TERAPIA SOSTITUTIVA PRE E POST TRAPIANTO POLMONARE: UNA BREVE REVIEW NEI PAZIENTI DAAT

A cura della redazione

Data l'importanza dello squilibrio proteasi/antiproteasi nella genesi dell'enfisema e della degenerazione del tessuto polmonare in soggetti affetti da DAAT (deficit da alfa-1 antitripsina, AAT), le infusioni endovenose di AAT esogeno spesso si utilizzano come terapia sostitutiva specifica per contenere il declino della funzione polmonare e la mortalità, come si può rilevare da numerosi studi interventistici e osservazionali (1). In molti pazienti DAAT però l'enfisema e le patologie respiratorie possono progredire al punto da rendere necessario il trapianto di polmone (LT) (2).
Il DAAT è infatti considerato la quarta causa più comune di trapianto polmonare e rappresenta il 6% di tutti i trapianti polomari negli adulti (3); ciò nonostante ci sono solo pochi studi che indagano i risultati post trapianto nei soggetti con DAAT.

Attraverso lo studio monocentrico di Perrot et al. se ne evidenziano gli esiti in sopravvivenza a lungo termine – nell'ambito del *Toronto Lung Transplant Program*, con 521 trapianti in 501 pazienti eseguiti tra il 1983 e il 2003 – privilegiando il trapianto bilaterale per enfisema anche in pazienti DAAT.
In questi 501 pazienti 88 avevano la broncopneumopatica cronico ostruttiva (BPCO) e 63 il DAAT.
Analizzando la sopravvivenza a lungo termine di 10 anni di questi due gruppi di pazienti è risultata migliore nei pazienti con BPCO (43%) rispetto a quelli con il DAAT (23%); si trattava soprattutto di decessi da sepsi post-intervento (< 6 mesi), arrivando a un tasso di mortalità del 27% nei BPCO con DAAT vs il 6% nei casi di BPCO generica.
Oltre a questo, i pazienti con DAAT hanno continuato a dimostrare una predisposizione alla sepsi anche oltre i 6 mesi, molto più alta in % rispetto alle altre patologie (es. BPCO, fibrosi polmonare, ipertensione polmonare, fibrosi cistica, ecc).
Nell'analizzare questi risultati è stato ipotizzato che nei pazienti con DAAT sia determinante un aumento del livello di interleuchina-8 e una maggiore attività chemiotattica dei neutrofili nel tessuto polmonare che non riesce ad essere bilanciata dall'azione dell'AAT mancante o disfunzionale (3).

Proprio per colmare la scarsa attenzione posta verso il maggior rischio di danni proteolitici ai polmoni post-trapianto nei soggetti con BPCO e carenza di AAT (AATD individuals) rispetto a quelli senza tale deficit (AAT-replete individuals), ha origine lo studio monocentrico di Banga et al. che intende descrivere la storia naturale della funzionalità polmonare dopo LT in entrambe le classi di pazienti.
Tra il giugno 1991 e il gennaio 2008, 231 pazienti AAT-replete e 45 con DAAT sono stati sottoposti a LT presso la *Cleveland Clinic* fornendo dati in termini di sopravvivenza, valutazioni spirometriche (cambiamento temporale nel FEV1) ed eventi di rigetto cellulare acuto (ACR).
I tassi di diminuzione del FEV1 non hanno mostrato differenze di rilievo nei pazienti dei due gruppi con un singolo LT ($P > 0,6$), mentre i soggetti DAAT con doppio LT hanno mostrato un più rapido declino della funzionalità polmonare rispetto a quelli AAT-replete dopo due anni dal trapianto ($P < 0,002$).
Anche in questo studio come in quello di Perrot, sebbene il DAAT non sembra essere un preditorre indipendente di mortalità, si è notata una tendenza al peggioramento della sopravvivenza post-LT nei pazienti con DAAT rispetto a quelli con BPCO e AAT-replete.
Gli autori sottolineano come ulteriori studi multicentrici potrebbero aiutare a comprendere meglio le cause che portano a delle differenze tra doppio e singolo LT nei pazienti con DAAT.

Per quanto riguarda l'impatto della terapia sostitutiva sulla sopravvivenza post LT, ad oggi, non ci sono ancora evidenze e non c'è un consenso univoco per il suo utilizzo o meno.
Conrad et al. hanno cercato delle risposte a tal riguardo conducendo uno studio retrospettivo su un cospicuo database di pazienti trapiantati transitati tra il 1999 e il 2002 presso la *Clinic for Pneumology, Hannover Medical School* (Germania): ben 1020 soggetti, compresi 351 con BPCO/enfisema di cui il 105 (29,9%) con DAAT.
A 10 anni dall'intervento, con una certa sorpresa i ricercatori hanno registrato un più basso tasso di sopravvivenza in chi aveva ricevuto la terapia sostitutiva ($AATD^{aug+}$) prima del trapianto. Per risolvere questo enigma si è cercato di mettere in luce le differenze negli outcome tra i pazienti $AATD^{aug+}$ e $AATD^{aug-}$ nel corso del primo anno post LT, prendendo in considerazione vari aspetti clinici e funzionali, senza

che emergessero differenze significative. Si è allora ipotizzato che la terapia sostitutiva a lungo termine possa influenzare la capacità muscolare, la funzionalità renale e il metabolismo lipidico, tutti componenti critici nella sopravvivenza dei pazienti dopo LT. In secondo luogo, l'AAT è considerata una terapia immunomodulante in grado di assestare il sistema immunitario e, se interrotta dopo LT, la terapia immunosoppressiva andrebbe rivista e riadattata per specificatamente per questi pazienti DAAT. A supporto di questa ultima ipotesi altri piccoli studi che hanno notato come i pazienti che con DAAT che continuano la terapia sostitutiva dopo il trapianto hanno una sopravvivenza invece simile a quelli con normale BPCO, come riportato da Banga et al.
Gli autori finiscono dicendo che sarebbe necessario uno studio prospettico con e senza terapia sostitutiva per spiegare questa scoperta di sicuro interesse.

Commento a:

- De Perrot M, Chaparro C, McRae K, Waddell T.K, Hadjiliadis D, Singer LG, Pierre A.F, Hutcheon M and Keshavjee S; Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: influence of recipient diagnosis on long-term survival; J Thorac Cardiovasc Surg; 2004 May;127(5):1493-501.
- Banga A, Gildea T, Rajeswaran J, Rokadia H, Blackstone E.H. and Stoller J.K; The natural history of lungfFunction after lung transplantation for a1-antitrypsin deficiency; Am J Respir Crit Care Med; 2014 Aug 1;190(3):274-81.
- Conrad A, Janciauskiene S, Köhnlein T, Fuge J, Ivanyi P, Tudorache I, Gottlieb J, Welte T and Fuehner T; Impact of alpha 1-antitrypsin deficiency and prior augmentation therapy on patients' survival after lung transplantation; Eur Respir J. 2017 Sep 10;50(3):1700962.

Bibliografia

1. Balbi B, Ferrarotti I, Miravitlles M; Efficacy of augmentation therapy for emphysema associated with α1-antitrypsin deficiency: enough is enough; Eur Respir J. 2016; 47: 35–38.
2. Teschler H; Long-term experience in the treatment of a1-antitrypsin deficiency: 25 years of augmentation therapy; Eur Respir Rev. 2015; 24: 46–51.
3. Woolhouse IS, Bayley DL, Stockley RA. Sputum chemotactic activity in chronic obstructive pulmonary disease: effect of alpha(1)-antitrypsin deficiency and the role of leukotriene B(4) and interleukin 8. Thorax. 2002;57:709-14.