

DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA ESTREMO: SI PUÒ INTERVENIRE EFFICACEMENTE

Luciano Corda, Guido Vailati, Federica Benini

Centro di riferimento per la diagnosi il monitoraggio e la terapia del Deficit di Alfa1-antitripsina Spedali Civili, Brescia

INTRODUZIONE

Inquadrare gli aspetti clinici del deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT), anche quelli estremi, è particolarmente utile per aiutare a comprenderne il suo reale impatto e significato, oltre che per capire le potenzialità e i limiti degli interventi terapeutici. Non si deve dimenticare, inoltre, che il DAAT non è una patologia di per sé, ma un fattore di rischio raro, geneticamente trasmesso in forma lieve (eterozigosi semplice) oppure grave (omozigosi o eterozigosi composta); a tutt'oggi, esso è purtroppo un fattore di rischio diagnosticato raramente e - come nel caso illustrato - anche tardivamente.

CASO CLINICO

Descriviamo un paziente - nato nel 1966 - a cui, all'età di 42 anni, è stato diagnosticato un DAAT, con genotipo ZZ. Il paziente è un ex-fumatore (30 anni/pacchetto/die, ha smesso all'età di 42 anni, in occasione della diagnosi di DAAT), che ha svolto a lungo attività di operaio in ambienti saturi di polveri e fumi di varia natura.

È giunto alla nostra prima osservazione nel gennaio 2008: la spirometria eseguita mostrava un considere-

vole deficit ostruttivo delle vie aeree non acutamente reversibile dopo somministrazione di salbutamolo 400 mcg per via inalatoria, associato a una riduzione della capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) di grado considerevole (Volume espiratorio massimale al primo secondo (FEV1) di 1,39 L (pari al 34% del teorico); Capacità Vitale (VC) di 5,41 L (103%); Indice di Tiffenau (FEV1/VC) pari a 25,7 (32%); DLCO pari a 18,64 mL/min*m-Hg (34%)) (Figura 1).

Da notare la marcata riduzione del flusso espiratorio e del FEV1 del paziente (quadrante superiore) con relativo risparmio dei flussi inspiratori (quadrante inferiore), tipico dell'enfisema polmonare.

Una TC ad alta risoluzione del torace evidenziava "Enfisema diffuso caratterizzato da ridotta densità del parenchima polmonare con riduzione e amputazione di strutture vascolari, distribuito in entrambi i polmoni, sia in corrispondenza dei lobi superiori che inferiori. Nel lobo inferiore dx due bolle di enfisema con parete lievemente ispessita, col diametro massimo di 2 cm. Rare bronchiectasie. Nelle scansioni condotte a livello delle basi polmonari riconoscibile fegato con struttura disomogenea e

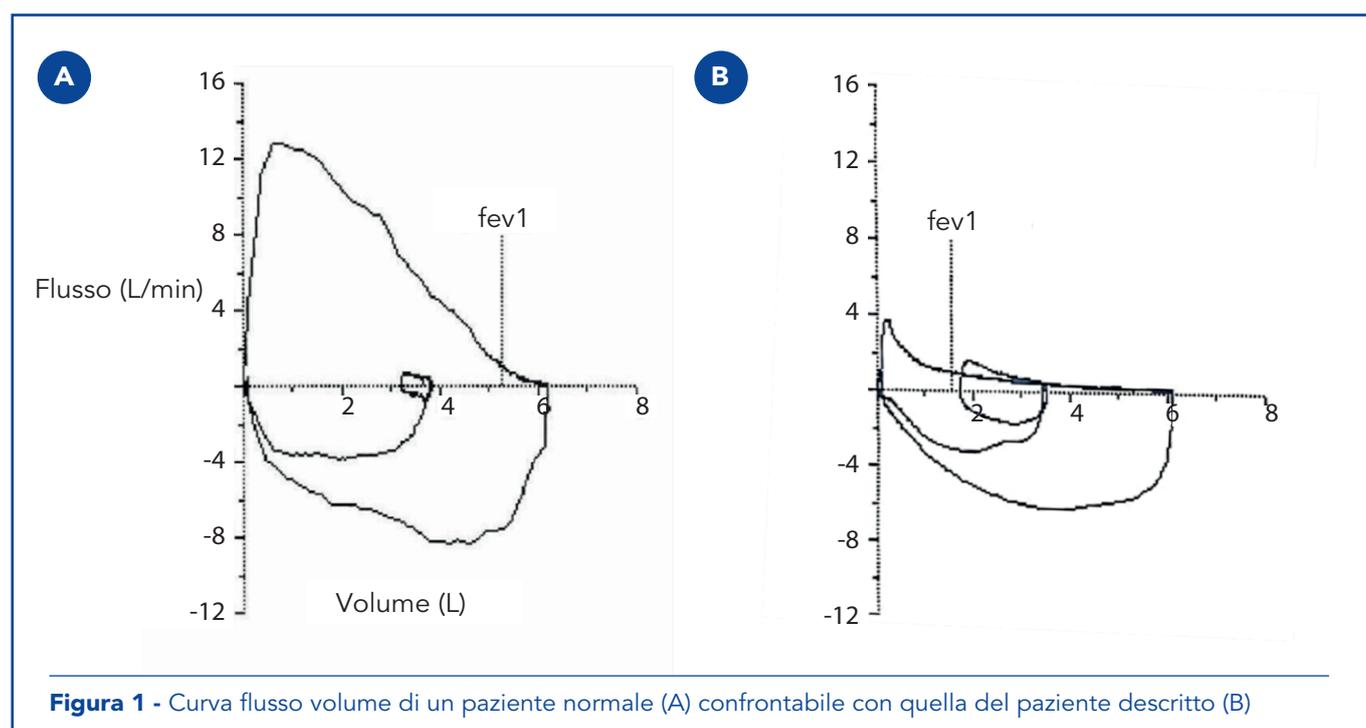


Figura 1 - Curva flusso volume di un paziente normale (A) confrontabile con quella del paziente descritto (B)



profili marcatamente bozzuti come per epatopatia cirrotica" (Figura 2).

A ottobre 2008 il paziente ha iniziato la terapia sostitutiva endovena con alfa-1 antitripsina (AAT), ricavata da donatori sani, al dosaggio di 60 mg/Kg di peso corporeo. Il primo FEV1 da noi rilevato è risultato pari a 1,39 L. Successivamente il FEV1, valutato con cadenza almeno annuale, si è mantenuto su livelli compresi tra 1,61 e 1,94 L in un arco di 12 anni (Figura 3).

Le transaminasi e gli esami di funzione di sintesi del fegato, durante la nostra osservazione periodica ambulatoriale, sono risultati progressivamente deteriorati. Il 17 novembre 2009 è stato sottoposto a trapianto di fegato intero da donatore sano per la presenza, già segnalata alla prima TC, di cirrosi epatica successivamente evoluta in carcinoma epatocellulare (HCC). Anche tale patologia era da riferire al grave deficit omozigote di AAT. Successivamente è stata diagnosticata trombosi portale con malattia da *graft versus host* (GVH) e versamento ascitico seppur di modesta entità; il paziente ha anche sviluppato diabete mellito di tipo II. È stato quindi sottoposto a un secondo trapianto di fegato per un peggioramento della funzione epatica a causa del rigetto. Di nuovo, il paziente ha superato il trapianto proseguendo la terapia respiratoria.

Attualmente permane un deficit ventilatorio di tipo ostruttivo di grado considerevole, peraltro mai peggiorato nel corso degli anni di terapia sostitutiva e dopo i trapianti di fegato, associato a una riduzione della diffusione alveolo-capillare di grado moderato-grave con la persistenza, alla TAC di controllo, di bronchiectasie e diffuso enfisema panlobulare.

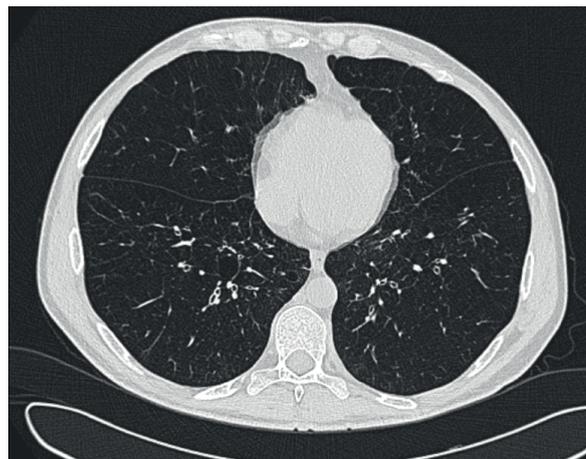


Figura 2 - Immagine TC ad alta risoluzione con evidenza di significativa rarefazione della densità del parenchima polmonare, presenza di due bolle enfisematose di discreta entità e rare bronchiectasie

CONCLUSIONI

È stato descritto un caso estremo, diagnosticato quando l'enfisema, la broncopneumopatia conica ostruttiva (BPCO) correlata e la cirrosi erano già presenti. Il caso in esame illustra anche come, in caso di DAAT, soprattutto in pazienti di giovane età, siano particolarmente significativi i benefici derivanti dalla terapia sostitutiva e dal trapianto epatico, che ripristinano i livelli protettivi di AAT, a fronte di una clinica evoluta. I trattamenti in questione nel caso descritto, combinati e contemporanei, si sono rivelati di buona efficacia nel mantenere stabile la funzione respiratoria.

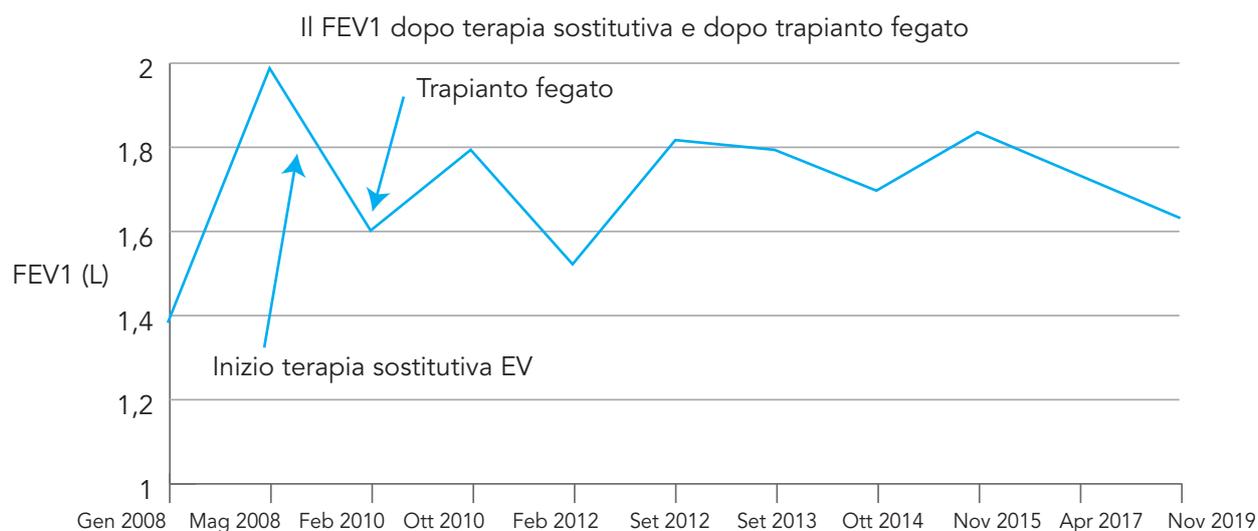


Figura 3 - Andamento nel corso degli anni (dodici) del FEV1 del paziente, ma senza significative riduzioni, da attribuire all'effetto combinato di terapia sostitutiva e trapianto di polmone da donatore sano

Bibliografia

- Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, McElvaney NG, Parr D, Piitulainen E, Roche N, Stolk J, Thabut G, Turner A, Vogelmeier C, Stockley RA. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017 Nov 30;50(5):1700610.
- Clark VC. Liver transplantation in Alpha1-antitrypsin deficiency. *Clin Liver Dis*. 2017 May;21(2):355-365.
- Balbi B, Ferrarotti I, Miravittles M. Efficacy of augmentation therapy for emphysema associated with with alpha1-antitrypsin deficiency: enough is enough. *Eur Respir J*. 2016 Jan;47(1):35-8.
- Balbi B, Benini F, Corda L, Corsico A, Ferrarotti I, Gatta N, et al. An Italian expert consensus on the management of alpha1-antitrypsin deficiency: a comprehensive set of algorithms. *Panminerva Med*. 2022 Jun;64(2):215–27.

