

# DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA E BPCO: I DANNI DEL RITARDO DIAGNOSTICO

Giordani Jordan

Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia

## INTRODUZIONE

Il legame tra il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) e le più frequenti patologie respiratorie quali broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), enfisema e asma è una realtà ampiamente documentata in letteratura (1,2). In questo quadro, l'identificazione di varianti alleliche deficitarie è fondamentale per im-

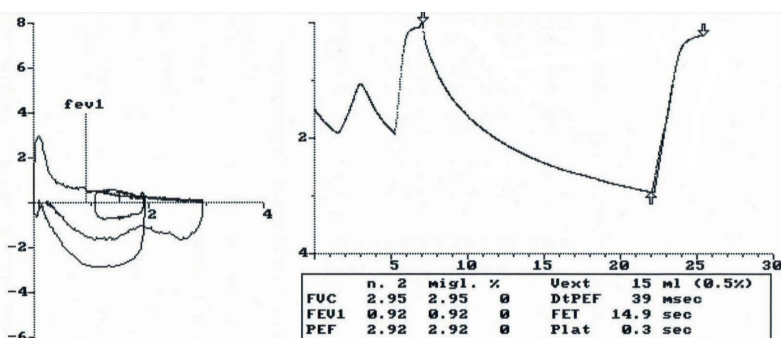
postare un adeguato percorso di presa in carico dei pazienti. Ciononostante, il DAAT rappresenta ancora oggi un fattore di rischio scarsamente considerato all'interno dei percorsi diagnostico-terapeutici. Il caso clinico di seguito è un esempio di come una diagnosi tempestiva di DAAT avrebbe potuto rallentare la progressione di enfisema e BPCO.



**Figura 1** - Immagini TC del torace ad alta risoluzione con evidenza di quadro di pleuropolmonite e diffuso enfisema di tipo misto.

## CASO CLINICO

Una donna nata nel 1970 giunge a marzo 2023 per visita di controllo a due mesi dalla dimissione per insufficienza respiratoria in pleuropolmonite destra e riacutizzazione di BPCO. In anamnesi si evidenzia: abitudine tabagica attiva da 30 anni di 20 sigarette/die – 30 pacchetti/anno – e prima diagnosi di BPCO Grado 2 nel 2018 (3). La paziente presenta marcato *discomfort* respiratorio a riposo e dispnea anche per sforzi di minima entità che la rendono inabile a svolgere la sua mansione lavorativa (addetta pulizie). Si prende visione della tomografia computerizzata (TC) del torace eseguita nel corso dell'ultimo ricovero, che evidenzia la presenza di un "diffuso e marcato enfisema di tipo misto" (Figura 1). La rapida progressione del quadro respiratorio ha posto indicazione allo svolgimento di approfondimenti comprensivi di genotipizzazione per sospetto DAAT. Le prove di funzionalità respiratoria hanno evidenziato la presenza di un grave deficit ventilatorio di tipo ostruttivo non reversibile al broncodilatatore impiegato (salbutamolo 400 mcg) associato a grave deficit della diffusione alveolo-capillare per il monossido di carbonio (DLCO): volume espiratorio massimo al primo secondo (FEV<sub>1</sub>) di 0,92L (pari al 40% del predetto); capacità vitale (VC) di 3,18L (pari al 114% del predetto); indice di Tiffenau (FEV<sub>1</sub>/VC) di 28,94 (pari al 37% del predetto); DLCO di 7,93 ml/(min\*mmHg) (pari al 35% del predetto) (Figura 2). Il test del cammino ha evidenziato una



FVC, capacità vitale forzata; FEV<sub>1</sub>, volume espiratorio massimo al primo secondo; PEF, picco di flusso espiratorio; DtPEF, ritardo di volume al raggiungimento del PEF; FET, tecnica dell'espiazione forzata.

**Figura 2** - Curva Flusso/Volume e Volume/Tempo ricavate dalla spirometria della paziente descritta. Si noti il *pattern* tipico della BPCO a fenotipo enfisematoso caratterizzato da una marcata riduzione del flusso espiratorio ed una relativa conservazione di quello inspiratorio.



"significativa desaturazione indotta dallo sforzo e pesante percezione della fatica e della dispnea durante il test", dato rafforzato dal monitoraggio inruento della saturazione arteriosa (SaO<sub>2</sub>%) che ha documentato una "SaO<sub>2</sub>% media del 92% con episodi di desaturazione patologica durante le ore diurne in concomitanza dello svolgimento delle attività più intense e costante desaturazione arteriosa borderline durante le ore notturne". In ultimo gli esami ematochimici hanno documentato un lieve incremento della Proteina C Reattiva (PCR) e la presenza di valori borderline di alfa-1 globuline e di alfa-1 antitripsina sierica (AAT). Dopo 3 mesi, giunge il referto della genotipizzazione che ha documentato una eterozigosi per l'allele deficitario Z e per l'allele disfunzionale F (Tabella 1). Si è pertanto confermata la diagnosi attuale di BPCO Grado 3 (3) e si è posta indicazione allo screening per DAAT dei familiari di primo grado. In ultimo, si è concordato con la paziente l'inizio della terapia sostitutiva con

AAT al fine di rallentare l'evoluzione dell'enfisema e il declino della funzione respiratoria.

## CONCLUSIONI

Il caso presentato è un chiaro esempio di come il DAAT sia un fattore in grado di condizionare fortemente le dinamiche cliniche dei pazienti affetti da patologie croniche dell'apparato respiratorio. Il ritardo diagnostico di questa condizione ha comportato per la paziente una serie di conseguenze ad alto impatto sia sul piano clinico che sulla qualità di vita (4). L'etichetta inappropriatamente attribuita al DAAT di condizione rara e vincolata a ristrette realtà territoriali costituisce ancora oggi un bias radicato tra i professionisti sanitari. Sarà pertanto determinante nel prossimo futuro incoraggiare attività di screening biochimico e genetico per sospetto DAAT in tutte le categorie di pazienti affette dalle più frequenti patologie respiratorie croniche (5).

A1AT_Genotyping Test					
c.187C>T PI*I	Negativo	c.194C>T PI*Mprocida	Negativo	c.226_228delITC PI*mmalton, PI*Mpalermo, PI*Mnichinan	Negativo
c.230C>T PI*Siyama	Negativo	c.551_552delC PI*Q0granite falls	Negativo	c.647G>T PI*Q0west	Negativo
c.721A>T PI*Q0bellingham	Negativo	c.739C>T PI*F	Eterozigote	c.839A>T PI*Plowell, PI*Pduarte, PI*Q0cardiff, PI*Ybarcelona	Negativo
c.863A>T PI*S	Negativo	c.1096G>A PI*Z	Eterozigote	c.1130_1131insT PI*Q0mattawa, PI*Q0ourem	Negativo
c.1156_1157insC PI*Q0clayton, PI*Q0Saarbruecken	Negativo	c.1178C>T PI*Mheerlen	Negativo		
<b>Sequenziato</b>					
<b>Genotipo finale PI*ZF</b>					

**Tabella 1** - Pannello rappresentativo degli esiti del sequenziamento genico della paziente descritta. Si noti la presenza delle mutazioni in eterozigosi determinanti il genotipo finale PiZF.

## Bibliografia

1. Craig TJ, Hena MP. Advances in managing COPD related to  $\alpha$ 1 -antitrypsin deficiency: An under-recognized genetic disorder. Allergy. 2018 Nov;73(11):2110-2121.
2. Pini L, Paoletti G, Heffler E, Tantucci C, Puggioni F; Asthma and Alpha1-Antitrypsin Research Group. Alpha1-antitrypsin deficiency and asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2021 Feb 1;21(1):46-51.
3. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update. Lancet Respir Med. 2023 Jan;11(1):18.
4. Chorostowska-Wynimko J, Barrecheguren M, Ferrarotti I, Greulich T, Sandhaus RA, Campos M. New Patient-Centric Approaches to the Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Feb 12;15:345-355.
5. Hena MP, Craig TJ. Recent advances in understanding and treating COPD related to  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. Expert Rev Respir Med. 2016 Dec;10(12):1281-1294.

