

ASMA O BPCO? UN PAZIENTE MZ

Anna Annunziata, Maurizia Lanza, Antonietta Coppola, Rosa Cauteruccio, Pasquale Imitazione, Valentina Di Spirito, Sara Spinelli, Giuseppe Fiorentino
UOC Fisiopatologia e Riabilitazione Respiratoria, AORN dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli

ABSTRACT

Uomo di 51 anni, impiegato d'ufficio, mai fumatore, affetto sin da giovane età da asma bronchiale in trattamento farmacologico giunge a rivalutazione per sintomatologia non controllata da oltre 1 anno. La valutazione clinico funzionale è conclusiva per una broncopneumopatia cronica ostruttiva di grado moderato. Il paziente presenta inoltre alla TC del torace enfisema panlobulare bibasale e viene inoltre riscontrato un deficit di alfa 1 antitripsina di grado intermedio con genotipo MZ.

CASO CLINICO

Un uomo di 51 anni, impiegato d'ufficio, mai fumatore, 1,75 metri di altezza, 68 kg di peso corporeo (BMI 22,6 m²/kg) giunge a valutazione presso la nostra unità operativa. In anamnesi asma bronchiale sin da giovane età, episodi di respiro sibilante e broncospasmo in età pediatrica con periodiche riacutizzazioni bronchiali. Prick test positivi per graminacee.

Nel corso degli ultimi anni la sintomatologia appare non controllata e sono documentate 4 riacutizzazioni per anno negli ultimi 2 anni, trattate con terapie al bisogno in primo soccorso. È

riportato un ricovero ospedaliero dal quale è dimesso con diagnosi di polmonite in paziente con asma bronchiale. Il paziente è affetto inoltre da ipertensione arteriosa sistemica e durante l'ultima riacutizzazione ha presentato un episodio di fibrillazione atriale parossistica. Viene riferita inoltre una candidosi del cavo orale trattata molteplici volte con il supporto di uno specialista odontostomatologo.

La sintomatologia lamentata nel corso degli ultimi mesi è un peggioramento della dispnea durante le attività quotidiane anche per sforzi di lieve entità, al mattino tosse con espettorazione mucosa scarsa, palpitazioni, astenia e facile stancabilità. Il paziente è in trattamento con LABA/ICS bis in die, LAMA bis in die, antileucotrieni, antistaminici e teofillinici al bisogno.

Viene rivalutato per approfondimento diagnostico. Le prove di

funzionalità respiratoria evidenziano una sindrome disventilatoria ostruttiva di grado moderato non reversibile dopo test al salbutamolo (FVC 2,41 lt - 85%; FEV1 1,13 lt - 52%; DLCO 59%; VR 224%). La saturazione periferica basale a riposo è pari al 94%, l'emogasanalisi nella norma. Il test del cammino è ai limiti, con 300 metri percorsi nei 6 minuti con 3 pause di pochi secondi, SpO2 media 92% e nadir 91%. CAT 22, MMRC 4. PRICK test aereo per allergeni risulta positivo per graminacee e PRIST ai limiti inferiori (IgE totali 92 UI/ml, v.n.<100). Il dosaggio sierico dell'alfa-1 antitripsina (AAT) risulta pari a 100 mg/dl. Il dosaggio delle immunoglobuline sieriche è nella norma. Agli esami ematochimici non evidenzia alterazione se si esclude un dosaggio AAT ai limiti inferiori, nel range considerato sospetto per una carenza congenita di tipo intermedio. Viene effettuato monitoraggio notturno della saturazione arteriosa con profilo ai limiti della norma, SpO2 media 92%, nadir 88%, T90 pari al 11% del tempo di registrazione. Effettua una visita cardiologica ed ecocardiogramma con esito negativo (nella norma). Esegue una TC torace che evidenzia enfisema panlobulare bibasale (Figura 1).

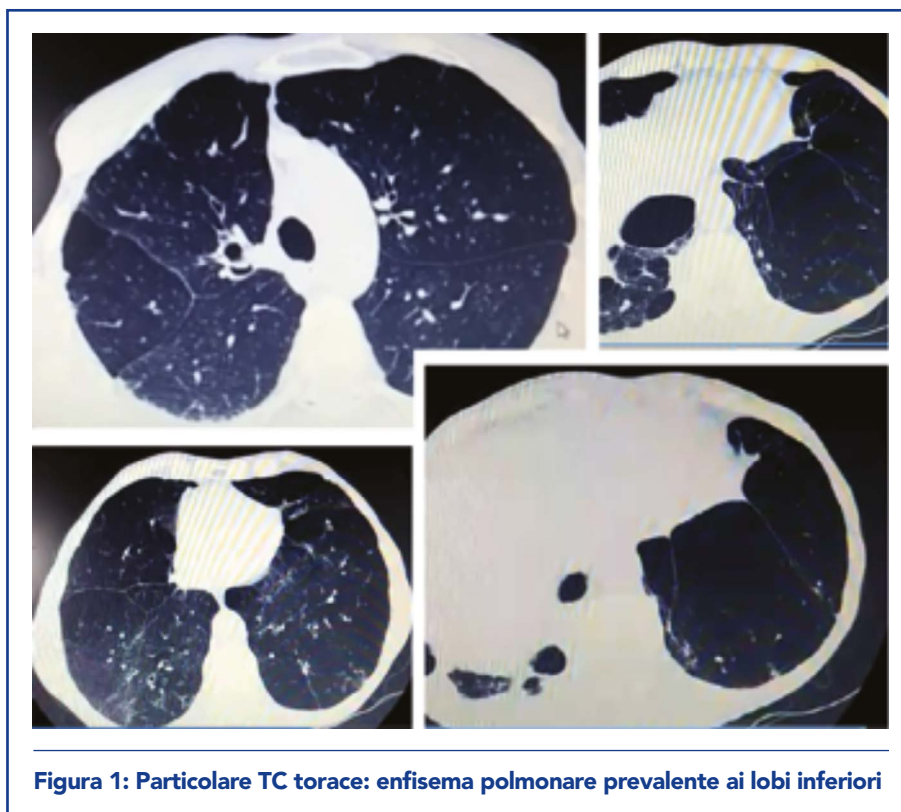


Figura 1: Particolare TC torace: enfisema polmonare prevalente ai lobi inferiori

	FVC lt	FEV1 lt	VR lt	DLCO	6MWT mt	CAT	Riacutizzazioni/anno
BASALE	2,41 (85%)	1,95 (100%)	5,97 (224%)	59%	300	22	4
RIVALUTAZIONE	2,38 (84%)	2,17 (120%)	3,88 (175%)	59%	380	8	0

Tabella 1

Nel sospetto di carenza congenita di alfa-1 antitripsina viene effettuato lo screening genetico, che conferma la presenza di una mutazione in eterozigosi per allele deficitario Z. Il paziente viene incentivato a proseguire la terapia farmacologica in corso, è inserito in *follow-up* per il monitoraggio clinico e della funzionalità respiratoria e per valutare la possibile utilità della terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina umana.

A seguito di una ulteriore riacutizzazione, si decide di iniziare terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina umana alla dose di 60 mg/kg, inizialmente una volta ogni 7 giorni. Poi, su richiesta del paziente, dopo aver dosato e valutato i livelli sierici di AAT post trattamento, una volta ogni 14 giorni.

Attualmente, dopo 2 anni di trattamento, il paziente riferisce di non aver modificato lo stile di vita, ha un peso stazionario, riferisce anche miglioramento della sintomatologia con riduzione della dispnea percepita soprattutto durante lo sforzo e scomparsa delle palpitazioni percepite.

La rivalutazione funzionale con spirometria mostra una sindrome disventilatoria ostruttiva di grado severo non reversibile dopo test al salbutamolo con un lieve miglioramento del FEV1 e del volume residuo (FVC 2,38 lt - 84%; FEV1 1,25 lt - 57%, VR 175%). La saturazione basale è 95%. Viene praticato test del cammino, da cui emerge un miglioramento in termini di metri percorsi pari a 380 e un nadir pari a 93%. Viene rivalutata la dispnea secondo scala MMRC, pari al grado 2. Il punteggio al questionario CAT risultava 10. Risolta la candidosi del cavo orale (Tabella 1).

DISCUSSIONE

Il paziente era affetto sin da età pediatrica da episodi di respiro sibilante, episodi di broncospasmo, aveva ricevuto una diagnosi di asma bronchiale supportata da valutazione funzionale in epoca adolescenziale. Nel tempo la sintomatologia era peggiorata divenendo incontrollata, per cui aveva chiesto un nuovo consulto, a seguito del quale risultava affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva (GOLD B). In anamnesi erano presenti inoltre episodi di palpitazione, episodi ricorrenti di candidosi del cavo orale, riacutizzazioni respiratorie severe nonostante massima terapia inalatoria in corso.

Il dosaggio di alfa-1 antitripsina pari a 100 mg/dl unitamente ai dati clinici e radiologici induceva al so-

spetto di una carenza congenita di tipo intermedio, da sospettarsi quando il quadro clinico sia suggestivo e in presenza di un dosaggio sierico di AAT < 113 mg/dl. Il test genetico confermava il sospetto clinico, con il riscontro di una mutazione MZ. La presenza di tale mutazione spiegherebbe lo sviluppo di enfisema polmonare e broncopatia cronica nonostante il paziente fosse un mai-fumatore. In letteratura è descritto il rischio intermedio nel paziente eterozigote per mutazione del gene SERPINA 1, responsabile della sintesi dell'alfa-1 antitripsina, come responsabile di asma, enfisema e BPCO precoce nel soggetto predisposto. Tale rischio sarebbe notevolmente incrementato nel paziente fumatore o esposto lavorativamente (1,2). Eden, in una review del 2010, descriveva come i soggetti con deficit di AAT fossero particolarmente predisposti a sviluppare iper-reattività bronchiale, associata alla reattività ai broncodilatatori, all'asma e alle allergie (3). L'autore evidenziava come lo sviluppo di iper-reattività bronchiale fosse diagnosticato come asma con broncospasmo reversibile nel deficit di AAT e come potesse rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO in età adulta (4).

Le influenze genetiche allo sviluppo dell'asma come l'atopia aumentano questa predisposizione. I vari fenotipi dell'asma derivano da un'interazione tra eredità poligenica complessa e ambiente.

Altri autori hanno evidenziato come alcuni pazienti affetti da deficit avessero una storia in epoca giovanile di respiro sibilante ed episodi di asma bronchiale (5,6). Nel paziente eterozigote è ancora controverso l'impiego della terapia sostitutiva, tuttavia è chiaro che esiste in un sottogruppo di pazienti con un aumentato rischio di malattia (7).

Il nostro paziente, a due anni di trattamento, non ha mostrato ulteriori riacutizzazioni, le prove di funzionalità respiratoria presentavano un lieve miglioramento del FEV1 misurato di 1,25 l/min, rispetto al valore rinvenuto alla prima valutazione di 1,13 l/min. Risultava migliorato anche il volume residuo misurato. Si rilevava una riduzione della dispnea valutata con MMRC che si riduceva da 4 a 2, e della qualità di vita, con CAT valutato dopo 12 mesi di trattamento che da 22 risultava 8. Il miglioramento della funzionalità respiratoria, unitamente agli outcome clinici confermavano appropriatezza e efficacia del trattamento con terapia sostitutiva.



CONCLUSIONI

Nel determinarsi di un dato fenotipo, sicuramente hanno un ruolo atopia, geni modificatori e fattori estrinseci. L'ambiente e il fumo di sigaretta, che agiscono attraverso lo sviluppo di iper-reattività bronchiale e asma, accelerano il declino della funzione polmonare nel deficit di alfa-1 antitripsina e svolgono un ruolo nell'esacerbazione. In un sottogruppo di pa-

zienti, potrebbe trattarsi di una prima manifestazione del deficit di alfa-1 antitripsina e, pertanto, diventa indispensabile ricercare il deficit a tutte le età e non solo nel paziente affetto da BPCO o enfisema panlobulare, ma sospettarlo anche nel paziente asmatico, potrebbe consentire diagnosi e trattamenti precoci.

Bibliografia

1. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691): 733-43.
2. Clarification of the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in α -Antitrypsin Deficiency PiMZ Heterozygotes.
3. Eden E. Asthma and COPD in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Evidence for the Dutch Hypothesis, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2010, 7:366-374.
4. Eden E, Mitchell D, Mehlman B, Khouli H, Nejat M, Grieco MH et al., Atopy, asthma and emphysema in patients with severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:68-74.
5. Vignola AM, Bonanno A, Profita M, Scichilone N, Spatafora M, Bosquest J, Bonsignora G, Bellia V. Effect of age and asthma duration upon elastase and alpha1-antitrypsin levels in adult asthmatics. *Eur Respir J* 2003;22: 795-801.
6. Castaldi PJ, DeMeo DL, Kent DM, Campbell EJ, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvaney NG, Rennard SI, Stocks JM, Stoller JK, Starnge C, Turino GM, Sandhaus RA, Griggith JL, Silverman EK. Development of predictive models for airflow obstruction in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Epidemiol* 2009; 17:1005-1013.
7. Hersh CP, Dahl M, Ly NP, Berkey CS, Nordestgaard BG, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(10):843-849. doi:10.1136/thx.2004.022541

