

# L'IMPORTANZA DELLA RICERCA DEL DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA NELLE BRONCHIECTASIE

Andrea Gramegna

Dipartimento di Fisiopatologia medico-chirurgica e dei trapianti, Università degli Studi, Milano

SC Pneumologia e Fibrosi Cistica, Dipartimento di Medicina Interna, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Le bronchiectasie sono una patologia respiratoria cronica caratterizzata dal riscontro radiologico di bronchiectasie in associazione a segni e sintomi respiratori cronici, tra cui tosse ed espettorato (1). La metodica *gold standard* nella diagnosi di bronchiectasie è la tomografia computerizzata (TC) del torace ad alta definizione, che ne permette il riscontro dei criteri radiologici.

Tradizionalmente considerate come una patologia negletta, le bronchiectasie stanno documentando nell'ultimo decennio un notevole aumento della consapevolezza del loro reale peso clinico da parte degli specialisti pneumologi e del medico di medicina generale. Una prima difficoltà che lo specialista deve affrontare nell'inquadramento clinico del paziente con bronchiectasie è l'approfondimento eziologico (2). Le bronchiectasie sono infatti l'effetto terminale di una serie di processi fisiopatologici anche molto diversi tra loro, da disfunzioni congenite (come nel caso della discinesia ciliare primitiva o della fibrosi cistica) ad alterazioni secondarie dell'immunità, processi autoimmuni, da esiti di infezioni pregresse incluse le infezioni da micobatteri non-tubercolari. Tuttavia, in circa il 40-50% dei casi la causa scatenante rimane sconosciuta.

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) viene riconosciuta come una possibile causa di bronchiectasie su base genetica (3). La proteina alfa-1 antitripsina (AAT) è il principale antagonista biologico di elastasi neutrofila (EN), un enzima proteolitico che è in grado di coordinare il reclutamento e l'attiva-

zione dei leucociti neutrofili e mediare un danno diretto a carico di elastina ed altre componenti della membrana basale dell'epitelio bronchiale (4). DAAT è una patologia ereditaria a trasmissione genetica codominante secondaria a mutazioni del gene SERPINA1, di cui se ne conoscono circa 100 varianti genetiche (3). Mentre il fenotipo *wild-type* per il gene SERPINA1 nella popolazione generale è PI\*MM, la presenza dell'allele Z in omozigosi (PI\*ZZ) risulta essere presente in > 90% dei casi di DAAT grave.

Alcuni studi osservazionali hanno suggerito un'associazione tra DAAT e le bronchiectasie (5,6). Allo scopo di ottenere dati di prevalenza di DAAT nella popolazione, un vasto studio epidemiologico tedesco ha analizzato più di 18.000 test genetici di soggetti asintomatici e ha riscontrato un quadro di DAAT con fenotipo PI\*ZZ in circa il 10% dei soggetti, che sono stati poi sottoposti a studio spirometrico e TC del torace. La presenza di enfisema e/o bronchiectasie sono risultati tra i fattori predittivi maggiormente associati al fenotipo PI\*ZZ.

A conferma di ciò, uno studio inglese su 74 pazienti con DAAT grave ha dimostrato l'evidenza di alterazioni bronchiectasiche alla TC torace ad alta definizione di quasi tutti i partecipanti; tuttavia, se venivano applicati anche i criteri clinici, ovvero la presenza di tosse ed espettorato cronico, la prevalenza di soggetti con bronchiectasie si attestava intorno al 27% della popolazione studiata.

Malgrado i dati che documentino l'associazione tra DAAT e genesi delle bronchiectasie, ad oggi le linee

## Statements sul ruolo ed il beneficio dello screening per DAAT

La maggior parte degli studi di *screening* sono limitati da bias di selezione della popolazione (non casuale).

Studi di *screening* basati sulla popolazione generale forniscono dati di prevalenza più affidabili.

Lo *screening* neonatale si è dimostrato efficace nel ridurre il tasso di tabagismo tra i giovani di età compresa tra i 18 e i 20 anni rispetto agli individui della stessa età.

Lo *screening* neonatale può associarsi a effetti psicologici negativi sui genitori e sul rapporto con la prole. Tuttavia, tali effetti possono essere gestiti mediante *counselling* genetico e l'accesso alle cure presso centri di riferimento per DAAT.

Adattato da ref (9)

Tabella 1 - Benefici dello screening di DAAT



guida ERS e BTS per la gestione clinica delle bronchiectasie non raccomandano il dosaggio di AAT tra i test eziologici (7,8). Questa contraddizione origina forse dalla mancanza di dati epidemiologici su larga scala. Tuttavia, la diagnosi di DAAT è fondamentale alla luce delle sue implicazioni cliniche, psicologiche ad anche sociosanitarie. Innanzitutto, il DAAT è una malattia trattabile mediante supplementazione di AAT esogena e meritevole di una gestione specialistica presso i centri di riferimento. In secondo luogo, il DAAT è una condizione cronica che può avere con-

sequenze sulle priorità e le scelte di vita del paziente e della sua famiglia, a cominciare dall'accesso al *counselling* genetico. Infine, in molti paesi gli individui affetti da DAAT possono beneficiare dell'accesso gratuito alle cure e di specifiche protezioni sociali (9). In sintesi, il DAAT è ancora una causa verosimilmente sottostimata di bronchiectasie nella popolazione europea. I benefici dello *screening* devono essere valutati alla luce dei bassi costi e della facile reperibilità del test di dosaggio di AAT ematica (Tabella 1).

#### Bibliografia

1. Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med*. 2022 Mar;10(3):298-306. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00277-0. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34570994.
2. Araújo D, Shteinberg M, Aliberti S, et al. Standardised classification of the aetiology of bronchiectasis using an objective algorithm. *Eur Respir J*. 2017 Dec 14;50(6):1701289. doi: 10.1183/13993003.01289-2017. PMID: 29242262.
3. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1443-1455. doi: 10.1056/NEJMra1910234. PMID: 32268028.
4. Gramegna A, Aliberti S, Confalonieri M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency as a common treatable mechanism in chronic respiratory disorders and for conditions different from pulmonary emphysema? A commentary on the new European Respiratory Society statement. *Multidiscip Respir Med*. 2018 Oct 8;13:39. doi: 10.1186/s40248-018-0153-4. PMID: 30338069; PMCID: PMC6174569.
5. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, et al. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Dec 15;176(12):1215-21. doi: 10.1164/rccm.200703-489OC. Epub 2007 Sep 13. PMID: 17872489.
6. Greulich T, Nell C, Herr C, et al. Results from a large targeted screening program for alpha-1-antitrypsin deficiency: 2003 - 2015. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Jun 10;11(1):75. doi: 10.1186/s13023-016-0453-8. PMID: 27282198; PMCID: PMC4901499.
7. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017 Sep 9;50(3):1700629. doi: 10.1183/13993003.00629-2017. PMID: 28889110.
8. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019 Jan;74(Suppl 1):1-69. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212463. PMID: 30545985.
9. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017 Nov 30;50(5):1700610. doi: 10.1183/13993003.00610-2017. PMID: 29191952.

