

IL DEFICIT INTERMEDIO DI ALFA-1 ANTITRIPSINA È ASSOCIATO FREQUENTEMENTE AD ATOPIA

Laura Marchi

Dipartimento di Scienze degli Alimenti e del Farmaco, Università degli Studi di Parma

Marina Aiello Università degli studi di Parma

I soggetti affetti da deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) mancano di un'importante difesa antiproteasica contro l'infiammazione delle vie aeree; sono anche più suscettibili all'asma allergene-mediata e alla progressiva ostruzione delle vie aeree. I nostri risultati sono in linea con lo studio condotto in una popolazione con un'alta incidenza di asma bronchiale, come la popolazione nativa di Porto Rico, dove una maggiore prevalenza di sintomi associati con l'atopia sono stati osservati nei soggetti PI*MS e PI*MZ rispetto a PI*MM soggetti (1). Questi dati sono stati confermati anche da Kelbel et al nel 2017 (2) quando al gruppo di soggetti con DAAT analizzato era stato diagnosticato asma (28%) o malattia allergica (18%) prima di ricevere una diagnosi di DAAT. La ricerca di varianti genetiche in grado di modulare la risposta IgE è tuttora molto intensa, la

comprensione dei meccanismi propri della predisposizione genetica all'atopia è una condizione genetica complessa con coinvolgimento di molteplici geni che singolarmente contribuiscono in modo parcellare all'effetto fenotipico complessivo, come è caratteristico delle malattie poligeniche come l'asma o il diabete. Un'ulteriore complicazione allo studio della genetica dell'atopia può derivare dal fenomeno della eterogeneità genetica, per il quale geni diversi, in gruppi etnici diversi, possono essere responsabili dell'espressione del medesimo tratto fenotipico (3). Recentemente, il gruppo di ricerca della Clinica Pneumologica dell'Università di Parma, ha svolto uno studio osservazionale monocentrico (4) con lo scopo di indagare la distribuzione di DAAT nei pazienti con asma e atopia rispetto ai pazienti asmatici senza atopia. Sono stati arruolati

Variabili	Pazienti asmatici	Non DAAT	DAAT
Soggetti, nr	58	36	22
Età, anni	56,7 ± 15	56,4 ± 15	57,4 ± 16
Donne, %	53	36	64
Fumatori attivi, nr (%)	13 [22]	8 [22]	5 [23]
Pack/years, nr	10 [4,0;19,5]	8 [3,0;18,8]	10 [8,00;27,50]
Anni di fumo, nr	19,3 ± 11	18,5 ± 12	20,6 ± 9
Concentrazione AAT, mg/dL	108,5 [97,9;112,3]	110,5 [105;114,5]	98 [83,2;107,0]*
PD ₂₀ FEV ₁ , mcg	182 [108-323]	114 [55-272]	346 [200-631]
FEV ₁ , L	2,48±0,93	2,61±0,89	2,28±0,98
FEV ₁ , % predetto	85,5±16,1	88,2±13,9	81,2±18,8
FEV ₁ /FVC, %	71,3±9,4	70,5±9,9	72,6±8,6
FEV ₁ /FVC fumatori attivi, %	68,8 ± 9,4	67,4 ± 9,5	71,0±9,7
Eosinofili, cell/mm ³	0,23 [0,14;0,39]	0,22 [0,15;0,32]	0,29 [0,11;0,48]
Eosinofili, %	4 [2;6]	3,8 [2,6;5,1]	4,45 [1,65;8,23]
IgE Totali, UI/ml	84,52 [57,57-128,77]	80,04 [48,42-141,18]	98,40 [51,94-204,38]
ACT, score totale	25 [23;25]	25 [23;25]	24 [23;25]
FeNO, ppb	20 [13,4;35,9]	18,5 [12,5;38,0]	22 [13,8;36,5]

I dati sono mostrati come percentuale (%), media ± SD, mediana [1° quartile; 3° quartile] o media geometrica {intervallo di confidenza}. In grassetto sono indicate le variabili statisticamente significative. Donne, % son calcolate sul totale delle donne nell'intera popolazione di pazienti asmatici. Abbreviazioni: DAAT, Deficienza da α-1 antitripsina; nr, numero; AAT, α-1 antitripsina sierica; FEV₁, volume espiratorio massimo nel I secondo; FEV₁ / FVC, volume espiratorio massimo nel I secondo rapportato alla capacità vitale forzata; ACT, asthma control test; FeNO, frazione di ossido nitrico esalato;

*p = 0.001 pazienti DAAT vs. non DAAT.

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche, abitudini al fumo, dati demografici e laboratoristici in pazienti con o senza DAAT



58 pazienti affetti da asma bronchiale non severa in condizioni cliniche stabili, che afferivano ai nostri ambulatori pneumologici nel periodo tra settembre 2018 e dicembre 2019. Ogni paziente è stato sottoposto ad analisi quantitativa del livello di AAT e quindi ad una valutazione qualitativa genetica potendo quindi suddividere i pazienti in due gruppi: 22 pazienti (38%) con mutazione di AAT e 36 pazienti (62%) senza mutazione. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono elencate nella Tabella 1. Per entrambi i gruppi, è stata effettuata una ulteriore suddivisione dei pazienti con atopìa e senza atopìa sulla base della positività allo *skin prick* test per comuni aero-allergeni. Quarantatré dei pazienti asmatici (mutati e non mutati) risultava essere atopico, in particolare 20 pazienti nel gruppo dei mutati presentava atopìa (Tabella 2).

I nostri risultati indicano come la prevalenza di DAAT nei pazienti asmatici con atopìa era significativamente più alta di quella senza atopìa come mostra la Figura 1. In conclusione, i nostri studi dimostrano ulteriormente quanto DAAT e Asma siano condizioni strettamente legate e suggeriscono la necessità di sospettare il deficit di α -1 antitripsina prevalentemente in pazienti asmatici atopici rispetto ai pazienti non-atopici. Infine, non è stata riscontrata nessuna differenza clinica nei pazienti PI*MS rispetto a pazienti PI*MZ, suggerendo che gli alleli S e Z influenzano allo stesso modo il verificarsi di atopìa e manifestazioni allergiche.

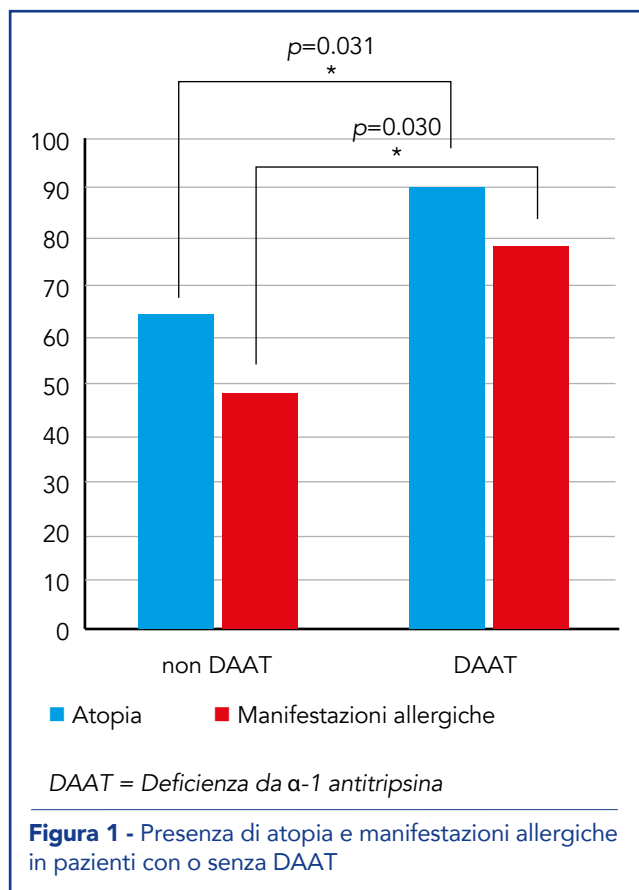


Figura 1 - Presenza di atopìa e manifestazioni allergiche in pazienti con o senza DAAT

Variabili	Non DAAT	DAAT	p-value	χ^2
Atopia, nr (%)	23 (63,9)	20 (90,9)	0.031^a	5,200
Non-atopia, nr (%)	13 (36,1)	2 (9,1)		
Allergie stagionali, nr (%)	2 (25,0)	7 (70,0)	0.153	3,600
Allergie perenni, nr (%)	6 (75,0)	3 (30,0)		
Presenza di manifestazioni allergiche, nr (%)	17 (47,2)	17 (77,3)	0.030^b	5,084
Senza manifestazioni allergiche, nr (%)	19 (52,8)	5 (22,7)		

I dati sono mostrati come numeri di pazienti (%). In grassetto sono indicate le variabili statisticamente significative.

Abbreviazioni: DAAT, Deficienza da α -1 antitripsina; nr, numero.

^a p value <0.05 pazienti DAAT vs. non DAAT.

^b p value <0.05 pazienti DAAT vs. non DAAT.

Tabella 2 - Variabili cliniche nei gruppi di pazienti con o senza DAAT

Bibliografia

1. C Colp, J Pappas, D Moran, J Lieberman Variants of alpha-1-antitrypsin in Puerto Rican children with asthma. Chest, 103 (1993), pp. 812-815
2. Kelbel T, Morris D, Walker D, Henao MP, Craig T. The Allergist's role in detection of severe Alpha-1 antitrypsin deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5(5):1302-6
3. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, Meyers DA, Levitt RC. Genetic susceptibility to asthma--bronchial hyperresponsiveness coinherit with a major gene for atopy. N Engl J Med. 1995 Oct 5; 333(14):894-900
4. M. Aiello, A. Frizzelli, R. Pisi, A. Fantin, M. Ghirardini, L. Marchi, I. Ferrarotti, G. Bertorelli, A. Percesepe, A. Chetta. HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32962473/" Alpha-1 Antitrypsin Deficiency is significantly associated to atopy in Asthmatic patients. Journal of Asthma 2020;22:1-12.

