

DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA E GRAVIDANZA

a cura della Redazione

Il Deficit di Alfa-1 Antitripsina (DAAT) è una condizione ereditaria che determina bassi livelli di Alfa-1 Antitripsina (AAT) nel plasma e rappresenta un elevato fattore di rischio per lo sviluppo della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). È una condizione genetica diagnosticata raramente e con ampio ritardo vista l'elevata eterogeneità delle manifestazioni cliniche per cui non è raro oggi trovare anche nei giovani già un quadro funzionale compromesso al momento della diagnosi. In questo articolo viene fatta una revisione della letteratura disponibile relativa al DAAT in gravidanza per discutere delle eventuali implicazioni cliniche dovute alla riduzione dei livelli di AAT e del potenziale impatto per la paziente incinta.

Alfa-1 Antitripsina

AAT è un inibitore della proteasi ad ampio spettro con proprietà immuno-modulanti e inibisce principalmente l'elastasi neutrofila che, se non controbilanciata, determina danni strutturali alle vie respiratorie. Inoltre, AAT inibisce anche la proteinasi 3, la catespina, mieloperossidasi, chimasi, triptasi, tripsina, granzima B, proteinasi della serina plasmina, trombina, urochinasi e fattore Xa nella cascata della coagulazione, per un totale di oltre il 90% di tutta l'attività antiproteasica del siero umano.

Si produce circa 34 mg/kg di AAT al giorno: l'80% si distribuisce nei tessuti interstiziali mentre il resto finisce nei fluidi biologici (saliva, urina, latte materno...). La sua espressione è co-dominante ed ha livelli estremamente variabili per la sua attivazione in fase acuta, per la sua risposta ai danni tissutali e per la sua risposta agli estrogeni.

Mentre l'equilibrio proteasi/antiproteasi legato allo sviluppo di patologie polmonari è ben chiaro, nuovi studi clinici dimostrano come AAT svolga un ruolo fondamentale in diverse altre patologie come il diabete mellito e la sclerosi multipla (1). Inoltre, osservare che AAT aumenta fino a sei volte durante tutti i mesi della gestazione per poi tornare al livello basale dopo il parto, ha messo in luce la sua importanza durante la gravidanza.

Il ruolo di Alfa-1 Antitripsina in gravidanza

Recentemente è emerso che AAT svolge un ruolo importante nel processo riproduttivo: dalla regolazione della fertilità alla tolleranza immunitaria alle complicazioni ostetriche. Inoltre, si è visto che le implicazioni legate ad un abbassamento del livello di AAT sono molteplici: dalla pre-eclampsia agli aborti spontanei.



Questi risultati sono particolarmente rilevanti perché si dimostra che anche nelle donne con riduzioni minori di AAT si ha un aumento delle complicanze ostetriche soprattutto se queste sono sottoposte ad ulteriori fattori di rischio come il fumo.

In letteratura non ci sono molti casi documentati di gravidanze portate a termine da madri con DAAT perché in passato spesso veniva praticato l'aborto indotto, per evitare ulteriori complicazioni alla paziente, in particolare la riduzione del FEV1 che può raggiungere il -40%.

I test diagnostici genetici prenatali, come anche test fetali non sono raccomandati e non hanno nessuna utilità nel momento in cui stiamo parlando di una condizione genetica che modifica il rischio di sviluppare patologia polmonare e non di una patologia conclamata. Detto questo, la coppia dovrebbe essere informata in una consulenza genetica sull'ereditarietà e sui rischi possibili per poter affrontare con cognizione la gravidanza.

Le raccomandazioni, la gestione e la terapia per le donne con patologia polmonare da DAAT in gravidanza dovrebbero mirare a ridurre la sintomatologia e il rischio di esacerbazioni esattamente come per tutti i pazienti con BPCO. Dobbiamo aggiungere anche che



durante la gestazione le pazienti tendono a non essere complianti verso le terapie farmacologiche sottoponendo se stesse, come dimostrato recentemente, a ulteriori rischi derivati dalla brusca interruzione della terapia sostitutiva (TS)

Caso Clinico

Questa la storia di una donna di 35 anni con diagnosi di DAAT (Pi ZZ), avvenuta in seguito a screening familiare, con livello AAT di 21 mg/dl ed avviata alla TS tre anni prima della gravidanza a causa della presenza di dispnea da sforzo e enfisema ai lobi inferiori ed eruzioni cutanee. Il suo decorso clinico era stabile e privo di riacutizzazioni.

L'utilizzo della terapia sostitutiva con AAT nelle donne in gravidanza non è supportato da studi quindi le indicazioni per l'utilizzo dovrebbero basarsi sull'opinione di clinici esperti sapendo che la controindicazione assoluta è rivolta solo verso i pazienti con ipersensibilità alla proteina o al deficit assoluto di IgA.

Premesso che la decisione finale per ogni terapia viene lasciata al singolo paziente, in questa review si racconta la situazione terapeutica di una giovane affetta da DAAT in gravidanza, per la quale gli autori sono stati costretti per mancanza di letteratura a valutare il rapporto rischio-beneficio derivante dal proseguimento o dalla cessazione della terapia sostitutiva con AAT esogena durante il periodo di gestazione. Nel caso specifico la paziente aveva deciso di continuare la TS per cui fu rivisto il suo piano di controllo per la BPCO in modo da monitorare e trattare precocemente eventuali esacerbazioni.

Seguita in modo stretto durante tutta la gravidanza, la paziente intorno al sesto mese lamentava un peggioramento della dispnea dovuta ad un aumento del peso con diminuzione del FEV1 e FVC (Tabella 1).

Per i restanti mesi nessuna segnalazione degna di nota, la paziente ha continuato la TS settimanale mantenendo valori funzionali costanti anche dopo il parto.

Ad un anno dal parto, una seconda gravidanza in cui la paziente, esattamente come alla prima, ha deciso

di proseguire la terapia sostitutiva portandola a termine e mantenendo sempre una spirometria stabile. I follow up successivi al secondo parto hanno evidenziato una diminuzione di FEV1 (2,3) ed un aumento delle eruzioni cutanee che la paziente aveva prima di iniziare la TS. Lei stessa aveva affermato che per accudire i due neonati aveva saltato diverse infusioni settimanali di alfa-1 antitripsina, dimostrando ancora una volta come sia necessario mantenere i livelli costanti di questa proteina.

Concludendo, questo caso si aggiunge ai pochi casi di gravidanza e DAAT in letteratura (Tabella 2) ricordando che la cura dipende dall'opinione di esperti e dalla loro esperienza clinica e dalla decisione finale della paziente che dovrebbe essere informata sui rischi derivati dalla cessazione della terapia sostitutiva.

Reference	Case
Giesler et al [27]	37 Primigravida PiZZ with severe OLD, (FEV1 1.3L) pred Ratio 56 PiZZ
Atkinson et al [31]	29 F peripartum diagnosis of A1AD pregnant became against the advice of her physicians
Kennedy et al [29]	26 F PiZZ, no PFTS or pulmonary symptoms reported
Kuller et al [30]	40 F reduced AAT levels 15% of normal value Incidental finding Negative PiS or PiZ
Furey et al [33]	62 female PiZZ remote episode of panniculitis 34 gestation
Dempsey et al [28]	27 Severe OLD (FEV1 1.14L) PiZ
Yesudian et al [32]	31 recurrent skin symptoms post caesarian section
Gaeckle et al	35 gravida1 PiZZ FEV1 3.15L 9 week

Modificata da Gaeckle NT et al., 2020 (2)

Tabella 2

Date		FVC (%Pre)	FEV1 (%Pre)	FEV1/FVC	DLCOu(%Pre)	FRC (%Pre)	RV (%Pre)	TLC (%Pre)
2014	Pre-augmentation	3,57 (83%)	2,73 (76%)	76	26,43 (84%)			
2015	Initiation of augmentation	3, 6 (84%)	2,54 (70%)	72				
7/2016	9 weeks pregnant (1 year post augmentation)	4,05 (95%)	3,15 (89%)	78	25,97 (100%)	3,03 (105%)	1,25 (75%)	5,36 (96%)
11/2016	27 weeks pregnant	3,78 (89%)	2,89 (82%)	76				
3/2017	<1 month post-partum	3,95 (93%)	2,81 (80%)	71				
7/2017	4 month post-partum	4,12 (97%)	2,85 (81%)	69	27,11 (105%)	3,54 (123%)	1,90 (113%)	5,76 (104%)
4/2018	15 weeks pregnant, 1 month post exacerbation	3,92 (93%)	2,70 (78%)	69	27,60 (107%)	2,91 (100%)	2,01 (117%)	5,9(106%)
2018	~ 35 weeks pregnant	3,64 (86%)	2,64 (76%)	72	25,04 (97%)			
2019	~ 5 month post-partum	3,74 (88%)	2,53 (73%)	68	29,94 (120%)	2,83 (98%)	2,24 (131%)	5,93 (107%)

Gaeckle NT et al., 2020 (2)

Tabella 1



Bibliografia

1. de Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med.* 2014;276(4):311-335. doi:10.1111/joim.12239
2. Gaeckle NT, Stephenson L, Reilkoff RA. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Pregnancy. *COPD.* 2020;17(3):326-332. doi:10.1080/15412555.2020.1754778

