

CASE REPORTS SULL'USO DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA CON ALFA-1 ANTITRIPSINA DOPO TRAPIANTO POLMONARE IN PAZIENTI CON DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA

a cura della Redazione

Commento a: Afshar K, Bremer M, Ravichandran B, Feist AA, Golts E, Schonhoft EH, Yung G. Experience with Alpha-1 Proteinase Replacement Post-Lung Transplantation in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: A Single Center Case Series. *OBM Transplantation* 2021;5(4):13.

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una condizione genetica in cui la mancanza o la carenza dell'enzima alfa-1 antitripsina (AAT) può causare una malattia polmonare e/o epatica. AAT è una proteina appartenente alla famiglia delle serpine la cui somministrazione nei pazienti con DAAT protegge il tessuto polmonare dall'azione degli enzimi proteolitici, tra cui l'elastasi neutrofila, la catepsina G e la serina proteinasi 3 (1) e riduce l'infiammazione inattivando l'interleuchina-8 (IL-8) (2). Bisogna sottolineare che il ruolo della AAT sembra andare ben oltre i benefici antinfiammatori e antifettivi in quanto precedenti ricerche, condotte su modelli animali, hanno dimostrato che questa proteina ha anche una potente azione immuno-modulante post trapianto (3, 4).

Secondo il rapporto della International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT), rappresenta il 4,7% di tutti i trapianti di polmone (LTx), considerando 63.530 trapianti di cui 2.969 (4,7%) in pazienti con DAAT, da gennaio 1995 a giugno 2018 (5). Inoltre, si è visto che i pazienti con DAAT tendono a peggiorare immediatamente dopo il periodo post-operatorio, per un maggior tasso di rigetto e mortalità da infezioni più elevato, rendendo potenzialmente necessaria la terapia sostitutiva con AAT. Da notare che l'età media dei pazienti trapiantati con DAAT era inferiore a quella dei pazienti senza questa condizione genetica (50,5 vs 58 anni). A supporto di questo, studi osservazionali e questionari eseguiti nei centri trapianti hanno mostrato che il 13-21% dei pazienti DAAT sottoposti a trapianto polmonare hanno ricevuto la terapia sostitutiva ad un certo punto dopo il trapianto, ma l'esperienza clinica non è stata chiaramente riportata nella letteratura attuale. In base a ciò, nuovi studi stanno facendo luce su questo aspetto.

Vengono presentati nello studio di Afshar et al. dei case reports relativi a pazienti con DAAT che hanno ricevuto un trapianto di polmoni tra il 2002 e il

2008 all'ospedale di San Diego dell'università della California. Considerando le molteplici proprietà intrinseche della proteina AAT, gli autori di questo studio retrospettivo hanno supposto che i pazienti con DAAT, sottoposti a trapianto polmonare, potrebbero avere meno episodi di rigetto e migliori outcomes clinici in caso di continuazione della terapia con AAT.

Sono stati identificati due gruppi: i pazienti del gruppo 1 avevano continuato la terapia sostitutiva con AAT anche dopo il trapianto di polmone e i pazienti del gruppo 2 avevano ricevuto la diagnosi di DAAT dopo il trapianto, o avevano sospeso la terapia sostitutiva con AAT dopo l'operazione. Gli endpoints considerati in questo studio retrospettivo sono stati la valutazione del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1) post-trapianto (il parametro più comunemente valutato per la funzionalità respiratoria), gli episodi infettivi, gli episodi di rigetto polmonare cellulare acuto e la disfunzione cronica di rigetto del trapianto omologo di polmone (chronic lung allograft dysfunction, CLAD), una malattia che presenta una ventilazione ostruttiva e restrittiva in quasi il 50% dei pazienti sottoposti a trapianto polmonare.

Dai risultati è stato osservato che dopo due anni i pazienti del gruppo 1 che hanno continuato la terapia sostitutiva con AAT hanno soprattutto mantenuto la funzione polmonare mentre quelli del secondo gruppo hanno mostrando una riduzione dei parametri spirometrici (Tabella 1).

Si ricorda che il DAAT è una malattia raramente diagnosticata e che solo il 15% circa delle persone che ne sono affette hanno ricevuto una corretta diagnosi. Questo è dovuto anche dal fatto che non è facile distinguere dal punto di vista clinico la BPCO dovuta al DAAT, avendo una sintomatologia comune ad altre patologie respiratorie (6) ma grazie a semplici esami di laboratorio, come il dosaggio sierico della proteina alfa-1 antitripsina e con un opportuno esame genetico, è possibile fare una corretta diagnosi che è essenziale per poter migliorare gli outcomes



Paziente	Allele DAAT	Cambiamento della FEV1 nei primi 2 anni post-baseline (%)	Cambiamento predetto della FEV1% nei primi 2 anni post-baseline (%)	Stage della CLAD a due anni dopo LTx
Paziente 1A	ZZ	-11,0	-3,5	0
Paziente 1B	ZZ	0,0	0,0	0
Paziente 1C	SZ	-23,0	-21,0	0
Paziente 1D	ZZ	5,7	6,1	0
Paziente 1E	MZ	0,0	0,0	0
Paziente 1F	ZZ	N/A	N/A	N/A
Paziente 2A	ZZ	-18,0	-13,5	0
Paziente 2B	MF	-18,0	-16,0	0
Paziente 2C	ZZ	-15,0	-14,0	0
Paziente 2D	ZZ	N/A	N/A	N/A
Paziente 2E	SZ	-8,5	-13,5	0
Paziente 2F	ZZ	-24,0	-24,5	0
Paziente 2G	SZ	-64,5	-63,5	4

Tabella 1 - Variazioni nei valori previsti di FEV1 e FEV1% due anni dopo il valore basale e stage di CLAD a due anni dopo l'LTx per tutti i pazienti con DAAT. (I pazienti 1F e 2D sono stati esclusi dai calcoli a due anni per mancanza di dati adeguati)

clinici dopo il trapianto polmonare, visto che il trattamento con AAT andrebbe valutato e considerato soprattutto nei pazienti con DAAT.

In conclusione, questi recenti studi dimostrano che il trattamento continuo con la terapia sostitutiva di AAT può portare ad un maggiore mantenimento

della funzione polmonare dopo il trapianto. Dai dati osservazionali si evince che la terapia AAT può aiutare a ridurre gli episodi di rigetto cellulare acuto e il conseguente sviluppo di CLAD ma dovrebbero essere condotti studi prospettici per confermare un beneficio in questa popolazione su scala più ampia.

Bibliografia

- Hunt JM, Tuder R. Alpha 1 anti-trypsin: One protein, many functions. *Curr Mol Med.* 2012; 12: 827-835.
- Gao W, Zhao J, Kim H, Xu S, Chen M, Bai X, et al. α 1-Antitrypsin inhibits ischemia reperfusion-induced lung injury by reducing inflammatory response and cell death. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33: 309-315.
- Iskender I, Sakamoto J, Nakajima D, Lin H, Chen M, Kim H, et al. Human α 1-antitrypsin improves early post-transplant lung function: Pre-clinical studies in a pig lung transplant model. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35: 913-921
- Lewis EC, Mizrahi M, Toledano M, DeFelice N, Wright JL, Churg A, et al. Alpha1-antitrypsin monotherapy induces immune tolerance during islet allograft transplantation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105: 16236-16241
- Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes Jr D, Hsich E, Khush KK, et al. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38: 1042-1055.
- James K. Stoller, MD, MS Alpha-1 antitrypsin deficiency: An underrecognized, treatable cause of COPD *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2016, 83 (7) 507-514

