

BPCO IN INDIVIDUI CON GENOTIPO PIMZ DELL'ALFA-1 ANTITRIPSINA

Commento a: Haitham S. Al Ashry and Charlie Strange; COPD in individuals with the PiMZ alpha-1 antitrypsin genotype; Eur Respir Rev 2017; 26: 17006

L'obiettivo della review di Haitham et al è stato quello di esaminare le prove relative al rischio di enfisema, asma e BPCO negli individui con livello sierico di AAT intermedi fra livello normale (90-200 mg/dl) e livelli fortemente deficitari.

Avendo ampiamente dimostrato che la grave carenza di AAT è un fattore genetico determinante per lo sviluppo di enfisema, si è acceso da qualche anno il dibattito per valutare se gli individui portatori di un solo allele deficitario (per esempio con genotipo MZ) siano in qualche modo a rischio di tale patologia o altre manifestazioni cliniche. Una valutazione difficile quanto importante alla luce del fatto che gli individui MZ rappresentano il 2-5% della popolazione.

Diversi studi sono stati condotti per valutare se la BPCO fosse più diffusa nei pazienti con genotipo MZ piuttosto che negli individui MM: un obiettivo apparentemente semplice ma che nella realtà dei fatti svariati bias possono interferire sia con la progettazione dello studio sia sulla veridicità dei risultati. Primi fra questi il fattore fumo, esposizione e età dei pazienti.

A differenza degli studi trasversali condotti da Herch CP e Lam S (4,5) dove non si sono registrate differenze fra la diminuzione nel flusso respiratorio medio tra soggetti MZ e MM, gli studi caso-controllo hanno dimostrato una maggior prevalenza di genotipi MZ nella popolazione con BPCO rispetto alla prevalenza negli individui sani (6).

In linea generale possiamo riassumere che tutti gli studi caso-controllo hanno dimostrato una maggior incidenza di enfisema e una ridotta funzione polmonare nei pazienti MZ rispetto ai pazienti MM sempre regolati in funzione delle varianti età e fumo. Vale la pena menzionare lo studio di Dawkins PA (7) in cui l'enfisema individuato mediante tomografia computerizzata è stato messo in relazione alla mortalità nei pazienti con deficit di AAT mentre non lo è stata la funzionalità polmonare.

Gli studi basati sulle famiglie, quelli cioè che mettono a confronto fratelli e sorelle di pazienti MZ con BPCO portatori anch'essi di alleli deficitari o disfunzionali che non hanno al momento sviluppato alcuna patologia, permettono di eliminare molti bias sopra menzionati soprattutto perché le esposizioni ambientali nell'infanzia e altri pattern genetici che potrebbero influire sullo sviluppo di BPCO sono da ritenersi condivisi in questi soggetti (8,9).

Molloy et al (10) ha condotto uno studio di questo tipo escludendo il caso indice con BPCO dalle indagi-

ni correggendo i risultati in funzione di parametri quali sesso, età e anni di fumo. Il risultato è stato quello di poter affermare che gli individui MZ sono molto più a rischio per lo sviluppo di BPCO rispetto ai pazienti MM soprattutto se sono fumatori.

In sintesi, tutti gli studi caso-controllo, gli studi basati sulle famiglie e gli studi genetici condotti suggeriscono che gli individui MZ risultano essere più suscettibili allo sviluppo di BPCO rispetto a quelli con genotipo MM, in particolare se nel corso della vita è presente l'abitudine al fumo (Figura 1).

La funzionalità polmonare e i sintomi respiratori tendono ad aggravarsi di più nella popolazione MZ con BPCO rispetto agli MM con BPCO?

Sono stati condotti numerosi studi a lungo termine per rispondere a tale domanda (12,13), il più lungo dei quali è stato quello di coorte longitudinale prospettico basato sulla popolazione di Dahal e al (14) dove sono stati selezionati più di 9000 adulti danesi seguiti per 21 anni.

I risultati hanno confermato gli studi condotti in precedenza dimostrando che gli individui MZ hanno una più alta percentuale di incidenza di BPCO così come il 50% in più di probabilità di ospedalizzazione e di morte per BPCO rispetto agli individui MM.

L'associazione fra MZ e rapido declino tra i fumatori era più pronunciata rispetto ai non fumatori.

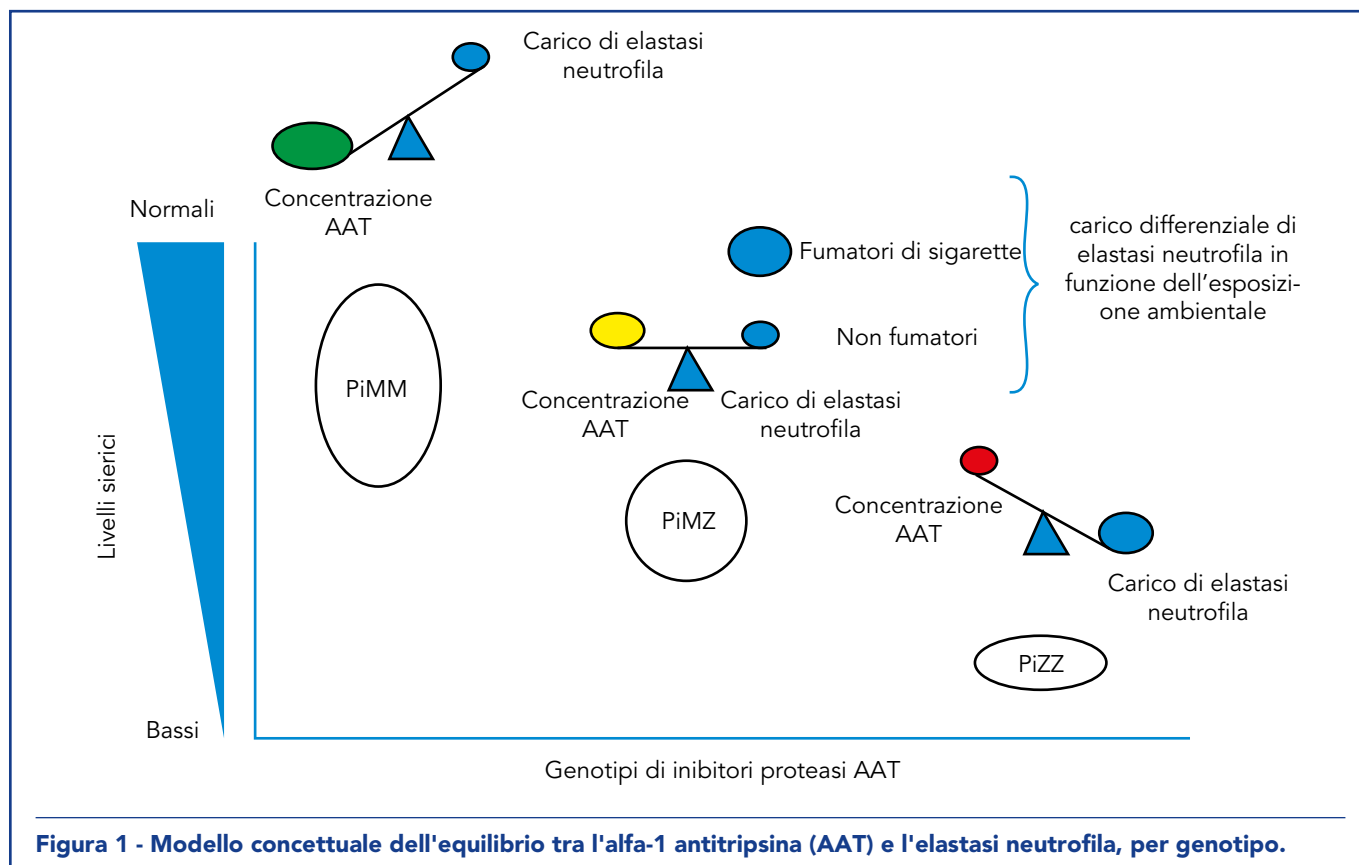
Oltre all'abitudine tabagica anche le esposizioni ambientali e lavorative correlano con la BPCO nella popolazione generale e ancor di più con soggetti ZZ con grave deficit di AAT. Una suscettibilità che si riscontra anche negli individui MZ (15,16).

La motivazione a tutto ciò è da ricercarsi nell'equilibrio proteasi-antiproteasi e nella risposta in fase acuta: gli individui MZ sono più vulnerabili ai danni polmonari durante gli stati infiammatori acuti perché non in grado di incrementare in modo adeguato il livello sierico di AAT e contrastare l'aumento continuo di elastasi neutrofila.

Il genotipo MZ ha un rischio maggiore di sviluppare asma?

Ad oggi il rischio di asma nella popolazione eterozigote MZ per il deficit di AAT non è stato studiato in modo approfondito nonostante sia ben noto che l'elastasi neutrofila svolge un ruolo importante durante i processi infiammatori e nello sviluppo dell'iperreattività delle vie aeree alla base della fisiopatolo-





gia dell'asma. Si rende pertanto necessario condurre ulteriori indagini per raccogliere evidenze scientifiche utili a stabilire il legame fra genotipo MZ e asma e che possano supportare lo studio di registro di McElvaney et al (18) dal quale si rileva che il 35% dei pazienti ZZ avevano ricevuto diagnosi di asma.

I pazienti MZ con patologia polmonare dovrebbero essere trattati con terapia sostitutiva specifica per il deficit di AAT?

Un importante premessa evidenziata da Haitham et al è che il livello sierico di AAT fissato a 11 μM e considerato "protettivo" contro lo sviluppo di enfisema, è basato su una serie di ipotesi che negli anni sono state rivalutate e smontate, prima fra tutte quella per cui gli individui con genotipo SZ e MZ non avessero alcun rischio di sviluppare enfisema.

Molti appartenenti alla comunità medica attendono studi che attestino i risultati della terapia sostitutiva nei pazienti MZ con patologia polmonare mentre altri suggeriscono che un enfisema sproporzionato rispetto all'età e all'esposizione al fumo di sigaretta sia una ragione sufficiente per iniziare la terapia. Inoltre, dal momento che nell'enfisema la distruzione

del parenchima polmonare è irreversibile, l'indicazione alla terapia sostitutiva dovrebbe essere presa sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio, e un nuovo filone di ricerca traslazionale dovrebbe concentrarsi sullo sviluppo di regimi terapeutici personalizzati, che prendano in considerazione il profilo clinico del singolo paziente e i suoi bisogni (1).

Pertanto trovare una risposta alla domanda diventa estremamente importante perché pone dei dubbi anche sulla correttezza della dose settimanale di AAT (da infondere) ad oggi fissata a 60 mg/kg, necessaria a mantenere livelli sierici al di sopra della soglia presunta di 11 μM .

Avendo evidenziato come la capacità anti-elastica nel BAL non viene riportata alla normalità con tale dose (20), il trial SPARTA in corso si pone l'obiettivo di dimostrare se il dosaggio di 120 mg/kg/settimana possa essere più efficace nel bloccare la progressione dell'enfisema nei pazienti con deficit grave di AAT.

Inoltre c'è da considerare che anche i pazienti MZ con patologia polmonare hanno livelli di AAT sierici e nel BAL inferiori rispetto alla normalità ed è necessario comprendere il motivo per cui la maggior parte di essi rimane non trattata.

Bibliografia

1. Stockley RA, Miravittles M, Vogelmeier C, Alpha One International Registry (A.I.R.). Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: towards a personalised approach. *Orphanet Journal of Rare Disease*. 2013;8:149.

