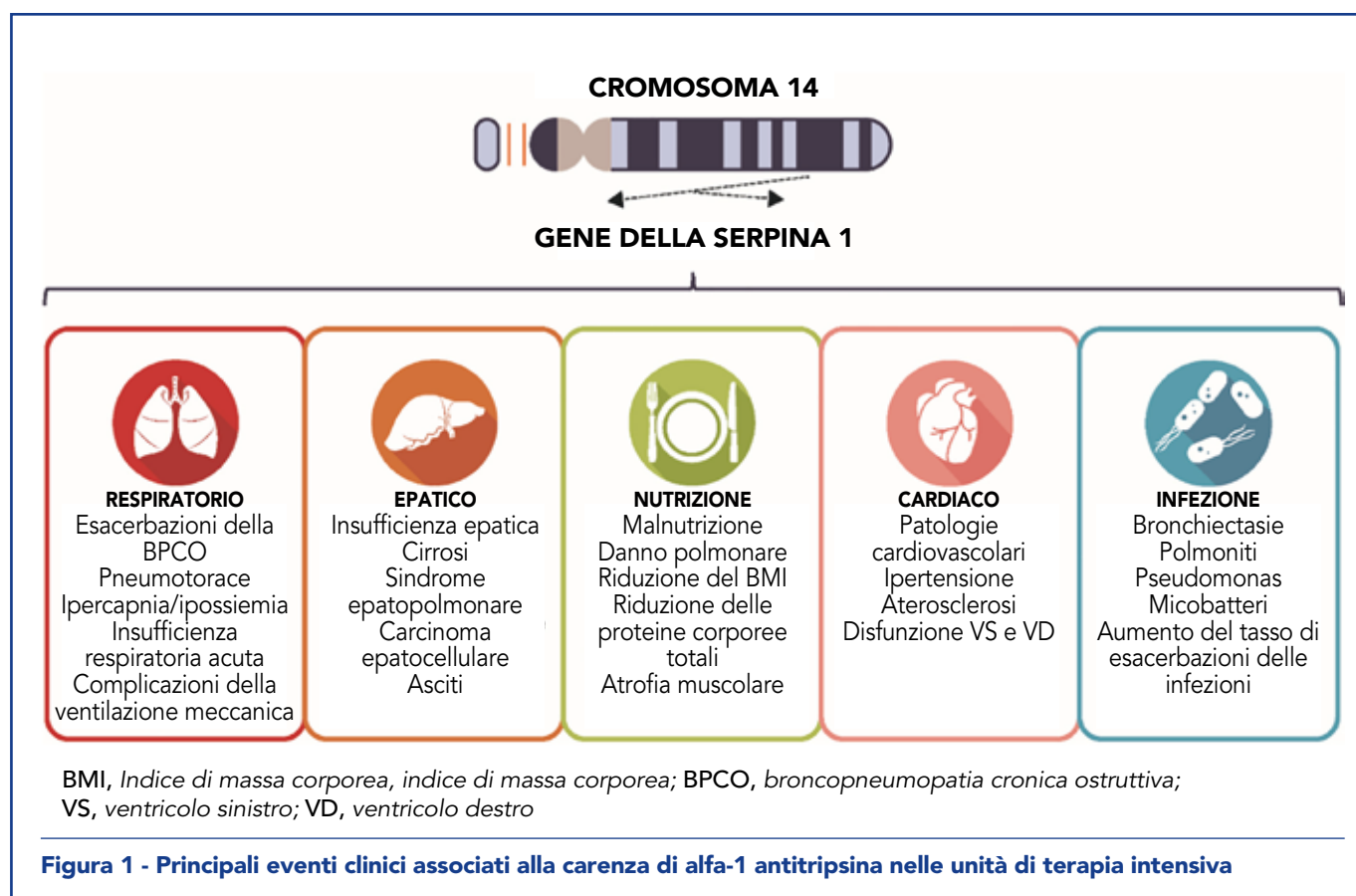


GESTIONE DEL PAZIENTE DAAT IN TERAPIA INTENSIVA: STRATEGIE GENERALI DI ASSISTENZA CRITICA

a cura della Redazione

Quando si arriva a trattare dell'evoluzione clinica di una patologia articolata e dalle molte facce come il deficit da alfa-1 antitripsina (DAAT), spesso sotto-riconosciuta o mal diagnosticata dai medici stessi, non è raro incorrere in situazioni di tale gravità da richiedere il ricovero dei pazienti in Unità di Terapia Intensiva (ICU). Le complicazioni correlate al DAAT possono interessare una molteplicità di organi a partire dai polmoni, il cui tessuto viene coinvolto in un continuo processo di degradazione che può in genere condurre a un enfisema con esordio precoce o a broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e persino a trapianto di polmone. In aggiunta alle problematiche di carattere polmonare emergono soprattutto danni epatici – provocati dall'accumulo di proteine AAT mal ripiegate – che si traducono in fibrosi, cirrosi e alterazioni tanto severe da richiedere in molti casi il trapianto di fegato. Si possono poi citare ulteriori criticità che vanno ad aggravare

il quadro clinico del paziente DAAT: una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa, disfunzioni renali, diabete, pannicoliti, bronchioliti e vasculiti. A supporto di una gestione tanto complessa le linee guida disponibili, necessarie nell'affrontare le esigenze specifiche e le molte variabili di questi pazienti, si rivelano essere piuttosto esigue pertanto la Review qui esposta si concentra sulle strategie di management da mettere in campo, fornendo raccomandazioni terapeutiche per gestire i pazienti ricoverati in condizioni critiche. In primis sono stati messi in evidenza gli aspetti di maggiore interesse per gli operatori di terapia intensiva anche in considerazione del fatto che i trattamenti messi in atto nei pazienti DAAT sono solo sintomatici, allo scopo di ridurre le esacerbazioni respiratorie. Per esempio, per alleviare i sintomi di DAAT si ricorre spesso all'uso di broncodilatatori e corticosteroidi ma è anche vero che gli steroidi andrebbero impiegati con cautela in pazienti in condizioni critiche,



in quanto potrebbero scatenare stati confusionali e di delirio. Il ricorso a infusioni endovenose di alfa-1 antitripsina umana purificata si rivela essere pertanto l'unico trattamento disponibile in grado di affrontare la causa sottostante alla malattia. Persino i dati ricavati dalla tomografia computerizzata (CT scan) – una misura particolarmente sensibile nel rilevare la densità di tessuto polmonare e la progressione dell'enfisema – vanno ad avvalorare i benefici esercitati dalla terapia sostitutiva sulla degradazione tissutale: ciò è stato evidenziato da una più recente ricerca (1) condotta proprio attraverso le misurazioni effettuate mediante CT scan (la variazione di densità era di 0,79 g/l/anno versus placebo, $p = 0,002$). Da quel momento sono seguiti molti altri studi, tra cui una meta-analisi su un'ampia messe di dati, arrivando a dimostrare un rallentamento nel declino del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV_1) e, procedendo oltre, la crescente sensibilità del CT scan potrebbe rivelarsi cruciale nell'individuare persino una forma di enfisema da lieve ad asintomatico. Nel 2015 sono stati pubblicati i risultati del clinical trial RAPID (multicentrico, a doppio cieco, randomizzato e con controllo placebo) che hanno ulteriormente confermato la reale efficacia della terapia sostitutiva nel preservare il parenchima polmonare e nel rallentare la progressione dell'enfisema in pazienti con DAAT; la terapia sostitutiva si dimostrava in grado di modificare il decorso della malattia stessa, al punto da rendere irreversibile la perdita di tessuto causata dalla sua interruzione e facendo emergere l'urgenza di una sua quanto più precoce applicazione (2).

In chi riceve supplementazioni di AAT migliora persino il tasso di mortalità, come si rileva attraverso il *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Registry*: un beneficio registrato in pazienti che al basale mostravano un $FEV_1 < 50\%$ del predetto e, da ulteriori valutazioni, anche per pazienti con un $FEV_1 < 65\%$ del predetto e fino a quanti con un FEV_1 del 20%. Eppure, sussistono ancora pareri controversi in meri-

to all'impatto della terapia sostitutiva sulla frequenza di infezioni ed esacerbazioni, oltre che sulla qualità di vita. Inoltre, una più recente review ha individuato che quanti soffrono di DAAT in forma severa (il genotipo PI^*ZZ) che manifestano delle panniculiti dovrebbero essere trattati con del Dapsone, quale scelta terapeutica di prima linea, e con la terapia sostitutiva come seconda linea di trattamento.

La presente review si focalizza su specifici organi coinvolti nel corso delle manifestazioni patologiche dei pazienti DAAT ospedalizzati in terapia intensiva, con l'intento di raggiungere una maggiore consapevolezza verso una diagnosi di DAAT anche in soggetti che si ritiene affetti da una "normale" BPCO, riducendo il rischio di una sottodiagnosi.

Un altro grande vantaggio offerto dalla terapia sostitutiva nei pazienti DAAT si correla direttamente al rischio di infezioni perché si è dimostrata essere un fattore di difesa verso la crescita dei micobatteri, andando così a ridurre l'incidenza e la gravità del danno polmonare in corso di infezione. La terapia sostitutiva contribuisce al controllo diretto del processo infettivo e a migliorare gli outcome dei pazienti, oltre a ridurre il periodo di ricovero in ospedale. Un altro aspetto di grande rilievo si correla alla riduzione dei rischi in fase post-operatoria (infiammazione e rigetto di organo) applicando la terapia sostitutiva in modo continuativo (3). Vale quindi la pena verificare se un paziente ricoverato in terapia intensiva con sospetta BPCO e/o danni epatici al momento dell'ammissione si possa considerare come un potenziale soggetto DAAT.

Lo studio qui proposto mette in evidenza quanto si renda necessario raggiungere una maggiore consapevolezza nell'identificare la patologia e nell'accedere al più presto alla terapia sostitutiva, ponendo l'accento sul fatto che l'attuale mancanza di orientamenti specifici nella gestione dei pazienti DAAT affetti da malattie critiche merita ulteriori approfondimenti.

Bibliografia

1. Edgar RG, Patel M, Bayliss S, Crossley D, Sapey E, Turner AM. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12:1295–308. <https://doi.org/10.2147/COPD.S130440>
2. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, Glanville A, Wark PA, Thompson PJ, et al. Long-term efficacy and safety of alpha1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med* 2016;5(1):51–60. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30430-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30430-1).
3. Zamora M. Surgery for patients with alpha 1 antitrypsin deficiency: a review. *Am J Surg* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.10.019>.

Commento a:

- Rahaghi F, Omert L, Clark V, Sandhaus RA, Managing the Alpha-1 patient in the ICU: Adapting broad critical care strategies in AATD; *Journal of Critical Care* 54 (2019) 212–219.

