

PRIMA DEI SINTOMI DI DAAT, COSA ACCADE NELLE VIE RESPIRATORIE?

a cura della Redazione

Commento a: Kokturk N, Khodayari N, Lascano J, Riley EL, Brantly ML. Lung Inflammation in alpha-1-antitrypsin deficient individuals with normal lung function. *Respir Res.* 2023 Feb 2;24(1):40. doi: 10.1186/s12931-023-02343-3. PMID: 36732772; PMCID: PMC9893669..

Quesito clinico

La gravità del deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è variabile da persona a persona. Alcuni studi indicano che gli individui che ne sono affetti possono sia condurre una vita normale, in presenza di una ridotta compromissione della funzionalità polmonare, che sviluppare una malattia progressiva anche in assenza di fattori di rischio noti (1). Tuttavia, in quest'ultimo caso, non è del tutto chiaro quando l'infiammazione respiratoria che conduce alla manifestazione della malattia si inneschi e quanto questa sia precocemente rilevabile dal punto di vista clinico.

Allo scopo di raccogliere informazioni riguardanti le fasi iniziali della manifestazione fisiopatologica del DAAT, gli autori di questo studio hanno confrontato le caratteristiche delle basse vie respiratorie di soggetti affetti da questo deficit, prima dell'insorgenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) clinicamente significativa, con quelle di individui sani.

Popolazione e metodologia dello studio

Sono stati arruolati 22 individui con DAAT (9 maschi, 13 femmine), il cui livello sierico medio di alfa-1 antitripsina (AAT) risultava pari a $5,2 \pm 0,2$ μM . Otto erano ex-fumatori, con un'anamnesi media inferiore a cinque pacchetti/anno, e che avevano smesso di fumare almeno un anno prima dello studio. Nessuno dei pazienti era in terapia sostitutiva con AAT umana. Parallelamente, 14 pazienti (10 maschi, 4 femmine), con genotipo Pi*MM, sani e non fumatori, sono stati reclutati nel gruppo di controllo. Il livello sierico medio di AAT in questa popolazione era di $27,7 \pm 1,0$ μM e, a eccezione di questo parametro, tutte le altre caratteristiche demografiche e cliniche erano equivalenti tra i due gruppi.

Per valutare le differenze delle caratteristiche delle basse vie respiratorie dei due gruppi, sono stati effettuati quattro test di funzionalità polmonare – ripetuti ogni tre mesi nell'arco di un anno, seguendo gli standard dell'*American Thoracic Society* (2) –, altrettanti lavaggi bronco-alveolari e fino a un massimo di cinque biopsie bronchiali per individuo. Questo ha permesso di quantificare, nei

tessuti campionati, la presenza di marcatori d'infiammazione e l'infiltrazione di cellule immunitarie per esplorarne la correlazione con la funzionalità polmonare dei soggetti arruolati.

Evidenze emerse

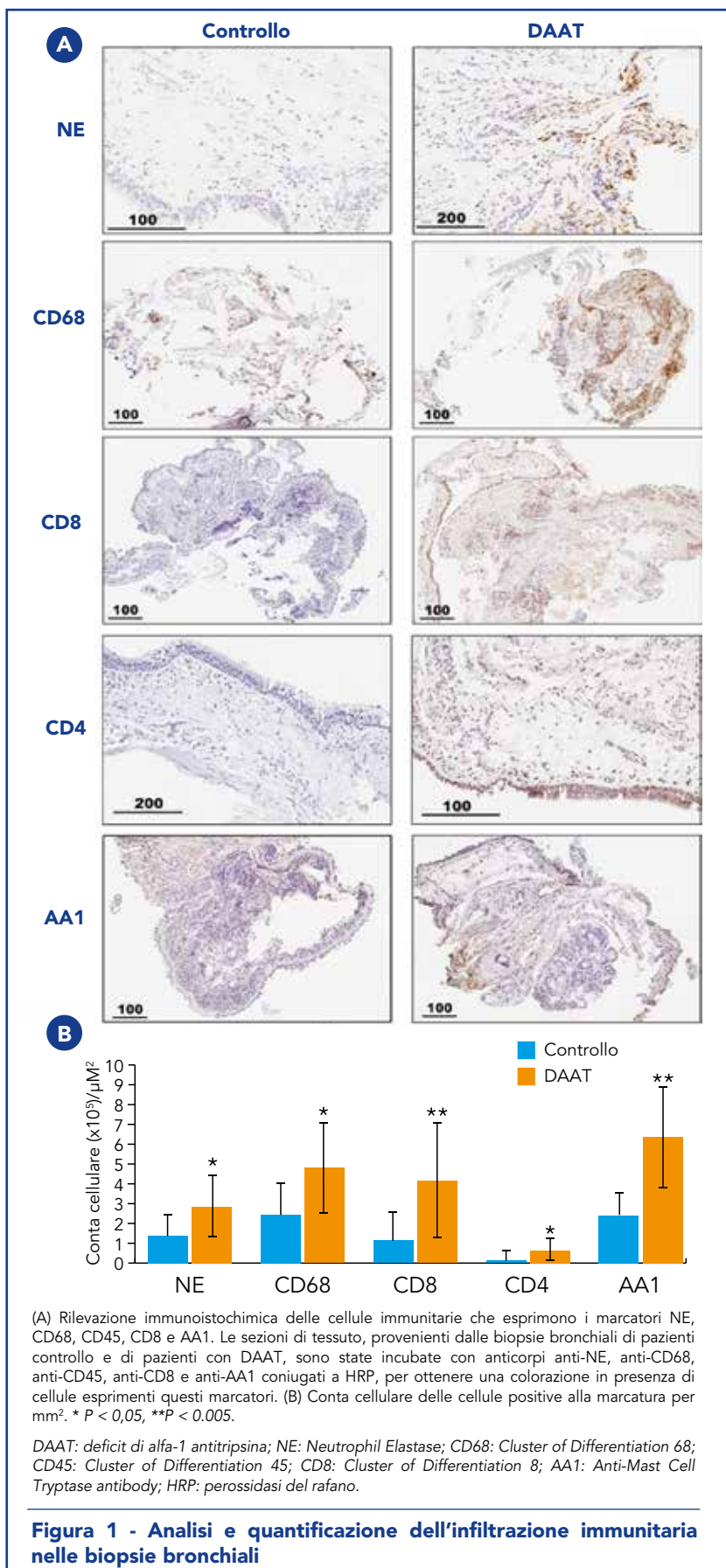
L'analisi del fluido di rivestimento epiteliale ha rivelato una concentrazione di AAT dieci volte superiore nei soggetti sani rispetto ai pazienti con DAAT, attestando l'evidente carenza di espressione di questa proteina nel contesto della malattia. A questa si accompagnava un aumentato contenuto di elastasi neutrofila (NE; *Neutrophil Elastase*), enzima invece rilasciato dai neutrofili in quantità sovrabbondante nei pazienti con DAAT e mediatore del danno polmonare.

I pazienti con DAAT mostravano, inoltre, un'elevata quantità di marcatori pro-infiammatori nel fluido di rivestimento epiteliale; in particolare, i livelli di IL-8, IL-6, IL-1 β e leucotriene B4 (LTB4) sono risultati da due a quattro volte superiori in questi pazienti rispetto ai soggetti di controllo.

In termini d'infiltrazione di cellule immunitarie, il fluido di lavaggio bronco-alveolare mostrava caratteristiche simili tra pazienti con DAAT e individui sani, eccetto per una maggiore presenza di neutrofili nei soggetti con DAAT. Diversamente, le analisi immunoistochimiche delle biopsie bronchiali hanno mostrato sia un numero maggiore di neutrofili che di macrofagi CD68+, mastociti AA1+, cellule T CD8+ e CD4+ nelle vie aeree dei pazienti affetti da DAAT rispetto ai soggetti di controllo (Figura 1).

Lo studio oggetto di questo commento ha previsto anche delle analisi di correlazione tra i vari parametri considerati, evidenziando una correlazione positiva tra la percentuale di neutrofili e le concentrazioni di NE nel fluido di rivestimento epiteliale dei soggetti con DAAT. Inoltre, sia la conta dei neutrofili e che i livelli di NE correlavano positivamente con i livelli di IL-8 nel tratto respiratorio inferiore. Infine, le analisi spirometriche hanno rilevato una tendenza verso un declino della funzione polmonare, nei soggetti affetti da DAAT, attraverso la valutazione del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1) nel corso di quattro test ripetuti ogni tre mesi nell'arco di un anno. In tali individui, inoltre,





si è evidenziata una correlazione negativa del FEV1 al basale con la conta dei neutrofili e i livelli di NE e di citochine nel liquido di rivestimento epiteliale.

Significato biologico

Lo studio riporta la presenza di una lieve infiammazione del tratto respiratorio inferiore e nelle vie aeree nei soggetti affetti da DAAT, nonostante una funzione polmonare normale, rispetto ai pazienti sani: la tendenza al declino della funzione polmonare, emersa dalle valutazioni ripetute dei test spirometrici, è correlata al fenotipo pro-infiammatorio del tratto respiratorio inferiore.

Questi risultati suggeriscono, dunque, la presenza di un fenotipo pro-infiammatorio nei polmoni dei pazienti affetti da DAAT nelle fasi precedenti alla manifestazione sintomatologica di malattia. Gli autori, pertanto, concludono che le terapie antinfiammatorie precoci possono essere una strategia per prevenire la progressione della malattia polmonare in questi soggetti.

Bibliografia

1. Seersholm N, Kok-Jensen A. Clinical features and prognosis of life time non-smokers with severe α 1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 1998 Apr;53(4):265–8.
2. Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Dec 1;196(11):1463–72.

