

DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA: UNA MALATTIA RARA?

a cura della Redazione

Commento a: Cortes-Lopez R, Barjaktarevic I. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: a Rare Disease? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020 Jun 22;20(9):51. doi: 10.1007/s11882-020-00942-4. Erratum in: *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020 Sep 12;20(11):71

INTRODUZIONE

Comunemente classificato come malattia rara, il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) non è né raro, se confrontato con molti altri disturbi genetici, né una vera e propria malattia, ma piuttosto una predisposizione a una vasta gamma di condizioni patologiche. È uno dei disturbi genetici più comuni, che può portare a una serie di manifestazioni cliniche, che vanno dall'asintomaticità a una malattia sistemica progressiva e debilitante, colpendo principalmente polmoni e fegato. L'obiettivo della revisione della letteratura di Cortes-Lopez e colleghi è quello di sensibilizzare clinici e ricercatori sull'importanza di riconoscere il DAAT, comprendendone le diverse manifestazioni, i metodi diagnostici e la gestione clinica dei pazienti affetti.

GENETICA DEL DAAT E LIVELLI SISTEMICI DI ALPHA-1 ANTITRIPSINA (AAT)

Il DAAT è causato da una mutazione nel gene SERPINA1, situato sul braccio lungo del cromosoma 14. Sono state identificate più di 150 mutazioni all'interno di questo gene. Gli alleli più comuni che causano carenza sono gli alleli Z e S. Questi alleli sono associati alla produzione di proteine "alterate", risultante da sostituzioni aminoacidiche che causano un *misfolding* nella struttura terziaria della proteina e conseguente accumulo della stessa all'interno degli epatociti, il che comporta livelli sistemici subottimali o un'attività inadeguata di AAT. L'omozigosi per l'allele Z, Pi*ZZ, è il genotipo più frequente che porta a un fenotipo grave di DAAT.

Il DAAT deriva da molteplici alleli anomali ed è possibile classificare i fenotipi anormali in AAT carente, AAT disfunzionale (capacità ridotta o nulla di AAT di inibire l'elastasi neutrofila o presenta funzioni alterate, come nel caso di Pi*Pittsburgh, in cui l'AAT diventa un potente inibitore della trombina e del fattore XI, il che può causare un disturbo emorragico), e AAT assente (nessuna produzione di AAT, varianti chiamate "null") (1). Sebbene l'eterozigosi non sia tradizionalmente considerata un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia, studi recenti evidenziano che le malattie epatiche e polmonari potrebbero essere maggiormente prevalenti in questa popolazione di quanto precedentemente riconosciuto, specialmente in presenza di altri fattori di rischio (2,3).

Uno degli obiettivi della ricerca DAAT nei prossimi anni sarà comprendere meglio i meccanismi alla base e, possibilmente, valutare il beneficio del trattamento negli individui eterozigoti semplici (con un unico allele deficitario) con sintomatologia respiratoria. L'AAT svolge un ruolo importante nel modulare l'immunità, l'infiammazione, la proteostasi, l'apoptosi e, possibilmente, i pathway di senescenza cellulare (4). Inoltre, essendo una proteina di fase acuta di fase acuta, i livelli di AAT possono aumentare significativamente in risposta a infiammazione o infezione (5). Il DAAT è uno dei disturbi ereditari più comuni tra le persone di origine europea (6). Tuttavia, uno dei principali problemi legati alla gestione del DAAT è il cosiddetto "fenomeno iceberg", che descrive la relazione tra la piccola percentuale di individui diagnosticati rispetto a tutti quelli effettivamente carenti.

QUANDO IL DAAT È UNA MALATTIA: MORBILITÀ E MORTALITÀ

Prevedere chi svilupperà la malattia non è facile poiché i sintomi e le manifestazioni del DAAT sono il risultato del coinvolgimento di diversi fattori, tra i quali la genetica, l'epigenetica e i fattori ambientali. Inoltre, i tassi di declino della funzione polmonare nel DAAT differiscono da persona a persona, e un approccio individualizzato è raccomandato (7). Il fumo è un fattore di rischio chiave per lo sviluppo di malattie polmonari nei pazienti con DAAT; infatti, la progressione della malattia e la sopravvivenza sono significativamente peggiori nei fumatori rispetto ai non fumatori (8). In aggiunta agli organi comunemente colpiti, il DAAT può sicuramente diventare una malattia progressivamente debilitante, causando depressione, ansia, disabilità e un maggiore utilizzo dei servizi sanitari (9).

In contrasto con la classica broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) correlata al fumo, dove i pazienti tendono a manifestare sintomi nelle fasi più avanzate della vita, i pazienti affetti da DAAT possono presentarsi già tra la terza e la quarta decade di vita, con sintomi che possono influire drasticamente sulla qualità della vita.

ASPETTI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI

Misurare i livelli sierici di AAT è importante, ma è ri-



chiesta attenzione nella interpretazione perché il livello di AAT da solo può essere insufficiente per identificare gli individui a rischio di enfisema o malattie epatiche, poiché esso può variare in presenza di infiammazione, gravidanza o uso di contraccettivi orali (10). Inoltre, il range di normalità dei livelli di AAT per genotipo è ampio.

Il sequenziamento genetico consente l'identificazione precisa delle mutazioni del gene SERPINA1, in particolare delle varianti rare, osservando la sequenza specifica dei nucleotidi del DNA.

Sfortunatamente, i test vengono eseguiti a un tasso significativamente inferiore rispetto a quanto raccomandato. Un'analisi recente sulla conoscenza e l'applicazione delle raccomandazioni dell'*American Thoracic Society* (ATS) e della *European Respiratory Society* (ERS) riguardo al test di screening per il DAAT ha rivelato che, anche nei Paesi che offrono la terapia di sostituzione per i pazienti con DAAT, solo il 18-25% dei medici ha testato i pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), suggerendo una bassa familiarità con le Linee Guida (11).

La gestione del DAAT è complessa, ma si orienta approssimativamente verso:

- la prevenzione dello sviluppo della malattia,
- il trattamento della condizione derivante da questo deficit,
- la gestione del deficit/disfunzione di AAT.

La manifestazione più comune causata da DAAT è la BPCO/enfisema. Di conseguenza, il trattamento del DAAT coinciderebbe principalmente con la gestione della malattia polmonare ostruttiva, tramite l'utilizzo di interventi farmacologici e non farmacologici raccomandati (Tabella 1).

L'unico approccio specifico per la gestione del DAAT, attualmente disponibile, è la terapia sostitutiva con infusioni di alfa-1 antitripsina purificata da plasma di donatori sani. Sebbene l'efficacia di questa terapia non sia stata confermata nelle riacutizzazioni, diversi studi di piccole dimensioni hanno riportato riacutizzazioni meno gravi in seguito al trattamento (18,19). Inoltre, è stato osservato che nei pazienti con FEV1 < 50% del previsto, la mortalità risultava più bassa con la terapia sostitutiva rispetto a chi non riceveva tale trattamento (20). Inoltre, viste le numerose proprietà della proteina alfa1, il potenziale della terapia sostitutiva non è an-

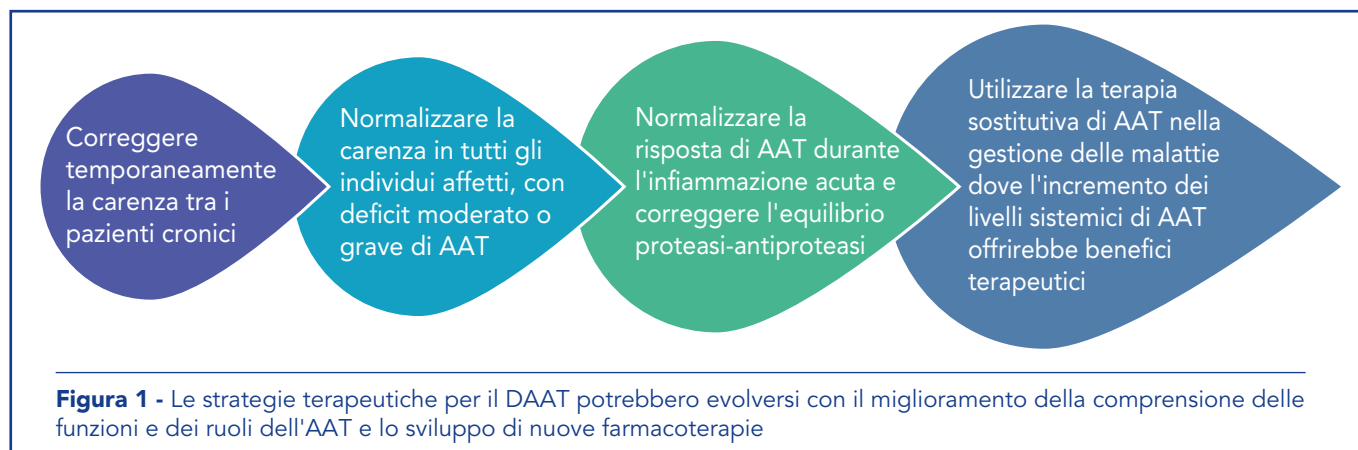
cora completamente chiarito e gli approcci attuali mirano a mantenere i livelli sopra una soglia protettiva, piuttosto che a normalizzare completamente i livelli di AAT e a correggere totalmente lo squilibrio proteasi-antiproteasi. La ricerca volta a superare queste limitazioni permetterà progressi significativi nella gestione del DAAT. L'obiettivo a lungo termine è quello di modificare l'approccio attuale, che si concentra esclusivamente sul trattamento dei pazienti con deficit grave e dei pazienti cronici, per mirare effettivamente alla correzione dei livelli di AAT sia a livello basale che durante le fasi acute di infiammazione (Figura 1). Inoltre, sarebbe opportuno esplorare il potenziale tera-

Terapie farmacologiche	<p>Broncodilatatori (12,13):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agonisti beta a breve durata d'azione (SABA) - Antagonisti muscarinici a breve durata d'azione (SAMA) - Agonisti beta a lunga durata d'azione (LABA) - Antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA) <p>Corticosteroidi inalatori (ICS)</p> <p>Corticosteroidi orali (OCS) – in caso di riacutizzazioni</p> <p>Antibiotici - in caso di riacutizzazioni</p> <p>Farmaci antinfiammatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PDE4 inibitori - Azitromicina <p>Mucolitici:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erdosteina - N-Acetilcisteina (NAC) - Carbocisteina
Approcci non farmacologici	<p>Scelta adeguata del dispositivo per la somministrazione inalatoria</p> <p>Attività fisica</p> <p>Riabilitazione polmonare</p> <p>Nutrizione</p> <p>Ossigenoterapia</p> <p>Ventilazione non invasiva (BiPAP, CPAP)</p> <p>Cure palliative</p>
Metodi chirurgici	<p>Bullectomia</p> <p>Chirurgia di riduzione del volume polmonare (LVRS)</p> <p>Riduzione del volume polmonare tramite broncoscopia (BLVR) (14,15)</p> <p>Trapianto di polmone* (16,17)</p> <p>Trapianto di fegato (per malattia epatica)</p>

*Il trapianto di polmone rappresenta il 3,2% di tutti i trapianti nella popolazione adulta e il 10% di tutti i trapianti per enfisema (16,17).

Tabella 1 - Gestione della malattia polmonare ostruttiva da deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT)





peutico della terapia sostitutiva di AAT anche nelle malattie infiammatorie acute, dove i livelli relativi di AAT potrebbero non essere sufficienti.

CONCLUSIONI

Nonostante il DAAT sia spesso considerato una malattia rara, esso rappresenta una predisposizione a una varietà di condizioni cliniche. Secondo gli autori,

una diagnosi precoce, misure preventive adeguate e una gestione efficace del fenotipo clinico possono migliorare significativamente gli esiti. La terapia sostitutiva può migliorare il controllo della malattia in pazienti selezionati, mentre le nuove strategie in fase di sviluppo mirano a trattare il DAAT come un disturbo ereditario correggibile piuttosto che una malattia fatale.

Bibliografia

- 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(1):16051.
- Al Ashry HS, Strange C. COPD in individuals with the P1MZ alpha-1 antitrypsin genotype. *European Respiratory Review*. 2017 Dec 31;26(146):170068.
- Ortega VE, Li X, O'Neal WK, Lackey L, Ampleford E, Hawkins GA, et al. The Effects of Rare SERPINA1 Variants on Lung Function and Emphysema in SPIROMICS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Mar 1;201(5):540–54.
- M. Hunt J, Tudor R. Alpha 1 Anti-Trypsin: One Protein, Many Functions. *Curr Mol Med*. 2012 Jun 1;12(7):827–35.
- Sanders CL, Ponte A, Kueppers F. The Effects of Inflammation on Alpha 1 Antitrypsin Levels in a National Screening Cohort. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018 Jan 2;15(1):10–6.
- Hersh CP. Diagnosing alpha-1 antitrypsin deficiency: the first step in precision medicine. *F1000Res*. 2017 Nov 27;6:2049.
- Stockley R, Edgar R, Pillai A, Turner A. Individualized lung function trends in alpha-1-antitrypsin deficiency: a need for patience in order to provide patient centered management? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Aug;Volume 11:1745–56.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 1;168(7):818–900.
- Beiko T, Strange C. Anxiety and depression in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: current insights and impact on quality of life. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:959–64.
- Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2016;3(3):668–82.
- Greulich T, Ottaviani S, Bals R, Lepper PM, Vogelmeier C, Luisetti M, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency – Diagnostic testing and disease awareness in Germany and Italy. *Respir Med*. 2013 Sep;107(9):1400–8.
- Cooper CB, Barjaktarevic I. A new algorithm for the management of COPD. *Lancet Respir Med*. 2015 Apr;3(4):266–8.
- Barjaktarevic I, Arredondo A, Cooper C. Positioning new pharmacotherapies for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Jul;1427.
- Lung volume reduction coils for emphysema in alpha-1 antitrypsin deficiency (LuReCAA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273349?type=Intr&cond=Alpha+1-Antitrypsin+ Deficiency&draw=2&rank=49>.
- Perotin JM, Leroy S, Marquette CH, Mal H, Dutau H, Bourdin A, et al. Endobronchial coil treatment in severe emphysema patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Nov;Volume 13:3645–9.
- Lomas DA. New Therapeutic Targets for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2018;5(4):233–43.
- Zamora M. Surgery for patients with Alpha 1 Antitrypsin Deficiency: A review. *The American Journal of Surgery*. 2019 Sep;218(3):639–47.
- Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis*. 2012 Apr 21;6(2):67–78.
- Lieberman J. Augmentation Therapy Reduces Frequency of Lung Infections in Antitrypsin Deficiency. *Chest*. 2000 Nov;118(5):1480–5.
- Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jul;158(1):49–59.

