

# FACCIAMO LUCE SUL RISCHIO DEL DEFICIT INTERMEDIO DI ALFA1-ANTITRIPSINA

a cura della Redazione

Commento a: Quinn M, Turner AM, Mahadeva R. Unravelling the risk of (intermediate) antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2021 Mar;76(3):214-215. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215693. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33268455.

Fu una osservazione fatta ben 50 anni fa che, rilevando un collegamento tra la carenza severa dei livelli sierici di alfa-1 antitripsina (AAT) e l'enfisema precoce, portò all'ipotesi secondo cui lo squilibrio elastasi-anti-elastasi avesse un ruolo importante nello sviluppo della malattia polmonare. Ricerche successive hanno confermato questa ipotesi, evidenziando come questo squilibrio, a seguito di una riduzione dei livelli sierici di AAT, porti ad una minore attività anti-elastica che può provocare malattie polmonari attraverso l'instaurarsi di un processo infiammatorio e conseguente danno proteolitico che porta, a sua volta, a enfisema precoce, disabilità e morte.

Il genotipo più comune che determina una carenza dei livelli sierici di AAT è associato all'eredità omozigote dell'allele Z (PiZZ). Tuttavia, finora sono state identificate più di 100 varianti patologiche associate anche a genotipi eterozigoti con livelli sierici meno ridotti come PiSZ e PiMZ.

Se si considera la concentrazione sierica normale di AAT (del genotipo PiMM), i soggetti PiMZ mostrano una riduzione dal 55%, i PiSZ del 40% e i PiZZ addirittura inferiore al 15%. Oggi è chiaro come il rischio di sviluppare un enfisema precoce sia molto probabile per un soggetto PiZZ, mentre ci sono dubbi su quale sia il reale rischio per i pazienti con livelli sierici intermedi.

Lo studio condotto da *Franciosi et al.*<sup>1</sup> mira a comprendere ulteriormente il genotipo PiSZ e il suo effetto sulla malattia polmonare. Gli autori hanno tentato di valutare le differenze in una gamma di risultati clinici tra i pazienti PiMZ (n = 156), PiSZ (n = 117) e PiZZ (n = 213) mediante uno studio retrospettivo del National Irish AATD Registry. Dei soggetti inclusi nello studio si avevano dati disponibili sull'età, sulla storia di fumo di sigaretta, sulla concentrazione sierica di AAT e su come era avvenuta la diagnosi. L'analisi preliminare aveva rilevato che i soggetti con diagnosi di DAAT, indipendentemente dal genotipo, avevano un FEV<sub>1pp</sub> significativamente più basso (inferiore del 15% in media). Inoltre, i pazienti PiZZ avevano quasi il

doppio delle probabilità (OR 2,11) di sviluppare malattie polmonari rispetto agli individui PiSZ. Invece tra i soggetti PiMZ e PiSZ che avevano fumato non c'era alcuna correlazione significativa tra età, storia di fumo quantificata in pacchetti di sigarette/anno e FEV<sub>1pp</sub>. Nell'analisi finale, gli autori hanno poi cercato una possibile differenza nell'effetto dei genotipi PiMZ e PiZZ sulla funzionalità polmonare e sull'enfisema rispetto ai PiSZ. Sono state analizzate 448 tomografie computerizzate con evidenza di enfisema (n = 136 PiMZ, n = 102 PiSZ, n = 210 PiZZ). Come era plausibile pensare, in relazione al tipo di mutazione, l'enfisema era molto più comune nei pazienti PiZZ rispetto ai pazienti PiSZ (OR 13,51) ma non era diverso tra gli individui PiMZ e PiSZ (OR 1,18, IC 95% 0,49-2,80).

Inoltre, l'enfisema non era stato rilevato nei pazienti PiMZ o PiSZ che non avevano mai fumato, confermando ancora una volta il ruolo determinante del fumo di sigaretta come importante fattore di rischio ambientale associato al DAAT.

In alcuni casi il livello di AAT dei soggetti PiSZ si mostra al di sopra della presunta soglia protettiva di 11 µmol/l determinando negli operatori sanitari scrupoli sull'eventuale utilizzo della terapia sostitutiva. Per cercare di togliere ogni dubbio gli autori dello studio hanno dimostrato come la gravità della malattia polmonare nei pazienti con genotipo PiSZ fosse esattamente sovrapponibile ai PiMZ indipendentemente dal loro valore di AAT, suggerendo che il livello soglia stabilito anni fa debba essere rivalutato alla luce dei nuovi studi che dimostrano il rischio di sviluppare patologia polmonare, sia per i pazienti PiSZ, sia PiMZ soprattutto se esposti al fumo di sigaretta.

È compito dei medici non trattare il DAAT come una malattia omogenea ma come una condizione complessa che può variare in base a fattori di rischio genetici, ambientali e clinici, fornendo al paziente consigli specialistici su rischi, terapie specifiche o cambiamenti dello stile di vita per assicurarsi che sia i pazienti che le loro famiglie siano gestiti nel miglior modo possibile<sup>2</sup>.

## Bibliografia

1. Franciosi AN, Carroll TP, McElvaney NG. SZ alpha-1 antitrypsin deficiency and pulmonary disease: more like MZ, not like ZZ. *Thorax*. 2021;76(3):298-301. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215250
2. Quinn M, Turner AM, Mahadeva R. Unravelling the risk of (intermediate) antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2021;76(3):214-215. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215693

