

QUANDO L'EPATOPATIA È IL PRIMO SEGNO PER LA DIAGNOSI DI DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA: CASE REPORT

Andrea Airoidi¹, Carlo Federico Magni²

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

² U.O. Malattie Infettive 1° divisione, Ospedale Luigi Sacco, Polo Universitario, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Via G.B. Grassi 74, 20157, Milano, Italia

INTRODUZIONE

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è un disordine genetico su base ereditaria spesso sotto diagnosticato 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 bronchiectasie, a livello epatico causa epatopatia cronica e cirrosi (1).

CASO CLINICO

Paziente di 43 anni, maschio, fumatore fino a gennaio 2024 (10 pack years). In anamnesi diabete mellito di tipo 1, in terapia con insulina glulisina e degludec.

Il paziente veniva valutato c/o ambulatorio di epatologia nel luglio 2023 per riscontro durante gli esami di routine effettuati per il diabete di valori persistentemente elevati di ALT (53 U/L) per cui eseguiva screening epatologico con riscontro di HCV-Ab positività ma con HCV-RNA negativo. Agli altri esami ematochimici eseguiti si riscontrava dosaggio di alfa-1 antitripsina 0,20 g/L (v.n. 0,9 – 2), AMA e ASMA negativi. Eseguiva poi ecografia dell'addome nella norma e fibroscan che mostrava *stiffness* normale. Alla luce dei valori riscontrati di alfa-1 antitripsina veniva eseguito c/o ambulatorio di epatologia test genetico che mostrava omozigosi per l'allele Z.

Veniva quindi inviato per valutazione c/o ambulatorio di pneumologia.

Eseguiva prove di funzionalità respiratoria con riscontro di lieve riduzione dei valori di diffusione con restanti parametri nella norma (Tabella 1).

La TAC torace evidenziava alcune bolle enfisematose distribuite nel parenchima (Figura 1).

Il 19/6/2024 iniziava terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina, senza complicanze. Dopo quattro somministrazioni in regime ospedaliero è stata proseguita la terapia al domicilio.

Il 18/09/2024 ripeteva esami ematochimici e prove di funzionalità respiratoria, risultate sovrapponibili al precedente e si evidenziava un aumento del dosaggio di alfa-1-antitripsina sierica (0,82 g/L).

Ha quindi proseguito infusioni del farmaco e follow up sia pneumologico che epatologico.

Eseguito inoltre test genetico alle due figlie che sono risultate entrambe eterozigoti M/Z.

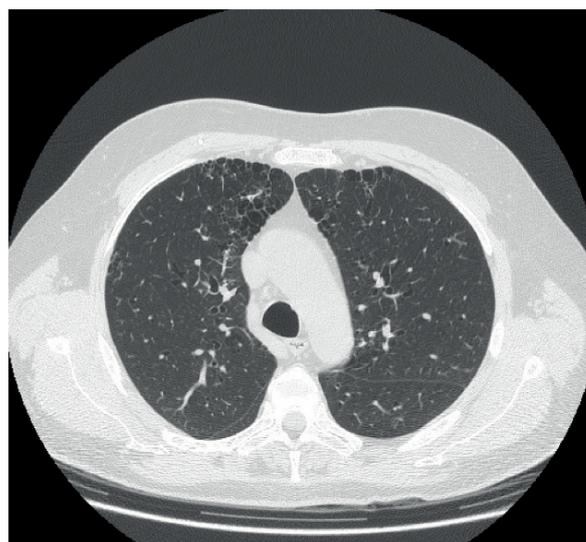


Figura 1 - TAC torace con evidenza di enfisema polmonare

FEV1 %	FVC %	FEV1/VC %	TLC %	RV %	DLCO %	VA %	DLCO/VA %
101	116	89	112	115%	76	104	74

Abbreviazioni: FEV1, *Forced expiratory volume 1 second*; FVC, *Forced vital capacity*; VC, *vital capacity*; TLC, *total lung capacity*; RV, *residual volume*; DLCO, *Diffusion lung carbon monoxide*; VA, *alveolar volume*.

Tabella 1 - Prove di funzionalità respiratoria alla prima valutazione.



DISCUSSIONE

Il caso riportato mostra come il primo segno che ha portato alla diagnosi di deficit di alfa-1 antitripsina sia stata la problematica epatologica. Spesso viene posta diagnosi a partire da patologie respiratorie ostruttive quali BPCO, asma o bronchiectasie e secondariamente si evidenzia il problema epatico. In altri casi la diagnosi viene fatta su pazienti con interessamento sia polmonare che epatico.

In uno studio svedese, sono stati seguiti fin dalla nascita 127 pazienti con genotipo Pi*ZZ fino ai 45 anni; il 73% dei bambini aveva elevati livelli di ALT nei primi 12 mesi di vita, ma solo il 15% aveva livelli elevati ai 12 anni. Inoltre, il 10% dei neonati con genotipo Pi*ZZ mostrava colestasi e i segni di sofferenza epatica si sviluppavano nel 6%; la sintomatologia nella maggior parte dei casi si risolveva entro i 2 anni, ma in coloro in cui non si riducevano gli indici di colestasi si sviluppava cirrosi giovanile (15%) (2,3).

I pazienti con genotipo Pi*ZZ con storia di fumo mostravano iperinsufflazione alle prove funzionali respiratorie ed enfisema alla TAC già ad un'età compresa tra i 37 e i 39 anni (3).

In un'ulteriore studio su pazienti con genotipo Pi*ZZ la biopsia epatica ha mostrato fibrosi significativa nel 35% degli adulti e una ulteriore analisi basata su esami non invasivi ha mostrato fibrosi epatica significativa in una percentuale compresa tra il 20 e il 36% (4,5).

CONCLUSIONI

In conclusione, questo caso ci mostra come sia necessario cercare di effettuare uno screening e una diagnosi il più precoce possibile, anche in pazienti che presentino una iniziale epatopatia senza cause specifiche. Inoltre, sottolinea il fatto di come sia fondamentale e importante una sinergia tra specialisti pneumologi ed epatologi nella precoce e corretta diagnosi, così come nel follow up dei pazienti.

Bibliografia

1. ATS/ERS Society statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818–900.
2. Mostafavi B, Piitulainen E, Tanash HA. Survival in the Swedish cohort with alpha-1-antitrypsin deficiency, up to the age of 43-45 years. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:525-530
3. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1443-1455.
4. Clark VC, Marek G, Liu C, et al. Clinical and histologic features of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency in a non-cirrhotic cohort. *J Hepatol* 2018;69:1357-1364.
5. Hamesch K, Mandorfer M, Pereira VM, et al. Liver fibrosis and metabolic alterations in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency caused by the Pi*ZZ mutation. *Gastroenterology* 2019;157(3):705.e18-719.

