

CASO CLINICO DI PAZIENTE CON DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA

Teresa Petricca

Medico Pneumologo, Ospedale di Frosinone.

Presentazione del caso

La paziente, di professione allevatrice bufalina, di 62 anni, non fumatrice si presenta alla nostra attenzione per dispnea da sforzo. L'anamnesi familiare paterna risulta positiva per asma grave intrinseco con severo enfisema ed insufficienza respiratoria cronica grave, con frequenti riacutizzazioni. Relativamente all'anamnesi patologica remota la paziente nega patologie a carico delle alte e basse vie aeree durante l'infanzia e l'età evolutiva e altre patologie degne di nota.

Riporta uno stato di benessere fino all'ottobre 2010, epoca durante la quale inizia a lamentare dispnea da sforzo di nuova insorgenza, con difficoltà nel salire le scale e nel portare pesi. Nei primi 6 mesi non subisce controlli clinici, fino a quando, nell'aprile 2011, viene sottoposta a visita pneumologica per riferito progressivo peggioramento della dispnea da sforzo, tosse produttiva con espettorato giallastro denso.

All'esame obiettivo risulta murmure vescicolare aspro su tutto l'ambito, fini remoti crepitii medio basali bilateralmente. La curva flusso/volume evidenzia una lieve ostruzione, con MEF (massimo flusso espiratorio) di 25/75 l/sec, pari al 50,7% del teorico. Viene prescritta terapia steroidea con prednisone 2,5 mg 2 volte die per 5 giorni a scalare fino ad 1,25 mg ed entro 15 giorni terapia broncodilatatrice con beclometasone e formoterolo in polvere inalatoria, 1 puff per 2 volte al dì.

Percorso diagnostico

La paziente esegue tomografia computerizzata (TC) polmonare senza mezzo di contrasto circa 1 mese dopo, con il seguente esito: grossolana reticolo-nodulazione del disegno interstiziale alle basi, specie sui segmenti posteriori, con associate areole di estrema rarefazione del disegno polmonare in sede sub-pleurica mantellare da fenomeni di enfisema da trazione. Il quadro TC è quindi compatibile con una condizione di interstiziopatia basale bilaterale e viene emessa diagnosi di "riacutizzazione flogistica in paziente con interstiziopatia polmonare". Dopo circa 6 mesi, la ripetizione di una TC torace conferma "segni di enfisema centro lobulare diffusi, ma maggiormente a carico delle regioni basali laterali". L'esame ecocardiogramma color doppler attesta sezioni destre nei limiti ed assenza di ipertensione

polmonare. Viene riconfermata la terapia con desametasone al dosaggio di 5 mg e terapia broncodilatatrice per via inalatoria per 2 volte al dì in cronico. Il ripetersi di "riacutizzazioni ad impronta asmatica" conferma nei controlli successivi pneumologici la terapia già in atto. Le riacutizzazioni si ripetono ed inducono ad approfondire mediante altre metodiche diagnostiche, quali la fibrolaringoscopia nell'aprile 2014, grazie alla quale si pone diagnosi di deviazione del setto nasale destro convessa, edema ed iperemia della mucosa delle aritenoidi e della commisura posteriore riferibile a reflusso gastro esofageo (MRGE). Dalla TC massiccio facciale effettuata nel luglio 2014 emerge "atteggiamento di conca bollosa dei turbinati nasali medi".

La persistenza ed il peggioramento della dispnea riferita e soprattutto le riacutizzazioni flogistiche nonostante terapia, portano a nuova diagnosi pneumologica di "asma bronchiale lieve persistente-flogosi basse vie aeree" con richiesta nel febbraio 2015 di "Dosaggio IgE totali PRIST e RAST per graminacee mix, *Parietaria officinalis*, olivo, alternaria, Derm ppter e Derm far. con risultato negativo per allergia. Viene richiesta anche l'esecuzione di esofagogastroduodenoscopia (EGDS) nel luglio stesso anno con diagnosi istologica di "frammenti di mucosa gastrica antrale sede di gastrite cronica attiva, microerosiva. Presenti abbondanti bacilli riferibili a *Helicobacter pylori*". Il successivo controllo TC ad alta risoluzione (HRTC) polmonare conferma il quadro di rarefazione del disegno polmonare. Persistono, nonostante la prosecuzione della terapia sopraindicata, frequenti esacerbazioni bronchiali.

Nel maggio 2017, la persistenza di tosse secca ed il peggioramento della dispnea inducono al consulto con altro pneumologo, che rileva obiettivamente crepitii fissi in campo medio basale bilaterale, con la spirometria riduzione dei flussi a carico delle piccole vie aeree pari al 50% del teorico e richiede markers autoimmuni, ripetizione della HRTC polmonare, proteina C reattiva (PCR) e dosaggio serico dell'alfa-1 antitripsina ed un controllo ecocardiografico che rispetto l'analogo esame dell'ottobre 2011 attesta peggioramento per rilievo di seppur lieve aumento delle sezioni destre dapprima nella norma e pressione polmonare sistolica (PAPs) aumentata e pari a 45 mmHg, dapprima non rilevabile, con conferma di



assenza di shunt sinistro/destro a mezzo di risonanza magnetica nucleare cardiaca con mezzo di contrasto.

Definizione del trattamento

Alla terapia in atto si aggiunge torasemide. Le analisi prescritte rilevano markers autoimmuni negativi, PCR nella norma, proteine seriche 7,4 g/dl, IgA, IgG, IgM, nella norma, alfa-1 antitripsina serica eseguita con metodo turbidimetrico ridotta e pari a 109,00 mg/dl. Si annulla la precedente terapia e si dispone l'analisi molecolare del gene dell'alfa-1 antitripsina che nel novembre 2017 attesta: "Condizione di eterozigosi, nell'esone 3 del gene Serpina 1 di mutazione p.Glu288Val c.863[>]T (HGVS nomenclature), con conclusione che la paziente è portatrice della mutazione p.Glu288Val nell'esone 3 del gene Serpina 1. Nel marzo 2018 la Capacità Diffusiva polmonare risulta caratterizzata da:

- DLCO ml/min/mmHh Capacità di diffusione del CO pari al 61% del teorico
- DLCO/VA ml/min/mmHg/l Fattore di Krogh pari all'81% del teorico

Volumi Polmonari:

- FRC (DLCO) Capacità Funzionale Residua durante il DLCO pari al 55% del teorico
- RV (DLCO) Volume residuo durante il DLCO pari al 72% del teorico
- TLC (DLCO) Capacità Polmonare Totale durante il DLCO 76% del teorico
- RV/TLC(DLCO)% RV(DLCO)/TLC(DLCO) pari al 98% del teorico.

Viene riconfermato il dosaggio deficitario di alfa-1 antitripsina con metodo nefelometrico (105 mg/dl) e rilevato un valore della creatinasi (CK) in eccesso: 1415 U/l vn 26/192 e una insufficienza di 25-OH -Vitamina D (10,7 ng/ml). Il D-dimero risulta nella norma.

Monitoraggio della risposta terapeutica

La HRTC al controllo dell'aprile 2018 riporta "...diffuse aree di air trapping bilateralmente..." e il 6-minute walking test evidenzia:

- Percorsi 415 m
- SpO₂: Pre-Test 98%; Post-Test 94%
- Pressione arteriosa (PA): Pre-Test 110/70/mmHg; Post-Test 130/70 mmHg
- Frequenza cardiaca: Pre-Test 71 b/min; Post-Test 98 b/min
- Nadir della SpO₂: 91% al 2° min.
- Percezione della dispnea e della fatica muscolare: assente nel Pre-Test, molto lieve nel Post-Test

Si conferma, con riduzione rispetto alla precedente valutazione, l'impegno dei flussi a carico delle piccole vie aeree pari al 39% del teorico contro il 50,7% rilevato nell'aprile 2011.

Al test di provocazione bronchiale alla metacolina ri-

sulta l'assenza di iperreattività (PD20 metacolina).

Viene prescritta esclusivamente profilassi anti reflusso gastrico e correzione dell'ipovitaminosi D, escludendo la terapia con desametasone. Nell'aprile 2018 si prescrive terapia con alfa-1 antitripsina soluzione iniettabile 60 mg/kg ogni settimana, a seguito della diagnosi di enfisema polmonare in paziente con deficit di alfa-1 antitripsina e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con frequenti riacutizzazioni bronchiali e insufficienza respiratoria cronica latente.

Le riacutizzazioni flogistiche si riducono fino a scomparire e la paziente riferisce uno stato di relativo benessere fino all'aprile 2019, quando si riaccentua la dispnea con desaturazione a riposo (SpO₂ 88%) e compaiono rumori inspiratori diffusi a tipo cracklers all'esame obiettivo. La HRTC di controllo rileva un "quadro generalizzato di diffuso ispessimento e dislocazione dei setti lobulari ed espansione dello spazio alveolare confinante, con associata presenza di aree di enfisema ed aree disventilatorie a vetro smerigliato...". Al 6-minute walking test vengono percorsi 380 m con SpO₂ iniziale 94% e finale 86%. La spirometria globale evidenzia un deficit ventilatorio restrittivo moderato (TLC 73%, VR 76%), con riduzione moderata severa della DLCO (45% rispetto al teorico) a fronte di un precedente valore della DLCO del marzo 2018 pari al 61%. L'ecografia addominale risulta negativa per impegno epatico, mentre l'angio-TC senza e con mezzo di contrasto con circolo polmonare e aorta evidenzia un pattern HRTC di *mosaic perfusion*. Viene posta diagnosi di insufficienza respiratoria cronica latente in paziente con deficit genetico di alfa-1 antitripsina con pattern HRTC di *mosaic perfusion*, ipertensione polmonare lieve (PAPS stimata 30 mmHg) e MRGE.

Nel luglio 2019 la scintigrafia polmonare perfusionale evidenzia presenza di aree di deficit perfusivo in corrispondenza del polmone sinistro a carico dei segmenti postero-basale, medio-basale e antero-basale. Il caso è attualmente in follow-up e la terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina è in corso. La paziente pratica cicli giornalieri di erogazione di O₂ ad alti flussi per almeno due ore, in decubito laterale e supino, con beneficio. Non si sono registrate ulteriori significativi peggioramenti della dispnea né riesacerbazioni. L'ultimo valore rilevato di alfa-1 antitripsina sierica rilevato con metodo immunoturbidimetrico è di 99,0 mg/dl.

Conclusioni

Il caso di questa paziente dimostra che il deficit di alfa-1 antitripsina è una malattia ancora poco sospettata e che i tempi di attesa per una diagnosi corretta hanno significative ricadute cliniche, funzionali e prognostiche. Il semplice dosaggio sierico di AAT nei pazienti con patologia polmonare permetterebbe di escludere, accertare, quindi agire in modo tempestivo su una patologia ancora troppo sottodiagnosticata.

