

DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA IN PAZIENTE AFFETTA DA ASMA GRAVE, SINDROME BRONCHIECTASICA E DISCINESIA CILIARE SECONDARIA

Giulia Andreotti, Maria Rita Marchi

UOC Pneumologia, Ospedale di Cittadella, AULSS 6 Euganea, Padova

INTRODUZIONE

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una condizione genetica rara causata da mutazioni del gene SERPINA1 (14q32.1) che codifica per la proteina alfa-1 antitripsina (AAT), inibitore delle serin proteasi sieriche e polmonari. Si conoscono più di cento varianti geniche, tuttavia le più comunemente implicate nelle manifestazioni patologiche sono quelle contenenti gli alleli Z ed S. Le forme clinicamente gravi sono solitamente associate a omozigosi ZZ o eterozigosi composta da due alleli deficitari.

Questa patologia colpisce 1 individuo su 2000-5000, è trasmessa con modalità autosomica codominante con penetranza incompleta ed espressività variabile. Il DAAT si associa ad un aumentato rischio di sviluppare, solitamente in età adulta, patologie respiratorie (e.g. enfisema polmonare, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), asma bronchiale e bronchiectasie) ed epatiche (e.g. cirrosi) (1-5). Tali manifestazioni insorgono in pazienti omozigoti con proteina gravemente deficitaria ma anche in pazienti eterozigoti con proteina più o meno deficitaria e danno anatomico funzionale di gravità variabile (6). Nonostante l'ampia conoscenza sia sul piano clinico che genetico il DAAT resta una patologia sotto-diagnosticata e sotto-trattata.

CASO CLINICO

Presentiamo il caso di una donna di 64 anni, non fumatrice, affetta da asma grave eosinofila, in trattamento dal 2017 con anticorpi monoclonali anti IL-5 (mepolizumab), e discinesia ciliare secondaria.

La paziente assume regolarmente terapia inalatoria con LABA/ICS (beclometasone), gastroprotezione e terapia antistaminica, ed è affetta da un moderato stato ansioso.

Ad inizio 2021 si manifestano varie comorbidity extra-polmonari; in particolare, in seguito a comparsa di disfagia e disfonia, la paziente viene sottoposta a tampone della mucosa orale, EGDS e laringoscopia. È emerso un quadro di candidosi orale che è stata trattata con antimicotico topico, in aggiunta ad un'ernia iatale di nuovo riscontro e a gastrite non-atrofica diffusa, per cui è stata potenziata la terapia gastroprotettrice. La laringoscopia ha evidenziato un piccolo nodulo fibroangiomatico a livello della corda vocale vera destra, reperto già presente nel 2003 ed escisso a ottobre 2021. Dal punto di vista funzionale rimaneva stabile il deficit ostruttivo (Tabella 1). La paziente viene rivalutata ad aprile 2021 quando comincia a lamentare sensazione di oppressione retrosternale, sintomatologia che tuttavia non correla con un peggioramento funzionale. In questa occasione viene modificata la terapia inalatoria (con introduzione di budesonide in sostituzione all'ICS), mantenuta la gastroprotezione e viene inviata la paziente al controllo cardiologico. A seguito di questo controllo, che ha evidenziato un buon compenso emodinamico, è stata implementata la terapia antipertensiva e raccomandato il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari. Ai successivi *follow-up* le prove di funzionalità e la clinica sono risultate stabili (Tabella 1).

A luglio 2022 tuttavia la paziente inizia a manifestare

| | 03/2020 | 02/2021 | 04/2021 | 07/2022 | 09/2022 | 05/2023 |
|----------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| FEV1/FVC | 65% | 61% | 61% | 66% | 70 % | 60% |
| FEV1 | 1,73 L (77%) | 1,68 L (76%) | 1,88 L (85%) | 1,77 L (81%) | 1,83 L (82 %) | 1,50 L (64%) |
| FEF 50 | 35% | 34% | 39% | 35% | 40% | 47% |
| RV | 3,01 L (159%) | 2,22 L (116%) | 2,35 L (123%) | 2,26 L (117%) | 2,40 L (124%) | 2,95 L (152%) |
| FeNO | 14,27 ppb | 22,82 ppb | - | 9,76 ppb | 14,07 ppb | 18 ppb |

Tabella 1 - Valutazione funzionale



dispnea a riposo e da sforzo, accompagnata da sensazione di oppressione toracica. L'assetto funzionale e l'obiettività toracica risultavano non dirimenti con insorgenza di disfonia e recrudescenza dei sintomi da reflusso gastroesofageo (MRGE). Viene quindi implementata la terapia gastroprotettrice e iniziata la terapia steroidea. Al controllo di settembre 2022 si evince una persistenza di sintomatologia marcata a fronte di un quadro funzionale sovrapponibile ai precedenti, motivo per cui si pone indicazione ad eseguire un test da sforzo cardiopolmonare. Quest'ultimo ha mostrato un quadro di decondizionamento con assetto cardiopolmonare nei limiti. La signora ha presentato stabilità clinica e funzionale fino a maggio 2023, quando è emerso un iniziale declino funzionale a fronte di comorbidità in buon controllo e assenza di concomitanti sovrainfezioni. Si decide quindi di eseguire il dosaggio sierico dell'AAT, risultato ai limiti inferiori di norma 0,90 g/L (v.n. 0,90 - 2,00 g/L). L'analisi genetica ha inoltre evidenziato la presenza in condizione di eterozigosi della mutazione p.E264V dell'allele Pi*S, per cui la paziente risulta una candidata idonea alla terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina prodotta da plasma di donatori sani per via endovenosa.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il ruolo del DAAT nell'asma bronchiale risulta ancora controverso. Esistono posizioni contrastanti riguardo il meccanismo con cui il deficit dell'alfa-1 antitripsina potrebbe essere implicato nella sua patogenesi. La comunità scientifica, tuttavia, concorda sulla necessità di eseguire una volta nella vita il dosaggio sierico di AAT nel paziente affetto da asma bronchiale (7). La letteratura scientifica riporta che il DAAT, condizione genetica ereditaria rara più frequente nella popolazione adulta, è presente in forma conclamata in una percentuale stimata tra il 2% e il 3% dei soggetti affetti da asma grave; inoltre, all'incirca il 10% dei pazienti sarebbe portatore di varianti deficitarie del gene SERPINA1. Fino ad oggi non risulta chiarita la frequenza di DAAT tra gli asmatici particolarmente gravi, che richiedano di assumere farmaci biologici per il controllo della malattia, e sono dibattute le possibili conseguenze cliniche e funzionali respiratorie causate da DAAT sull'evoluzione di questi pazienti.

Secondo Eden et al., il DAAT può coincidere con l'asma e i pazienti affetti da entrambe le patologie risultano essere più suscettibili ad una progressiva e accelerata perdita della funzione polmonare a causa di uno stato infiammatorio non controllato. Il DAAT potrebbe predisporre esso stesso all'iperreattività bronchiale, elemento fondamentale nell'ostruzione bronchiale reversibile, e partecipare alla fisiopatologia dell'asma (8). È noto, infatti, come l'infiammazione e il rimodellamento delle vie aeree coinvolgano la

degradazione della matrice extracellulare, in particolare dell'elastina, e siano caratterizzate dall'assenza di equilibrio tra elastasi e il suo principale inibitore AAT. A dimostrazione di ciò esistono livelli di elastasi neutrofila marcatamente elevati nell'espettorato indotto dei pazienti asmatici derivanti da una *up-regulation* di SERPINA1. Pertanto, la presenza di DAAT può amplificare l'effetto della elastasi. Risulta invece diametralmente opposta l'opinione di Van Veent et al., i quali affermano che l'AAT in eterozigosi non sembra essere un fattore di rischio importante per la persistente limitazione del flusso a livello periferico. Vianello et al., in un recente studio hanno indagato la prevalenza di DAAT tra i pazienti affetti da asma grave trattati con farmaci biologici (anticorpi monoclonali) e l'impatto di tale difetto sulla funzionalità polmonare nell'arco di un anno. Il DAAT è stato riscontrato nel 7% dei casi studiati (10 su 143); in particolare, tra i 120 pazienti non fumatori DAAT è stato rilevato in 7 pazienti (circa il 6% del totale), i quali presentavano un pattern genetico eterozigote. Nel sottogruppo dei pazienti non fumatori, il declino funzionale respiratorio, valutato attraverso alcuni parametri spirometrici quali i cosiddetti FEV1 e FVC, è risultato significativamente accelerato nei soggetti portatori di DAAT a 12 mesi di distanza dalla prima misurazione, consentendo di concludere che la compresenza di DAAT, anche in forma eterozigote, contribuisce a rendere più rapido il deterioramento della capacità ventilatoria nei soggetti con asma grave. La discinesia ciliare secondaria può interessare uno specifico endotipo di pazienti affetti da asma severa che all'analisi istologica su *brushing* bronchiale presentano disfunzione ciliare e anomalie ultrastrutturali come riduzione del numero di cellule ciliate, difetti dei microtubuli, danno mitocondriale, alterazioni citoplasmatiche e disorientamento delle ciglia. Nei due principali fenotipi di asma severa *Th2 High* e *Th2 low* possono essere presenti i tratti discinetici ciliari ma non vi sono a tutt'oggi evidenze scientifiche che li correlino alla frequenza e al pattern di riasacerbazioni infettivo-infiammatorie.

Non è nota, inoltre, la declinazione nella realtà clinica di entrambe le patologie genetiche e quanto incidano sulla perdita del controllo a lungo termine della patologia asmatica severa (9).

La nostra paziente è affetta da asma severa eosinofila con deficit ostruttivo non reversibile e discinesia ciliare secondaria. Nonostante il trattamento con farmaci biologici (mepolizumab), con terapia inalatoria massimale e l'accurato controllo delle comorbidità extra-polmonari, la paziente si presenta marcatamente sintomatica con un iniziale peggioramento funzionale. Il DAAT che abbiamo riscontrato potrebbe aver determinato una maggiore attività delle elastasi (non controllate dall'azione inibente



di AAT), contribuendo alla degradazione della matrice extracellulare e al rimodellamento bronchiolare, quantificabili come ostruzione fissa alle prove di funzionalità. Sebbene il valore ematico di AAT sia solamente al limite inferiore di normalità (0,9 g/L, v.n. 0,90-2,00 g/L) le nuove raccomandazioni identificano come candidati a terapia sostitutiva i pazienti con genotipo omozigote o eterozigote deficitario, che presentino un deficit di tipo ostruttivo e una progressione clinico/funzionale della malattia. Essendo già in trattamento massimale per la patologia di base, con un buon controllo dei trigger extra-polmonari, la paziente è stata candidata a terapia sostitutiva da eseguirsi entro i prossimi tre mesi, non solo a favore di una riduzione dei sintomi, ma soprattutto per interrompere l'iniziale de-

clino funzionale manifestato negli ultimi controlli. Naturalmente, la gestione della componente discinetica endobronchiale riveste un ruolo di non secondaria importanza nel controllo del rischio infettivologico associato a deficit della *clearance* delle secrezioni endobronchiali. Potremmo quindi chiederci quanto il rimodellamento bronchiolare sia secondario alla naturale evoluzione dell'inflammatione cronica e quanto sia dovuto alla mancanza di regolazione dell'elastasi da parte dell'AAT. Uno screening precoce del difetto genetico potrebbe portare, infatti, all'individuazione di quei pazienti candidabili alla terapia sostitutiva per rallentare il declino funzionale e migliorare il controllo della sintomatologia.

Bibliografia

1. Miravitlles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Kobliczek 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 Nov;50(5).
2. Balbi B, Benini F, Corda L, Corsico A, Ferrarotti I, Gatta N, et al. An Italian expert consensus on the management of alpha1-antitrypsin deficiency: a comprehensive set of algorithms. *Panminerva Med*. 2022 Jun;64(2):215–27.
3. Ferrarotti I, Ottaviani S. Laboratory diagnosis. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, eds. α 1-Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society; 2019. 39–51 p.
4. Greene CM, Marciniak SJ, Teckman J, Ferrarotti I, Brantly ML, Lomas DA, et al. α 1-Antitrypsin deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jul 28;2:16051.
5. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1443–55.
6. de Serres FJ, Blanco I. Prevalence of α 1-antitrypsin deficiency alleles PI*S and PI*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI*MS, PI*MZ, PI*SS, PI*SZ, and PI*ZZ: a comprehensive review. *Ther Adv Respir Dis*. 2012 Oct;6(5):277–95.
7. Cazzola M, Stolz D, Rogliani P, Matera MG. α 1-Antitrypsin deficiency and chronic respiratory disorders. *Eur Respir Rev*. 2020 Mar 31;29(155).
8. Eden E, Mitchell D, Mehlman B, Khouli H, Nejat M, Grieco MH, et al. Atopy, asthma, and emphysema in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jul;156(1):68–74.
9. Thomas B, Rutman A, Hirst RA, Haldar P, Wardlaw AJ, Bankart J, et al. Ciliary dysfunction and ultrastructural abnormalities are features of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;126(4):722-729.e2.

