DEFICIT DI ALFA 1 ANTITRIPSINA IN PAZIENTE AFFETTO DA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA SOTTOPOSTO A TRAPIANTO POLMONARE

Francesco Cavalli[1], Mariachiara Gabriele[1], Paola Rogliani [1,2]
[1] *U.O.C. di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Policlinico Universitario Tor Vergata, Roma, Italia*
[2] *Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Roma "Tor Vergata", Roma, Italia*

Introduzione
La fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) è una malattia interstiziale polmonare caratterizzata da intensa infiammazione alveolare, distruzione del letto vascolare polmonare e successiva fibrosi dell'interstizio polmonare (1). La proteina alfa-1 antitripsina (AAT) è un potente inibitore plasmatico di varie proteasi. È sintetizzata da epatociti e fagociti mononucleati, è secreta dal fegato e circola nel plasma con una emivita di 5 giorni (2). Nel deficit di alfa- 1 antitripsina (DAAT), proteasi senza attività proteolitica predominano nel tratto respiratorio inferiore, lasciando il polmone vulnerabile alla distruzione parenchimale e favorendo tipicamente lo sviluppo di enfisema panacinare (3).

Di seguito la descrizione di un caso clinico di un paziente affetto da IPF e deficit di alfa 1 antitripsina.

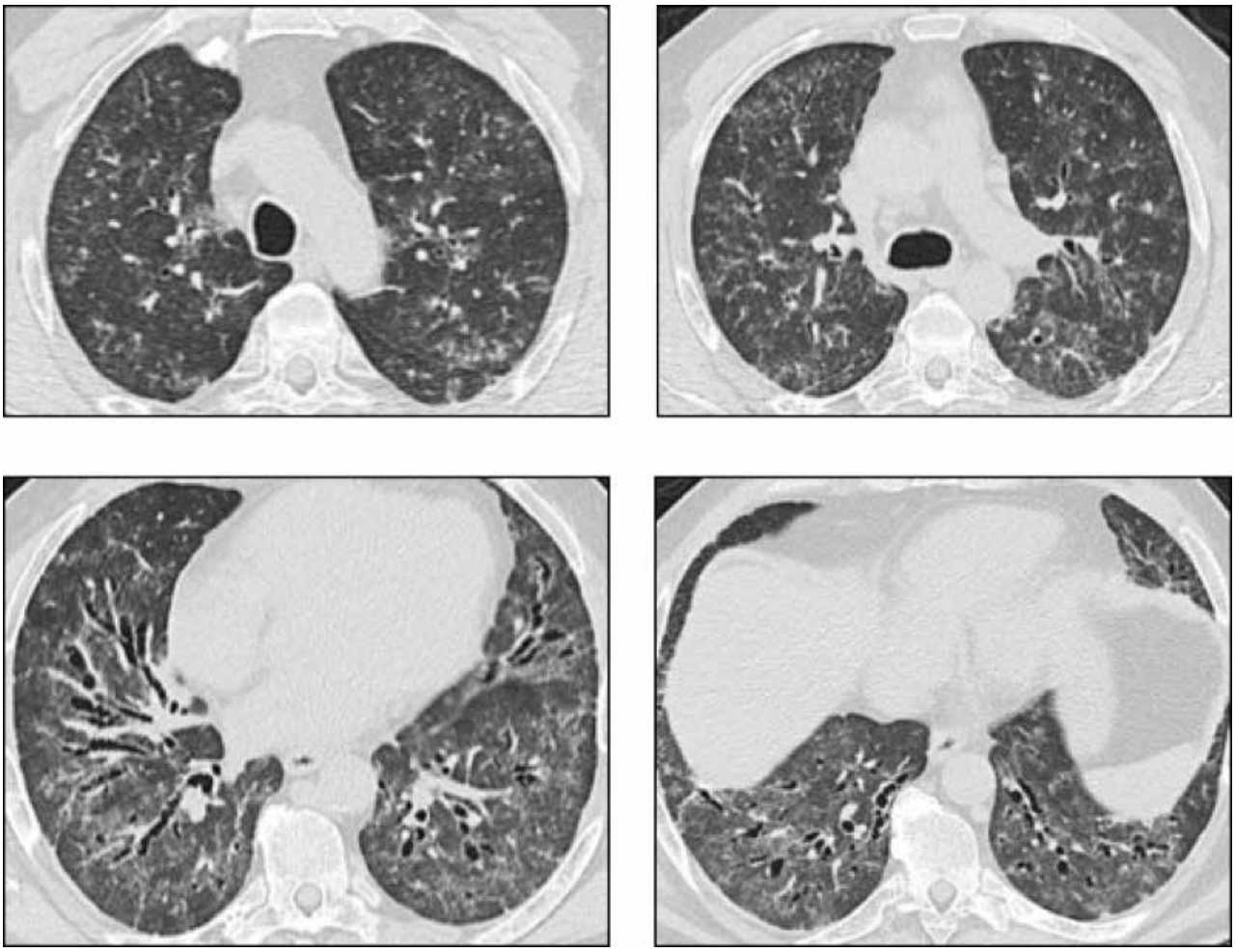

Figura 1 - Sezioni T.C. torace ad alta risoluzione alla diagnosi di IPF

Caso clinico

Un uomo di 54 anni, non fumatore, è giunto presso l'ambulatorio di Fibrosi e Malattie Rare del Policlinico di Tor Vergata di Roma per riferita dispnea ingravescente (gennaio 2017). Di professione autista, nega esposizione a polveri organiche e inorganiche. Nega familiarità per patologie di pertinenza pneumologica. Nega allergie. In anamnesi riferisce di essere affetto da ipertensione arteriosa, distiroidismo, diabete mellito di tipo II. Non riferita sintomatologia clinica né presenti segni di malattia suggestivi per connettivopatia.

Circa sei mesi prima, a seguito di episodio simil influenzale, il paziente effettuava una radiografia del torace, e quindi una tomografia computerizzata (T.C.) del torace ad alta risoluzione (Figura 1) che evidenziava "accentuazione della trama interstiziale, bilateralmente, in assenza di lesioni focali a livello pleuro-parenchimale. Rilievo di bronchiectasie fusiformi diffuse bilaterali. Assenza di linfonodi aumentati di dimensione a livello ilare e mediastinico". Il quadro, successivamente rivalutato con lo specialista radiologo, veniva classificato come radiologicamente indeterminato per IPF (1).

Dopo una prima valutazione presso il nostro ambulatorio veniva ricoverato in regime di Day Hospital per ulteriori accertamenti diagnostici. Il paziente si presentava in discrete condizioni di salute, buoni i parametri pressori, la frequenza cardiaca e respiratoria. All'esame obiettivo evidenza di crepitii secchi teleinspiratori bibasali. Le estremità non mostravano clubbing, edema o cianosi. L'emogasanalisi mostrava una condizione di lieve ipossiemia normocapnica. Al test del cammino dei sei minuti presenza di significativa desaturazione (NADIR SpaO2 88%). Spirometria globale e diffusione alveolo capillare del monossido di carbonio (DLCO) evidenziavano un iniziale danno restrittivo a livello polmonare e una moderata alterazione della diffusione dei gas (Tabella 1).

Eseguiva inoltre lavaggio broncoalveolare; all'esame citologico prevalenza assoluta di macrofagi alveolari, negativo l'esame microbiologico per germi comuni, micobatteri, miceti, virus e germi opportunisti. Veniva impostata terapia steroidea, continuata per circa due mesi, fino a nuovo controllo T.C. del torace che non evidenziava miglioramento del quadro radiologico, né migliorate risultavano le condizioni cliniche del paziente.

Il paziente eseguiva quindi biopsia polmonare (Figura 2) in awake VATS. L'esame microscopico dei vetrini evidenziava "tessuto polmonare caratterizzato da fibrosi interstiziale, subpleurica e parasettale con iniziale distorsione architetturale, eterogeneità spazio temporale con corpi di Masson, metaplasia peribronchiale e honeycombing microscopico. Negli alveoli presenza di numerosi macrofagi e emosiderofagi. Diagnosi: Fibrosi interstiziale con pattern di tipo Usual Interstitial Pneumonia (UIP)".

Si concludeva, dopo riunione multidisciplinare, per diagnosi di IPF ed il paziente iniziava terapia con

DATA	FVCL	FVC%	FEV1L	FEV1%	FEV1/FVC	FEV1/VC	RVL	RV%	TLCL	TLC%	Dlco mmol/min *Kpa	Dlco%	6MWD	6MWD NADIR%	Ossigeno l/min
***20/02/17**	1,69	45,0	1,30	42,0	77,35	77,08	0,87	41,0	2,56	42,0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
***19/05/17**	2,04	54,0	1,85	61,0	90,73	90,73	1,25	59,0	3,13	51,0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
***02/08/17**	1,85	49,0	1,58	52,0	85,67	84,80	1,18	56,0	3,05	50,0	2,75	31,0	525	90	0
***19/12/17**	1,94	52,0	1,72	57,0	88,70	88,70	0,98	46,0	2,92	48,0	N.V	N.V	525	85	0
***20/02/18**	1,70	45,0	1,45	48,0	85,20	84,30	1,20	57,0	2,92	48,0	2,63	30,0	450	85	0
***06/06/18**	1,63	44,0	1,39	46,0	85,30	85,30	1,09	51,0	2,71	44,0	N.V.	N.V.	475	86	0
***06/09/18**	1,66	45,0	1,38	46,0	82,76	82,76	1,13	53,0	2,79	46,0	N.V.	N.V.	300	87	0
***06/12/18**	1,88	55,0	1,49	53,0	79,16	79,16	1,42	68,0	3,29	58,0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
***08/07/19**	1,06	31,0	0,76	27,0	71,51	55,24	1,07	51,0	2,44	43,0	N.V.	N.V.	405	83	0
***07/10/19**	1,33	36,0	0,86	29,0	64,78	64,78	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	420	84	3
****06/11/20**	2,13	63,0	1,93	71,0			1,71	81,0	3,86	68,0	N.A.	71,0	420	N.A.	0
****16/04/21**	1,79	53,0	1,55	57,0			0,67	31,0	2,36	41,0	N.A.	39,0	420	N.A.	0.

**Misurazioni antecedenti al trapianto polmonare*

***Misurazioni successive al trapianto polmonare*

N.A. Non disponibile

N.V. Non valutabile

FVC Capacità vitale forzata

FEV Volume espiratorio massimo nel primo secondo

VC Capacità vitale

RV Volume residuo

TLC Capacità polmonare totale

Dlco Capacità di diffusione del monossido di carbonio

6MWD Distanza percorsa al test del cammino dei sei minuti

Tabella 1 - Dati generali funzionalità respiratoria e test del cammino dei sei minuti

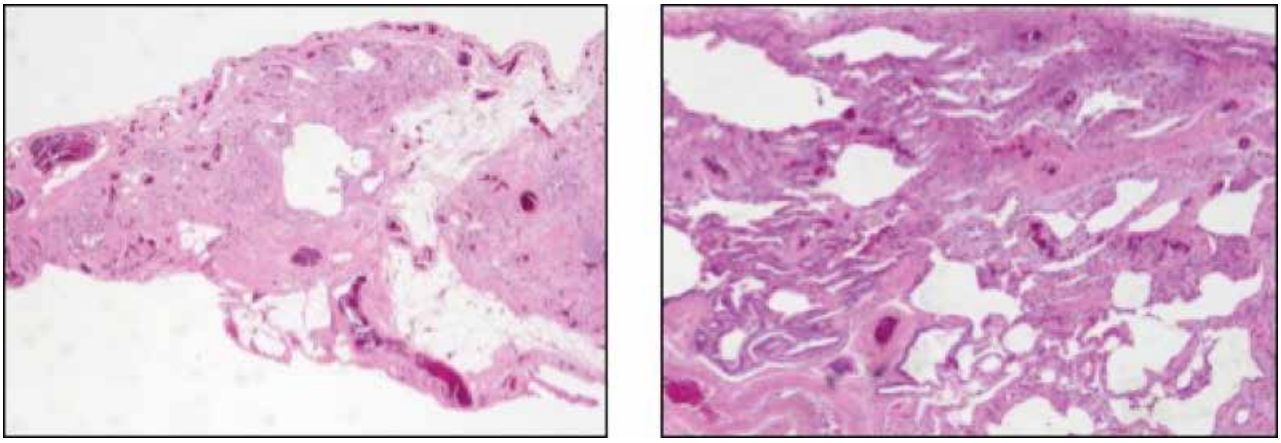

Figura 2 - Sezioni biopsia polmonare

Nintedanib 150 mg 1 cp 2 v/die. Il progressivo scadimento delle condizioni cliniche del paziente, il declino progressivo della funzionalità respiratoria e l'aggravarsi della condizione di insufficienza respiratoria portavano a valutare l'inserimento in lista trapianto del paziente che a giugno 2020 veniva sottoposto a trapianto polmonare (doppio polmone) presso altra struttura (Azienda Ospedaliera di Padova).
In seguito al trapianto il paziente ha ripreso regolari controlli presso il nostro nosocomio; in tale occasione veniva dosata l'alfa-1 antitripsina (AAT) su siero; si rilevavano valori inferiori ai limiti di riferimento (83,40 mg/dl). Per tale motivo si eseguiva analisi genetica presso altro centro (Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo Pavia) che evidenziava un fenotipo finale Pi MS: "il paziente è risultato eterozigote per l'allele deficitario S (p.E288V - E264V - c.863A>T rs17580). Il dato è consistente con il fenotipo ottenuto tramite isoelettrofocalizzazione (IEF) e con i livelli plasmatici di AAT dosati sul campione, in accordo con un deficit intermedio di AAT."
Si decideva (ottobre 2020) di iniziare terapia sostitutiva con AAT purificata da plasma umano con posologia di 4 flaconi a settimana presso il nostro centro, successivamente modificata con 9 flaconi ogni due settimane presso il domicilio del paziente,Ad un anno circa dal trapianto le condizioni generali del paziente risultano modificate in senso peggiorativo. Gli accertamenti effettuati hanno mostrato un progressivo decadimento della funzionalità respiratoria (Tabella 1) accompagnato dalla comparsa di lesioni nodulariformi con associate aree di consolidamento alla T.C. del torace. L'esame microbiologico su lavaggio bronchiolo-alveolare (BAL) non ha evidenziato infezioni acute in atto, né da parte di germi comuni né da parte di germi opportunisti; le biopsie transbronchiali hanno escluso malattia da rigetto. A seguito della comparsa di lesioni nodulariformi (aprile 2021) di colorito rosso vinoso, dolenti, agli arti inferiori e ai piedi, nel sospetto di un Sarcoma di Kaposi, il paziente ha dapprima eseguito una visita dermatologica e quindi una biopsia cutanea che ha confermato il sospetto clinico di Sarcoma di Kaposi (giugno 2021). Veniva in parte modificata la terapia immunosoppressiva ed indirizzato il paziente presso lo specialista oncologo per iniziare trattamento specifico. Infine è stata effettuata una biopsia transbronchiale in corrispondenza del segmento anteriore del lobo superiore sinistro che ha escluso la presenza di Human Herpes Virus 8 (PCR per HHV8 negativa) e non ha evidenziato la presenza di Pneumocystis Carinii: "frustoli di parete bronchiale e parenchima contiguo comprendenti abbondante necrosi, con alveolite, macrofagi, focolai di polmonite in organizzazione, macrofagi schiumosi". Il paziente è attualmente in carico al reparto di oncologia del Policlinico di Tor Vergata per il trattamento oncologico del Sarcoma di Kaposi. Sta continuando terapia con Prolastin® al dosaggio inizialmente stabilito.

Discussione

Le diverse patologie infiammatorie che sono associate a DAAT includono enfisema polmonare, asma, cirrosi, artrite reumatoide, panniculite e fibrosi del pancreas (4-6).
L'allele Pi S codifica per il 60% dei normali livelli sierici della proteina. L'esatto significato clinico del livello di alfa 1 antitripsina e fenotipo Pi MS rimane comunque sconosciuto (7). Alcuni studi hanno riportato un aumento di patologie polmonari, sintomi respiratori e anormale funzione polmonare, altri hanno concluso che questo fenotipo non sia un significativo fattore di rischio per conseguente alterazione della funzione polmonare, per lo sviluppo di malattie polmonari a carattere ostruttivo e che le malattie respiratorie non

sono maggiormente prevalenti in questo fenotipo (8). L'associazione tra DAAT e IPF è stata descritta per la prima volta da Geddes e collaboratori. Essi trovarono che il genotipo MZ era maggiormente prevalente in soggetti affetti da alveolite fibrosante rispetto ai controlli sani (9). AAT è una proteina della fase acuta ed il suo livello aumenta di 3 a 4 volte durante la risposta dell'ospite all'infiammazione o al danno. Le concentrazioni sieriche di tale proteina sono risultate aumentate durante la gravidanza, nei fumatori, in corso di infezione, dopo iniezione parenterale di farmaci, dopo vaccino per il tifo, dopo ustioni e in associazione con neoplasie. Per tale motivo Geddes e colleghi non hanno fatto alcun tentativo per ascrivere un significato al livello quantitativo di AAT nei loro studi (9). A questo riguardo è possibile assumere che il nostro paziente con genotipo PiMS normalmente avrebbe un più basso livello di AAT rispetto a quello misurato durante l'ospedalizzazione. In aggiunta, l'attività fisiologica di questi aberranti inibitori delle proteasi potrebbe differire dalla proteina normale, in un modo che contribuisce alla patologia al di là del puro deficit quantitativo. Il DAAT colpisce l'equilibrio tra fattori pro-infiammatori ed antiinfiammatori in modo tale da predisporre questi pazienti a malattie infiammatorie polmonari con fibrosi. La maggior parte delle teorie attuali sulla patogenesi della fibrosi polmonare suggerisce una aberrante risposta infiammatoria a stimoli non meglio definiti. Cellule della flogosi ed immunoregolatorie migrano nell'interstizio e nello spazio alveolare, danneggiando cellule epiteliali ed endoteliali e stimolando la produzione di collagene dai fibroblasti. Il possibile ruolo di livelli ridotti di AAT e di anormali fenotipi nella patogenesi della IPF rimane sconosciuto. Ulteriori studi sono necessari per spiegare l'associazione tra deficit di alfa 1 antitripsina e fibrosi polmonare per stabilire il significato dei vari alleli.
Il DAAT è inoltre considerato la quarta causa più comune di trapianto polmonare e rappresenta il 6% di tutti i trapianti polmonari negli adulti (10); ciò nonostante ci sono solo pochi studi che hanno indagato i risultati post trapianto nei soggetti con DAAT, nei quali è stato ipotizzato un maggior rischio di danni proteolitici (11). Per quanto riguarda l'impatto della terapia sostitutiva sulla sopravvivenza post trapianto di polmone, ad oggi, non ci sono ancora evidenze e non c'è un consenso univoco per il suo utilizzo o meno (12).

Conclusione

La malattia polmonare associata al DAAT può evolvere in modi diversi, (non esclusivamente in forme gravi di broncopneumopatia cronica ostruttiva), e fattori predisponenti non sono completamente compresi, il che rende rilevante la sua diagnosi precoce (13). Dopo il trapianto di polmone, la causa genetica della malattia polmonare correlata al DAAT rimane e i pazienti possono rischiare una ripresa di malattia (14). La terapia sostitutiva del deficit di alfa-1 antitripsina dovrebbe essere dunque indicata in tutti questi casi; è però giusto sottolineare che ad oggi, non ci sono ancora evidenze in merito e non c'è un consenso univoco per il suo utilizzo o meno.

Bibliografia

1. G Raghu, M. Remy-Jardin, J L Myers et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018; Sep 1;198(5):e44-e68.
2. D H Perlmutter. The cellular basis for liver injury in alpha 1-antitrypsin deficiency. Hepatology 1991; Jan 13(1), 172-85.
3. D W Cox, H. Levison. Emphysema of early onset associated with a complete deficiency of alpha-1-antitrypsin (null homozygotes). Am Rev Respir Dis 1988; Feb 137(2): 371-5.
4. C A Blank, M. Brantly. Clinical features and molecular characteristics of alpha 1-antitrypsin deficiency. Ann Allergy 1994; Feb 72(2), 105-20.
5. K C Smith, W. P. Su, M R Pittelkow et al. Clinical and pathologic correlations in 96 patients with panniculitis, including 15 patients with deficient levels of alpha 1-antitrypsin. J Am Acad Dermatol 1989; Dec 21(6), 1192-6.
6. H J Freeman, W. Weinstein, T K Shnitka et al. Alpha1-antitrypsin deficiency and pancreatic fibrosis. Ann Intern Med 1976; Jul;85(1):73-6.
7. H Kim, L. Lepler, A Daniels et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency and idiopathic pulmonary fibrosis in a family. South Med J 1996; Oct 89(10), 1008-10.
8. T J Nuckton, R. C. Beckerman. Heterozygous alpha 1-antitrypsin deficiency (PiSZ) in an adolescent with asthma. South Med J 1996; Oct 89(10), 1011-3.
9. D M Geddes, M. Webley, D A Brewerton et al. Alpha 1-antitrypsin phenotypes in fibrosing alveolitis and rheumatoid arthritis. Lancet 1977; Nov 19;2(8047):1049-51.
10. A Conrad, S Janciauskiene, T Köhnlein et al., Impact of alpha 1-antitrypsin deficiency and prior augmentation therapy on patients' survival after lung transplantation; Eur Respir J. 2017 Sep 10;50(3)
11. M,De Perrot, C Chaparro , K McRae et al. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: influence of recipient diagnosis on long-term survival; J Thorac Cardiovasc Surg; 2004 May;127(5):1493- 501.
12. A Banga, T Gildea, J Rajeswaran et al. The natural history of lung function after lung transplantation for a1-antitrypsin deficiency; Am J Respir Crit Care Med; 2014 Aug 1;190(3):274-81.
13. A. Nuñez, M. Barrecheguren, E. Rodríguez et al. Diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency not just in severe COPD; Pulmonology 2018;24(6):351-353.
14. A Ataya. Recurrence of emphysema post-lung transplantation in a patient with alpha 1 antitrypsin deficiency (AATD); Respir Med Case Rep 2020 Nov 26;31:101309.