

TERAPIA SOSTITUTIVA PER DEFICIT RARO DI ALFA-1 ANTITRIPSINA E RIDUZIONE ENDOSCOPICA POLMONARE CON VALVOLE BRONCHIALI IN PAZIENTE CON ENFISEMA GRAVE

Baglioni Stefano

Direttore SC di Pneumologia e UTIR, Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia

Introduzione

L'enfisema polmonare, nelle sue forme più gravi, determina gravi limitazioni della qualità di vita dei pazienti e spesso ha una genesi polifattoriale.

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una condizione genetica causata da una mutazione del gene SERPINA1, che determina una ridotta attività anti-proteasica nel siero e predispone gli individui allo sviluppo di enfisema e/o a patologie del fegato.

Le manifestazioni cliniche del DAAT sono spesso associate ai genotipi ZZ (p.Glu342Lys) e SZ (p.Glu264Val), e, meno frequentemente, a varianti rare o alla presenza di alleli null (o Q0) in stato di omozigosi o eterozigosi (1).

La riduzione endoscopica dell'enfisema nei casi più gravi può consentire un miglioramento della funzionalità respiratoria e della qualità di vita dei pazienti.

Caso Clinico

Il paziente, maschio di 51 anni, con anamnesi di episodi bronchitici dall'età di 20 anni, ex fumatore (20 pack/years), ha lavorato nell'edilizia per 12 anni. Ha interrotto l'attività lavorativa per dispnea da minimi sforzi all'età di 40 anni. Il padre era affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ed è deceduto per morte improvvisa; il paziente ha due fratelli viventi con diagnosi di BPCO.

Nel 2002 viene effettuata diagnosi di BPCO con prevalente enfisema (figura 1); i dati spirometrici evidenziavano un difetto ventilatorio ostruttivo di 3 grado su 5 (classificazione ERS/ATS del 2005) con incremento moderato del volume residuo: terapia consigliata salmeterolo/fluticasone polvere inalatoria e tiotropio. A seguito del riscontro in più occasioni di valori ridotti o border-line dei livelli sierici dell'alfa-1 antitripsina (< 95 mg/dl), era stato eseguito la valutazione genetica che aveva evidenziato un deficit genetico eterozigote (Pi MZ_{augzburg}).

Veniva consigliata la terapia sostituita con alfa-1 antitripsina, intrapresa solo alcuni anni dopo (nel 2012). Nel 2013 iniziava ossigenoterapia domiciliare durante le ore notturne.

Nella primavera 2015 il paziente tornava alla nostra osservazione lamentando dispnea da minimi sforzi,

tosse produttiva con escreato purulento, dolore toracico di tipo costrittivo, numerose riacutizzazioni con necessità di frequenti cicli di terapia antibiotica e utilizzo frequente di steroidi per os (2-3 all'anno). Terapia di fondo con associazione salmeterolo/fluticasone 50/500 µg BID.

Un'emogasanalisi evidenziava pO₂ 58 mmHg, pCO₂ 36 mmHg, pH 7,48. All'ECG emergeva tachicardia sinusale con segni di sovraccarico delle sezioni destre e all'ecocardiogramma la funzione ventricolare sinistra era normale (EF 62%), con sezioni destre lievemente ingrandite con PAPs 38 mmHg.

Una tomografia computerizzata del torace dimostrava un quadro di enfisema polmonare diffuso, misto centrolobulare e panlobulare con aspetti destruenti ai lobi inferiori (figura 2), con numerose aree di bassa densità circondate da polmone normale.

L'esame spirometrico con metodo pletismografi-



Figura 1 - Radiografia del torace: segni di enfisema diffuso con diffusa riduzione della trama bronco-vasale; subatelectasia lobo inferiore destro e strie lamellari basali sinistre



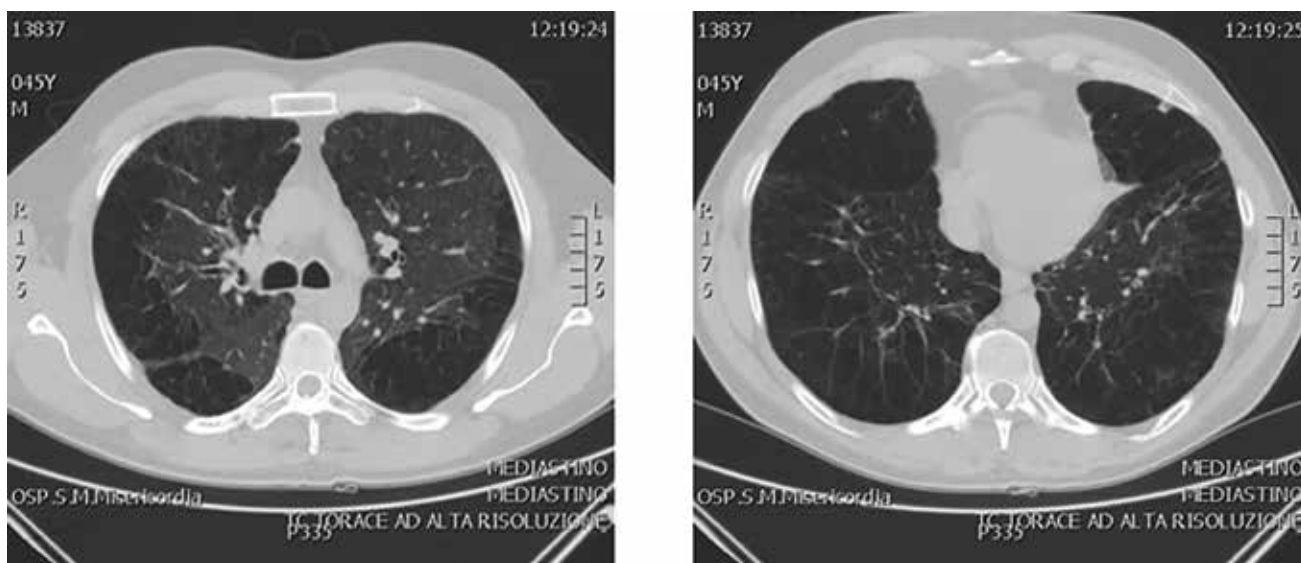


Figura 2 - TC torace ad alta risoluzione: enfisema polmonare prevalentemente centrolobulare e parasettale con aree destruenti bollose più evidenti a livello dei lobi inferiori

co, confermava un difetto ventilatorio ostruttivo di grado grave (4 su 5 stadiazione ATS/ERS, grado 3 secondo GOLD) con marcata iperinflazione polmonare (tabella 1). Il 6-min walking test evidenziava una distanza percorsa di 220 m con desaturazione in O₂. La valutazione della dispnea secondo il test modificato della dispnea (mMRC) corrispondeva ad un grado 4 su 5.

Oltre a terapia con combinazione fissa LABA/LAMA (long acting beta agonists/long acting muscarinic antagonists) si confermava l'ossigenoterapia domiciliare notturna e durante sforzo, la terapia sostitutiva con AAT esogena settimanale e veniva prescritto un programma di riabilitazione respiratoria.

Persistendo la grave dispnea con riduzione molto grave della capacità di esercizio, si decideva di procedere alla riduzione endoscopica dell'enfisema (2) con posizionamento di valvole endobronchiali a livello del lobo inferiore sinistro (figura 3) previa valutazione della assenza di ventilazione collaterale. Nei mesi successivi si assisteva ad un miglioramento della dispnea da sforzo (3 su 5 mMRC), ad una riduzione del volume residuo (180% del predetto) e del walking test 6' (300 m).

Nel 2019, considerata un progressivo nuovo peggioramento della sintomatologia e della qualità di vita, il paziente veniva sottoposto a trapianto bi-polmonare.

Parametro	Valore	% teorico
FEV1, l	1,31	37
FEV1, l post BD	1,32	
FEV1/FVC	52	66
RV, l	4,99	210
TLC	7,98	121
CI	3,02	
DLCO, ml/min/mmHg	13,14	44
RAW, cmH ₂ O/l/s	2,81	125

Tabella 1 - Valutazione funzionale respiratoria



Discussione

Il caso descritto riguarda un paziente con uno sviluppo precoce di enfisema con una patogenesi multifattoriale (DAAT, fumo di sigaretta, esposizione professionale). Il paziente presentava un grave deficit di AAT legato ad una variante rara; la terapia sostitutiva, pur iniziata in ritardo per problemi logistici e familiari del paziente, ha consentito, insieme alla riduzione endoscopica dell'enfisema (3), di mantenere il paziente in condizioni respiratorie sufficientemente stabili fino all'esecuzione del trapianto bi-polmonare avvenuto con successo nel 2019. Il caso evidenzia come il ritardo della diagnosi e l'ulteriore ritardo al trattamento (i primi sintomi erano comparsi nel 1989) sia dell'enfisema che del deficit di AAT, possono aver condizionato la prognosi del paziente che è arrivato alla necessità di un trapianto di polmone. La diagnosi e il trattamento precoce avrebbero permesso al paziente di rallentare il declino della funzionalità respiratoria e di evitare o posticipare la necessità del trapianto polmonare. Il DAAT rappresenta la quarta causa mondiale di trapianto polmonare negli adulti⁴, pertanto il suo sospetto va posto in tutti i pazienti con patologie respiratorie (o epatiche) croniche, soprattutto considerando la metodica semplice per la diagnosi e la relativa terapia estremamente tollerata e sicura. Il paziente dopo il trapianto ha ripreso la terapia sostitutiva con AAT esogena.



Figura 3 - Valvola endobronchiale impiantata lobo inferiore sinistro

Bibliografia

1. Silva D, Oliveira MJ, Guimarães M, Lima R, Gomes S, Seixas S. Alpha-1-antitrypsin (SERPINA1) mutation spectrum: Three novel variants and haplotype characterization of rare deficiency alleles identified in Portugal. *Respiratory Medicine*, Volume 116, July 2016, Pages 8-18
2. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ et al. For the VENT study research group. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2011; 363: 1233-44 et al: *N Engl J Med* 2010; 363: 1233-44
3. Herth FJ, Noppen M, Valipor A et al. Interventional VENT study group. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012; 39: 1334-42
4. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Oct;34(10):1264-77