BPCO ED ENFISEMA IN UNA GIOVANE DONNA FUMATRICE, L'IMPORTANZA DI CERCARE ANCHE I FATTORI DI RISCHIO GENETICI

Lorena Gallotti[1,2], Antonella Pezone[2], Domenico Cristiano[2], Annamaria Gianfrancesco[2]
[1] *AORN dei Colli, Dipartimento Pneumologia e Oncologia, Clinica Malattie Respiratorie Federico II*
[2] *Clinica Malattie Respiratorie, Università degli studi di Napoli Federico II*

INTRODUZIONE

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una malattia rara (ORPHA:60), a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da ridotti livelli sierici di alfa-1 antitripsina (AAT), glicoproteina codificata dal gene *SERPINA1* (14q32.1), prodotta principalmente dagli epatociti, Il cui ruolo principale è la protezione del tessuto polmonare dall'azione degli enzimi proteolitici rilasciati dai neutrofili attivati durante processi infiammatori/infettivi. Tra le mutazioni più comuni, "Z" (Glu342Lys) e "S" (Glu264Val) sono le principali forme alleliche deficitarie, l'allele "normale" è indicato "M". La mutazione omozigote Pi*ZZ determina una grave riduzione (fino all'80–95%) dei livelli sierici di AAT ed è associata a un elevato rischio di danno epatico e polmonare. La mutazione PI*SS con una ritenzione epatocitaria inferiore, è generalmente associato a manifestazioni cliniche più lievi.
I soggetti eterozigoti semplici o composti (es. Pi*MZ, Pi*MS, Pi*SZ) presentano un rischio clinico variabile. Le manifestazioni respiratorie più comuni includono enfisema panlobulare, BPCO, bronchiectasie e asma bronchiale (1-4).

CASO CLINICO

Donna caucasica di 43 anni, fumatrice da 20 anni (15 sigarette/*die*), BMI di 21,8 kg/m². In anamnesi un episodio di pneumotorace spontaneo a 25 anni, due aborti spontanei (miomatosi uterina) ed ipertensione arteriosa, uno zio ed un cugino materni affetti da enfisema polmonare. Nessuna allergia nota.
La paziente, già in trattamento con triplice terapia inalatoria per BPCO con ottima compliance, giungeva alla nostra osservazione a novembre 2024 per dispnea insorta circa due anni prima e peggiorata negli ultimi mesi (mMRC3). Riferiva inoltre almeno quattro riacutizzazioni bronchiali/anno.
In buone condizioni generali, l'emogasanalisi arteriosa è nei limiti per età; il test del cammino in 6 minuti è completato senza desaturazioni patologiche, percorrendo 450 metri. Le prove di funzionalità respiratoria (PFR) documentano: ostruzione moderato-severa; iperinflazione polmonare; lieve riduzione della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO).
Confrontando i dati con quelli del gennaio 2023, osserviamo un peggioramento, da quadro ostruttivo lieve a moderato-severo.
La TC torace esibita mostrava enfisema panlobulare, predominante ai lobi superiori, ed enfisema centrolobulare diffuso (Figure 1-2).
Dopo diagnosi differenziale mirata anche a escludere patologie cistiche polmonari, si poneva il sospetto di deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT). Il valore sierico di AAT risultava pari a 1,1 g/L, valore al limite inferiore della norma.

Figura 1 - TC torace Aprile 2024

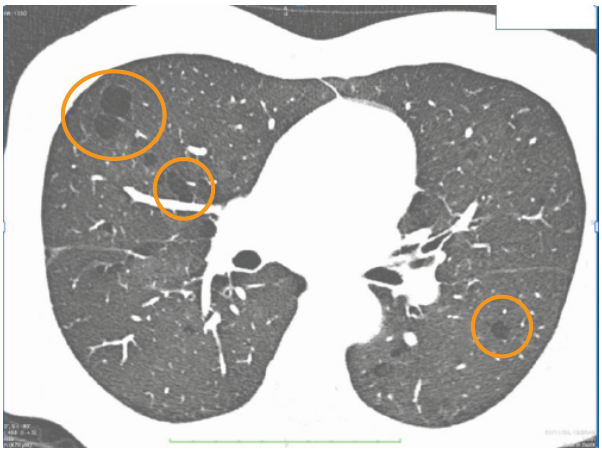

Figura 2 - TC torace Aprile 2024

Considerato il quadro clinico-funzionale, si procedeva con test genetico che evidenziava mutazione eterozigote MWurzburg (*p.Pro393Ser*).
Alla luce dell'età della paziente e del rischio evolutivo della malattia, dopo colloquio informativo e cessazione dell'abitudine tabagica, si avviava terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina umana (60 mg/kg/settimana). Alla rivalutazione a 6 mesi il dosaggio sierico di AAT è di 2,0 g/L con un lieve miglioramento del deficit ostruttivo (Tabella 1), nei primi 7 mesi di trattamento non si è verificata alcuna riacutizzazione, la terapia è ben tollerata e prosegue, la qualità di vita della paziente è sicuramente migliorata soprattutto per la severità della dispnea.

	Gennaio 2023	Novembre 2024	Settembre 2025
FEV_1	74%	51%	60%
FVC	86%	72%	75%
IT	68,7	70,3	80
RV	102%	173,4%	156%
DLCO	84%	71,1%	73,9%

Tabella 1 - Progressione funzionale

CONCLUSIONI

La mutazione MWurzburg è una variante rara polimerogenica M-like, associata spesso ad enfisema polmonare ma con pattern clinico variabile. I soggetti eterozigoti possono presentare livelli sierici di AAT nella norma ma insufficienti a proteggere da danni polmonari. La vera sfida resta la diagnosi precoce, spesso ostacolata dall'overlap clinico con patologie respiratorie comuni, con un ritardo diagnostico medio di 5–10 anni.
Ciò riduce drammaticamente le possibilità di trattamento tempestivo, peggiorando la prognosi e la qualità di vita dei pazienti anche giovani. Resta pertanto fondamentale la formazione capillare del personale medico per garantire una ricerca puntuale del DAAT e cambiare la storia naturale della malattia (2-5).

Bibliografia
1. F. Dasì. Alpha-1 antitrypsin deficiency, Medicina Clínica 162 (2024) 336–342
2. V. Barzon et al. Improving the Laboratory Diagnosis of M-like Variants Related to Alpha1-Antitrypsin Deficiency, Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 9859. https://doi.org/10.3390/ijms23179859
3. D.A. Lomas. The selective advantage of alpha1-antitrypsin deficiency, Am J Respir Crit Care Med. 2006 May 15;173(10):1072-7.
4. F. Maltais et al. Clinical Experience with SERPINA1 DNA Sequencing to Detect Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, AnnalsATS, Volume 15 Number 2| February 2018
5. M. Laffranchi et al. Heteropolymerization of α-1-antitrypsin mutants in cell models mimicking heterozygosity, Hum Mol Genet. 2018 May 15;27(10):1785-1793. doi: 10.1093/hmg/ddy090.