

UN RARO CASO DI VASCULITE ANCA-ASSOCIATA IN PAZIENTE CON DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA

Andrea Airoidi¹, Giuseppe Fuccia²

¹ U.O.C. Pneumologia, Ospedale Luigi Sacco, Polo Universitario, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Via G.B. Grassi 74, 20157, Milano, Italia.

² U.O.C. Pneumologia, Ospedale Luigi Sacco, Polo Universitario, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Dipartimento di Scienze biomediche e cliniche (DIBIC), Università Degli Studi Di Milano, Milano, Italia

INTRODUZIONE

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una condizione genetica su base ereditaria spesso sotto diagnosticata che interessa principalmente i polmoni, il fegato e, più raramente, la cute. La modalità di trasmissione è autosomica co-dominante.

A livello polmonare causa deficit disventilatorio ostruttivo con sviluppo di enfisema e talvolta bronchiectasie.

CASO CLINICO

Donna di 65 anni, ex blanda fumatrice, con storia di enfisema e bronchiectasie note dal 2013 in trattamento con tiotropio.

Nel 2016 comparsa di alterazioni cutanee puntiformi pruriginose ai quattro arti sottoposte a biopsia cutanea con diagnosi generica di vasculite, trattata con terapia steroidea. Nel 2018, eseguiva screening autoanticorpale con positività p-ANCA (9,2 UI/mL). Dato il noto quadro bronchiectasico di base, nel 2022 eseguiva il test genetico per il DAAT, che mostrava eterozigosi per gli alleli $M_{\text{malton}}/M_{\text{whitestable}}$, con un dosaggio di alfa-1 antitripsina a maggio 2022 di 0,98 g/L (v.n. 0,9-2). Le prove di funzionalità respiratoria di giugno 2022 mostravano FEV1/VC (indice

di Tiffeneau) di 93%, FEV1 (volume di aria espirata nel corso del primo secondo di una espirazione massima forzata) di 86%. Alla TC torace si riscontrava diffuso ispessimento della trama interstiziale associato a bronchiectasie prevalentemente al lobo medio e alla lingua (Figura 1).

Dopo valutazione del quadro clinico, laboratoristico, funzionale e radiologico, si decideva di iniziare terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina; tuttavia, nei giorni immediatamente precedenti la prima somministrazione, compariva febbre associata ad artralgie, edemi agli arti inferiori, calo del visus e lesioni cutanee, inizialmente di aspetto simil-pomfoide, poi con evoluzione crostosa. (Figura 2)

Gli esami ematochimici mostravano rialzo di VES (velocità di eritrosedimentazione) e PCR (proteina C reattiva). La paziente veniva pertanto ricoverata nel novembre 2022 e sottoposta a due cicli di terapia antibiotica senza miglioramento. Dopo valutazione reumatologica veniva posta diagnosi di "vasculite ANCA-associata, in associazione con DAAT" e si avviava terapia steroidea sistemica. Nel dicembre 2022 iniziava inoltre trattamento con rituximab con risoluzione dei sintomi. Marzo 2023 eseguiva prove di funzionalità respiratoria (PFR, Tabella 1) e dosaggio alfa-1 antitripsina

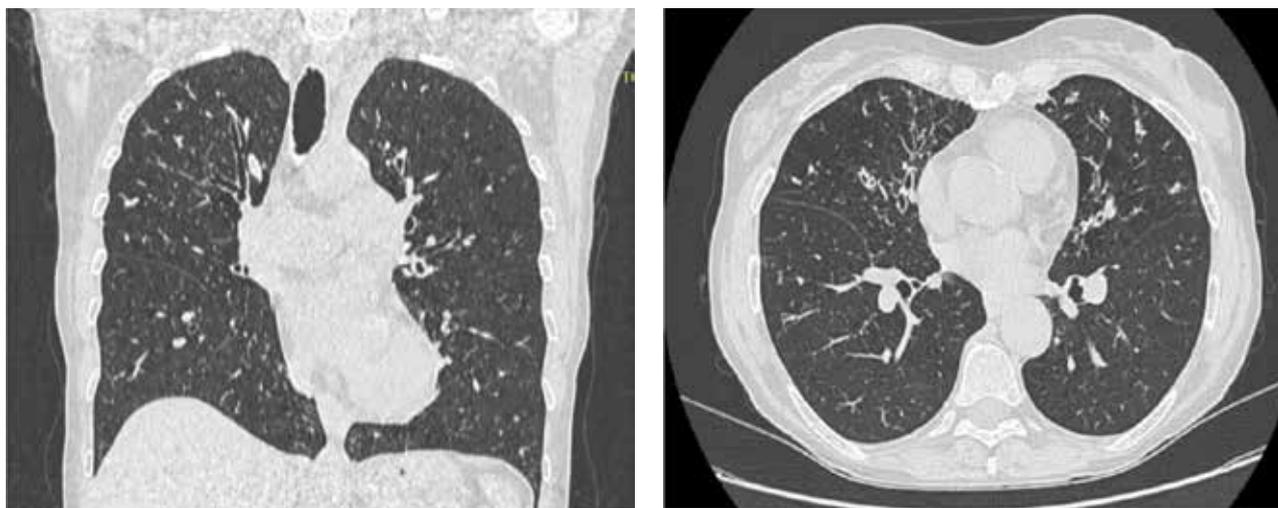


Figura 1 - TC torace con scansione coronale e assiale; evidenza di bronchiectasie prevalentemente al lobo medio e alla lingua



Figura 2 - Lesioni cutanee di aspetto simil-pomfoide

PFR	FEV1	FVC	DLCO
TEMPO 0	88%	98%	72%
A 2 MESI	97%	104%	70%

FEV1 Forced expiratory volume 1 second, FVC Forced vital capacity, DLCO Diffusion lung carbon monoxide

Tabella 1 - Valutazione funzionale respiratoria prima dell'inizio della terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina e dopo 2 mesi di terapia

sierica (1,10 g/L).

Il 30/03/2023 iniziava terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina, senza complicanze. Dopo quattro somministrazioni in regime ospedaliero, è stata proseguita la terapia al domicilio.

Il 05/06/2023 ripeteva esami ematochimici, PFR (Tabella 1) e si evidenziava un aumento del dosaggio di alfa-1 antitripsina sierica (1,46 g/L).

DISCUSSIONE

Il caso riportato è un raro esempio di deficit di alfa-1 antitripsina associato a vasculite ANCA+. Le forme di vasculite associate a DAAT descritte in letteratura sono prevalentemente la granulomatosi con poliangioite (GPA) e la poliangioite microscopica. Alcuni studi hanno evidenziato una correlazione tra DAAT e disturbi sistemici su base infiammatoria ed autoimmune, in particolare in caso di varianti alleliche deficitarie per alfa-1 antitripsina (PPIs o PPIZ). La sintomatologia delle vasculiti ANCA-associate è identica anche nei soggetti con DAAT, ma in questi vi è una maggiore incidenza di emorragia intralveolare (1).

In uno studio su 142 pazienti con vasculiti ANCA-associate (88 GPA e 54 poliangioite microscopica), la prevalenza di pazienti con DAAT portatori degli alleli Z e S erano, rispettivamente, dell'8% e del 6%. Nessuna associazione, invece, è stata evidenziata tra DAAT e sottotipo di vasculite ANCA-associata (2).

In un recente studio di associazione *genome-wide*, è stata evidenziata un'associazione tra GPA e l'allele Z (2). Tale associazione è stata anche confermata dallo studio condotto da Mahr et al, così come un'associazione tra pazienti portatori della variante allelica S e rischio di sviluppo di GPA (3).

CONCLUSIONI

Il caso clinico presentato riporta una rara associazione tra DAAT e vasculite ANCA+. Ulteriori studi sono necessari per approfondire la conoscenza sull'associazione di alcune varianti alleliche deficitarie per alfa-1 antitripsina (allele Z o S) e vasculiti ANCA-associate.

Bibliografia

1. Samuel Deshayes et al., Prevalence of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies and Associated Vasculitis in COPD Associated With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. An Ancillary Study to a Prospective Study on 180 French Patients. CHEST, 2020 Nov;
2. Vickram Tejwani and James K. Stoller, The spectrum of clinical sequelae associated with alpha-1 antitrypsin deficiency; Therapeutic Advances in Chronic Disease, Jul 2021
3. Federico Alberici et al., Genetic aspects of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, NDT, 2014

