

LA TERAPIA SOSTITUTIVA CON L'INIBITORE DELL'ALFA-1 PROTEINASI UMANA RIDUCE LE ESACERBAZIONI IN PAZIENTI CON BRONCHIECTASIE E DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA

a cura della Redazione

Commento a: Buck E, Presotto MA, Brock J, Schlamp K, Veith M, Herth FJF, Trudzinski FC. Augmentation therapy with human alpha-1-proteinase inhibitor reduces exacerbations in patient with bronchiectasis and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med Case Rep.* 2022 Sep 14;39:101740. doi: 10.1016/j.rmcr.2022.101740.

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una malattia genetica causata da mutazioni nel gene SERPINA1 che causa la produzione di una quantità insufficiente o una forma alterata di alfa-1 antitripsina (AAT). L'AAT è principalmente prodotta negli epatociti e svolge un ruolo fondamentale nella regolazione dei processi infiammatori. In particolare, è responsabile della protezione del tessuto polmonare tramite l'inibizione dell'elastasi neutrofila (NE), una proteasi che, priva di regolazione, determina la predisposizione all'enfisema, disturbo tipico nei pazienti con DAAT (1). Sebbene anche le bronchiectasie siano esse stesse un tratto presente in alcuni pazienti con DAAT, ad oggi, i dati di prevalenza sono poco chiari (2-4). Tuttavia, appare ragionevole che la mancanza di AAT e quindi della sua azione antinfiammatoria possa portare all'infiammazione della parete bronchiale e quindi anche alle bronchiectasie.

La terapia sostitutiva per la cura della DAAT è risultata efficace in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e da enfisema polmonare, ma non ci sono risultati soddisfacenti in pazienti con bronchiectasia senza enfisema.

In questo contesto si pone il caso clinico riportato dagli autori riguardante una donna di 53 anni, non fumatrice, con crescente suscettibilità alle infezioni, tosse ed emottisi intermittente. I test di funzionalità polmonare avevano rivelato la compromissione dei polmoni con i valori di capacità vitale (VC) di 2,7 l (83% del predetto) e di volume espiratorio massimo al 1° secondo (FEV₁) di 2,3 l (86% del predetto); la

tomografia computerizzata del torace evidenziava una bronchiectasia bilaterale senza presenza di enfisema. Approfondendo l'indagine diagnostica sulla genesi del disturbo, era stato rilevato un livello sierico ridotto di AAT (30 mg/dl) e il test genetico aveva rivelato che la paziente era portatrice del genotipo DAAT Pi*ZZ, associato alla presenza di bronchiectasie, ad un alto tasso di esacerbazioni e di ospedalizzazione (5). Poiché l'inalazione di soluzione salina ipertonica non aveva recato beneficio, era stata somministrata alla paziente la terapia sostitutiva di AAT off-label settimanale di 60 mg per kg di peso corporeo. Questa aveva normalizzato il livello di AAT nel sangue, stabilizzando la funzionalità polmonare e diminuendo significativamente la frequenza delle esacerbazioni. La terapia era stata ben tollerata dalla paziente.

Attualmente non ci sono studi clinici che dimostrano l'efficacia clinica della terapia sostitutiva per i pazienti con bronchiectasie e DAAT, ma da questo caso clinico si può pensare che alcuni gruppi potrebbero riceverne giovamento.

La *European Respiratory Society* (ERS) e la *British Thoracic Society* (BTS) attualmente suggeriscono lo screening per la DAAT solo nei pazienti affetti da bronchiectasie ed enfisema; tuttavia, sarebbe fondamentale ricercare questa condizione genetica ereditaria in tutti i pazienti con bronchiectasie, a prescindere dalla presenza di enfisema, in modo da fare un inquadramento completo del proprio paziente e valutare tutti i possibili trattamenti terapeutici.

Bibliografia

1. Stoller JK, Aboussouan LS. α 1-antitrypsin deficiency. *The Lancet.* 25 giugno 2005;365(9478):2225–36.
2. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dowson LJ, Stockley RA. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 dicembre 2007;176(12):1215–21.
3. Araújo D, Sucena M. Association between alpha 1 antitrypsin and bronchiectasis. *Eur Respir J [Internet].* 1 settembre 2015 [citato 5 ottobre 2023];46(suppl 59). Disponibile su: https://erj.ersjournals.com/content/46/suppl_59/PA1248
4. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc.* dicembre 2015;12(12):1764–70.
5. Mahadeva R, Atkinson C, Li Z, Stewart S, Janciauskiene S, Kelley DG, et al. Polymers of Z alpha1-antitrypsin co-localize with neutrophils in emphysematous alveoli and are chemotactic in vivo. *Am J Pathol.* febbraio 2005;166(2):377–86.

