

PAZIENTE CON DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA, ETEROZIGOTE MS E CON FIBROSI CISTICA

Maria Francesca Polo¹, Maurizio Zanda², Pietro Pirina³

¹Dirigente medico dell'UO di pneumologia clinica ed interventistica, AOU di Sassari

²Direttore della Pediatria centro di fibrosi cistica di Cagliari

³Direttore dell'UO di pneumologia clinica ed interventistica, AOU di Sassari

Paziente di 36 anni, ex fumatore, di razza caucasica, falegname, viene ricoverato per sospetta tubercolosi polmonare. Riferiva tosse non produttiva, dispnea da sforzo, algie toraciche saltuarie ed alcune puntate febbrili di 38°C, da circa 1 settimana. Riscontro all'HRCT del torace di diffuso enfisema parasettale in entrambi i campi polmonari, grossa cisti aerea sub pleurica a sinistra, bronchiectasie e aree a vetro smerigliato bilateralmente. Riscontro di deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) con genotipo MS e Test del sudore positivo per Fibrosi cistica.

CASO CLINICO

Un uomo di 36 anni, di razza caucasica, proveniente dall'Africa Occidentale e residente in Sardegna, ex fumatore, ha fumato per circa 15 aa, 15 sigarette/die, falegname, viene inviato dal PS presso il nostro reparto di Pneumologia Clinica ed Interventistica dell'AOU di Sassari per sospetta tubercolosi polmonare. Al momento del ricovero riferiva tosse non produttiva, dispnea da sforzo, algie toraciche, e sal-

tuarie puntate febbrili di 38°C da circa una settimana. Non patologie pregresse degne di nota.

Radiografia torace eseguito qualche gg prima del ricovero: sovvertimento della struttura polmonare in entrambi i lobi superiori dove sono evidenti aspetti enfisematosi para-settali, in parte confluenti in spazi aerei, simil-cistici della massima estensione di 2,5 cm, bronchiectasie da trazione associati a fenomeni fibrotici intersecanti il piano pleurico parietale, fenomeni addensativi sub pleurici dorsali e formazione scavata a sinistra (Figura 1).

L'HRCT del torace eseguito il giorno del ricovero, ha evidenziato la presenza di diffusi addensamenti bilaterali "a vetro smerigliato", diffuso enfisema para-settale, bronchiectasie cilindriche da trazione.

Nel segmento apicale dorsale del LPS sinistro formazione scavata, con sottili setti interni di circa 27 mm, da poter riferire a grossa cisti sub pleurica, per la quale non si poteva escludere una Tubercolosi in fase attiva. In regione mediastinica si segnalavano alcuni linfonodi superiori al cm di diametro (Figura 2).

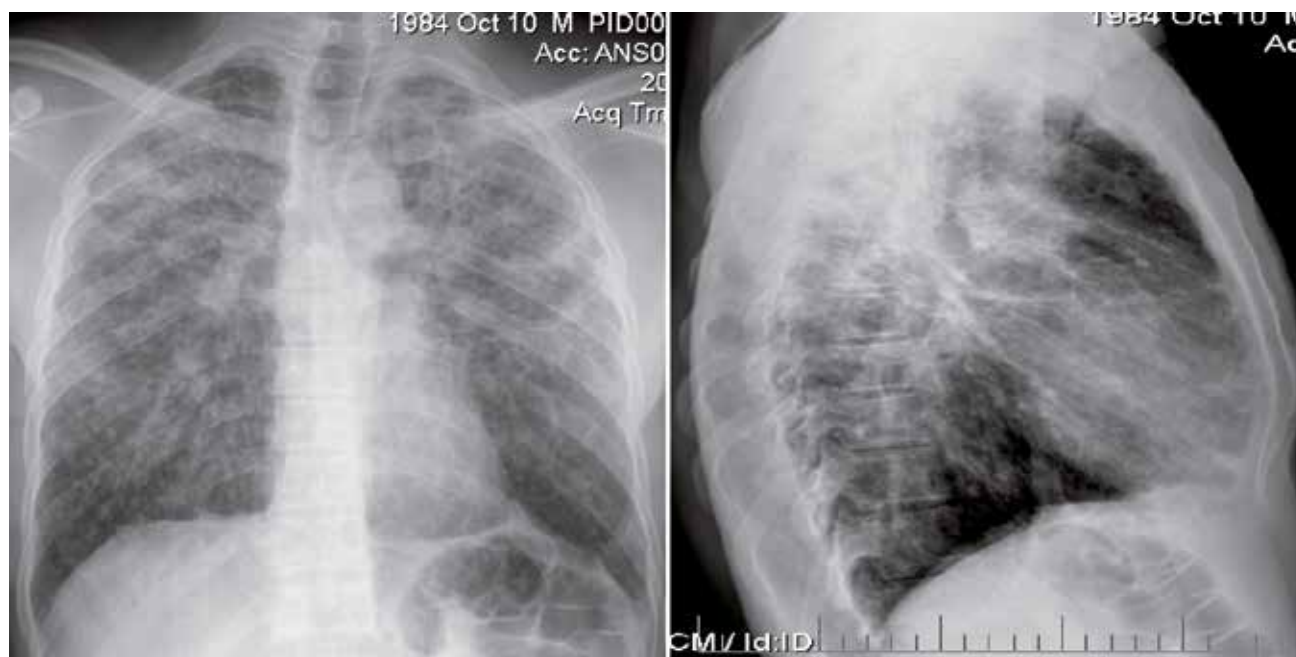


Figura 1 - Enfisema parasettale, in parte confluyente in spazi aerei, simil-cistici della massima estensione di 2,5 cm, bronchiectasie da trazione, fenomeni fibrotici intersecanti il piano pleurico parietale, addensamenti subpleurici dorsali e formazione scavata a sinistra

Saturazione in AA, all'ingresso 96%. Gli esami ematochimici evidenziano: PCR e Procalcitonina nella norma, profilo autoimmune (ENA, ANA, ANCA (CP) + RA test) nella norma. Alfa 1 Antitripsina plasmatica 78 mg/dl (90-200 mg/dl). Profilo epatico e renale nella norma. Anticorpi IgM e IgG anti - Mycoplasma Pneumoniae, Chamydia Pneumoniae e Virus Pneumotropi negativi. La ricerca del bK su escreato e su BAL, praticato nel segmento apico - dorsale di sinistra risultava negativa. Visto il dosaggio plasmatico dell'Alfa-1 Antitripsina si eseguiva analisi molecolare delle mutazioni S, Z ed M-Malton con riscontro di eterozigosi MS da Deficit di Alfa 1-antitripsina (DAAT).

Lo screening familiare per DAAT risultava negativo. Il Test del Sudore, praticato per screening, risultava positivo (71 mmol/l). Alla visita cardiologica non evidenti cardiopatie in atto. Durante la degenza ha praticato terapia antibiotica a largo spettro per 10 gg con discreto miglioramento clinico.

Un secondo test del sudore effettuato con il metodo di Gibson e Cooke ha evidenziato valori borderline (44 e 46 mEq/l di CL), mentre l'indagine molecolare è risultata negativa. Anche la ricerca delle mutazioni FC più frequenti in Sardegna, che tuttavia copre soltanto

il 50% delle mutazioni Africane, è risultata negativa. È attualmente in corso la ricerca delle principali mutazioni africane e il sequenziamento del gene.

L'esame pletismografico eseguito nel 2020 evidenziava un peggioramento del deficit ostruttivo, di grado severo, rispetto ad un analogo esame effettuato nel 2019 e un moderato deficit della DLCO.

Nonostante l'ottimizzazione della terapia broncodilatatrice la dispnea peggiorava e pertanto si è deciso di iniziare terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina umana ev al dosaggio di 60 mg/kg.

DISCUSSIONE

Il DAAT è una condizione ereditaria patologica caratterizzata da livelli ridotti o assenti di AAT nel sangue. Non è una malattia rara, ma una condizione clinicamente diagnosticata: infatti, oltre il 95% dei DAAT non vengono diagnosticati e nel rimanente 5% spesso la diagnosi è tardiva. Il dosaggio dell'AAT è importante perché i valori riscontrati suggeriscono di indagare la possibilità di malattia o di escluderla.

Una volta confermata la diagnosi va preso in considerazione il trattamento specifico e la modifica dello stile di vita. Una diagnosi precoce è importante in quanto

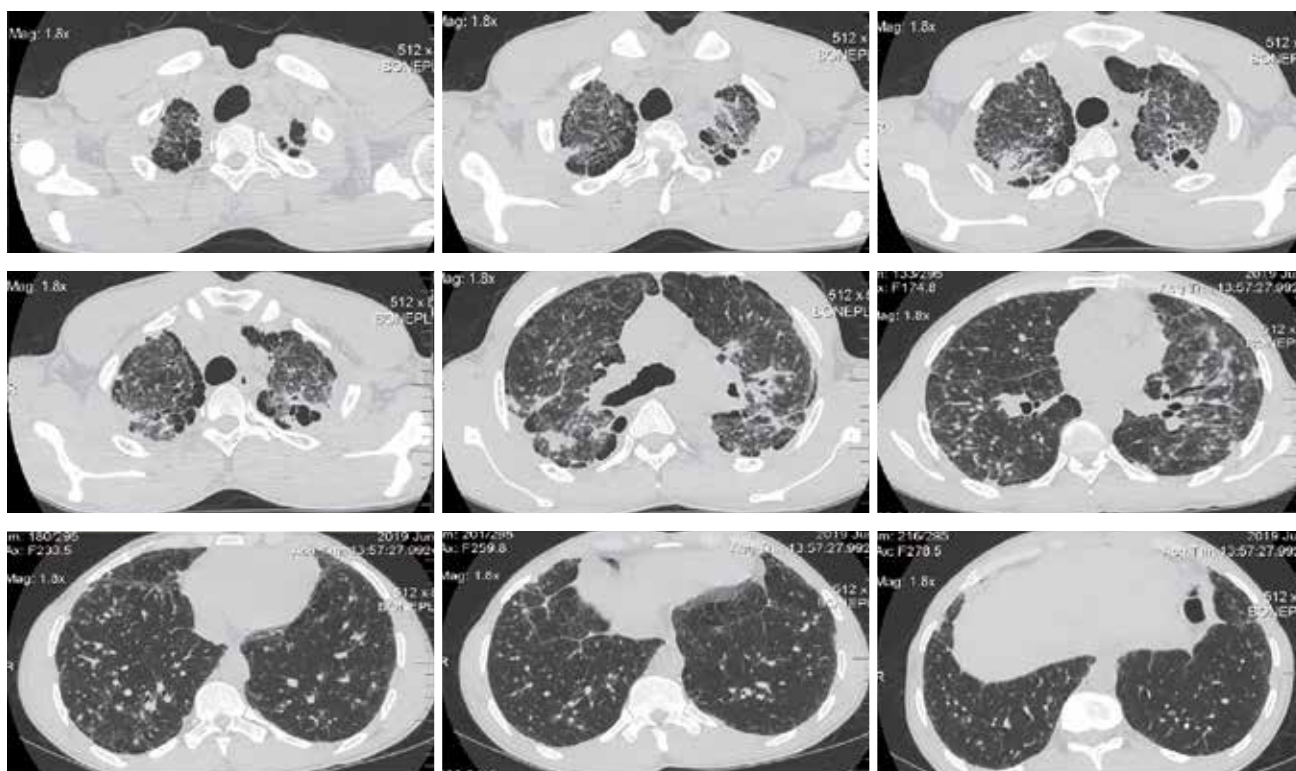


Figura 2 - Aree a vetro smerigliato in entrambi polmoni, enfisema diffuso, noduli di circa 5 mm, calcifici, ispessimento dei setti interlobulari, pseudo placche calcifiche sub pleuriche, bronchiectasie cilindriche da trazione. Nel LPS sinistro formazione escavata, di circa 27 mm, da riferire a grossa cisti sub-pleurica o alla TB. Linfonodi mediastinici superiori al cm.

consente una migliore prognosi. Le varianti più comuni dell'alfa-1 antitripsina sono: variante M, con normali livelli di AAT, di solito senza manifestazioni patologiche; variante S, lieve deficit con minima rilevanza clinica, soprattutto quando la mutazione in un allele non è in combinazione con un'altra mutazione nell'altro allele; la variante Z è la più frequentemente associata a grave patologia, con livelli sierici estremamente ridotti, mentre nella variante Null si ha l'assenza totale dell'AAT nel sangue. Sono state anche descritte molteplici varianti rare, come per esempio la M-Malton, che hanno meccanismi patogenetici definiti, quale la polimerizzazione della proteina patologica. In questi ultimi casi clinicamente si associa spesso un grave quadro clinico a livello polmonare. In Italia, tra le malattie rare con interessamento polmonare, il DAAT è abbastanza comune, seguito, come prevalenza, dalla fibrosi polmonare, la sarcoidosi e la fibrosi cistica (FC). Il deficit di AAT determina distruzione delle unità alveolari e dei piccoli bronchi, in quanto l'AAT protegge il tessuto polmonare inattivando l'elastasi neutrofila. Il fumo di sigaretta altera la forma proteica di AAT che non è più in grado di legarsi all'elastasi. Questo succede anche nei soggetti normali con genotipo MM e ciò rafforza l'idea che il fumo di sigaretta non solo è dannoso nei soggetti senza deficit ma, a maggior ragione, nei soggetti deficitari, portandoli così ad avere un rischio molto più elevato di sviluppare patologia respiratoria. Le principali manifestazioni cliniche del DAAT a livello di vari organi includono: a livello polmonare esordio del quadro clinico intorno ai 35-50 aa, con dispnea, tosse produttiva e frequenti riacutizzazioni infettive-infiammatorie e sviluppo di enfisema; a livello epatico sia negli adulti che nei neonati di epatopatia cronica; a livello sistemico, per fortuna più raramente, con comparsa di vasculiti a prognosi severa, quali la granulomatosi di Wegener e la panniculite necrotizzante. La FC è la malattia polmonare di natura genetica più diffusa, di solito con gravi manifestazioni cliniche. È una patologia multi-organo, che colpisce soprattutto gli apparati respiratorio e digerente. È dovuta ad un gene mutato, chiamato gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), e si caratterizza per la produzione di secrezioni eccessivamente dense. A livello polmonare, questo muco occlude i bronchi e facilita le infezioni respiratorie ripetute; a livello pan-

creatico impedisce che gli enzimi pancreatici raggiungano l'intestino, di conseguenza i cibi non possono essere digeriti e assimilati in maniera opportuna.

Seppure il grado di coinvolgimento differisca anche notevolmente da persona a persona, la ricorrenza di gravi infezioni e dell'infiammazione polmonare, porta nella gran parte dei pazienti ad un deterioramento progressivo del tessuto polmonare con conseguente elevata morbilità.

Le manifestazioni tipiche principali della FC sono:

- (i) difficoltà nella digestione dei grassi, proteine, amidi;
- (ii) carenza di vitamine liposolubili;
- (iii) infezioni polmonari ricorrenti con perdita progressiva della funzione polmonare.

La FC si manifesta molto precocemente, spesso nei primi mesi dopo la nascita, e si associa spesso a colonizzazione batterica nelle vie aeree, bronchiectasie e distruzione progressiva del polmone, spesso con morte nella terza o quarta decade di vita.

La malattia polmonare nel DAAT è classicamente dovuta all'enfisema che si presenta solitamente nella terza o quarta decade di vita, spesso associato al fumo di sigaretta. Il denominatore comune tra le due patologie è il granulocita neutrofilo e più precisamente l'eccessiva produzione di elastasi neutrofila (NE) (1,2).

CONCLUSIONI

Il DAAT, che può mostrare anche elementi di infiammazione bronchiale, è principalmente una malattia polmonare parenchimale, mentre la FC mostra un'espressione principalmente bronchiale. La conseguenza principale dell'AAT è di inibire l'elastasi neutrofila (NE) e pertanto, l'assenza o il deficit di AAT espone il polmone agli effetti dannosi della NE, in accordo con la perdita di equilibrio tra proteasi e anti-proteasi, caratteristico dell'enfisema (2,3).

Considerando pertanto che il DAAT e la CF condividono alcuni meccanismi patogenetici polmonari e il conseguente danno da proteasi neutrofila, la somministrazione esogena per via endovenosa di AAT può risultare di beneficio in entrambe le patologie (3,4). Diventa anche interessante rimarcare che la carenza di alfa-1 antitripsina e la fibrosi cistica sono malattie polmonari ereditarie, con frequenti manifestazioni a livello polmonare, che possono a volte coesistere nello stesso individuo.

Bibliografia

1. Alpha-1 Antitrypsin Therapy in Cystic Fibrosis and the Lung Disease Associated with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. McElvaney NG. Ann Amer Thor Soc 2016; 13 Suppl-2: S191-6.
2. Alpha1 -antitrypsin deficiency: a clinical-genetic overview. Abboud RT et al. Appl Clin Genet 2011; 4: 55-65.
3. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in 1-antitrypsin deficiency. Miravittles M et al. Eur Respir J 2017; 50: 1700610.
4. The European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO): a new ERS Clinical Research Collaboration to promote research in alpha-1 antitrypsin deficiency. Miravittles M et al. Eur Respir J 2019; 53: 1900138.
5. The impact of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on neutrophil-driven respiratory disease in deficient individuals. Dunlea DM, Fee LT, McEnery T, McElvaney NG, Reeves EP. J Inflamm Res. 2018 Mar 26;11:123-134

