

UN INSOLITO QUADRO DI INTERSTIZIOPATIA ASSOCIATO A EMBOLIA POLMONARE IN PAZIENTE CON DEFICIT ALFA-1 ANTITRIPSINA ETEROZIGOTE PER GLI ALLELI S E P LOWELL

Mattia Chiesa

Dirigente Medico, S.S.D. Pneumologia - Ospedale Cardinal Massaia di Asti - ASL AT

Introduzione

L'alfa-1 antitripsina è una glicoproteina appartenente alla famiglia delle "serpine" che svolge la funzione di inibitore delle proteasi. Viene prodotta soprattutto dal fegato, dai macrofagi e dalle cellule epiteliali respiratorie. A livello polmonare la funzione dell'alfa-1 antitripsina è necessaria per evitare che l'elastasi neutrofila (una proteasi) danneggi gli alveoli polmonari. L'alfa-1 antitripsina costituisce il più importante sistema di difesa delle vie respiratorie inferiori contro i danni causati da queste proteasi sulle pareti degli alveoli (1). Una carenza congenita di alfa-1 antitripsina, e quindi una mancanza del suo ruolo difensivo a livello polmonare, predispone allo sviluppo di enfisema, bronchiectasie, BPCO, asma bronchiale, fibrosi polmonare. Un deficit congenito di alfa-1 antitripsina può determinare anche patologie extrapolmonari come cirrosi epatica, pancreatite, panniculite necrotizzante, vasculite ANCA positiva (2).

Caso clinico

Uomo, 36 anni, non fumatore, operaio tecnico manutentivo e coltivatore diretto. In anamnesi si segnala un'ipertensione arteriosa sistemica, un'obesità di I grado (BMI 34) e una polmonite nel 2019. Giungeva alla nostra attenzione a maggio 2020 per episodi di febbricola, tosse e dispnea ingravescente negli ultimi 2 mesi. Alla visita si riscontrava una desaturazione periferica già a riposo, confermata dai valori emogasanalitici, per cui il paziente veniva inviato in DEA seguendo il percorso riservato ai sospetti COVID. In DEA eseguiva un'angio-TC torace con MDC in cui si evidenziavano un aspetto diffuso a vetro smerigliato del parenchima polmonare con parziale risparmio del lobo medio e un "minimo difetto di opacizzazione in corrispondenza di un ramo secondario dell'a. polmonare sin diretto al lobo inferiore". Le indagini volte ad escludere un'infezione da SARS-CoV-2 davano esito negativo, pertanto il paziente veniva ricoverato in ambiente internistico e trattato per la TEP con terapia eparinica. Durante il ricovero ripeteva un'HRCT torace in cui si osservava una riduzione dell'impegno interstiziale bilaterale, pur rimanendo invariato "il parziale risparmio dall'interstiziopatia del lobo medio" (Figura 1 e 2), e alterazioni a

mosaico maggiormente evidenti ai lobi inferiori. Per l'insolito quadro radiologico evidenziato veniva richiesto il dosaggio sierico dell'alfa-1 antitripsina che risul-

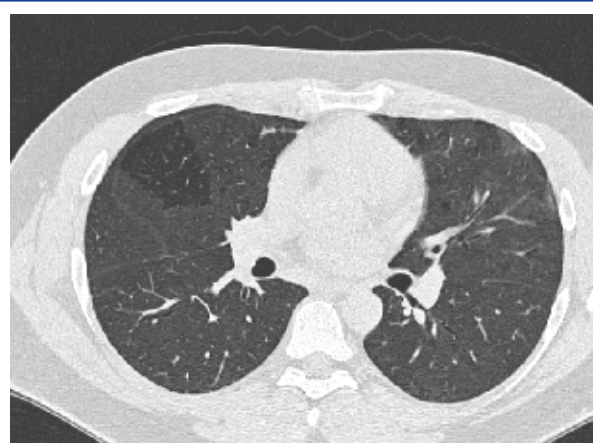


Figura 1 - Il parziale risparmio del lobo medio dall'interstiziopatia in proiezione assiale

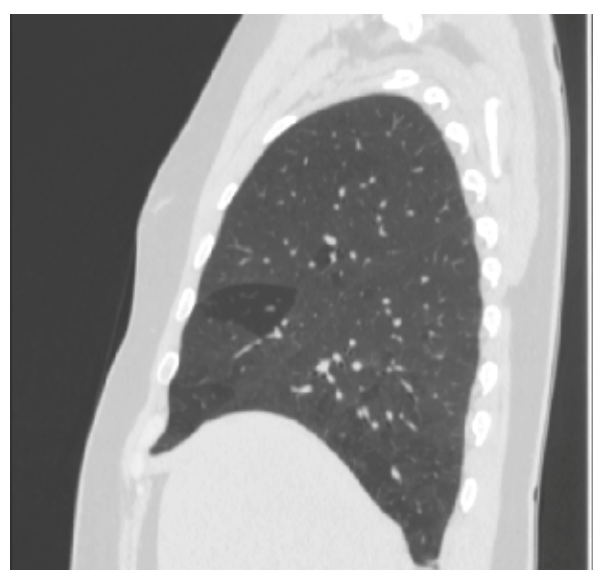


Figura 2 - Il parziale risparmio del lobo medio dall'interstiziopatia in proiezione sagittale



tava deficitaria. Durante il ricovero venivano effettuati ulteriori accertamenti fra cui l'ecocardiogramma (nella norma), lo screening trombofilico (con riscontro di positività ai LAC), le prove di funzionalità respiratoria (alterazione restrittiva moderata con diffusione alveolo-capillare moderatamente ridotta) e il monitoraggio cardio-respiratorio notturno (evidenza di apnee ostruttive di grado severo, AHI 66).

Il paziente veniva avviato alla CPAP notturna tarata a 11 cmH₂O con interfaccia nasale e successivamente dimesso con diagnosi di "polmonite interstiziale e TEP subsegmentaria complicate da insufficienza respiratoria, OSAS severa, deficit di AAT". Alla dimissione veniva inoltre avviata dai Colleghi Ematologi terapia anticoagulante orale con rivaroxaban. A luglio 2020 veniva preso in carico dal nostro Ambulatorio: in tale occasione ripeteva le PFR (deficit restrittivo moderato con lieve riduzione della diffusione) e il dosaggio sierico dell'alfa-1 antitripsina che si confermava inferiore alla norma (0,78 g/L). Inviato il campione ematico per l'indagine genetica presso il Centro di riferimento di Pavia, il paziente risultava eterozigote per l'allele S e per l'allele raro Plowell, entrambi deficitari. Alle PFR di controllo di settembre 2020 si rilevava un deficit restrittivo lieve con diffusione moderatamente ridotta. Al 6MWT di ottobre 2020, in aria ambiente, si evidenziava una desaturazione significativa (SpO₂ minima 82% al 5° min) per cui veniva prescritta O₂-terapia domiciliare a 2 l/min sotto sforzo. Alla TC torace con MDC di ottobre 2020 si dimostrava la risoluzione del fenomeno tromboembolico precedentemente segnalato a carico del lobo inferiore sinistro e la focale iperdiafania "a carta geografica" a carico del lobo medio, con modesta velatura alveolare a vetro smerigliato ai lobi inferiori. In data 23/11/20 veniva effettuata la prima somministrazione di inibitore dell'alfa-1-proteinasi

umano il cui dosaggio, sulla base del peso corporeo del paziente, è risultato essere di 7 g in unica infusione 1 volta a settimana. A dicembre 2020 è stato sottoposto a vaccinazione anti-pneumococcica con vaccino coniugato 13-valente e a maggio 2021 ha completato la vaccinazione anti-SARS-CoV-2 con vaccino a mRNA, ben tollerati. Alle prove di funzionalità respiratoria effettuate all'ultimo controllo ambulatoriale di ottobre 2021 si è confermato il lieve deficit restrittivo con un miglioramento della diffusione alveolo-capillare. Ormai da 11 mesi il paziente sta quindi proseguendo la terapia sostitutiva con AAT umana con beneficio e in assenza di reazioni avverse. Il dosaggio sierico di controllo dell'AAT, effettuato ogni 3-4 mesi in corso di terapia, è sempre risultato nel range di norma. Non si sono più rilevati a 1 anno episodi di riaccutizzazione infettiva o accessi in DEA per motivi respiratori, con un miglioramento della qualità di vita. Il paziente sta continuando inoltre la CPAP notturna con ottima compliance, con correzione delle apnee all'analisi dei dati e con risoluzione dei sintomi correlati all'OSAS. Persiste una dispnea per sforzi intensi per cui utilizza abitualmente l'ossigeno-terapia secondo prescrizione. Il paziente verrà rivisto a 6 mesi con PFR e DLCO, test del cammino di controllo in O₂-terapia 2 l/min e con scarico dei dati relativi alla CPAP.

Conclusione

Il deficit congenito di alfa-1 antitripsina rimane attualmente una patologia genetica poco diagnosticata. Come riportato dal nostro caso, è necessario che il clinico ponga il sospetto di tale malattia non solo quando si trova di fronte a casi conclamati di enfisema, BPCO o bronchiectasie, ma anche di fronte a casi più insoliti di interstiziopatia o alterazioni radiologiche del parenchima polmonare non chiaramente interpretabili.

| | 13/05/2020 | 14/07/2020 | 16/09/2020 | 05/10/2021 |
|----------|------------|-------------|------------|------------|
| FVC | 4.39 (77%) | 4.20 (70%) | 4.51 (75%) | 4.67 (78%) |
| FEV1 | 3.41 (74%) | 3.21 (67%) | 3.47 (72%) | 3.53 (74%) |
| FEV1/SVC | 77.7 (96%) | 72.1 (89%) | 76.8 (95%) | 75.6 (64%) |
| TLC | 4.85 (64%) | - | - | 6.10 (78%) |
| RV | 0.43 (22%) | - | - | 1.31 (64%) |
| DLCO | 20.4 (57%) | 23.22 (63%) | 21.6 (59%) | 25.9 (71%) |
| DLCO/VA | 3.92 (81%) | 3.97 (83%) | 4.09 (86%) | 4.09 (86%) |

Tabella 1 - Prove di funzionalità respiratoria

Bibliografia

1. I. Kushner, Regulation of the Acute Phase Response by Cytokines. Perspectives in Biology and Medicine, vol. 36, n. 4, 1993, pp. 611-622.
2. ATS/ERS Statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 820-899.

