

Grave BPCO precoce con enfisema e ipertensione polmonare da mutazioni delle telomerasi

Early severe COPD with emphysema and pulmonary hypertension due to telomerase mutation

Chiara Torregiani^{1*}, Mario Santagiuliana¹, Aldo Scarpa², Marco Chilosi², Marco Confalonieri¹

¹ SC Pneumologia Ospedali Riuniti di Trieste

² UOC Anatomia e Istologia Patologica Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

*Corresponding author: chiara.torregiani@aots.sanita.fvg.it

Riassunto

Un uomo di 43 anni, ex-fumatore da 3 anni, giungeva alla nostra osservazione per riduzione della tolleranza allo sforzo e dispnea dopo un ricovero in cardiologia per scompenso cardiaco e severa ipertensione polmonare precapillare con cuore sinistro e coronarie indenni. La TC torace mostrava diffuso enfisema centrolobulare. Per il precoce sviluppo di enfisema e persistente insufficienza respiratoria ipossiémica sono state effettuate ricerche genetiche con riscontro di alfa1-antitripsina normale, e mutazioni di TERT-promoter ed SFTPA2. Tali alterazioni genetiche potrebbero spiegare lo sviluppo precoce di grave enfisema ed ipertensione polmonare in un paziente già esposto a fumo di sigaretta.

Abstract

A 43 years old man, former smoker, progressively developed reduced exercise tolerance and dyspnea. Previously he was admitted to the cardiology dept. because of cardiac failure and pulmonary arterial hypertension. No left heart and coronary diseases were detected, but a thorax CT scan showed centrilobular pulmonary emphysema in a patient with persistent hypoxemic respiratory failure and normal levels of alfa-1-antitrypsin. A genetic study showed mutations of TERT-promoter and SFTPA2 genes. These genetic alterations may explain this very early severe pulmonary emphysema and pre-capillary pulmonary hypertension in a young man previously exposed to cigarette smoke.

Parole chiave: Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), Ipertensione arteriosa Polmonare, Insufficienza respiratoria, Senescenza precoce, Telomerasi

Keywords: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Arterial Hypertension, Respiratory failure, Early Senescence, Telomerase*

Introduzione

E' noto che il declino della funzione respiratoria progredisce con l'età [1], e la BPCO ma soprattutto l'enfisema polmonare solitamente sono diagnosticati dopo la sesta-settima decade [2]. L'osservazione che il declino della funzione respiratoria parrebbe più rapido nelle prime fasi di sviluppo della malattia ha acceso l'interesse per la diagnosi precoce [3], data l'insorgenza di BPCO anche in soggetti tra i 20 e i 45 anni [4] anche se la prevalenza di enfisema è stata oggetto di studio in una popolazione dai 45 agli 80 anni con riscontro di enfisema più grave nel gruppo di età più avanzato e che aveva grado di ostruzione bronchiale più grave (stadi GOLD III e IV) [5]. In età avanzata è comune l'associazione

della BPCO con patologie cardiovascolari, ma tale associazione non è comunemente riportata in soggetti più giovani. L'ipertensione polmonare è tra le patologie cardiovascolari più frequentemente associate a BPCO, ma appare in età senile e quanto più la patologia polmonare ha provocato distruzione parenchimale e ipossiemia cronica. Nella maggioranza dei casi però l'ipertensione polmonare associata alla BPCO è di grado lieve, con valori medi inferiori a 35-40mmHg. Nella minoranza di casi in cui l'ipertensione polmonare associata a BPCO è particolarmente elevata (PAPm>40mmHg) abbiamo infatti una vasculopatia polmonare indipendente che progredisce più velocemente del deficit ventilatorio e si parla infatti di casi "discrepanti" [6] [7]. Abbiamo potuto osservare un caso di BPCO con enfisema centrolobulare e ipertensione polmonare severa in un giovane senza deficit di alfa1-antitripsina. In questo caso sono state ricercate eventuali anomalie genetiche allo scopo di trovare una giustificazione molecolare alla severità della patologia polmonare e cardiovascolare in relazione all'età.

Caso clinico

Un uomo di 43 anni, D. M., boscaiolo di origine romena, ex-fumatore da 3 anni (20 anni/pacchetto), obeso (BMI 35) ed iperteso in trattamento con amlodipina 5mg/die, veniva ricoverato presso la SC Cardiologia degli Ospedali Riuniti di Trieste per dispnea in "scompenso cardiaco". Il paziente accusava ridotta tolleranza allo sforzo da circa un mese, mentre la dispnea era insorta acutamente la sera prima. Il paziente si presentava in P.S. tachicardico (110 bpm ritmo sinusale), tachipnoico (26 atti/min), con SaO₂ in aria ambiente 84%, febbrile (t 39°C), agli esami ematochimici si segnalava aumento del BNP e D-dimero nella norma. La radiografia del torace evidenziava imbibizione del piccolo circolo, ili a morfologia vascolare, non franchi addensamenti in atto (figura 1). Il paziente veniva ricoverato presso la SC di Cardiologia con diagnosi di insufficienza cardiaca ed era sottoposto ad una ecocardiografia che mostrava a livello delle camere sinistre normali dimensioni e cinetica parietale con lieve ipertrofia delle pareti, segni di alterato rilasciamento del ventricolo sinistro, movimento paradossso del setto interventricolare, insufficienza tricuspidalica ed un ventricolo destro gravemente dilatato, diffusamente ipocinetico, disfunzionante (frazione di accorciamento FACC 21%). La coronarografia con cateterismo destro riscontrava normalità a livello del circolo coronarico ed ipertensione arteriosa polmonare. La severa disfunzione ventricolare destra si accompagnava ad ipertensione arteriosa polmonare pre-capillare di grado grave con incremento delle resistenze polmonari totali (PAPs 72mmHg, PAPm 43mmHg, pressione di incuneamento capillare 8mmHg, resistenze polmonari totali 5.71 HRU) ed indice cardiaco ai limiti inferiori di norma (2.9 L/min/m²BSA). La TC del torace eseguita nel sospetto, risultato poi infondato, di embolia polmonare, aveva mostrato un quadro di diffuso enfisema centrolobulare con presenza di alcune alterazioni di tipo cistico ai campi superiori (figura 2). Con il miglioramento dello scompenso cardiaco acuto, che risultava completamente a carico del cuore destro, il paziente veniva trasferito presso la SC Pneumologia per approfondimenti. Effettuava quindi una spirometria globale che mostrava un deficit ventilatorio di tipo misto con una componente ostruttiva di grado moderato-grave (FEV₁/SVC 77% del valore predetto, FEV₁/FVC post-broncodilatatore 0.62 con FEV₁ 1,93L 50% del valore predetto, figura 3) mentre i volumi polmonari, misurati con tecnica di wash-out per l'azoto mostravano una componente restrittiva di grado moderato con TLC 4.74L 67% e volume residuo 1.52L 73% in paziente affetto da cardiomegalia. Per problemi tecnici non è stato possibile utilizzare tecnica pletismografica. La diffusibilità per il CO presentava una riduzione di grado moderato che

migliorava parzialmente quando corretta per il volume alveolare (DLCO 17.71 ml/mmHg/min 55% con DLCO/VA 78%). E' stata dosata la proteina alfa-1-antitripsina che, in assenza di indici di flogosi, risultava nella norma (184 mg/d) ed erano effettuate inoltre una broncoscopia con BAL che mostrava cellularità normale, in particolare linfociti 5% e macrofagi 95%, con riscontro immunostochimico di positività per proteina S100, tipica per i macrofagi e negatività per CD1A escludendo la presenza di Istiocitosi a cellule di Langherans, una scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria che evidenziava alterazioni del parenchima prevalenti ai lobi superiori ed un esame poligrafico notturno escludeva la presenza di sindrome delle apnee ostruttive nel sonno. L'emogasanalisi arteriosa anche dopo ottimizzazione della terapia mostrava uno stato di insufficienza respiratoria cronica di tipo ipossiémico-normocapnico che permaneva anche al momento della dimissione con paO_2 in aria ambiente di 54mmHg, pCO_2 40 mmHg e pH 7,41 per cui è posta indicazione ad ossigenoterapia a lungo termine. Era quindi posta diagnosi di insufficienza respiratoria cronica in precoce BPCO di grado moderato-grave con diffuso enfisema centrolobulare associato ad ipertensione polmonare di grado grave in paziente ex tabagista con obesità di primo grado. In considerazione della grave ipertensione polmonare con un basso indice cardiaco al cateterismo destro in presenza di quadro di BPCO è stato deciso di iniziare terapia con sildenafil 20mg per 3 volte al dì monitorando strettamente gli scambi gassosi, ma l'eventuale peggioramento della paO_2 non si è verificato e il paziente ha mostrato beneficio soggettivo. Il test del cammino dopo introduzione della terapia per l'ipertensione polmonare è rimasto invariato come distanza percorsa, ma è aumentata la tolleranza all'esercizio (506 metri percorsi SaO_2 95%, Borg 0, SaO_2 finale 90% Borg 0). Il paziente è quindi stato dimesso con terapia per l'ipertensione polmonare con Sildenafil in quadro di "severe PH-COPD" (cit da [6]) e terapia per la BPCO con Tiotropio 5mcg/die e Indacaterolo 150mcg/die. E' stato scelto Sildenafil per il riscontro in letteratura di miglioramenti dei parametri emodinamici [8] in pazienti BPCO affetti da ipertensione polmonare discrepante. Data la giovane età e la grave compromissione clinico-funzionale è stato proposto un percorso per la messa in lista per trapianto polmonare che il paziente ha accettato. In considerazione del grado di avanzato enfisema in un paziente di 43 anni, nel sospetto di alterazioni genetiche legate alla senescenza cellulare, sono stati effettuati test genetici che mostravano mutazioni legate a malfunzionamento delle telomerasi, tipiche delle situazioni di senescenza precoce, ed alterazioni di una proteina del surfattante che si può accompagnare a gravi stati di insufficienza respiratoria conseguenti a infezioni severe: le anomalie genetiche riscontrate erano a carico di TERT-promoter (rs2735940) e dell'aplotipo SFTPA2 (rs1965708, Q223K).

Discussione

Il caso presentato descrive una forma di BPCO con enfisema polmonare particolarmente grave in relazione all'età, a cui si associa ipertensione polmonare (pre-capillare) di grado severo. Le alterazioni genetiche riscontrate in questo caso sono già state segnalate come possibile causa di patologia enfisematosa precoce polmonare, ma non erano ancora state associate a ipertensione polmonare severa. Solo una minoranza di casi di BPCO sviluppa grave ipertensione polmonare, ma si tratta in genere di forme discrepanti rispetto all'entità del deficit ventilatorio che presuppongono l'esistenza di una vasculopatia arteriosa polmonare che progredisce indipendentemente dal deficit ventilatorio. Nel caso descritto invece entrambe le patologie, polmonare e cardiovascolare si sono presentate precocemente severe e le alterazioni genetiche combinate dei geni di TERT-promoter e della proteina A2 del surfattante SFTPA2 potrebbero giustificare tale insolita e grave associazione di patologie

respiratoria e vascolare. Si tratterebbe pertanto della prima segnalazione in tal senso, dato che non ne sono state fatte finora in letteratura.

La visione attuale della patogenesi della BPCO e dell'enfisema vede le alterazioni anatomicopatologiche caratteristiche di queste patologie cronicodegenerative polmonari come conseguenza della senescenza cellulare che altera i processi riparativi e rigenerativi del polmone di fronte a insulti come quelli del fumo di sigaretta. Anche il rimodellamento della parete dei vasi polmonari che coinvolgendo particolarmente l'intima e la muscolatura liscia vasale insorge nei casi di ipertensione arteriosa polmonare severa può essere ricondotto ad alterazione dei meccanismi riparativi che presiedono alla riparazione di danni vasali da noxae varie (es. da fumo). Un ruolo centrale nei processi di proliferazione e differenziazione cellulare è dato dai telomeri. I telomeri sono strutture localizzate come cappucci al termine dei cromosomi, hanno un ruolo protettivo impedendo la degradazione del DNA e nel tempo vanno incontro ad accorciamento che comporta la senescenza della cellula. Le telomerasi sono polimerasi che sintetizzano le sequenze dei telomeri e sono composte da una transcriptasi inversa denominata TERT, da una porzione denominata TR che aggiunge sequenze nuove al telomero e da TERC che è un template di RNA [9], [10]. Sono state riscontrate, nel modello animale esposto a fumo di sigaretta e in famiglie con membri fumatori affetti da enfisema polmonare grave e precoce, mutazioni del gene TERT evidenziando il ruolo delle telomerasi disfunzionanti come meccanismo di suscettibilità per il quale l'esposizione ad una seconda "noxa" al DNA come il fumo di sigaretta induce la distruzione parenchimale polmonare e la comparsa di enfisema [9] [11]. L'approfondimento della senescenza cellulare sta permettendo di chiarire una parte della "variabilità genetica" dello sviluppo della BPCO ed in particolare dell'enfisema polmonare. Poiché la diagnosi di ipertensione polmonare nella BPCO è tuttora prevalente nelle fasi più avanzate di malattia e il riscontro di BPCO avviene il più delle volte solo quando il danno polmonare è già avanzato [12], lo studio dei fattori genetici e il riconoscimento di individui particolarmente a rischio risulta importante per una più efficace prevenzione primaria e secondaria. Il caso da noi presentato, con alterazioni genetiche associate a grave patologia polmonare sia parenchimale che vascolare, potrebbe suggerire il coinvolgimento di possibili meccanismi comuni allo sviluppo di gravi patologie degenerative dell'epitelio alveolare e bronchiale da un lato e della parete delle arterie polmonari dall'altro.



Figura 1 radiografia del torace eseguita all'ingresso in PS



Figura 2 sezione coronale (a) e sezioni orizzontali (b, c, d) della TC torace eseguita dal paziente dove si evidenzia diffuso ed importante enfisema centrolobulare con inoltre presenza di alcune alterazioni di tipo cistico a parete sottile prevalenti nei settori medio-apicali

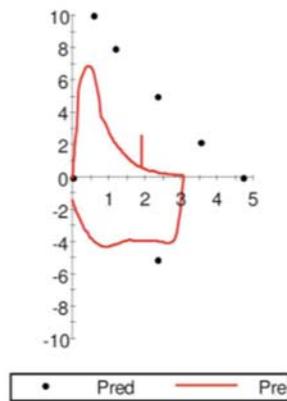


Figura 3 esame spirometrico: curva flusso-volume

Bibliografia

1. Viegi G, Pistelli R, Sherill DL et al. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *ERJ* 2007; 30: 993-1013
2. NICE clinical guideline 101: Chronic Obstructive Pulmonary Disease June 2010
3. Lung function decline in COPD Tantucci C, Modina D, *International Journal of COPD*. 2012; 7: 95-99
4. De Marco R, Accordini, S Cerveri I et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stage. *Thorax* 2004; 59 (2): 120-125
5. Hersh CP Washko GR Estepar RS et al., THE COPDgene Investigators. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Resp Res* 2013; 14:42
6. Seeger W, Adir Y, Barberà JA et al. Pulmonary hypertension in Chronic lung disease. *JACC* 2013; 62: 25: D109-16
7. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189-94.
8. Blanco I, Gimeno E Munoz PA et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension *Am J Resp Crit Care Med* 2010; 181 (3): 270-278
9. Stanley SE, Chen JJJ, Podlevsky JD et al. Telomerase mutations in smokers with severe emphysema *Journal of Clinical Investigation* 2015; 125 (2) 563-570
10. Kumar M, Seeger W, Voswinckel R Senescence-associated secretory phenotype and its possible role in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2014; 51 (3) 323-333
11. Alder JK, Guo N, Kembou F et al. telomere length is a determinant of emphysema susceptibility *Am J Resp Crit Care Med* 2011; 184: 904-912
12. Remand S, Bradley Drummond M Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment and prevention. *Lancet* 2015; 385: 1778-88