

MANIFESTAZIONI CLINICO-FUNZIONALI E RISCHIO TROMBOTICO IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA DAAT (PiZZ)

Giuseppina D'Alba, Oliboni Giancarlo, Carlo Catani, Manuele Nizzetto
U.O.C. Pneumologia Ospedale Civile di Dolo (Venezia)

INTRODUZIONE

L'alfa-1 antitripsina (AAT) è un inibitore delle serin proteasi (Pi) codificato dal gene SERPINA 1 e prodotto principalmente dagli epatociti (1). Regola l'effetto proteolitico dell'elastasi neutrofila (EN) e la sua carenza può danneggiare il parenchima polmonare (2). È stato inoltre dimostrato un effetto inibitore dell'AAT su serin proteasi coinvolte nell'emostasi (3). Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una condizione causata dalla mutazione del gene SERPINA 1 e trasmessa come carattere autosomico co-dominante con penetranza variabile. Responsabile di diverse patologie respiratorie ed epatiche, nelle forme severe si associa ad un aumentato rischio di tromboembolismo venoso (VTE) (3,4).

CASO CLINICO

Donna di 75 anni mai fumatrice, non allergica. In anamnesi ipertensione arteriosa in trattamento. Giunge in Ambulatorio per dispnea, riferisce un paio di riacutizzazioni bronchiali all'anno.

I valori emogasanalitici risultano nella norma. La TAC torace (Figura 1A-C) segnala diffusi segni di enfisema centrolobulare e parasettale e multipli aspetti bronchiectasici e bronchioloectasici con associati aspetti *tree-in bud* e focale addensamento nel lobo inferiore destro.

La broncoscopia ha consentito l'isolamento sul lavaggio bronchiale di *Pseudomonas Aeruginosa Multisensibile* trattato poi con terapia antibiotica.

Si prosegue con l'inquadramento eziologico delle bronchiectasie, tra cui il dosaggio dell'AAT risultato 27 mg/dl (VN 90-200 mg/dl), PCR: 1,19 mg/L (VN <5,0). La spirometria ha evidenziato un deficit ventilatorio ostruttivo reversibile (FEV1: 1,13 LT/MIN 59 % FVC: 2,54 LT/MIN 111% FEV1/FVC: 54 TLC 115 % DLCO 84%) per cui è stata posta indicazione a terapia broncodilatatrice (ICS-LABA). L'elastometria epatica ha rilevato un quadro di fibrosi di grado lieve.

In seguito a comparsa di edema e dolore alla gamba destra effettuata doppler venoso arti inferiori che evidenziava Trombosi Venosa Superficiale (TVS) della piccola safena destra trattata con Fondaparinux.

La successiva valutazione genetica ha confermato genotipo finale Pi*ZZ. In considerazione della severità del deficit (5) si pone indicazione a trattamento con terapia sostitutiva di ATT (60 mg/kg/settimana) che la paziente ha ben tollerato e dopo 6 mesi il valore di AAT è risultato di 101 mg/dl. Riferiva inoltre miglioramento della dispnea, della funzionalità respiratoria, incremento della distanza percorsa durante il test del cammino e nessuna riacutizzazione bronchiale dall'inizio del trattamento.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Nell'ambito del DAAT si riconoscono diverse varianti alleliche. Il genotipo severamente deficitario più frequente è Pi*ZZ seguito dal Pi*SZ (6). Tra i pazienti Pi*ZZ la patologia respiratoria più rappresentata è l'enfisema polmonare seguito da BPCO, bronchiecta-

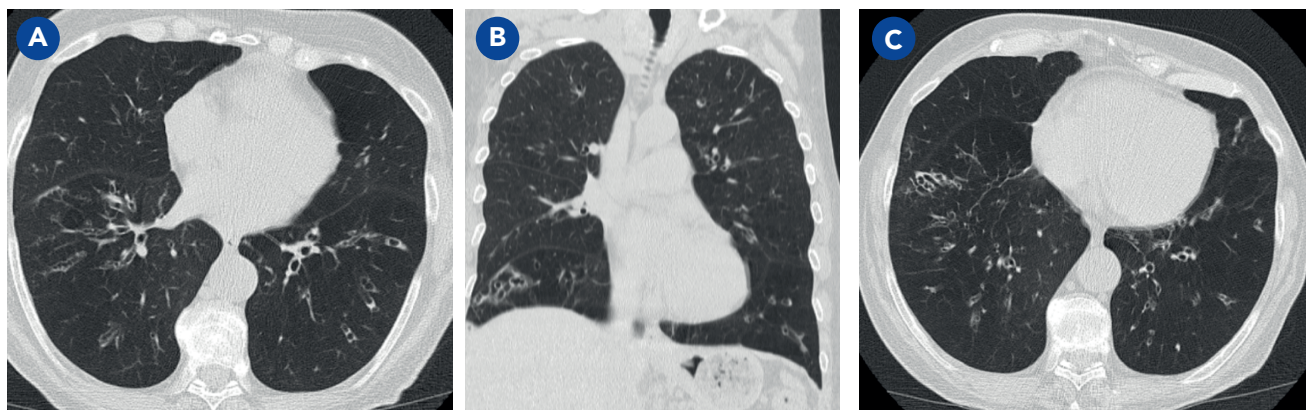


Figura 1 - Enfisema centrolobulare e parasettale, bronchiectasie diffuse

sie (6) In uno studio di Stockley e colleghi, il 9,1% dei pazienti Pi*ZZ presenta solo bronchiectasie, mentre nel 27% dei pazienti con enfisema si associano bronchiectasie (7). Viceversa, gli studi sulla popolazione bronchiectasica rivelano che la forma più diffusa è il deficit PiZZ con una percentuale di 0,7% (9).

Il 14,1% degli omozigoti per ZZ risultano affetti da asma (6) e si è visto che il controllo dei sintomi è reso più difficile nei casi associati a DAAT (8).

Inoltre, la compromissione isolata del FEV1 è più frequente nei pazienti bronchiectasici ed asmatici, mentre la concomitante compromissione del FEV1 e della DLCO è caratteristica prevalente dei pazienti enfisematosi e con compromissione epatica (7). La spiegazione del danno polmonare dovuto alla mancanza di AAT risiede nell'aumento dell'infiammazione neutrofila e del conseguente danno bronchiale e parenchimale (11,12) La nostra paziente è risultata affetta dalla variante omozigote ZZ con coinvolgimento respiratorio ed epatico lieve in accordo con i dati della letteratura.

In aggiunta alcuni studi hanno evidenziato un mag-

gior rischio di sviluppare VTE nei pazienti con DAAT severo (2,3,13).

Sebbene non siano presenti in letteratura casi di trombosi venose superficiali, come nel caso della nostra paziente, quel che è certo è che il DAAT, in particolare Pi*ZZ, altererebbe l'equilibrio della cascata coagulativa in senso pro-trombotico. L'accumulo di AAT mutata nelle cellule epatiche potrebbe compromettere la sintesi dei fattori della coagulazione, contribuendo al rischio di VTE. Inoltre le forme polimeriche dell'allele Z sono note per essere pro-infiammatorie e potrebbero avere un impatto sul rischio di trombosi (3,4).

Vista la bassa percentuale di rilevamento del deficit nella popolazione bronchiectasica, talvolta l'utilità dello screening in tali pazienti è stata messa in discussione (10), ma nel nostro caso ha portato ad identificare e trattare una paziente con evidente coinvolgimento polmonare. Pertanto, è raccomandabile includere il dosaggio AAT nello studio eziologico dei pazienti bronchiectasici e nello screening genetico del rischio di VTE che risulta fortemente correlato al genotipo ZZ (3,14).

Bibliografia

1. Long GL, Chandra T, Woo SL, Davie EW, Kurachi K. Complete sequence of the cDNA for human alpha 1-antitrypsin and the gene for the S variant. *Biochemistry*. 1984; 23:4828–37.
2. Ekeowa UI, Gooptu B, Belorgey D, Hägglöf P, Karlsson-Li S, Miranda E, et al. Alpha1-Antitrypsin deficiency, chronic obstructive pulmonary disease and the serpinopathies. *Clin Sci (Lond)*. 2009; 116:837–50.
3. Julie Riis, Børge G Nordestgaard, Shoaib Afzal. 1 -Antitrypsin Z allele and risk of venous thromboembolism in the general population. *J Thromb Haemost*. 2022 Jan;20(1):115-125. doi: 10.1111/jth.15556. Epub 2021 Oct 30.
4. Nawfal Basil, Magnus Ekström, Eeva Piitulainen, Anne Lindberg, Eva Rönmark, Lars Jephsson, Hanan Tanash. Severe alpha-1-antitrypsin deficiency increases the risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2021 Jun;19(6):1519-1525. doi: 10.1111/jth.15302. Epub 2021 Apr 9.
5. Marc Miravittles et al. European Respiratory Society Statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in 1-antitrypsin deficiency (2017).
6. Miravittles et al. Clinical and functional characteristics of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency: EARCO international registry. *Respiratory Research* (2022) 23:352.
7. Stockley et al. The prevalence of bronchiectasis in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: initial report of EARCO. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2023) 18:243.
8. Pini L, Paoletti G, Heffler E et al. Alpha1-antitrypsin deficiency and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(1):46-51.
9. Stefano Aliberti, A Gramegna, M. Seia et al. Scientific Letter DOI: 10.1016/j.arbres.2023.01.004 Alpha1-Antitrypsin Inherited Variants in Patients With Bronchiectasis. *Archivos de Bronconeumologia* 59 (2023)401-402.
10. Carreto L, Morrison M, Donovan J, Finch S, Tan GL, Fardon T, Wilson R, Furrie E, Loebinger M, Chalmers JD. Utility of routine screening for alpha-1 antitrypsin deficiency in patients with bronchiectasis. *Thorax*. 2020;75(7):592–3.
11. Hobbs BD, Silverman E, Cho M. Genetics and epidemiology of AATD. In: StrnadP, Brantly ML, Bals R, editors. 1-Antitrypsin deficiency. *European Respiratory Society*; 2019. p. 27–38.
12. Mahadeva R, Atkinson C, Li Z, Stewart S, Janciauskiene S, Kelley DG, et al. Polymers of Z alpha1-antitrypsin co-localize with neutrophils in emphysematous alveoli and are chemotactic in vivo. *Am J Pathol*. febbraio 2005;166(2):377–86.
13. Eric Manderstedt, Christer Halldén, Christina Lind-Halldén, Johan Elf, Peter J Svensson, Gunnar Engström, Olle Melander, Aris Baras, Luca A Lotta, Bengt Zöller. Thrombotic risk determined by rare and common SERPINA1 variants in a population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2022 Mar 19;20(6):1421–1427. doi: 10.1111/jth.15696.
14. Eva Polverino Pieter C. Goeminne Melissa J. McDonnell. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal* 2017 50(3): 1700629; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>.

