

MODIFICARE IL PATOLOGICO DECLINO FUNZIONALE DEI PAZIENTI CON DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA E BPCO ENFISEMATOSA SI PUÒ! EFFICACIA IN REAL LIFE AD UN ANNO IN UNA PAZIENTE AVVIATA A TERAPIA SOSTITUTIVA

E. Buonamico, L. Maselli, I. Iorillo, G.E. Carpagnano

Unità operativa complessa di Pneumologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Bari

Introduzione

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una rara condizione genetica consistente nella mancanza congenita della principale antiproteasi polmonare, l'alfa-1-antitripsina (AAT), che provoca un aumento della distruzione dei tessuti a opera delle proteasi e, nell'età adulta, causa enfisema. L'accumulo epatico eccessivo di AAT può causare epatopatia sia negli adulti sia nei bambini, che, se gravi, possono giungere al trapianto epatico. La prognosi è però collegata al grado di compromissione polmonare. La terapia sostitutiva con inibitore dell'alfa-1 proteinasi umano rappresenta ad oggi l'unico valido rimedio per rallentare il declino funzionale nel paziente enfisematoso.

Caso clinico

Presentiamo il caso clinico di una paziente di 68 anni (donna, caucasica, indice di massa corporea: 19), ex-fumatrice (20 pack/years, cessazione dell'abitudine tabagica da 15 anni), seguita presso il nostro ambulatorio di Malattie dell'Apparato Respiratorio del policlinico di Bari.

A Dicembre 2021 la paziente giungeva a nostra valutazione per la presenza di frequenti riacutizzazioni broncopneumoniche in già nota broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO enfisematosa, categoria GOLD D, stadio spirometrico 4), diagnosticata nell'anno precedente in duplice terapia inalatoria con LABA/LAMA. In anamnesi presentava Morbo di Parkinson e osteoporosi. Alla tomografia computerizzata (TC) torace eseguita nel Novembre 2020 si segnalava la presenza di micronoduli non calcifici bilaterali, enfisema panlobulare con pervietà delle vie aeree principali e regolare delineazione delle strutture mediastiniche, in assenza di tumefazioni linfonodali e versamento pleurico (Figura 1). La paziente veniva sottoposta al dosaggio sierico dell'AAT con riscontro di una carenza significativa (0,4 g/L; proteina C reattiva nella norma) per cui veniva avviata ad esame genetico tramite prelievo di sangue

capillare. L'esame risultava positivo per mutazione p-Glu-288-Val nell'esone 3 del gene SERPINA 1, una mutazione rara ma nota come patologica, che la paziente presentava in eterozigosi.

La paziente veniva pertanto sottoposta a spirometria globale che evidenziava un deficit ventilatorio di tipo ostruttivo di grado severo e riduzione della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO; riduzione del coefficiente di diffusione di grado moderato; Tabella 1). Al test del cammino (6 Minute Walking Test: 6MWT), mostrava desaturazione e insufficienza respiratoria da sforzo percorsi 140 metri in 6 minuti, con Nadir di saturazione arteriosa dell'ossigeno (SpO₂) del 87% e Borg di 8 punti (SpO₂ a riposo del 94%). Al questionario autosomministrato COPD Assessment Test (CAT) il punteggio risultava pari a 15/40 punti e al modified Medical Research Council Questionnaire (mMRC) pari a 3 punti. La paziente lamentava inoltre frequenti

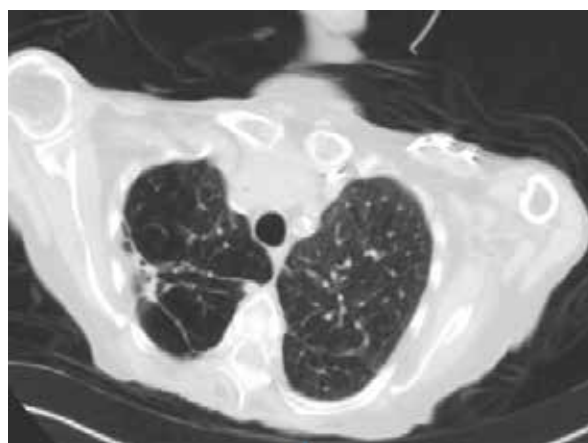


Figura 1 - Scansione della tomografia computerizzata del torace della paziente che mostra grave enfisema panlobulare, con bolle di grandi dimensioni più evidenti a destra.



Parametri	T0			T1		
	Predetto	Valore Paziente	% (Pred/VP)	Predetto	Valore Paziente	% (Pred/VP)
FVC	2,81	1,94	69	2,78	2,01	72
VC IN	2,94	1,75	60	2,92	2,23	77
FEV1	2,36	0,82	35	2,34	0,83	35
IT	76,37	41,36	54	76,18	37,02	49
PEF	6,12	2,4	39	6,09	2,72	45
MEF75	5,33	0,67	13	5,31	0,65	12
MEF50	3,6	0,36	10	3,58	0,37	10
MEF25	1,2	0,18	15	1,17	0,18	15
DLCO_SB	7,72	2,35	30	7,67	5,4	70

FVC: capacità vitale forzata; VC: volume corrente; FEV1: volume di aria espirata nel corso del primo secondo di una espirazione massima forzata; IT: indice di Tiffaneau; PEF: picco di flusso espiratorio; MEF 25/50/75: velocità dell'aria espirata, espressa in litri al secondo e misurata al 25%, 50% e 75% della FVC; DLCO: diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio.

Tabella 1 - Valori spirometrici al tempo 0 (T0) e al controllo a 12 mesi dall'inizio della terapia (T1)

episodi di riacutizzazione bronchiale nell'ultimo anno trattati con terapia corticosteroidica per os e terapia antibiotica (4 riacutizzazioni/anno). In considerazione del basso dosaggio sierico di AAT, si consigliava terapia inalatoria con ICS/LABA/LAMA (beclometasone, formoterolo e glicopirronio) per cui si rilasciava piano terapeutico.

A Marzo 2022 la paziente ripeteva prelievo ematico per dosaggio sierico di AAT che risultava pari a 0,5 g/L e, dopo aver escluso un deficit selettivo di IgA, veniva avviata a terapia sostitutiva con principio attivo alfa-1 antitripsina 1.000 mg/40 mL endovena da somministrare mensilmente. Veniva attivata per la paziente l'Assistenza Domiciliare Infermieristica (ADI) per cui, dopo le prime 4 somministrazioni eseguite in regime ospedaliero, la paziente proseguiva a domicilio le somministrazioni, con notevole miglioramento della sua qualità di vita e del tono dell'umore.

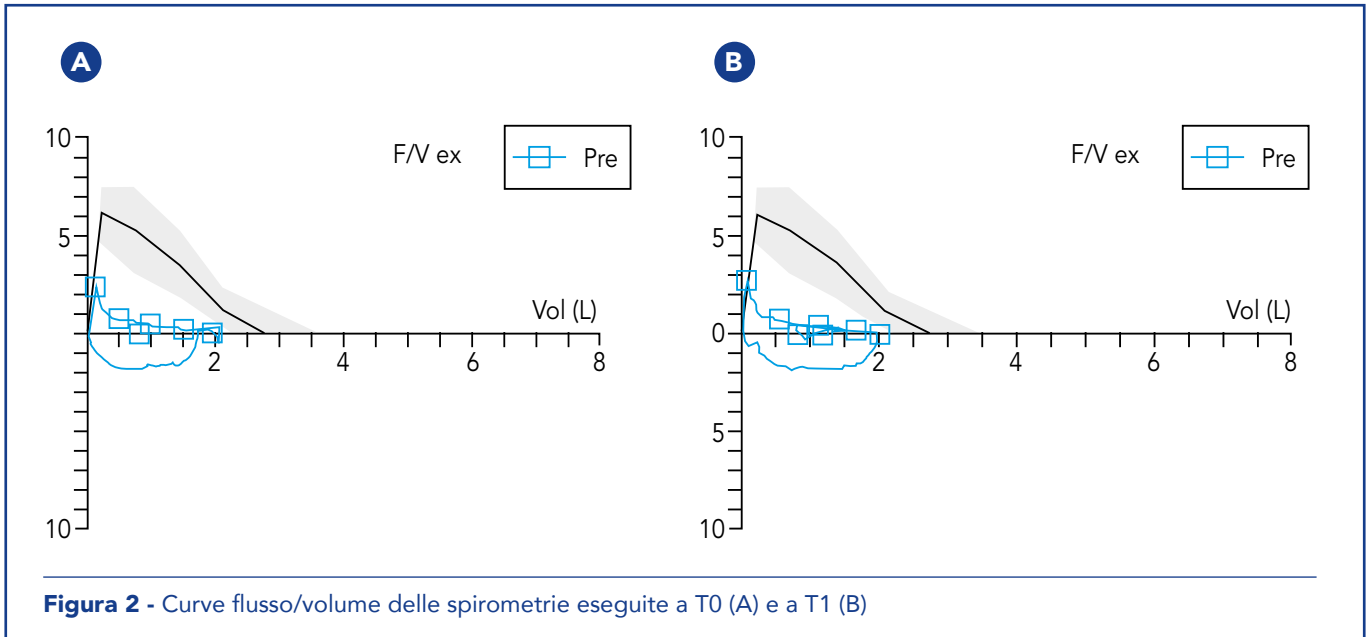
La paziente, già dopo le prime due somministrazioni di terapia sostitutiva, in assenza di effetti collaterali, riferiva un netto miglioramento soggettivo della dispnea da sforzo e della tosse. Veniva quindi sottoposta a periodico follow-up clinico-funzionale semestrale per DAAT nel quale la paziente confermava il miglioramento sintomatologico. In dettaglio al controllo annuale, si evidenziava assenza di riacutizzazioni, miglioramento del CAT (attualmente di 7 punti) e del test di valutazione della dispnea

(mMRC, attualmente di 2 punti), quadro in parte legato alla patologia neurologica di cui è affetta. Eseguiva prove di funzionalità respiratoria che evidenziavano un deficit ventilatorio ostruttivo di grado severo, mostrando tuttavia stabilità del FEV1 (volume di aria espirata nel corso del primo secondo di una espirazione massima forzata) rispetto al precedente esame. Si segnala, tuttavia, significativo miglioramento della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO 70% vs. precedente del 30%). Al 6MWT si evidenziava nuovamente desaturazione ossiemoglobinica da sforzo (SpO₂ a riposo del 94%, un Nadir SpO₂ del 88% dopo 180 metri di distanza nei 6 minuti del test e un Borg di 8 punti). Le curve flusso/volume delle spirometrie sono riportate in Figura 2. L'esame obiettivo toracico non presentava alterazioni del reperto auscultatorio né a volume corrente né alla manovra forzata. Si evidenzia inoltre come la paziente non abbia presentato nessuna nuova riacutizzazione bronchiale durante l'anno di terapia sostitutiva.

Conclusioni

Nel nostro caso clinico, in una paziente con BPCO enfisematosa frequente riacutizzatrice e DAAT in eterozigosi, la terapia sostitutiva assunta regolarmente dalla paziente in regime di ADI, associata a una terapia broncodilatatrice ottimizzata, si sono dimostrati in grado di ridurre la frequenza e la severità delle ri-





acutizzazioni flogistiche. Rispetto al noto declino del FEV1 in cui incorrono i pazienti affetti da DAAT, da -37 mL/anno a -61 mL/anno secondo lo studio più recente di Hiller et al. (1), la nostra paziente non solo non ha presentato una riduzione del FEV1 a un anno di terapia ma ha persino recuperato 10 mL di FEV1. Tale risultato potrebbe essere stato legato alla riduzione delle riacutizzazioni che, come noto impattano pro-

fondamente sul declino funzionale e la prognosi (2,3). Sebbene nel nostro caso l'incremento del FEV1 sia modesto, la terapia sostitutiva è riuscita ad azzerare le riacutizzazioni annue in una paziente fino ad allora frequente riacutizzatrice, concedendole non solo una migliore qualità della vita, ma anche una più lunga aspettativa di vita.

Bibliografia

1. Hiller AM, Piitulainen E, Jehpsson L, Tanash H. Decline in FEV1 and hospitalized exacerbations in individuals with severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *International Journal of COPD*. 2019;14:1075-1083. doi:10.2147/COPD.S195847
2. Zider AD, Wang X, Buhr RG, Sirichana W, Barjaktarevic IZ, Cooper CB. Reduced COPD Exacerbation Risk Correlates With Improved FEV1: A Meta-Regression Analysis. *Chest*. 2017;152(3):494-501. doi:10.1016/j.chest.2017.04.174
3. Zhudenkov K, Palmér R, Jauhiainen A, et al. Longitudinal FEV1 and exacerbation risk in COPD: Quantifying the association using joint modelling. *International Journal of COPD*. 2021;16:101-111. doi:10.2147/COPD.S284720

