

# DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA E BRONCHIECTASIE

Paolo Fuso, Giulia Scioscia, Maria Pia Foschino Barbaro, Donato Lacedonia

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Foggia

## Introduzione

Il deficit di alfa-1 antitripsina (A1AT) è una patologia rara sottodiagnosticata causata da mutazioni del gene SERPINA-1 (14q32.1) trasmessa con modalità autosomica codominante, con penetranza incompleta ed espressività variabile. È responsabile di diverse patologie respiratorie, quali enfisema panacinare, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), asma, bronchiectasie ed infezioni respiratorie ricorrenti, ma anche malattie epatiche e disturbi della pelle. Tali patologie si sviluppano in pazienti omozigoti (entrambi gli alleli mutati) con conseguente grave deficit della proteina. Esistono anche condizioni di deficit intermedio, nel caso di pazienti eterozigoti (un solo allele mutato), con conseguente danno anatomico funzionale di gravità variabile a seconda del tipo di mutazione. Ad oggi sono state identificate più di 200 varianti genetiche del gene SERPINA-11, codificante la proteina alfa-1 antitripsina; le due varianti deficitarie più comuni nella popolazione caucasica sono PI\*Z (E366K) e PI\*S (E288V), mentre le varianti rare rappresentano circa l'1% delle mutazioni totali scoperte, anche se è possibile che ne esistano molte altre non ancora scoperte. La scarsa conoscenza generale della patologia non facilita l'identificazione di queste mutazioni e lo studio del loro impatto in ambito clinico.

## Caso Clinico

Paziente di 54 anni, non fumatrice, non note allergie a farmaci e/o sostanze inalanti. In anamnesi patologica remota presenza di ernia jatale associata a reflusso gastroesofageo (MRGE) in trattamento farmacologico con inibitori di pompa protonica. Ad una TC del torace del 2019 si evidenziava la presenza di bronchiectasie bilaterali (lobo medio e lobo inferiore di sinistra) in assenza di un quadro enfisematoso e di iperinflazione polmonare (Figura 1).

Nel gennaio 2020 la paziente giungeva alla nostra osservazione per peggioramento dell'abituale dispnea per sforzi lievi-moderati, tosse con abbondante espettorazione di tipo catarrale e fini striature ematiche; riferiva inoltre frequenti riacutizzazioni bronchiali infettive nell'ultimo anno trattate con ripetuti cicli di antibiotici e steroidi. La broncoscopia non evidenziava segni di sanguinamento in atto, ed un lavaggio broncoalveolare (BAL) negativo per germi comuni, miceti e bacillo di Koch (BK). Gli esami colturali escludevano anche infezioni da altri micobatteri. Le prove di funzionalità respiratoria risultavano nella norma (FEV1 99%, FVC 108%, IT 78%, TLC 106%, RV 110%, DLCO 96%) ed una routine completa di esami ematochimici che non mostrava alcuna anomalia, eccetto un'elettroforesi proteica con una riduzione della banda delle alfa-1 globuline (Figura 2) e valo-

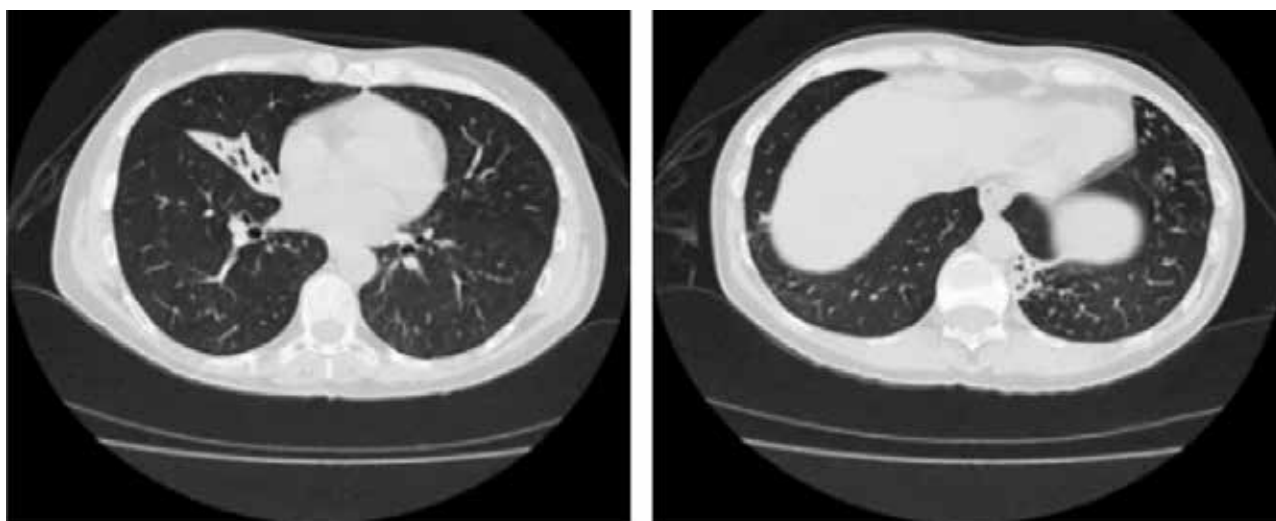
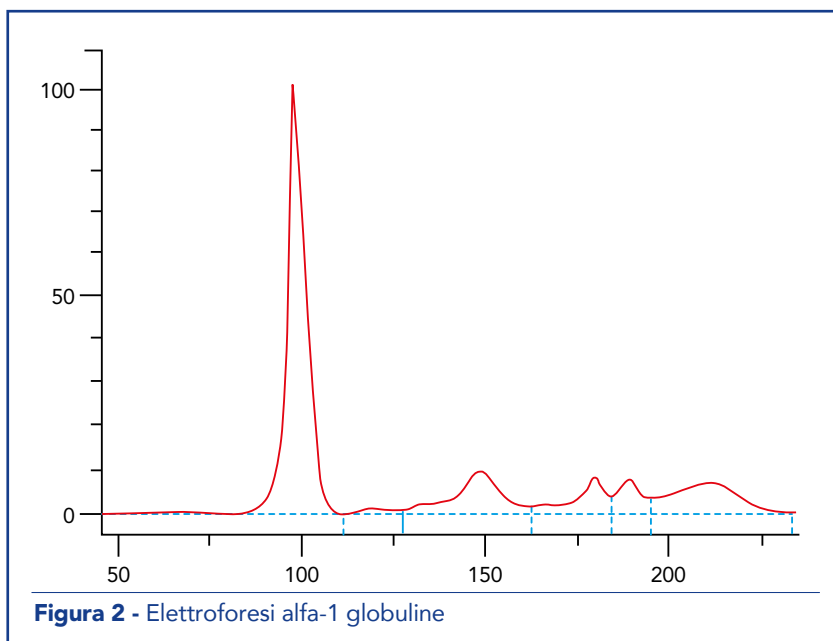


Figura 1 - TC torace, che evidenzia le bronchiectasie del lobo medio e lobo inferiore sinistro



ri sierici di A1AT al di sotto del range di normalità (78 mg/dl, v.n. 90-200 mg/dl), proteina-C reattiva negativa. L'analisi molecolare del gene SERPINA-1 mostrava la presenza di una nuova variante missenso, mai stata descritta prima in letteratura, Ile74Asn (c.221T>A) sull'esone 2 dell'allele M3 (Glu400Asp) in uno stato di eterozigosi.

È stata quindi avviata la procedura di trattamento *off-label*, previa acquisizione del consenso, ed è stata prescritta una terapia con alfa-1 antitripsina sostitutiva umana e.v. al dosaggio di 60 mg/kg/settimana.

La paziente ha ben tollerato il trattamento; durante i primi sei mesi di terapia non ha presentato riacutizzazioni ed il dosaggio sierico dell'A1AT rivalutato periodicamente risultava di 127 mg/dl. All'ultima valutazione ambulatoriale, a distanza di circa un anno dall'inizio del trattamento, la paziente si presentava in condizio-

ni cliniche generali stabili, riferendo un miglioramento della dispnea da sforzo, scarsa tosse con espettorazione di tipo mucoide, un'unica riacutizzazione trattata a domicilio con macrolidi.

### Discussione e conclusioni

Il caso, presenta una paziente con bronchiectasie, ed una nuova mutazione missenso del gene SERPINA-1, allele74Asn (c.221T>A) sull'esone 2 dell'allele M3 (Glu400Asp) in uno stato di eterozigosi ed un dosaggio sierico di A1AT abbastanza ridotto, in un range classicamente considerato di "rischio intermedio" per lo sviluppo di segni e sintomi riconducibili al suo genotipo. Ciononostante, presentava comunque delle bronchiectasie e frequenti riacutizzazioni. Il trattamento integrativo con Prolastin (Alfa-1 Antitripsina esogena), in questo primo anno di osservazione sembra comunque aver

ridotto il numero di riacutizzazioni e migliorato la qualità di vita della paziente.

Attualmente in Italia, i criteri per la terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina sono: un valore di A1AT < 80 mg/dl ed un FEV1 tra 35% e 60% del predetto. L'utilizzo del farmaco nelle restanti condizioni cliniche è ancora oggetto di discussione. Tuttavia, alcuni dati di letteratura supportano il possibile ruolo della terapia sostitutiva sulla riduzione dell'infiammazione delle vie aeree. Pertanto è possibile ipotizzare il suo effetto positivo anche nei pazienti con bronchiectasie e frequenti riacutizzazioni, proprio con lo scopo di ridurre il numero degli episodi acuti.

Infatti, questo caso sembra confermare l'impatto positivo della terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina nei soggetti bronchiectasici e per questo motivo ulteriori studi a riguardo si rendono necessari.

### Bibliografia

1. Foil KE. Variants of SERPINA1 and the increasing complexity of testing for alpha-1 antitrypsin deficiency. Ther Adv Chronic Dis. 2021;12\_suppl:20406223211015950. doi:10.1177/20406223211015954

