

DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA: FOLLOW-UP E TRATTAMENTO PRECOCE

Anna Annunziata, Sara Spinelli, Roberto Rega, Francesco De Simone, Giuseppe Fiorentino
Fisiopatologia e Riabilitazione dell'Apparato Respiratorio
Ospedale Monaldi, Azienda dei Colli, Napoli

Premessa

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una condizione genetica responsabile di manifestazioni a carico dell'apparato respiratorio. La diagnosi della patologia tutt'oggi vede in Italia un ritardo diagnostico di circa 8-10 anni (1). Il monitoraggio clinico funzionale dei pazienti con DAAT rappresenta una criticità: infatti, spesso i pazienti non seguono un programma di monitoraggio al fine di identificare eventuali problematiche clinico-funzionali che il paziente potrebbe sottostimare o non considerare rilevanti, e che solo dopo anni vedrebbero una definizione diagnostica (2,3). Viene descritto il decorso clinico di una giovane paziente identificata durante uno *screening* familiare che vede come caso indice il nonno.

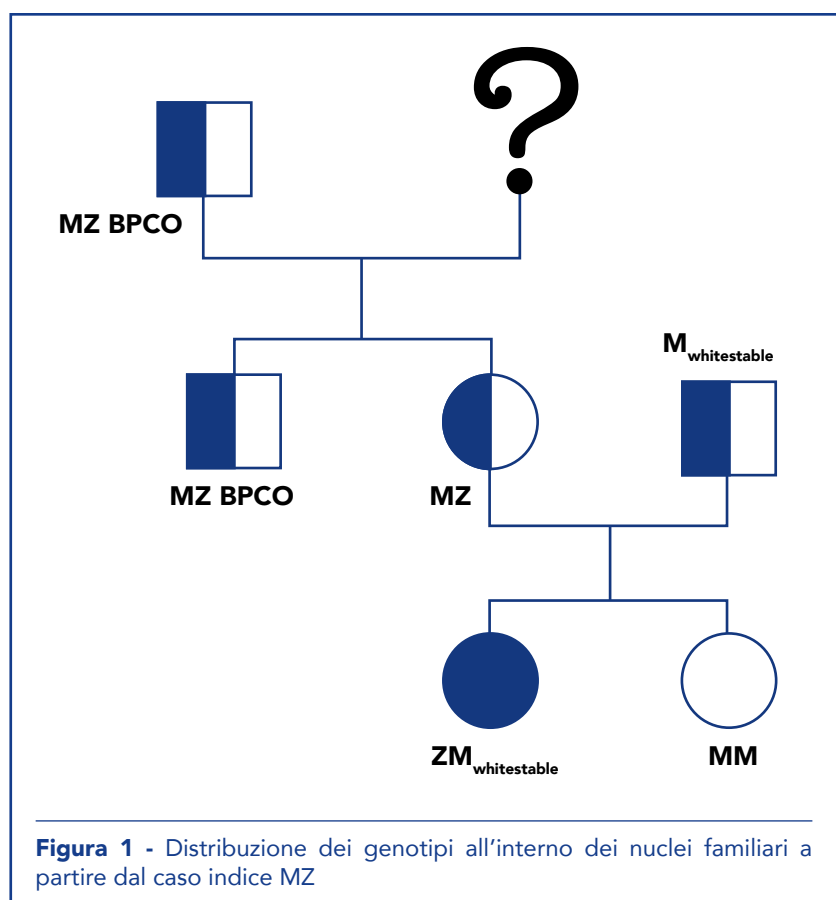
Caso Clinico

Giunge alla nostra osservazione un paziente di 82 anni, il paziente presenta insufficienza respiratoria acuta su cronica in broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) di grado severo ed enfisema polmonare. Il paziente al termine della degenza, stabilizzato, viene studiato per il DAAT poiché si osserva al quadro proteico una riduzione del valore delle alfa-1 globuline.

Il valore sierico di alfa-1 antitripsina (AAT) risulta 75 mg/dL. Il genotipo del paziente risultava MZ. Veniva esteso lo *screening* ai familiari di primo grado e risultavano portatori di mutazione entrambi i figli; pertanto, veniva esteso lo *screening* anche ai nipoti. Una nipote di 26 anni risultava portatrice di una eterozigosi composta ZM_{whitestable} (Figura 1).

La spirometria della giovane paziente post-reversibilità mostrava una capacità vitale forzata (FVC) di 3,49 L (98%), un volume espiratorio massimo nel 1° secondo (FEV₁) di 2,81 L (91%), una diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) pari a 9,26 mmol/(min*kPa) (101%). Il test alla metacolina risulta negativo. Prove allergiche cutanee negative per inalanti e alimenti. Dosaggio PRIST (*Paper RadiolimmunoSorbent Test*) risulta pari a 29 U/mL. Agli esami di routine nulla di rilevante, eccetto il dosaggio sierico dell'AAT pari a 61 mg/L. La TC torace risultava negativa. Al momento della identificazione, la paziente presentava una funzionalità respiratoria nella norma, *screening* per asma e allergie negativo, nessuna evidenza radiologica di aree di enfisema polmonare o bronchiectasie. La giovane paziente veniva inserita in un programma di *follow-up* clinico-funzionale.

Veniva rivalutata dopo 24 mesi e la spirometria post reversibilità mostrava FVC 3,28 L (95%), FEV₁ 2,70 L (89%), la DLCO era pari a 6,31 mmol/(min*kPa) (70%). Il test funzionale è stato ripetuto a distanza di 15 e 30 giorni per ulte-



riore conferma. Veniva ripetuta una TC torace per escludere eventuali alterazioni parenchimali che potessero giustificare la riduzione dei parametri funzionali. Venivano effettuati esami ematochimici di routine, PCR, esami colturali espettorato, tampone faringeo batterico, tutti gli esami avevano un esito negativo.

Veniva accertata dunque una riduzione di FVC pari a 200 mL in 2 anni e di FEV₁ pari a 100 mL, con una perdita media di FEV₁ pari a 50 mL/anno, che risulta circa il doppio rispetto al valore atteso di declino fisiologico. Veniva informata la paziente delle risultanze degli esami e resa edotta circa le opzioni terapeutiche disponibili, la paziente accettava di iniziare precocemente il trattamento sostitutivo con AAT umana.

A seguito di consenso informato, la paziente veniva avviata al trattamento sostitutivo con AAT umana alla dose di 60 mg/kg ogni 7 gg. Dopo le prime 4 somministrazioni, monitoraggio del livello sierico di AAT, la paziente ha proseguito al domicilio il trattamento, su richiesta della paziente, con il supporto di un caregiver addestrato dal personale del nostro centro. A 12 mesi di trattamento, la paziente ha effettuato con regolarità il trattamento al domicilio, senza interruzioni, ed in autonomia con il supporto di un caregiver; alla rivalutazione funzionale presentava stabilità dei parametri respiratori con FVC 3,30 L (95%), FEV₁ 2,75 L (89%), DLCO 6,38 mmol/(min*kPa) (70%). Si veda Tabella 1.

Discussione

I pazienti che presentano una funzionalità respiratoria nei limiti della norma dovrebbero seguire un periodico monitoraggio clinico-funzionale per intercettare precocemente l'insorgere di problematiche cliniche ed un eventuale declino funzionale. Anche eventuali cambiamenti ambientali possono determinare accelerazione del danno respiratorio. Alcuni autori hanno descritto che i lavoratori affetti

da DAAT esposti professionalmente a seguito dello scoppio delle torri gemelle, hanno manifestato una accelerazione del declino funzionale (4). Tale osservazione documenta quanto i pazienti con DAAT siano maggiormente suscettibili rispetto ad altri individui.

Recentemente diversi autori (5,6,7) suggeriscono che la terapia sostitutiva possa rappresentare una opportunità terapeutica per i pazienti con manifestazioni cliniche e deficit, indipendentemente dalla condizione di omozigosi o eterozigosi semplice o composta, soprattutto in presenza di varianti rare. Inoltre il trattamento precoce è considerabile una strada da percorrere, per evitare che il paziente realizzi un irreparabile declino funzionale. Un atteggiamento attendista non può essere accettabile per una condizione genetica rara nella quale sia accertato un fenotipo patologico. È dimostrato come la terapia sostitutiva rappresenti una terapia capace di modificare la storia naturale della malattia; pertanto, dovrebbe precocemente essere proposta al paziente con DAAT.

Conclusioni

Questo caso sottolinea la necessità di studiare anche il genotipo di pazienti anziani, l'utilità dello screening familiare e l'importanza del *follow-up* dei pazienti affetti da DAAT. Il monitoraggio clinico e funzionale nel paziente con DAAT è indispensabile per un corretto *management* della patologia. Anche in presenza di una funzionalità respiratoria nei limiti della norma, è indicato un periodico monitoraggio della sintomatologia e dei parametri respiratori. Qualora venga identificato un progressivo deterioramento clinico o funzionale, soprattutto in assenza di fattori ambientali e/o professionali potenzialmente rimovibili, al fine di prevenire un ulteriore danno funzionale irreversibile, è utile valutare precocemente la terapia sostitutiva con AAT umana.

	FVC (L)	FEV ₁ (L)	DLCO mmol/(min*kPa)
Tempo 0	3,49	2,81	9,26
A 24 mesi	3,28	2,70	6,31
A 12 mesi post-terapia	3,25	2,68	6,29

FVC: capacità vitale forzata;
FEV₁: volume espiratorio massimo nel 1° secondo;
DLCO: diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio.

Tabella 1 - Parametri di funzionalità respiratoria



Bibliografia

1. Luisetti M, Seersholm N Alpha1-antitrypsin deficiency.1: Epidemiology of Alfa1-antitrypsin deficiency. Thorax 2004; 59: 164-169
2. Craig TJ, Henao MP, Advances in managing COPD related to α 1 -antitrypsin deficiency: An under-recognized genetic disorder, Allergy. 2018 Nov;73(11):2110-2121. doi: 10.1111/all.13558. Epub 2018 Jul 26.
3. Ilaria Ferrarotti, Beata Poplawska-Wisniewska, Maria Teresa Trevisan, Janine Koepke, Marc Dresel, Rembert Koczulla, How Can We Improve the Detection of Alpha1-Antitrypsin Deficiency? PLoS One. 2015 Aug 13;10(8):e0135316.
4. Banauch GI, Brantly M, Izbicki G, Hall C, Shanske A, Chavko R, Santhyadka G, Christodoulou V, Weiden MD, Prezant DJ. Accelerated spirometric decline in New York City firefighters with α -antitrypsin deficiency. Chest. 2010 Nov;138(5):1116-24. doi: 10.1378/chest.10-0187. Epub 2010 Jul 15. PMID: 20634282; PMCID: PMC2972627
5. Kueppers F. Clinical presentations of four patients with rare Alpha 1 Antitrypsin variants identified in a single US center. Respir Med Case Rep. 2021 Jan 20;32:101345. doi: 10.1016/j.rmcr.2021.101345. PMID: 33552892; PMCID: PMC7848626.
6. Blanco I, Canto H, Flóres J, Cambor C, Cárcaba V, de Serres FJ, Janciauskiene S, Bustillo EF. Long-term augmentation therapy with alpha-1 antitrypsin in an MZ-AAT severe persistent asthma. Monaldi Arch Chest Dis. 2008 Dec;69(4):178-82. doi: 10.4081/monaldi.2008.380. PMID: 19350840.
7. Barjaktarevic I, Miravittles M. Alpha-1 antitrypsin (AAT) augmentation therapy in individuals with the P1*MZ genotype: a pro/con debate on a working hypothesis. BMC Pulm Med. 2021 Mar 23;21(1):99. doi: 10.1186/s12890-021-01466-x. PMID: 33757485; PMCID: PMC7989144.

