

NUOVO DOCUMENTO EUROPEO SUL DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA: DALLA TEORIA ALLA PRATICA

a cura della Redazione

Si è reso necessario fare il punto sullo stato dell'arte nell'ambito della diagnosi, dello screening e del trattamento in relazione al deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) alla luce delle numerose ricerche sviluppate a partire dal 2003 (anno a cui risalgono i primi regolamenti internazionali sul DAAT) e della corposa bibliografia che si è venuta via via a creare.

Pertanto, la *European Respiratory Society* (ERS) è arrivata a pubblicare nel 2017 un ampio aggiornamento contenente linee guida di riferimento per la pratica clinica, strategie diagnostiche e di follow-up, protocolli di screening e terapeutici. Prendendo spunto da un documento così ricco di contenuti il presente articolo ha cercato di riassumerne i punti chiave, discutendone le criticità e le soluzioni da attuare, mettendo inoltre in evidenza l'importanza di uno screening mirato a individuare pazienti DAAT tra chi è affetto da patologie respiratorie croniche. Per esempio, il documento suggerisce per la diagnosi di laboratorio l'applicazione di un algoritmo che parte dalla determinazione quantitativa di AAT nel plasma; in parallelo, la proteina C reattiva (PCR) deve essere richiesta per escludere livelli falsamente elevati di AAT dovuti a un qualsiasi disturbo in acuto del paziente, poiché l'AAT è una proteina di

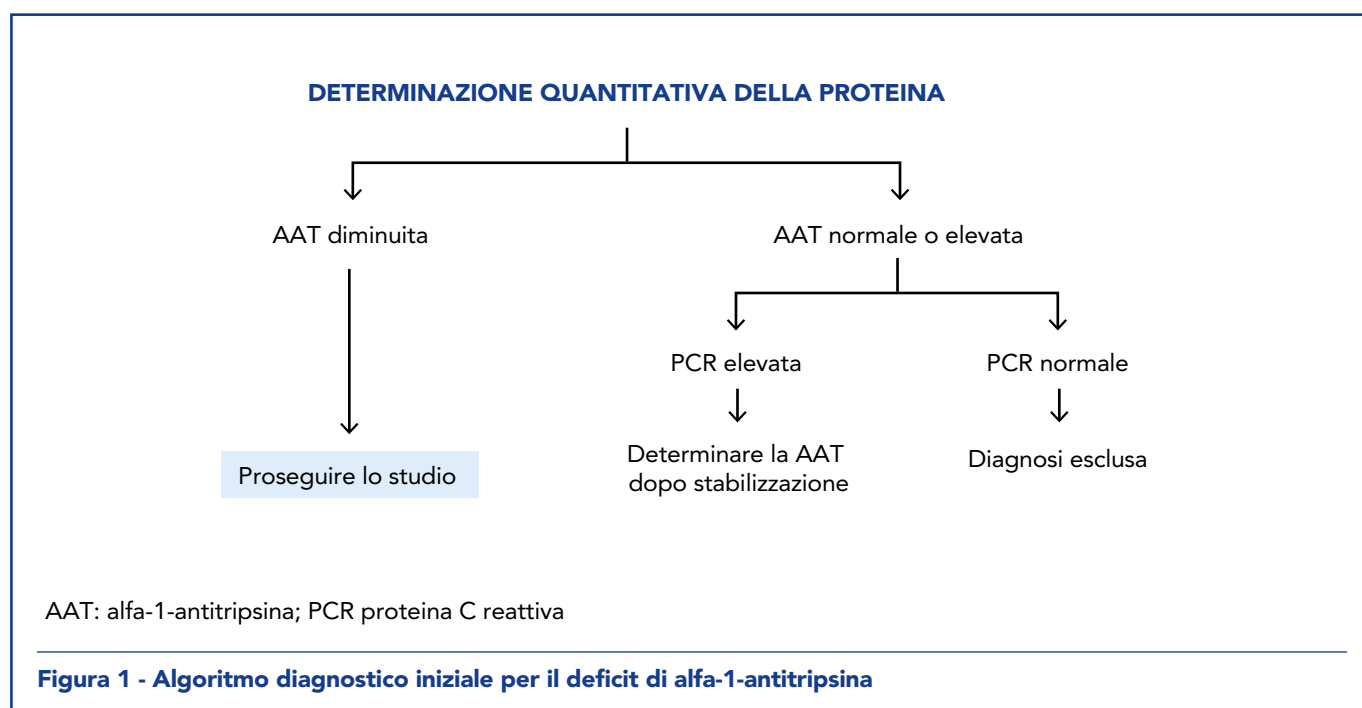
fase acuta (Figura 1). Un altro importante aspetto che emerge dalla discussione è la necessità di trattare i pazienti in centri di eccellenza e di istituire registri nazionali e internazionali, per tracciare un'analisi prospettica della storia naturale della malattia.

SCREENING DEL DAAT

Il documento europeo evidenzia il ruolo cruciale di screening mirati a una più ampia e rappresentativa fascia della popolazione – privi delle limitazioni legate a campioni di soggetti più sani (come donatori di sangue) o più malati (come pazienti con malattie polmonari) rispetto alla media – e di screening familiari. Lo screening neonatale mostra una particolare efficacia nel dissuadere i bambini (portatori del DAAT) divenuti adolescenti dal fumo di sigaretta, ma può anche influire negativamente sugli equilibri psicologici e i legami in famiglia che potrebbero comunque beneficiare di una consulenza genetica completa e di un'assistenza mirata.

FOLLOW UP

Il monitoraggio si dovrebbe avvalere dei test di funzionalità polmonare – nello specifico valutazione del volume espiratorio forzato nel primo secon-



do (FEV₁) post-broncodilatazione e della diffusione del monossido di carbonio (DLCO) – oltre che della densitometria polmonare, un esame di maggiore sensibilità nello stabilire l'evoluzione dell'enfisema. La densità polmonare misurata dalla Tomografia Computerizzata ha una buona correlazione con FEV₁, DLCO, sopravvivenza e qualità della vita soprattutto a lungo termine mentre a breve termine non è così stretta e quindi i test non sono intercambiabili.

Di certo le misurazioni ottenute mediante densitometria polmonare sono più coerenti rispetto ai test di funzionalità polmonare. Il documento europeo infatti mostra diversi studi in cui si osserva che i pazienti perdono tra 2 e 2,5 g/l di parenchima polmonare ogni anno. Tuttavia, la variazione del FEV₁ è molto variabile in questi studi, con pazienti che mostrano cadute di FEV₁ superiori a 60 ml all'anno, mentre altri non ne risentono o addirittura fanno registrare valori più alti.

TERAPIA SOSTITUTIVA

Tra i punti chiave stabiliti dal documento sulla terapia sostitutiva endovenosa, si evidenzia che:

- riduce la progressione dell'enfisema;
- la sua efficacia è correlata al fenotipo della proteina;
- Gli studi clinici hanno usato sempre dosi fisse di AAT pro chilo e si deve confermare se il dosaggio individualizzato sia associato a un qualche beneficio;
- al di là delle prove, la logica è a favore di una dose modulata in funzione del deficit proteico del singolo paziente;
- alcuni studi clinici [1] mostrano che in due anni i pazienti senza trattamento perdono in media 2,3 g/l di densità polmonare in più rispetto ai pazienti trattati.

Lo studio RAPID (randomizzato e in doppio cieco) – il più grande studio clinico ad oggi realizzato sulla terapia sostitutiva – ha dimostrato che la perdita di densità polmonare è significativamente meno pronunciata nei pazienti con terapia sostitutiva rispetto ai pazienti con placebo; considerando inoltre che la densità polmonare persa non si recupera mai si rende necessario iniziare il trattamento il prima possibile per preservarla.

Conoscendo il limite della densità polmonare (ovvero la densità che i pazienti hanno al momento della morte) è stato possibile determinare che la conservazione della densità polmonare ottenuta con il trattamento contribuisce a fornire dai cinque ai sei anni di vita in più a pazienti con BPCO e DAAT.

Infine, gli studi clinici hanno mostrato una relazione dose-risposta: maggiore è la concentrazione di AAT, minore è la perdita di densità polmonare.

MIGLIORARE IL TRATTAMENTO DI DAAT: DALLA NORMATIVA ALLA PRATICA

A fronte di quanto viene esposto dal documento ERS è possibile dare una direzionalità più precisa lungo i binari della diagnosi e del trattamento a favore di quanti devono fronteggiare il DAAT ma, in parallelo, non si possono minimizzare elementi critici quali la variabilità delle manifestazioni cliniche e dei vari strumenti disponibili per l'identificazione dei casi, così come le questioni relative al monitoraggio o alla risposta terapeutica. Si tratta dunque di vere e proprie sfide che si propongono allo specialista nella pratica clinica quotidiana.

Va in primis posto in evidenza il problema della sotto diagnosi per il DAAT, una questione di rilievo che si pone in correlazione con concetti quali la variabilità della sua manifestazione clinica e la mancata identificazione di parametri (clinici, radiologici o funzionali) utili nell'identificare i soggetti affetti da tale patologia. Anche perché l'idea diffusa per cui l'identikit-tipo del paziente DAAT corrisponda a un soggetto giovane, con un'ostruzione delle vie aeree da grave a molto grave, con un basso indice di massa corporea, con enfisema (prevalentemente a livello dei lobi inferiori) e BPCO è stata ormai superata dalla pratica clinica.

Un modo efficace per rilevare i casi con DAAT si fonda sulla determinazione sistematica della proteina plasmatica in tutti i pazienti con malattia cronica delle vie aeree, almeno una volta nella vita [2]: si tratta di un test non più invasivo di un tradizionale esame ematico, semplice (basta un campione di sangue) ed economico. Individuare per tempo un paziente DAAT è infatti fondamentale, trattandosi di una malattia con un trattamento ancora più efficace se applicato nella fase asintomatica, arrivando a ottenere risultati migliori rispetto a quelli ottenuti se utilizzato tardivamente. Questo screening nella popolazione a rischio dovrebbe essere fatto indipendentemente dall'età, dal momento che lo scopo non è solo quello di identificare i casi indice ma di estendere lo studio ai parenti di questo caso indice come l'unico modo per rilevare casi potenzialmente gravi in giovane età. Una volta individuati bassi livelli di AAT nel sangue, è necessario procedere con l'applicazione dell'algoritmo diagnostico e determinare le mutazioni attraverso lo studio del genotipo o fenotipo. Sia la fenotipizzazione che la genotipizzazione sono in grado di confermare il deficit e la decisione di eseguire l'una o l'altra dipende dalla disponibilità e dall'esperienza del laboratorio.

MONITORARE LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA POLMONARE DA DAAT

Ci sono almeno quattro aspetti degni di nota sul monitoraggio della progressione del DAAT (Figura 2), commentati qui di seguito.

1. Un primo aspetto da tenere a mente è il **moni-**



toraggio clinico. Proprio come nei pazienti con BPCO non associata al DAAT, la valutazione dell'impatto dei sintomi, il numero e la gravità delle esacerbazioni e aspetti come la fatica o la limitazione delle attività quotidiane rappresentano parametri che ci forniscono informazioni sulla progressione e sull'impatto clinico della malattia. In particolare, il documento europeo raccomanda almeno la valutazione della capacità di esercizio con il test del cammino di 6 minuti e l'impatto della malattia grazie a questionari [3].

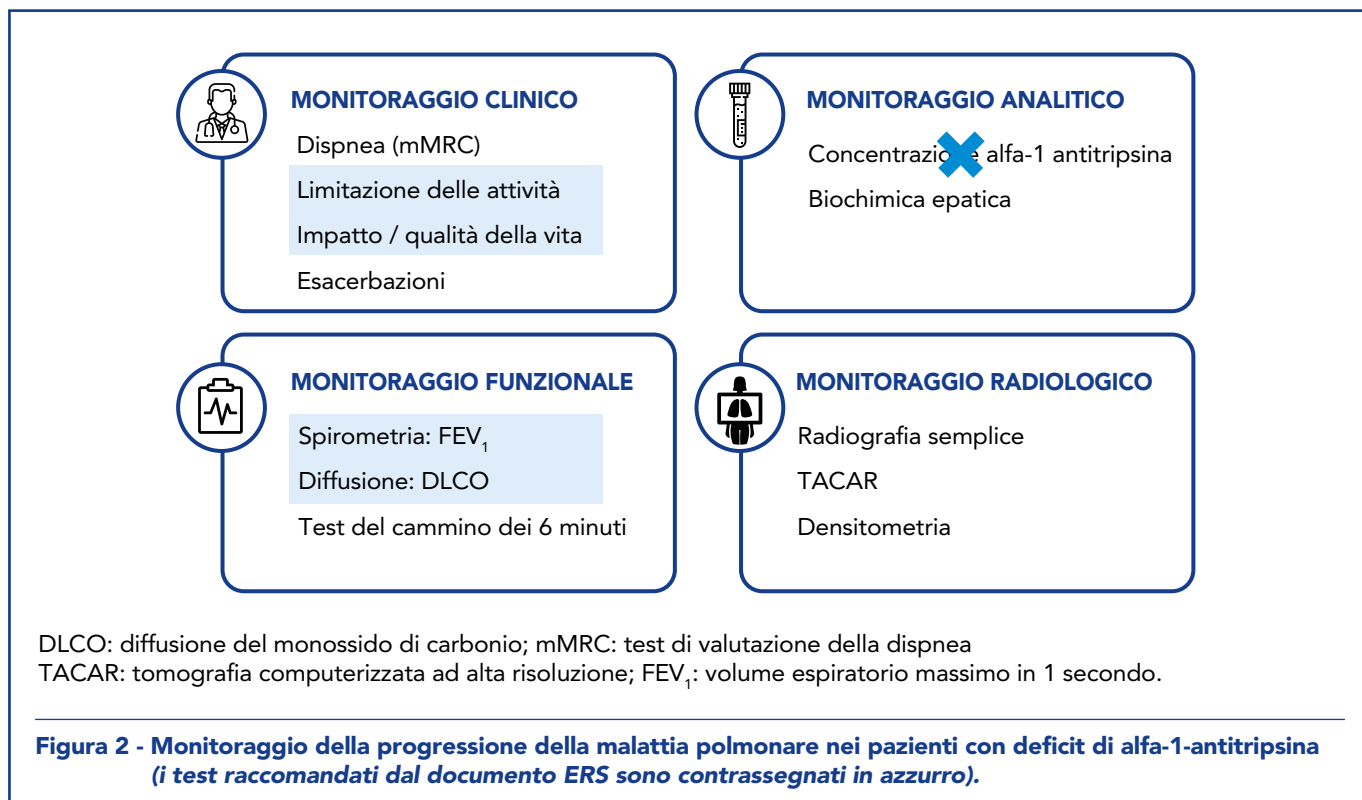
2. In secondo luogo, e in modo complementare, la **valutazione funzionale** è un altro pilastro nel follow-up dei pazienti. Nello specifico, due parametri hanno un valore speciale: FEV₁ come marker di ostruzione e DLCO come marker di enfisema.
3. Un terzo aspetto potrebbe essere rappresentato dal monitoraggio dei **parametri analitici**. Purtroppo i valori di AAT non sono indicativi della progressione della malattia, dal momento che non peggiorano con essa. L'utilità di un simile test si traduce più che altro nel poter tenere sotto controllo eventuali malattie del fegato, comorbidità o complicazioni dovute al coinvolgimento di altri organi.
4. Infine, la **valutazione radiologica** è un altro modo per valutare l'impatto della malattia e la possibile comparsa di complicazioni. In particolare, la Tomografia Computerizzata consente la valutazio-

ne del parenchima polmonare. Nello specifico, la quantificazione della densitometria polmonare è stata utilizzata negli studi clinici come parametro rilevante per valutare l'impatto degli interventi terapeutici.

VALUTAZIONI CONCLUSIVE SULLA TERAPIA SOSTITUTIVA

Va messo in evidenza che la terapia sostitutiva si è dimostrata realmente efficace attraverso gli studi osservazionali e gli studi clinici randomizzati, oltre al fatto che i criteri necessari a stabilire l'inizio del trattamento sono ormai ben definiti.

Un problema frequente deriva dal fatto che la somministrazione del trattamento è di natura endovenosa, con una periodicità settimanale e per un tempo indefinito. Oggi con una sensibilità maggiore dei clinici verso questa malattia rara, si riescono a diagnosticare nuovi pazienti più giovani rispetto al passato, e questo genere di somministrazione potrebbe interferire con le loro attività quotidiane, influenzandone negativamente la qualità della vita. Nell'ottica di migliorare l'aderenza e favorire l'inizio di terapia anche ai pazienti più giovani o più compromessi, sono stati condotti studi farmacocinetici esplorando la possibilità di allungare l'intervallo di somministrazione fino a due, tre o quattro settimane e arrivando in parallelo ad aumentare le dosi rispettivamente di due, tre e quattro volte.



Questi studi mostrano che durante il programma di due settimane la concentrazione plasmatica dell'alfa-1 antitripsina può essere sufficiente, ma che potrebbe rivelarsi troppo bassa per il trattamento a tre o quattro settimane [4].

In pratica è possibile iniziare con il dosaggio su base settimanale e, valutando caso per caso, passare alle linee guida ogni due settimane o, eccezionalmente, ogni tre settimane, monitorando che in corrispondenza degli ultimi giorni del ciclo le concentrazioni

plasmatiche minime di AAT non risultino inferiori ai livelli protettivi.

In sintesi, il nuovo documento europeo dell'ERS sul DAAT, sulla base delle prove più recenti, propone raccomandazioni chiave in relazione alla diagnosi e al trattamento di questa malattia e, attraverso alla sua applicazione nella pratica clinica, fornisce nuove sfide da affrontare giorno dopo giorno con buon senso e tenendo conto delle effettive risorse di ciascun centro.

Bibliografia

1. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry; *Respir Res.* 2010;11:136.
2. Chorostowska-Wynimko J. Targeted screening programmes in COPD: how to identify individuals with α 1-antitrypsin deficiency; *Eur Respir Rev.* 2015;24:40–5.
3. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency; *Eur Respir J.* 2017;50:1700610.
4. Campos MA, Kueppers F, Stocks JM, Strange C, Chen J, Griffin R, et al. Safety and pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg weekly intravenous infusions of alpha-1 proteinase inhibitor in alpha-1 antitrypsin deficiency: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study (SPARK). *COPD.* 2013;10:687–95.

Commento a:

- Marc Miravittles, José Luis López-Campos; Nuevo documento europeo sobre el déficit de alfa-1-antitripsina: de la teoría a la práctica diaria; *Monogr Arch Bronconeumol.* 2018;(5):00172

