

IL RUOLO DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA NEL PAZIENTE CON DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA (DAAT) INTERMEDIO FREQUENTE RIACUTIZZATORE: UN CASO CLINICO

Roberto Lipsi e Stefano Baglioni

UOC di Pneumologia-Unità di Terapia Semintensiva Respiratoria (UTIR). Azienda Ospedaliera di Perugia

INTRODUZIONE

L'alfa-1 antitripsina è una glicoproteina prodotta dagli epatociti e circolante nel sangue, tradotta da un gene altamente pleiotropico (SERPINA-1) che ha più di 200 varianti alleliche con un ruolo di inibitore dell'elastasi neutrofila e che svolge funzioni antiproteasi, antiossidanti, immunomodulanti e antinfiammatorie.

Il deficit dell'alfa-1 antitripsina (DAAT) è una condizione genetica autosomica e codominante sottodiagnosticata e spesso misconosciuta che può associarsi a malattia polmonare cronica e progressiva. Una diagnosi precoce è necessaria in quanto permette al paziente di poter aver accesso alla terapia sostitutiva con l'obiettivo di preservare la funzionalità polmonare e ridurre il rischio di ospedalizzazioni.

Le manifestazioni cliniche polmonari più frequentemente associate a DAAT sono: enfisema polmonare, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), asma bronchiale e bronchiectasie.

I pazienti con omozigosi e deficit severo dei livelli ematici della proteina sono a maggior rischio di sviluppare malattia polmonare conclamata, anche se negli ultimi anni molta attenzione è stata posta sui pazienti che presentano forme eterozigoti o rare e livelli ematici intatti o intermedi di alfa-1 antitripsina che spesso possono presentare patologie più sfumate. In particolar modo, la più recente letteratura ha posto attenzione alle forme eterozigoti associate ad altre malattie infiammatorie (e.g. artrite reumatoide, diabete mellito, sclerosi multipla, ecc.) o fattori di rischio ambientali (e.g. fumo di sigaretta) evidenziando come in queste categorie di pazienti ci sia un maggior rischio di sviluppare patologia cronica respiratoria e il ricorso precoce ad una terapia sostitutiva potrebbe migliorarne nettamente il decorso grazie agli effetti antinfiammatori ed immunomodulanti dell'alfa-1 antitripsina (1,2).

Il caso clinico descrive l'impatto che ha avuto la tera-

pia sostitutiva in una paziente con DAAT eterozigote e livelli quasi conservati di proteina su sangue.

CASO CLINICO

T0

Paziente di sesso femminile, di 43 anni di età, impiegata come segretaria, non fumatrice e non esposta a sostanze pneumotossiche. Unipara.

Anamnesi patologica prossima:

La paziente giunge presso l'ambulatorio di pneumologia, inviata dal Medico di Medicina Generale (MMG), lamentando da circa tre mesi ridotta tolleranza allo sforzo e decondizionamento muscolare. Riferisce infatti di aver praticato sport (jogging) regolarmente a livello amatoriale fino a due anni prima e di aver interrotto tale attività durante una gravidanza e nel successivo puerperio. Lamenta inoltre un peggioramento dello stato di salute generale con bronchiti ricorrenti e ricorso a terapie antibiotiche ripetute nell'ultimo anno attribuite dalla paziente al contatto con il figlio frequentante l'asilo nido e quindi ad alto rischio di infezioni virali trasmissibili.

Anamnesi patologica remota e familiare:

La paziente riporta pregressa frattura della tibia all'età di 22 anni, appendicectomia a 14 anni, mastoplastica additiva all'età di 24 anni. Nega inoltre familiarità per pneumopatie o neoplasie.

Terapia domiciliare:

La paziente non assume farmaci in cronico. L'esame obiettivo toracico risulta nella norma con parametri vitali nei limiti. Viene quindi sottoposta a Prove di Funzionalità Respiratoria (PFR) risultate sostanzialmente nella norma (Tabella 1) ma con flussi lievemente ridotti a livello delle piccole vie aeree senza

FEV1 ass-%	FVC ass-%	IT	RV ass-%	TLC ass-%	DLCO ass-%	FEF25-75%
1,63l-84%	2,20l-88%	0,72	3,3l-97%	4,5l- 89%	12,2-90%	45%

Tabella 1 - PFR al T0



segni di broncoreversibilità dopo somministrazione di salbutamolo 400 mcg e test del cammino dei 6 min nei limiti della norma (ha percorso il 120% del predetto senza desaturazioni sotto sforzo). Esegue inoltre Prick test e Rast per allergeni inalanti comuni risultati negativi. Viene sottoposta ad una radiografia (Rx) del torace, risultata nella norma. Si esclude pertanto patologia polmonare cronica e la sintomatologia riferita viene associata al decondizionamento. Viene consigliato vaccino antinfluenzale e ciclo con lisato batterico liofilizzato per tre mesi.

T+18 mesi

Accesso in Pronto soccorso per dispnea, tosse produttiva (espettorato giallastro) ed insufficienza respiratoria di tipo 1 con necessita di O₂ 2l/min in canule nasali.

Esegue Rx torace con evidenza di addensamento parenchimale in sede parailare sinistra con immagini a binario. Agli esami ematochimici si riscontra: elevazione degli indici di flogosi (Proteina C Reattiva (PCR) e Velocità di Eritrosedimentazione del Sangue (VES)) e leucocitosi neutrofila. Viene pertanto sottoposta a terapia steroidea (metiprednisolone), antibiotica empirica con ceftriaxone, aerosolterapia (beclometasone, ipratropio bromuro, salbutamolo) e dimessa a domicilio dopo rapida risoluzione della insufficienza respiratoria con indicazione a eseguire visita pneumologica e tomografia computerizzata (TC) del torace ad alta risoluzione a distanza di 10 giorni.

T+18 mesi (+10 giorni)

Al controllo ambulatoriale la paziente appare complessivamente migliorata con quasi completa risoluzione del quadro clinico bronchitico. I parametri vitali risultano nella norma con SpO₂ 97% in aria ambiente. All'esame obiettivo del torace il murmure vescicolare appare normotrasmeso con solo qualche ronco a medie bolle diffuso durante i colpi di tosse.

Porta in visione TC torace ad alta risoluzione mostrante modesto ispessimento delle pareti bronchiali prevalentemente ai lobi inferiori bilateralmente senza slargamento, assenza di ingombro mucoide endobronchiale, sfumate aree ad albero in fiore e vetro smerigliato peribronchiale in sede bibasale (Figura 1).

Gli esami ematochimici eseguiti a fine ciclo antibiotico mostrano riduzione della PCR, persistenza di VES lievemente aumentata e dosaggio delle immunoglobuline ematiche (IgM, IgG, IgA) nei limiti. Esegue quindi emogasanalisi arteriosa in aria ambiente mostrante risoluzione della insufficienza respiratoria e ripete PFR sostanzialmente stabili rispetto alle precedenti con test di broncoreversibilità negativo (Tabella 2).

A seguito di recente episodio bronchitico acuto con insufficienza respiratoria in paziente che non presenta patologia respiratoria cronica né indicazioni a terapie inalatorie croniche, si conferma l'indicazione ad eseguire vaccinazioni antipneumococcica, antinfluenzale e ciclo con lisati batterici a scopo profilattico e *follow up* clinico e funzionale a sei mesi.

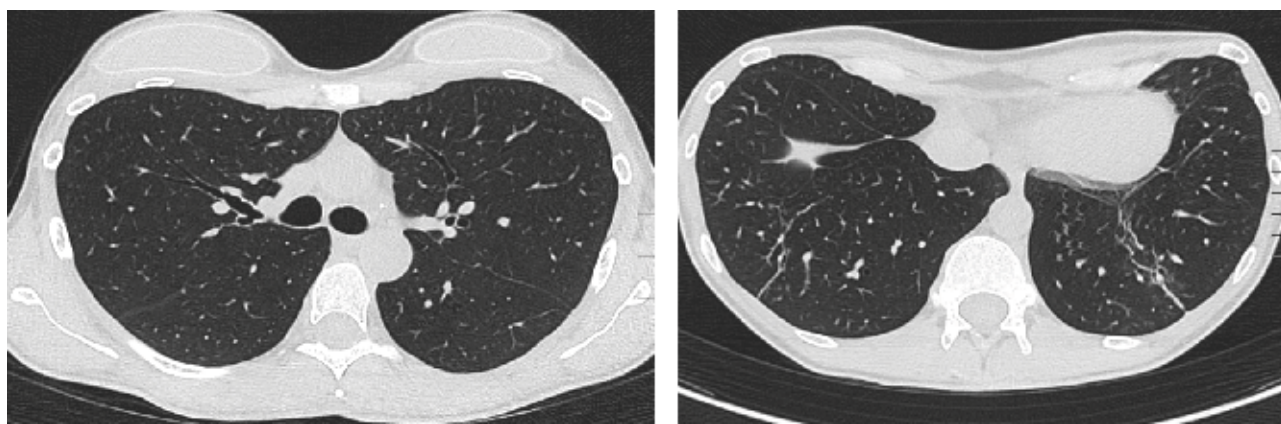


Figura 1 - TC torace ad alta risoluzione a T+18 mesi (+10 giorni)

FEV1 ass-%	FVC ass-%	IT	RV ass-%	TLC ass-%	DLCO %	FEF25-75%
1,59l-82%	2,18l-85%	0,73	3,7l-115%	4,2l- 82%	85%	49%

Tabella 2 - PFR T+18 mesi (+10 giorni)

T+24-48 mesi

Per i due anni successivi la paziente esegue controlli ambulatoriali semestrali dove si conferma una tendenza a riacutizzazioni bronchitiche periodiche lievi (circa sei all'anno), gestite sempre a domicilio con ricorso a terapie antibiotiche ripetute, mucolitiche, steroidee ed inalatorie soprattutto nei mesi invernali. Il trend funzionale si mantiene stabile e le condizioni cliniche generali buone. Visto il persistere di valori ematochimici di VES lievemente aumentati la paziente esegue uno screening autoimmunitario con dosaggio ematico di anticorpi antinucleo, anticorpi anti-antigeni estraibili, fattore reumatoide, anticorpi anti citrullina, risultati negativi.

T+56 mesi

Nuovo accesso in Pronto soccorso per febbre, espettorato giallastro, dispnea e riscontro di insufficienza respiratoria acuta con necessità di O₂ a medi flussi 4l/min in cannule nasali. Negli ultimi tre mesi peggioramento delle condizioni cliniche generali con febbre, astenia e calo ponderale (-8Kg).

Esegue Rx torace con evidenza di addensamenti parenchimali in sede bibasale. Agli esami ematochimici si riscontra elevazione degli indici di flogosi (PCR, VES e Procalcitonina).

Viene quindi trasferita presso il reparto di pneumologia per gli accertamenti e le cure del caso. In reparto la paziente è sottoposta a nuova TC torace ad alta risoluzione che evidenzia addensamenti bibasali con associato diffuso ispessimento delle pareti bronchiali bilateralmente che tuttavia non appaiono slargati, diffuse aree ad albero in fiore e vetro smerigliato peribronchiale in sede bibasale (Figura 2).

Viene quindi sottoposta a Broncoscopia a fibre ottiche con lavaggio broncoalveolare eseguito nella piramide basale del lobo inferiore destro con isolamento di *Pseudomonas aeruginosa* ad alta carica plurisensibile.

Inizia ciclo antibiotico con fluorochinoloni per 15 giorni, N-acetilcisteina, AT con beclometasone, ipratropio bromuro e salbutamolo con miglioramento clinico-ematochimico e radiologico.

Una volta risolto il quadro flogistico acuto, in relazione alla storia di riacutizzazioni bronchitiche frequenti e pur in assenza di familiarità riferita, bronchiectasie conclamate o enfisema polmonare, si decide di sottoporre la paziente al dosaggio ematico dei livelli di alfa-1 antitripsina con risultato di 95 mg/dl (pur rientrando nel range di normalità tra 88 e 174 mg/dl, risulta comunque al di sotto del valore soglia raccomandato di 110 mg/dl per eseguire un'indagine genetica ad approfondimento). Si procede quindi ad eseguire il test genetico per la ricerca di mutazioni associate a DAAT con risultato eterozigote per l'allele Z e per l'allele raro I. Alla luce di tale riscontro la paziente viene inserita nel Registro Italiano del Deficit di Alfa-1 Antitripsina e si opta per iniziare la terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina umana e.v. al dosaggio di 60 mg/kg una volta alla settimana.

Il risultato di questa scelta è stato più che soddisfacente e nel corso dei tre anni successivi si è assistito ad una netta riduzione del tasso annuale di esacerbazioni bronchitiche passate da 6 a 2 e l'assenza di ulteriori ospedalizzazioni per bronchiti severe. Il quadro funzionale ha confermato valori normali dei flussi e dei volumi polmonari e al controllo broncoscopico dopo sei mesi dall'inizio della terapia sostitutiva si è confermata eradicazione dello *Pseudomonas aeruginosa*; non sono inoltre emersi nuovi agenti patogeni endobronchiali. La paziente ha ripreso una qualità di vita normale.

DISCUSSIONE

La scelta terapeutica fatta nel suddetto caso è scaturita dall'evidenza di un quadro respiratorio instabile associato ad una probabile infiammazione si-

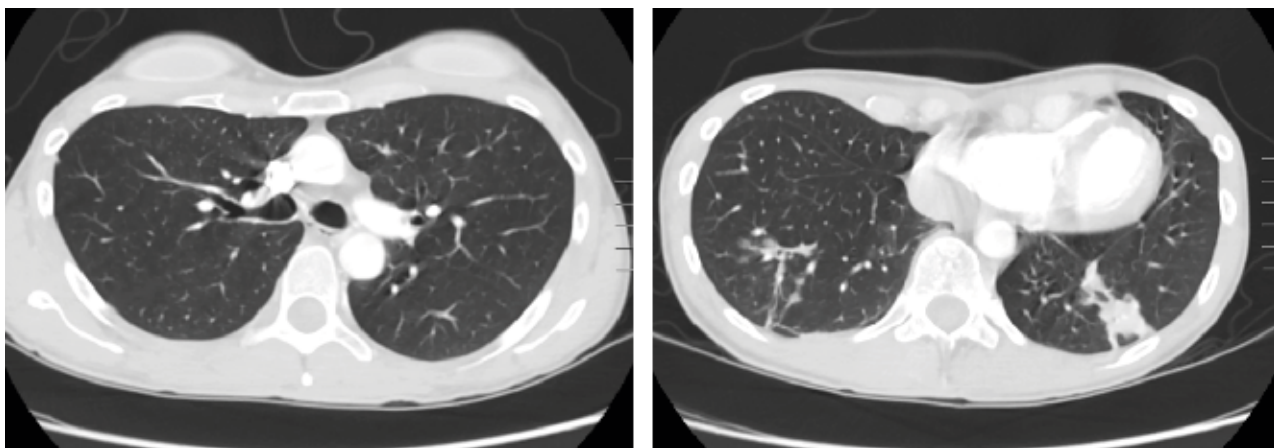


Figura 2 - TC torace ad alta risoluzione (T+56 mesi)

stemica cronica (VES cronicamente aumentata) che ha determinato frequenti riacutizzazioni bronchitiche (circa 6 all'anno), le quali hanno gradualmente intaccato le condizioni cliniche generali della paziente (calo ponderale, astenia) portando a frequenti infezioni del tratto respiratorio, pur in assenza di deficit ostruttivo documentabile alla spirometria e di malattia bronchiectasica/enfisematosa conclamata. Si è deciso pertanto di iniziare la terapia sostitutiva precocemente con l'obiettivo di ridurre il carico infiammatorio sistemico e di valutare l'impatto di tale scelta sul numero di riacutizzazioni bronchitiche indipendentemente dai valori funzionali e del FEV1. Il tutto pur non avendo evidenziato livelli di alfa-1 antitripsina particolarmente bassi ed in relazione al fatto che l'allele I, estremamente raro, potrebbe sottendere un deficit qualitativo ed un *misfolding* della proteina dosata su sangue (3). D'altronde, il ruolo delle differenti mutazioni nel gene codificante per l'alfa-1 antitripsina è oggetto di studio e di opinioni contrastanti. Numerose considerazioni potrebbero nascere dal fatto che una stessa combinazione allelica può manifestarsi con diversi fenotipi patologici e con diversa gravità ad indicare una espressività variabile ed una penetranza incompleta. Per tale ragione il DAAT deve essere sempre indaga-

to quando abbiamo a che fare con sintomi sospetti e parzialmente spiegabili, soprattutto in pazienti giovani non esposti a fattori di rischio respiratori ma anche quando i valori di alfa-1 antitripsina ematici non sono particolarmente bassi.

In effetti, è noto che il solo dosaggio ematico di alfa-1 antitripsina ha un valore limitato prevalentemente nelle forme eterozigoti di DAAT e può cambiare anche in relazione allo stato infiammatorio sistemico del momento, per tale motivo andrebbe sempre contestualizzato e associato ad altri riscontri.

Come suggerito dalla Organizzazione Mondiale di Sanità (OMS), il dosaggio ematico dell'alfa-1 antitripsina andrebbe sempre effettuato almeno una volta nella vita a tutti i pazienti affetti da asma bronchiale e BPCO (4), ma numerose evidenze scientifiche suggeriscono di sospettare un DAAT in tutti i casi in cui sono presenti sintomi respiratori non spiegabili o non responsivi alle terapie tradizionali.

Oggi, nei vari Paesi dove la terapia sostitutiva è approvata, esiste una notevole variabilità nelle raccomandazioni (5,6) anche in relazione al fatto che si tratta di una malattia rara, conosciuta da pochi anni e per cui molti aspetti sono ancora in fase di studio.

Bibliografia

1. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. N Engl J Med. 2020 Apr 9;382(15):1443-1455.
2. Annunziata A, Coppola A, Coni P, et al. Intermediate Alpha 1 Antitrypsin Deficiency con play a role in Pulmonary Exacerbation? Global Journal of Respiratory Care, 2021, Vol. 7, 1-5.
3. Rahaghi FF, Monk R, Ramakrishnan V, et al. Beiko. Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy Improves Survival in Severely Deficient Patients with Predicted FEV1 Between 10% and 60%: A Retrospective Analysis of the NHLBI Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Dec 3;15:3193-3199.
4. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ. 1997;75(5):397-415.
5. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. Chronic Obstr Pulm Dis. 2016 Jun 6;3(3):668-682.
6. Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, et al.; Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Expert Working Group. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. Can Respir J. 2012 MarApr;19(2):109-16. Erratum in: Can Respir J. 2012 Jul-Aug;19(4):272.

