

DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA IN PAZIENTE AFFETTO DA FIBROSI POLMONARE IN CONNETTIVOPATIA

Francesco Cavalli¹, 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

L'associazione malattia del tessuto connettivo - malattia polmonare interstiziale, o CT-ILD, è una condizione polmonare che colpisce un piccolo numero di pazienti affetti da connettiviti. Esempi di malattie del tessuto connettivo - note anche come malattie reumatologiche, vascolari del collagene o autoimmuni - includono sclerodermia, artrite reumatoide, sindrome di Sjogren, lupus eritematoso sistemico, polmiosite, dermatomiosite e malattia mista del tessuto connettivo (1).

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una malattia ereditaria associata al rischio di sviluppare malattie del fegato ed enfisema polmonare e altri disturbi respiratori cronici (principalmente asma e bronchiectasie). I pazienti con DAAT possono inoltre essere affetti da altri disturbi respiratori cronici, granulomatosi con poliangioite e pannicolite (2).

Di seguito la descrizione di un caso clinico di un paziente affetto da fibrosi polmonare, secondaria a forma complessa di connettivopatia, e DAAT.

Caso clinico

Un uomo di 50 anni, fumatore attivo di circa 40 pacchetti all'anno, è giunto presso l'ambulatorio di Fibrosi Polmonare e Malattie Rare del Polmone del Policlinico di Tor Vergata di Roma per riferita dispnea ingravescente (gennaio 2021). Di professione autista (in passato montatore di mobili e tipografo), attualmente nega esposizione a polveri organiche ed inorganiche. Nega familiarità per patologie di pertinenza pneumologica. Nega allergie. In anamnesi riferisce di essere affetto da cataratta congenita, edentulia (condizione sottoposta a trattamento chirurgico nel 2012), pregressa artrosi settica (2014), sindrome di Parsonage-Turner (amiotrofia nevralgica, diagnosticata nel 2014), non ha figli. Non riferita sintomatologia clinica né descritti in passato segni clinici di connettivite.

Il paziente fa risalire l'esordio della storia clinica attuale a circa 2 anni fa, quando insorgeva dispnea da sforzo progressivamente ingravescente, attualmente mMRC 3. Eseguita visita cardiologica che poneva sospetto di sindrome di Marfan, non confermato da consulenza genetica. L'esame ecocardiografico eseguito da specialista cardiocirurgo aveva mostrato un prolasso mitralico con rigurgito minimo.

Dopo una prima valutazione presso il nostro ambulatorio veniva ricoverato in regime di Day Hospital (luglio 2021) per ulteriori accertamenti diagnostici. Il pazien-

te 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 80%). Spirometria globale e diffusione alveolo capillare del monossido di carbonio (DLCO) evidenziavano un danno restrittivo a livello polmonare di grado moderato-grave accompagnato da una grave alterazione della diffusione dei gas (Tabella 1). Eseguita inoltre lavaggio broncoalveolare: negativa la ricerca di cellule neoplastiche, significativa presenza di polimorfonucleati neutrofili (40%) accompagnata dalla presenza di macrofagi (40%), cellule epiteliali delle alte vie respiratorie (10%), piccoli linfociti (10%); negativo l'esame microbiologico per germi comuni, micobatteri, miceti, virus e germi opportunisti. In relazione al riscontro di ipergammaglobulinemia, anticorpi anti-nucleo (ANA) ad alto titolo, screening per gli antigeni nucleari estraibili (ENA) positivo, positività per anticorpi anticitrullina, lo specialista reumatologo consigliava completamento diagnostico con: ENA profile completo + ENA miositi specifici - capillaroscopia periungueale e successiva rivalutazione ad esami effettuati. L'esito degli esami richiesti portava al riscontro di positività per gli anticorpi anti-Ro (SS-A 60 Kd) ed anti-SAE1 mentre la capillaroscopia periungueale mostrava la presenza di una marcata sofferenza vascolare e risultava indicativa di processi di danno endoteliale caratteristici della sclerosi sistemica.

Il dosaggio di AAT eseguito durante questa prima valutazione mostrava un valore pari a 111,40 mg/dL (v.n. 90-200), valore relativamente basso considerando che la velocità di eritrosedimentazione era pari a 75 mm/h; veniva quindi eseguita valutazione genetica; il paziente risultava eterozigote per l'allele deficitario raro Mmalton. Veniva impostata terapia steroidea in associazione a micofenolato mofetile (prednisone 12,5 mg/die; micofenolato 1500 mg/die). Inoltre, in relazione al riscontro di positività per gli anticorpi anti-Ro (SS-A 60 Kd) ed anti-SAE1, nel sospetto di una condizione paraneoplastica, si consigliava esecuzione di esame PET T.C. che, ad eccezione del riscontro di un'area di focale uptake del tracciante a livello del terzo distale dell'esofago, e di aumento dell'attività metabolica in corrispondenza delle pareti gastriche,



	FVC L	FVC %	FEV1l	FEV1%	IT%	DlCO	paO2	SaO2%	6MWD	NADIR 6MWT	NOTE	TERAPIA
mag-21	3,44	61,0	2,68	60,0	0,78	25,0	n.d.	n.d.	300,0	80,0		non in terapia
ago-21	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	76,0	97,5	n.d.	n.d.		micofenolato 500 mg 3 cp/die; deltacortene 25 mg 1/2 cp/die;
dic-21	3,42	55,0	2,72	56,0	0,80	16,0	76,0	98,6	200,0	84,0	test eseguito con O2 2 l/min	azatioprina 50 mg 2 cp/die; deltacortene 25 mg 1/2 cp/die; terapia sostitutiva (60 mg/kg); rituximab
feb-22	3,28	57,0	2,63	58,0	0,80	21,0	85,0	98,8	200,0	82,0	test eseguito con O2 3 l/min	azatioprina 50 mg 2 cp/die; deltacortene 25 mg 1/2 cp/die; terapia sostitutiva (60 mg/kg); rituximab
lug-22	3,38	61,0	2,69	62	0,80	21,0	78,0	98,5	150,0	86,0	test eseguito con O2 4 l/min	azatioprina 50 mg 2 cp/die; deltacortene 25 mg 1/2 cp/die; terapia sostitutiva (60 mg/kg); rituximab

6MWD = Distanza percorsa al test del cammino dei sei minuti; Cp = compressa; Dlco = Capacità di diffusione del monossido di carbonio; FEV = Volume espiratorio massimo nel primo secondo; FVC = Capacità vitale forzata; N.D. = Non disponibile; N.V. = Non valutabile; RV = Volume residuo; TLC = Capacità polmonare totale; VC = Capacità vitale

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

non segnalava null'altro a carico dei restanti distretti corporei esaminati. Successivi esami endoscopici non hanno evidenziato alterazioni di significato neoplastico a carico della parete gastrica e dell'esofago.

Ad agosto 2021 il paziente, alla luce del riscontro di DAAT intermedio, tornava in Day Hospital per eseguire le prime tre somministrazioni di terapia sostitutiva con AAT umana (dosaggio 60 mg/kg 1 volta a settimana) in regime protetto ospedaliero, non riportando reazioni avverse periprocedurali. Veniva inoltre rilasciato certificato per ossigenoterapia domiciliare, si segnalava la sospensione di micofenolato mofetile per comparsa di effetti collaterali (alvo diarroico) e si impostava terapia con azatioprina (100 mg/die). Presso la reumatologia di questo centro il paziente iniziava inoltre terapia con rituximab.

A conclusione del ricovero, con la collaborazione dei colleghi reumatologi, è stata posta diagnosi di: "polmonite interstiziale non specifica (NSIP) in connettivopatia ad impronta prevalentemente sclerodermica. Carezza congenita di alfa-1 antitripsina (eterozigosi per l'allele deficitario raro Mmalton)".

Il paziente eseguiva quindi successivi controlli ambulatoriali, e, ad aprile 2022, in relazione al carattere progressivo della patologia fibrosante, veniva iniziata terapia specifica con nintedanib 150 mg 1 compressa 2 volte/die.

Il paziente attualmente sta continuando la terapia sostitutiva al dosaggio inizialmente stabilito; è inoltre in terapia con prednisone (12,5 mg/die), azatioprina (100 mg/die) e rituximab. Gli esami clinico-funzionali e radiologici mostrano comunque un quadro di patologia in lenta progressione, tanto che nel mese di luglio 2022 il paziente ha iniziato ad eseguire accertamenti

mirati a valutare la possibilità di essere inserito in lista per il trapianto polmonare.

Discussione

Diverse sono le patologie infiammatorie associate a DAAT: enfisema polmonare, asma, cirrosi, artrite reumatoide, panniculite e fibrosi del pancreas (3-5).

È stato dimostrato che il DAAT è associato a malattie autoimmuni e infiammatorie. L'associazione di AAT con l'artrite reumatoide (AR) e il lupus eritematoso sistemico (LES) è stata riconosciuta subito dopo la scoperta che il DAAT era collegato all'enfisema e alla broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). La maggior parte degli studi in merito ha studiato le associazioni cliniche delle malattie autoimmuni con i fenotipi AAT e ha notato che la frequenza dei fenotipi carenti di AAT (ad es. PiMS o PiMZ) era più alta nelle popolazioni di pazienti con malattie autoimmuni, incluse quelle con AR, LES e psoriasi (6).

Nel nostro paziente si rilevava una forte componente autoimmunitaria ad impronta prevalentemente sclerodermica con l'aggiunta di dati laboratoristici suggestivi per altre condizioni a carattere autoimmunitario (vedi la positività per il fattore reumatoide e gli anticorpi anticitrullina). A livello polmonare il paziente presentava una combinazione di aspetti, in parte a carattere enfisematoso (enfisema localizzato in corrispondenza delle basi polmonari), prevalentemente a carattere fibrotico (aspetto fibrotico diffuso su tutto l'ambito polmonare).

L'associazione tra DAAT e fibrosi polmonare è stata per la prima volta descritta da Geddes e collaboratori. Essi trovarono che il fenotipo MZ era maggiormente



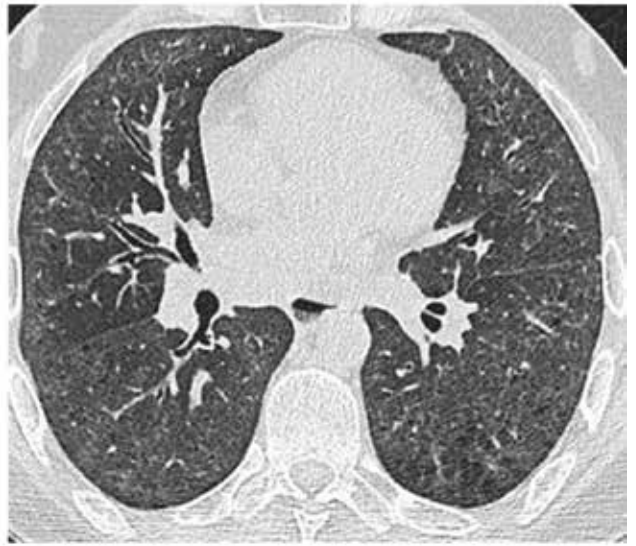
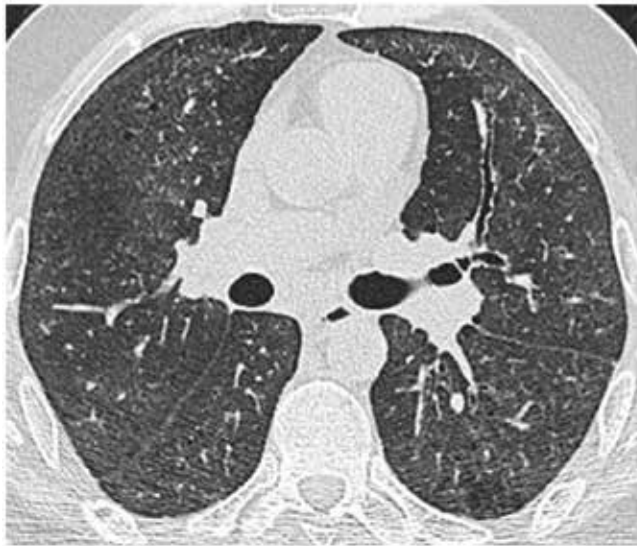


Figura 1 - Sezioni T.C. del torace ad alta risoluzione alla diagnosi

prevalente in soggetti affetti da alveolite fibrosante rispetto ai controlli sani (7). Il DAAT colpisce l'equilibrio tra fattori pro-infiammatori ed antinfiammatori in modo tale da predisporre questi pazienti a malattie infiammatorie polmonari manifestantesi con fibrosi polmonare. Sappiamo inoltre che l'AAT svolge un'azione antinfiammatoria ed immunomodulante, e che talora il deficit di tale proteina può essere associato a disregolazione del sistema immunitario e a condizioni di immunodeficienza (8, 9).

L'allele PI*Mmalton contiene una delezione del residuo di fenilalanina in posizione 52 (c.227 229delTCT; p.Phe52del), con un comportamento clinico simile a quello del fenotipo PI*Z. Come la variante Z, l'allele PI*Mmalton produce una proteina scarsamente ripiegata, l'80-90% della quale è polimerizzata nell'epatocita, e un contenuto di AAT nel sangue inferiore a quello normalmente trovato. Le conseguenze cliniche nei soggetti con l'allele PI*Mmalton sono eterogenee. Sono stati descritti diversi modelli di reazione all'esposizione al fumo di tabacco di intensità comparabile in individui omozigoti PI*Mmalton. I soggetti con deficit dell'allele PI*Mmalton sembrano essere maggiormente colpiti a livello respiratorio, senza evidenziare un coinvolgimento epatico rilevante (10).

L'AAT è una proteina della fase acuta. I livelli sierici di questa proteina aumentano da 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. A questo riguardo è possibile assumere che il nostro paziente con genotipo PI*M Mmalton 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, contribuendo alla patologia al di là del puro

deficit quantitativo. Dal punto di vista immunologico i pazienti con DAAT o BPCO mostrano un sistema immunitario iperattivo. Ad esempio, follicoli linfoidi costituiti da cellule B monoclonali e cellule T CD4+ e CD8+, che sono implicate nella guida di malattie autoimmuni, sono stati trovati nei polmoni di pazienti con DAAT e BPCO. Prove crescenti suggeriscono un ruolo protettivo dell'AAT contro lo sviluppo di malattie autoimmuni (6).

Da sottolineare inoltre che l'andamento progressivo del quadro di patologia ha fatto sì che venisse presa in considerazione la possibilità di inserire il paziente in lista per il trapianto polmonare. Seppur in questo caso il danno polmonare non è esclusivamente da attribuire a DAAT, è opportuno ricordare che esso rappresenta la quarta causa più comune di trapianto polmonare e il 6% di tutti i trapianti polmonari negli adulti (11).

Conclusione

Per quanto il modello classico di patologia da DAAT sia rappresentato dal paziente affetto da enfisema panlobulare con prevalente distribuzione alle basi polmonari, o comunque da un paziente con una funzionalità respiratoria compromessa, caratterizzata da un deficit ventilatorio di tipo ostruttivo, magari con componente asmatiforme, meno frequentemente incontriamo l'associazione tra DAAT – patologie a carattere fibrosante.

La peculiarità di questo caso clinico è che, non solo il paziente è affetto da una patologia a carattere fibrosante, ma che quest'ultima è inserita all'interno di una complessa condizione di connettivopatia.

È noto che l'AAT svolga un'azione antinfiammatoria ed immunomodulante, e che talora il deficit di tale proteina possa essere associato a disregolazione del sistema immunitario e a condizioni di immunodeficienza. Ulteriori osservazioni provenienti dalla ricerca e dalla clinica aiuteranno a meglio comprendere l'associazione dell'AAT con l'attività del nostro sistema immunitario.

Bibliografia

1. A. Fischer, R. Du Bois. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 2012; 380: 689–98.
2. M. Cazzola, D. Stolz, P. Rogliani et al. α 1-Antitrypsin deficiency and chronic respiratory disorders. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190073.
3. C. A. Blank, M. Brantly. Clinical features and molecular characteristics of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Ann Allergy* 1994; Feb 72(2), 105-20.
4. 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.
5. 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.
6. S. Song ; Alpha-1 Antitrypsin Therapy for Autoimmune Disorders; *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2018 Oct 5;5(4):289-301.
7. 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.
8. Stockley RA. The multiple facets of alpha-1-antitrypsin. *Ann Transl Med*. 2015;3(10):130
9. Baraldo S, Balestro E, Bazzan E, et al. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Today: New Insights in the Immunological Pathways. *Respiration*. 2016;91(5):380-385.
10. J.M. Figueira Goncalves, F.Martinez Bugallo, D Diaz Perez et al. Clinical manifestations of the Mmalton alpha-1 antitrypsin deficiency variant. *Pulmonology* 2017 Dec 12; S2173-5115(17)30168-9.
11. 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)

