

# BRONCHIECTASIE E DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA: UNA CONCOMITANZA O UNA REALE ASSOCIAZIONE?

Alessandro Sanduzzi<sup>1</sup>, Stefano Sanduzzi Zamparelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Cattedra di malattie respiratorie, Università Federico II, Napoli*

<sup>2</sup> *Cattedra di malattie respiratorie, Università Vanvitelli, Napoli*

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una condizione patologica rara, sovente sottodiagnosticata, con base genetica, che mostra una prevalenza di 1-5 casi su 10.000: trattasi dunque di una malattia rara, nella quale è evidente lo squilibrio proteasi/antiproteasi, causa spesso di enfisema polmonare, tipicamente ad insorgenza precoce e più frequentemente a carico dei lobi inferiori.

Altre manifestazioni extrapolmonari sono un interessamento epatico, potenzialmente evolvente verso la cirrosi, la granulomatosi con poliangioite e la panniculite. La diagnosi si basa sul dosaggio sierico della proteina e sull'analisi genetica, tenendo conto del valore sierico della Proteina C reattiva (PCR), poiché AAT è una proteina di fase acuta e i livelli possono aumentare in modo sostanziale durante la malattia o altri tipi di reazioni infiammatorie.

Dall'altra parte, le bronchiectasie rappresentano una sindrome clinica caratterizzata da ipersecrezione cronica, con frequenti riacutizzazioni infettive: in questo caso, la diagnosi trova il Gold standard nella TAC torace ad alta risoluzione (HRCT).

Rimane tuttora controversa la valutazione dell'associazione tra DAAT e bronchiectasie: in questo paper, viene esaminata la letteratura inerente l'argomento, allo scopo di esaminare le possibili interrelazioni tra le due patologie.

Innanzitutto, vari Autori, tra cui Chan (1), sottolineano che sembra evidente una frequenza più alta di pazienti con DAAT che presentano anche bronchiectasie: questa associazione potrebbe ascrivere al fatto che il deficit potrebbe promuovere la flogosi ed il danno della parete bronchiale, attraverso una mancata inibizione della elastasi neutrofila, il che rappresenta una causa potenziale di bronchiectasia. Peraltro, l'elastasi neutrofila, non antagonizzata da un adeguato titolo di AAT, potrebbe favorire il survival batterico, in quanto la sua azione proteolitica tende ad alterare le sostanze antibatteriche, quali le defensine, la lattoferrina, frazioni complementari, il lisozima, ed alcune immunoglobuline.

Ancora, studi recenti (2-5) sembrano suggerire una possibile azione immunomodulante dell'alfa-1 antitripsina, indipendente dalla sua attività antielastasi-

ca, basata sulla riduzione del rilascio di due importanti mediatori della flogosi, come il tumor necrosis factor alfa (TNF alfa) e la Interleuchina 8 (IL 8).

Peraltro, l'ipotesi di un ruolo protettivo dell'AAT sulla infiammazione della parete bronchiale è suffragata da alcuni studi, sia sull'animale, che sull'uomo: è stato dimostrato che in un gruppo di pazienti affetti da immunodeficienza di tipo umorale, tali da richiedere terapia sostitutiva con gamma globuline, quelli che avevano anche bronchiectasie presentavano livelli più bassi di alfa-1 antitripsina, rispetto a quelli senza bronchiectasie, suggerendo per l'appunto che il deficit di AAT può contribuire ad indurre lo sviluppo di bronchiectasie.

Osservazioni simili, relative ad una aumentata prevalenza di bronchiectasie nei soggetti portatori di deficit di alfa-1 antitripsina, sono presenti nel Registro Italiano del DAAT, i cui estensori riportano un valore del 12%, nonché in altre segnalazioni in letteratura. Interessante il rilievo di Costa, (6) secondo il quale più di un terzo di pazienti, affetti da entrambe le patologie, non presentano evidenza TAC di enfisema.

Altri autori, come Shin (7), riportano invece una frequenza assai bassa (addirittura inferiore all'1%) di sindrome bronchiectasica in pazienti con DAAT, indipendentemente dal fenotipo.

In conclusione, l'associazione tra le due patologie resta tuttora controversa, per cui sorge spontanea, nella pratica clinica, una domanda: è necessario lo screening delle bronchiectasie nei pazienti con il deficit? La risposta, in un recente statement dell'ERS (8, 9), appare interlocutoria...

Ma a questo punto ci si deve porre anche un'altra domanda, speculare alla precedente: è necessario lo screening di DAAT nei pazienti con bronchiectasie? Anche se l'ERS non include tale screening in questa tipologia di pazienti, noi riteniamo che la ricerca, peraltro a basso costo, del dosaggio della proteina sierica, insieme alla valutazione della PCR, possa essere utile, potendo offrire al paziente deficitario, con quadro clinico patologico, una cura specifica, la terapia con alfa-1 antitripsina, al fine di migliorare la funzione e la qualità di vita.



## Bibliografia

1. Chan EDWooten, W.I.; Hsieh, E.W.Y.; Johnston, K.I.; Shaffer, M.; Dandhaus, R.; van de Veerdonk, F. Diagnostic evaluation of bronchiectasis. *Respir. Med. X* 2019, 1, 10006.
2. Janciauskiene, S.; Wrenger, S.; Immenschuh, S.; Olejnicka, B.; Greulich, T.; Welte, T.; Chorostowska-Wynimko, J. The Multifaceted Effects of Alpha1-Antitrypsin on Neutrophil Functions. *Front Pharmacol.* 2018, 9, 341
3. Jonigk, D.; Al-Omari, M.; Maegel, L.; Müller, M.; Izykowski, N.; Hong, J.; Hong, K.; Kim, S.H.; Dorsch, M.; Mahadeva, R.; et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of alpha-1 antitrypsin without inhibition of elastase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110, 15007–15012.
4. Bergin, D.A.; Reeves, E.P.; Meleady, P.; Henry, M.; McElvaney, O.J.; Carroll, T.P.; Condrón, C.; Chotirmall, S.H.; Clynes, M.; O'Neill, S.J.; et al. alpha-1 antitrypsin regulates human neutrophil chemotaxis induced by soluble immune complexes and IL-8. *J. Clin. Investig.* 2010, 120, 4236–4250.
5. O'Dwyer, C.A.; O'Brien, M.E.; Wormald, M.R.; White, M.M.; Banville, N.; Hurley, K.; McCarthy, C.; McElvaney, N.G.; Reeves, E.P. The BLT1 Inhibitory Function of Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy Disrupts Leukotriene B4 Neutrophil Signaling. *J. Immunol.* 2015, 195, 3628–3641.
6. Costa, A.F.C.E.; Farinha, I. Bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2019, 54, 4359.
7. Shin, M.S.; Ho, K.J. Bronchiectasis in patients with a1-antitrypsin deficiency: A rare occurrence? *Chest* 1993, 104, 1384–1386.
8. Miravittles, M.; Dirksen, A.; Ferrarotti, I.; Kobizek, V.; Lange, P.; Mahadeva, R.; McElvaney, N.G.; Parr, D.; Piitulainen, E.; Roche, N.; et al. European Respiratory Society statement: Diagnosis and treatment of pulmonary disease in α1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2017, 50, 50
9. Polverino, E.; Goeminne, P.C.; McDonnell, M.J.; Aliberti, S.; Marshall, S.E.; Loebinger, M.R.; Murrin, M.; Cantón, R.; Torres, A.; Dimakou, K.; et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2017, 50, 50.

