRE)	Massimo volume espirabile dalla fine della normale espirazione
Volume di riserva Inspiratoria (VRI)	Massimo volume inspirabile dalla fine della normale inspirazione
Capacità Vitale (CV)	Massima quantità di aria mobilizzata in un atto respiratorio massimale (VC + VRE + VRI)

I volumi polmonari variano in base all'età, al sesso, alla razza di appartenenza e soprattutto in relazione all'altezza e al peso. Vi sono dei cosiddetti valori teorici o "predetti" di riferimento per valutare se le misurazioni del singolo paziente risultano patologiche o normali. Successivamente il paziente viene invitato a eseguire una manovra "forzata" per determinare il **VEMS** (Volume Espiratorio Massimo nel 1° Secondo di espirazione): al paziente verrà detto di compiere un'inspirazione massimale seguita, questa volta, da una rapida, decisa espirazione che svuoti il più possibile i polmoni. E' possibile rappresentare la manovra di espirazione forzata con una **curva flusso-volume**: ad ogni istante si riportano il flusso istantaneo (sia negativo durante l'inspirazione che positivo durante l'espirazione nell'asse delle ordinate) ed il volume espirato (asse delle ascisse). Il VEMS è il Volume di aria espirata nel primo secondo di un'espirazione forzata, partendo da





un'inspirazione completa e permette di misurare la velocità di svuotamento dei polmoni. Il valore normale del VEMS di solito risulta di alcuni litri (2 litri per le donne più piccole, sino a 5-6 litri per gli uomini più grossi e ben allenati). Se c'è un'ostruzione delle vie aeree come nell'enfisema con BPCO questo parametro risulta particolarmente alterato. La diagnosi di ostruzione espiratoria viene eseguita valutando come alterato il rapporto tra VEMS e CV mentre la gradazione di ostruzione si esegue valutando quanto il VEMS è ridotto rispetto al normale. La collaborazione del paziente durante la spirometria è fondamentale per ottenere dei risultati validi.

TC del torace

In casi selezionati (diagnosi definitiva di enfisema, conferma della presenza di **bronchiectasie**, dubbi interpretativi) è necessario eseguire come ulteriore accertamento la **TC del torace** (un tempo chiamata anche **TAC**).



TC è l'abbreviazione di "tomografia computerizzata". E' una metodica diagnostica molto sensibile. Il paziente, sdraiato su un lettino, è introdotto in un sistema che emette raggi X (tubo radiogeno), che gli ruota attorno, arrestandosi circa ogni mezzo secondo per l'acquisizione dei segnali. Nella variante della tecnica detta TC spirale il tubo ruota continuamente ed il lettino si muove orizzontalmente. I raggi X sono fatti passare attraverso il corpo umano da angolazioni diverse e vengono raccolti da uno strumento (rilevatore), che invia segnali ad un computer. Il computer trasforma questi dati in immagini.

La TC può essere utilizzata per l'esame del torace e degli organi contenuti al suo interno: cuore e grossi vasi sanguigni che ad esso giungono o ne dipartono (l'aorta, le arterie e le vene polmonari, ecc.), la trachea, i bronchi, i polmoni e la cavità pleurica, l'esofago, ecc.

Alcune volte è necessario somministrare per via endovenosa al paziente un mezzo di contrasto.

Poiché la dose di radiazioni utilizzata è piuttosto elevata, è sconsigliabile per i bambini e per le donne in gravidanza. Per lo stesso motivo si ricorre alla TC solo quando è strettamente necessario

Nei pazienti con enfisema da deficit di AAT alla TC si può individuare una rarefazione del parenchima polmonare causato dalla distruzione degli alveoli, oppure delle bolle di varie dimensioni.

Di solito queste alterazioni sono localizzate ai lobi inferiori dei due polmoni e possono andare incontro a rottura determinando il cosidetto **pneumotorace spontaneo**.

La TC è utile anche per diagnosticare la presenza di bronchiectasie che sono dilatazioni irreversibili di una porzione di albero bronchiale, all'interno delle quali ristagna il muco favorendo lo sviluppo di infezioni.

LA BPCO

Per BPCO si intende **Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva**. Si tratta di una sindrome, cioè un insieme di sintomi, che possono essere causati da più di una patologia, sindrome alla cui base vi può essere l'enfisema polmonare o la bronchite cronica.

L'enfisema a cui possono andare incontro i soggetti con deficit di AAT, può evolvere in BPCO. Non tutti i soggetti con enfisema polmonare, infatti, manifestano la BPCO e ciò è vero soprattutto negli stadi iniziali dell'enfisema quando alla TC del torace si vede soltanto una lieve rarefazione a carico dei polmoni e molto limitata oppure solo piccole bolle. Quando l'enfisema è avanzato e diffuso, invece, si sviluppa la BPCO caratterizzata dal punto di vista sintomatologico da dispnea o affanno dapprima durante sforzo e poi, nei casi più gravi, anche durante movimenti normali o addirittura a riposo. Altri sintomi possono essere rappresentati da tosse associata talvolta a catarro **(tosse produttiva)**.

Spesso il paziente con BPCO confonde l'affanno dovuto alla patologia con l'inevitabile invecchiamento dell'apparato respiratorio o con lo scarso allenamento all'esercizio e trascura di andare dal medico per verificare se invece la sintomatologia dipende da qualcosa di più serio e può essere curata.

La diagnosi definitiva di BPCO si esegue con la spirometria che evidenzia un'ostruzione respiratoria che non viene risolta **(ostruzione non reversibile)** mediante la somministrazione di farmaci che dilatano i bronchi, i broncodilatatori.

Altri esami da eseguirsi sono la radiografia del torace, l'emogasanalisi (**EGA**, analisi dell'ossigeno e dell'anidride carbonica del sangue arterioso), la misurazione della capacità di esercizio del paziente **(test del cammino per 6 minuti)** e, a volte, la TC.

La BPCO è una condizione cronica, che non si risolve, ed è causata prevalentemente dal fumo di sigaretta.

Nei casi più gravi la BPCO può condurre a insufficienza respiratoria (quando l'ossigeno è troppo basso nel sangue e l'anidride carbonica si alza eccessivamente proprio perché la funzione di scambio dei gas non è sufficiente), cuore polmonare (dilatazione o ipertrofia con sofferenza delle cavità di destra del cuore).

Il parametro che meglio correla con la progressione della BPCO è il declino della funzione polmonare che si esprime in perdita di millilitri all'anno del VEMS (mL/anno): dai 30 anni d'età circa in poi, tutti i soggetti sani vanno incontro a un declino del VEMS quantificabile in 30 mL/anno: se questo declino è maggiore di 30 c'è una patologia polmonare sottostante. La BPCO, infine, è anche una condizione predisponente al tumore maligno polmonare.

La BPCO è caratterizzata da periodi in cui i sintomi (affanno, tosse, catarro e a volte anche febbre) aumentano più del solito: si tratta delle **riacutizzazioni**. Esse devono essere evitate il più possibile e ciò si ottiene non fumando più, seguendo diligentemente la terapia, non esponendosi a climi freddi e umidi, sottoponendosi ai vaccini stagionali e ai controlli ambulatoriali, spirometria periodica compresa che è in grado di prevedere se la riacutizzazione si avvicina minacciosamente e permette al medico di adeguare la terapia tempestivamente.

La migliore terapia della BPCO è, paradossalmente, sospendere l'esposizione agli agenti irritanti: in particolare la sospensione del fumo di sigaretta è la medicina più efficace. Se il paziente non riesce a smettere da solo vi sono ormai vari centri di sanità pubblica per la **"disassuefazione dal vizio del fumo"** molto efficaci. Il resto del trattamento prevede farmaci inalatori a breve e lunga durata d'azione, cortisonici inalatori che possono ridurre il numero di riacutizzazioni, pastiglie e bustine broncodilatatrici e antinfiammatorie.

Nei casi di insufficienza respiratoria da BPCO è prevista anche la prescrizione di ossigeno terapia, indicata con modalità precise di litri/minuto, ore di utilizzo e situazioni specifiche (a riposo, durante il sonno, nel corso di sforzo). Si tratta di una terapia, appunto, e, se assunto a dosaggi eccessivi, può essere tossico anche l'ossigeno.



Si raccomanda la massima diligenza ai pazienti che devono assumerlo. Sono descritti disgraziatissimi casi di pazienti ustionati mentre fumavano inalando l'ossigeno: già è clamoroso che un BPCO fumi, ma che lo faccia con l'ossigeno...

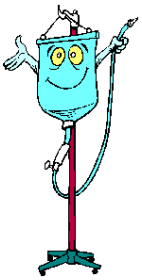
Ogni anno il paziente con BPCO deve sottoporsi a **vaccinazione anti-influenzale** e ogni 3 o 5 anni a **vaccinazione contro lo pneumococco**, un microbo che può causare le riacutizzazioni e le polmoniti.

Sottoporsi ogni 6-12 mesi a un controllo specialistico ambulatoriale con spirometria è raccomandabile.

LA TERAPIA SOSTITUTIVA

Nell'ambito del deficit di AAT circa vent'anni fa c'è stata una svolta rappresentata dalla messa a punto di una terapia basata su un'idea semplice, praticamente un "uovo di colombo". Si pensò, infatti, che se l'enfisema e la BPCO si sviluppavano in soggetti con deficit con livelli di AAT nel plasma inferiore a 80 mg/dL, la migliore cosa da fare per evitare che l'enfisema peggiorasse e la BPCO si aggravasse era di ripristinare il meglio e prima possibile i livelli di AAT.

La **terapia sostitutiva** è stata messa a punto con questo scopo che è stato perfettamente raggiunto. Al momento essa prevede che si recuperi tutta l'AAT possibile dal sangue dei donatori, sia purificata e con essa si confezionino dei flaconi con AAT concentrata da infondere per via endovenosa ai pazienti col deficit. Oltre a ripristinare i livelli a un valore protettivo (di solito il deficit si associa a una concentrazione di 15-30 mg/dL), la terapia nel corso di questi anni si è rivelata del tutto sopportabile senza la comparsa di gravi o frequenti manifestazioni allergiche, nonostante sia un farmaco "emoderivato" e cioè proveniente dal sangue. La terapia sostitutiva ha lo scopo di rallentare il patologico declino del VEMS. Non è in grado di restituire al paziente una funzione respiratoria normale. La terapia sostitutiva, inoltre, sembra ridurre significativamente le riacutizzazioni di BPCO. Dimostrazioni finali e conclusive circa l'efficacia nel rallentare definitivamente la progressione dell'enfisema e il peggioramento della funzione polmonare mancano a tutt'oggi, ma molte sono le ricerche che, seppur indirettamente, confermano che questo scopo è raggiunto.



Il problema è che l'enfisema/BPCO da deficit è una malattia rara e per dimostrare l'efficacia della terapia ci vorrebbero invece migliaia di pazienti trattati per almeno 5 anni consecutivi.

La terapia è da assumere **ambulatoriamente per via endovenosa**, una volta alla settimana a un dosaggio pari a 60 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo (es. per un paziente di 70 chilogrammi 4200 mg o 4,2 grammi) per tutta la vita. E' riservata ai deficitari con enfisema/BPCO con un declino del VEMS importante. Presto ciò sarà possibile anche al domicilio del paziente. La terapia è costosa per cui il paziente deve diligentemente sottoporsi tutte le settimane all'infusione e se fuma la terapia deve essere immediatamente sospesa (è inutile infatti spendere tutti questi soldi se continua il vizio che più di ogni altra cosa peggiora la BPCO!).

Non possono farla solo i pazienti (molto rari) che siano carenti di un gruppo particolare di anticorpi chiamati IgA.

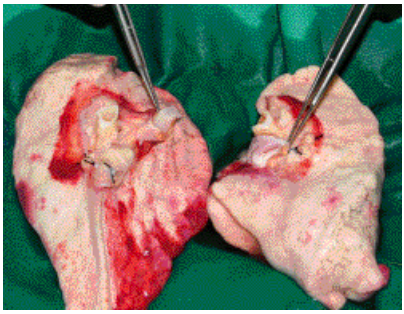
Non è indicata nei pazienti con epatopatia e senza enfisema, nei bambini perché l'enfisema non si sviluppa nell'infanzia e nei trapiantati di polmone perché i polmoni ricevuti sono sani o nei trapiantati di fegato perché il nuovo fegato produce un AAT normale e con livelli plasmatici ottimali.

La legge italiana prevede che la terapia sia somministrata al paziente nel presidio ospedaliero più vicino al suo domicilio.

IL TRAPIANTO POLMONARE (e di fegato...)

Il trapianto di polmone permette di sostituire a un paziente uno o entrambi i polmoni malati (a volte addirittura insieme al cuore nel cosiddetto trapianto cuore-polmoni) con polmoni sani provenienti da soggetti deceduti e compatibili per gruppo sanguigno e altri marcatori immunologici.

Il trapianto di polmone è ormai eseguito in alcuni centri italiani con documentata e apprezzata esperienza ma è indicato solo negli stadi molto avanzati di patologie polmonari. Nel caso di deficit di AAT, i pazienti da trapiantare sono affetti da enfisema e BPCO gravi che provocano un quadro di insufficienza respiratoria importante. Attualmente i risultati sono incoraggianti con buone percentuali di successo. Oltre alla carenza di organi, che limita fortemente il numero di trapianti, vi sono ancora alcuni problemi aperti rappresentati, nel caso specifico del trapianto polmonare dall'eccessiva esposizione del polmone trapiantato a infezioni favorite dalle terapie immunosoppressive. Il successo dei trapianti d'organo, infatti, è legato alla possibilità di modificare la risposta immunologica al fine di evitare la reazione di rigetto dell'organo trapiantato: per questo motivo vengono utilizzati, dopo il trapianto, i farmaci immunosoppressori ma questi farmaci riducono contemporaneamente le capacità difensive nei confronti dei microbi. L'apparato respiratorio è particolarmente esposto alle infezioni perché l'aria vi entra e vi esce varie volte al minuto: se, in più, il paziente per l'azione dei farmaci immunosoppressivi ha le difese meno efficienti il rischio di infezioni aumenta.



I polmoni sani che sono impiantati al paziente vanno quindi accuratamente **custoditi**: il paziente recupera spesso una funzione respiratoria normale, non deve assolutamente fumare e deve seguire tutte le norme igieniche sopra ricordate oltre che sottoporsi ai periodici controlli ambulatoriali previsti. Se quindi il paziente prima del trapianto riceveva la terapia sostitutiva è possibile che dopo l'intervento non ne abbia più bisogno perché i polmoni che ha ricevuto sono sani.

Tutte le **malattie epatiche** giunte in stadio terminale possono beneficiare del trapianto. Il beneficio nel caso della malattia legata a deficit di AAT è ancora maggiore, in quanto, una volta effettuato il trapianto di fegato, il nuovo fegato non ha più il deficit genetico, con conseguente corretta produzione di AAT.

I danni polmonari non vengono corretti dal trapianto di fegato, ma la presenza di normali livelli circolanti di AAT (prodotti dal nuovo fegato) permette di proteggere i polmoni da un danno ulteriore, e inoltre la malattia non può recidivare nel fegato trapiantato.

In alcuni casi possono coesistere l'enfisema/BPCO e un'epatopatia particolarmente grave (es. cirrosi con insufficienza epatica) da rendere necessario il trapianto di fegato: il fegato sano che il paziente riceve produce livelli di AAT finalmente normali con una funzione protettiva nei confronti dei polmoni.

In questo caso si dice che il deficit è definitivamente curato e il paziente non abbisognerà più di terapia sostitutiva per l'interessamento polmonare che si stabilizzerà e non progredirà più soprattutto se il paziente seguirà uno stile di vita igienica adeguato.



CONCLUSIONI

Questo opuscolo è nato con l'obiettivo di fornire alcune informazioni semplici e dirette riguardanti il danno polmonare che può essere causato dal deficit di AAT.

Riuscire ad ottenere una diagnosi precoce comporta la possibilità di un attento controllo nel tempo e l'eventuale introduzione di una corretta terapia.

E' quindi importante conoscere questa alterazione genetica e le conseguenze sulla salute che essa può comportare per prevenire le manifestazioni epatiche e polmonari secondarie al deficit di AAT.

Non si pretende di aver esaurito gli argomenti riguardanti l'associazione tra il deficit di AAT e le alterazioni polmonari ad esso correlate; con questo opuscolo si è cercato solo di offrire un panorama semplificato di questa manifestazione specifica.

Pertanto, per ulteriori informazioni e/o consigli, si rimanda ad un colloquio più specialistico.



Un sentito ringraziamento alle Dr.sse Alessia Braghini[1], Elisa Roca[1] e al Dott. Luciano Corda[2] autori del testo.

[1] Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Brescia
[2] Centro di Riferimento Regionale per il Deficit di Alfa 1 - Antitripsina, Prima Medicina Interna, Spedali Civili di Brescia

Stampa: ellemoduli - Sarezzo