

CASO CLINICO: DOPPIO RITARDO IN DOPPIA ETEROZIGOSI M-MALTON /S

Elisabetta Sortino

Centro Diagnosi e Terapia Malattie Rare del Polmone, Pneumologia Territoriale S.O. Binaghi Cagliari

INTRODUZIONE

La diagnosi della carenza congenita di alfa-1 anti-tripsina (DAAT) avviene in genere con notevole ritardo nella storia clinica dei pazienti portatori della carenza stessa. Infatti non è tanto una malattia rara, quanto raramente diagnosticata. Meno del 10% dei pazienti in Italia ottiene diagnosi e mediamente questo succede con un ritardo di circa 6 anni dalla comparsa dei primi sintomi.

Si stima che 116 milioni di persone abbiano il deficit genetico di alfa-1 antitripsina (AAT).

Più di tre milioni di persone distribuiti in 69 Paesi presentano un deficit severo di AAT dovuto alla combinazione di alleli S e Z (PiSS PiSZ PiZZ).

La maggior prevalenza di DAAT si ha nel Nord Europa dove colpisce 1/2000 -5000 con una tendenza alla riduzione da Nord a Sud. Peculiarità unica di circa 1% della popolazione Sarda è la variante M_{Malton} non associato alla variante Z. I dati sulla carenza congenita di AAT in Sardegna suggeriscono che la variante $M_{Cagliari}$ (M_{Malton}) è frequente e che lo stato di omozigosi e di etero devono considerarsi come un importante fattore di rischio per l'insorgenza di patologie epatiche e polmonari (1). Una diagnosi precoce e accurata conduce ad outcome migliori.

CASO CLINICO

Nel gennaio 2018 giunse alla Nostra osservazione presso la Pneumologia territoriale del S.O. Binaghi, una giovane donna di 21 anni, tabagista, lievemente sovrappeso, con una storia clinica pregressa documentata dal "Centro di Fisiopatologia Respiratoria Infantile dell'Università degli Studi di Cagliari" che riportava frequenti episodi di flogosi delle basse vie risalenti al primo anno della sua esistenza.

Anamnesi patologica remota

Dall'età di 1 anno erano presenti frequenti flogosi dell'apparato respiratorio, con tosse catarrale scarsamente responsiva ai trattamenti praticati, in assenza di sintomi asmatici.

Fino all'età di 6 anni, la paziente ha praticato terapia di fondo con ketotifene e presentato episodi frequenti di flogosi delle basse vie aeree trattati al bisogno con terapia inalatoria con glucocorticoidi (ICS) e beta2 agonisti long-acting (LABA) con modesto giovamento. Sono state praticate anche diverse visite specialistiche

otorinolaringoiatriche con diagnosi di ipertrofia delle adenoidi e successivo intervento di adenoidectomia. Dall'età di 6 anni la sintomatologia respiratoria si sarebbe accentuata, per la comparsa di manifestazioni cliniche di tipo asmatiche pressoché continue, con modesta risposta alla terapia praticata con ICS per via inalatoria e per os e con LABA per via inalatoria.

Esami allergologici praticati ripetutamente sono risultati negativi per quanto riguarda i prick test, mentre è stato rilevato un valore di 295 UI/ml per PRIST praticato in data nell'ottobre 1999.

Emocromo e dosaggio delle immunoglobuline nella norma.

Dal novembre 2003 la paziente ha praticato esami spirometrici tutti presentanti deficit ostruttivo di grado moderato, con risposta debolmente positiva ai LABA inalatori

Sulla base della storia clinica e degli esami praticati, si è proceduto ad un primo dosaggio della AAT ematica con risultato di 57,3 mg/dl (v.n. 85-213).

È stata praticata elettroforesi delle sieroproteine con modesto picco della frazione alfa1 pari al 1,5% (v.n. 2-5) e successivamente nuovo dosaggio delle AAT ematica con risultato di 58,4 mg/dl.

Nel sospetto di Deficit congenito di AAT nel gennaio 2004 è stato praticato dosaggio con metodica diversa (Immunodiffusione) che ha confermato il deficit già rilevato con dosaggio di 33 mg/dl (v.n. 100-220) e Isoelettrofocusing con evidenziazione della banda caratteristica della variante S della alfa-1 antitripsina.

È stato praticato anche lo studio del genotipo.

Il sequenziamento del secondo esone ha rivelato la presenza di una delezione eterozigote del codone 51/52 tipico della variante patologica M-like conosciuta come M_{Malton} o $M_{Cagliari}$; lo studio del terzo esone conferma la presenza della variante S.

Lo studio genetico del padre ha evidenziato una eterozigosi M-like/M-normale mentre la madre ha un genotipo eterozigote S/M.

Venne eseguito studio ecografico del fegato che diede esito nella norma.

Sulla base della storia clinica e degli esami praticati venne posta diagnosi di "Grave carenza serica di AAT".

Venne impostata terapia con ICS inalatori, LABA per via inalatoria, antagonisti del recettore degli antileucotrieni per os, fisioterapia respiratoria, esercizio fisico programmato. Impartite in oltre le raccomandazioni



per un corretto stile di vita attuale e futuro (no alcol, no fumo, attività fisica regolare).

Pur essendo candidata ideale per il trattamento con terapia sostitutiva (AAT serica inferiore a 80 mg/dl, assenza di lesioni epatiche, gravi alterazioni funzionali dell'apparato respiratorio) la paziente non praticò la terapia con AAT umana purificata, per le ridotte disponibilità del farmaco in quel tempo, e nell'agosto 2004 venne inserita in lista d'attesa per il trattamento.

Non venne mai chiamata. I successivi 14 anni passarono tra una riacutizzazione e l'altra, nell'oblio delle raccomandazioni del corretto stile di vita.

Anamnesi patologica prossima

Giunse quindi alla Nostra osservazione nel 2018 a 21 anni di età, riferendo una storia di tabagismo, fibromialgie trattate con duloxetina, dispnea per sforzi di media entità, astenia.

Positività a basso titolo di anticorpi antinucleo (ANA). Enzimi epatici nella norma. Emogasanalisi: pH 7,471, PCO₂ 32 mmHg, PO₂ 104 mmHg, SO₂ 98,1%. Esame ematochimico: dosaggio Alfa 1 antitripsina sierica 62,1mg/dl Proteina C reattiva 1,41mg/dl, Fibrinogeno 376. Body Test: deficit ostruttivo di modico grado parzialmente reversibile, riduzione della DLCO (FEV1 75% DLCO 59 DLCO/VA 75). 6MWT negativo per desaturazione, incremento lieve della dispnea, metri percorsi inferiori al predetto. La paziente in lieve sovrappeso (69 kg 158 cm) lamentava, in oltre, astenia marcata. Alla HRTC Torace: aumento di spessore delle pareti bronchiali, rarefazione del parenchima alle basi senza segni di enfisema bolloso. Venne quindi iniziata la terapia sostitutiva con AAT umana purificata, presso il nostro centro Pneumologico. A tutt'oggi, tale terapia risulta essere l'unica terapia specifica approvata dalla Food and Drug Association per il trattamento della malattia da DAAT per la sua dimostrata efficacia nel rallentare il declino della funzionalità respiratoria e la progressione dell'enfisema, dimostrando in oltre di ridurre la severità delle riacutizzazioni broncopneumo-

niche e i valori dei Markers dell'infiammazione delle vie aeree.

Dopo 6 mesi di infusioni settimanali, sono state tratte le seguenti conclusioni: la paziente non ha mai avuto reazioni avverse, piuttosto riferiva una sensazione di rilassamento alla fine dell'infusione che durava alcune ore dopo. Riferiva inoltre miglioramento dell'umore e dell'energia e sottolineava il confronto con la scarsa vitalità dei 21 anni precedenti.

Tra gli effetti immediati della terapia sostitutiva la paziente segnalava la scomparsa dei dolori muscolari da fibromialgia che persistevano nonostante la terapia con duloxetina, maggior vigore ed energia e un miglioramento della ricrescita di unghie e capelli, della tonicità della pelle, oltre al miglioramento della dispnea.

CONCLUSIONI

La variante M_{Malton} rappresenta un importante fattore di rischio del danno polmonare assimilabile alla variante Z (1).

Il rapporto dell'International Society of Heart and Lung Transplantation sostiene la necessità di diagnosi precoce poiché la carenza di AAT è considerata la quarta causa più frequente di trapianto del polmone al Mondo (2).

Il ritardo nella diagnosi e/o del trattamento sembrano essere i fattori determinanti. Inoltre considerate le altre patologie alle quali può andare incontro un soggetto portatore della carenza quali (3): aumento del rischio di neoplasie (4), rischio di Diabete mellito tipo II (5), Infezione HIV tipo 1 (6), istiocitosi polmonare (7) e vista la giovane età della donna il rischio di aborti spontanei e preeclampsia (8,9), la tempestività della diagnosi e del trattamento associate ad un corretto stile di vita possono modificare in senso considerevole la prognosi, rallentando la progressione del danno polmonare e delle patologie associate.

Bibliografia

1. Belmonte I, Barrecheguren M, López-Martínez RM, et al. Application of a diagnostic algorithm for the rare deficient variant Mmalton of alpha-1-antitrypsin deficiency: a new approach. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2535-2541.
2. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):965-978.
3. Ferrarotti I. Deficit di alfa1 antitripsina e danni polmonari: ogni tanto una musica diversa... *Over The Breath*. Published online August 2019.
4. Torres-Durán M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, et al. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Lung Cancer Risk: A Case-Control Study in Never-Smokers. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1279-1284.
5. Sandström CS, Ohlsson B, Melander O, Westin U, Mahadeva R, Janciauskiene S. An association between Type 2 diabetes and alpha-antitrypsin deficiency. *Diabet Med*. 2008;25(11):1370-1373.
6. Ferreira TC da S, Sampaio EP, Argañaraz GA, Gondim MVP, Shapiro L, Argañaraz ER. Increased prevalence of the alpha-1-antitrypsin (A1AT) deficiency-related S gene in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Med Virol*. 2014;86(1):23-29.
7. Radzikowska E, Struniawski R, Chorostowska-Wynimko J, Wiatr E, Roszkowski-Śliż K. Pulmonary langerhans cell histiocytosis - insight into the incidence of alfa-1-antitrypsin (A1ATD) deficiency alleles. *Adv Respir Med*. 2017;85(6):297-300.
8. Madar T, Shahaf G, Sheiner E, et al. Low levels of circulating alpha-1 antitrypsin are associated with spontaneous abortions. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(18):1782-1787.
9. Twina G, Sheiner E, Shahaf G, et al. Lower circulation levels and activity of α -1 antitrypsin in pregnant women with severe preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(12):2667-2670.

