SCREENING RETROSPETTIVO PER IDENTIFICARE IL DAAT NEI PAZIENTI CHE ACCEDONO IN OSPEDALE PER ESEGUIRE UN'ELETTROFORESI SIEROPROTEICA

Filippo Biagini, Alberto Aloi, Paola Pettini, Antonio Iuliano, Veronica Capuano
Ospedale di Circolo di Busto Arsizio - ASST Valle Olona, Busto Arsizio (VA)

INTRODUZIONE

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una condizione genetica considerata rara ma sottodiagnosticata. In ATS Insubria risultano 11 pazienti in trattamento con la terapia sostitutiva specifica per il DAAT; di questi 8 sono in trattamento presso ASST Valle Olona. La prevalenza stimata del DAAT in Europa è di 1/1.600-1/5.000 (1); quindi, in base alla popolazione di Busto Arsizio stimata in 83.054 abitanti (2) dovrebbero essere presenti dai 16 ai 55 pazienti affetti da DAAT. Tuttavia, i dati sulla prevalenza cambiano a seconda della regione geografica. Per esempio, è noto che la prevalenza è massima nelle popolazioni nordeuropee ed in quelle che da queste derivano, mentre tende a ridursi secondo un gradiente europeo nord-sud (3). I pazienti seguiti per il deficit di alfa-1 antitripsina presso il nostro centro sono 8, di cui soltanto uno è residente a Busto Arsizio (circa lo 0,0013%). Non è chiaro se tale dato sia legato ad una sottodiagnosi o ad una reale bassa prevalenza di malattia nel territorio afferente alla ASST Valle Olona.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo dello studio è quello di eseguire una valutazione retrospettiva preliminare in grado di evidenziare una eventuale sottodiagnosi di DAAT nel nostro territorio, andando ad analizzare le elettroforesi eseguite nell'ultimo anno presso il nostro presidio ospedaliero.
L'AAT costituisce la maggior parte della frazione delle alfa-1 globuline di un normale protidogramma elettroforetico (4). Quindi la diminuzione o l'assenza di questa frazione nell'elettroforesi sieroproteica suggeriscono fortemente la presenza di varianti deficitarie di AAT potenzialmente patologiche (5). In letteratura sono già stati eseguiti tentativi di screening per DAAT tramite l'elettroforesi (6). Uno studio spagnolo dell'università di Saragozza ha analizzato 128.000 elettroforesi eseguite nell'arco di sei mesi, evidenziato come tale metodica possa essere un utile strumento di screening, in grado di anticipare una mutazione del gene SERPINA 1 con una sensibilità del 91%. Nei pazienti con una frazione delle alfa-1 globuline inferiore al 3%, è consigliato eseguire un dosaggio ematico dell'alfa-1 antitripsina data l'alta probabilità di riscontrarne un valore inferiore alla norma (< 100 mg/dL) (7).

MATERIALI E METODI

È stato eseguito uno studio retrospettivo osservazionale. Sono state visionate 34.325 elettroforesi sieroproteiche eseguite con metodica capillare (Capyllaris-OCTA3 Sebia) utilizzando il software "Phoresis" (Sebia), con la collaborazione della Medicina di laboratorio dell'Ospedale di Busto Arsizio (ASST Valle Olona), nel periodo tra il 1° Gennaio 2023 e il 31 Dicembre 2023. In particolare, delle 34.325 elettroforesi sieroproteiche, di queste 20.815 sono state eseguite come esame ambulatoriale (nei presidi di Busto Arsizio e Saronno), di cui 9.340 appartengono a pazienti residenti a Busto Arsizio.
Le restanti richieste si riferiscono a 10.804 ricoveri ospedalieri nel presidio di Busto Arsizio e 2.706 ricoveri presso il presidio di Saronno (8).

È stato scelto il valore soglia per la banda dell'alfa-1 di 0,15 g/dL come limite al disotto del quale considerare patologico il tracciato, in quanto tale valore è intermedio all'interno del genotipo MS di DAAT (Tabella 1) (9).
Inoltre, è stato scelto un secondo cut-off inferiore a 0,10 g/dL in quanto associato a genotipi che poi clinicamente presentano un quadro più severo di deficit di alfa 1 antitripsina.
Non essendo stato raccolto preventivamente alcun consenso informato non sarà possibile utilizzare i dati raccolti per coinvolgere i pazienti individuati.
Di ognuna delle elettroforesi sieroproteiche ana-

Genotipo	Livelli sierici AAT (g/dL)
MM	0,103-0,2
MS	0,1-0,18
SS	0,07-0,105
MZ	0,066-0,12
SZ	0,045-0,08
ZZ	0,01-0,04
Q0Q0	0

Modificata da ref. (9)

Tabella 1 - Principali Genotipi AAT e relativi livelli sierici

lizzate è stata valutata la curva alfa-1 (le cui componenti sono: alfa-1 glicoproteina acida, alfa-1 lipoproteina, alfa-1 fetoproteina, alfa-1 antichimotripsina, alfa-1 proteina preponderante) e sono stati selezionate quelle con valori per la banda alfa-1 al di sotto di 0,15 g/dL. Sono stati identificati 6 pazienti con valori di alfa-1 inferiori a 0,15 g/dL e 2 pazienti con valori di alfa-1 inferiori a 0,10 g/dL (Tabella 2).

Di questi pazienti sono stati analizzati genere ed età. I 2 pazienti con valori di alfa-1 < 0,10 g/dL sono un uomo di 87 anni (M2), ed una donna di 62 anni (F2). Gli altri 4 pazienti con valori di alfa-1 < 0,15 g/dL sono un uomo di 83 anni e tre donne di rispettivamente 55 (F1), 66 (F3), e 67 anni (F4).

RISULTATI

Sono risultate patologiche 8 elettroforesi su 34.325, che equivale ad un portatore di DAAT ogni 4.200 soggetti sani. Due elettroforesi su 34.325 appartenevano al cut-off più stringente di 0,10 g/dl, che farebbe ipotizzare ad un paziente ogni 17.000 affetto da deficit severo di alfa-1 antitripsina.
Va puntualizzato che il numero di elettroforesi non indica il singolo paziente ma il singolo esame; quindi, i valori potrebbero ripetersi in caso di pazienti che effettuano elettroforesi ripetute.

DISCUSSIONE

Tra i punti a favore del nostro studio c'è la numerosità, in quanto sono state analizzate 34.325 elettroforesi nel corso dell'anno 2023. Il cut-off scelto è stringente, in modo da selezionare unicamente i dati più significativi. Vi sono almeno due *bias* da tenere presente nel valutare i dati. Le elettroforesi analizzate erano anonime (non è stato chiesto un consenso informato, trattandosi solo di uno studio preliminare), pertanto lo stesso paziente potrebbe aver ripetuto più volte l'esame nell'arco temporale analizzato.
Inoltre, non sono stati valutati contestualmente i valori di proteina C-reattiva, ed è possibile che in caso di pazienti con eventi infettivo-infiammatori in corso, i valori di alfa-1 siano stati sottostimati.

CONCLUSIONI

Si tratta di uno studio preliminare sull'utilizzo dell'elettroforesi come screening per il DAAT. Già altri studi evidenziavano la fattibilità dello screening per DAAT tramite l'elettroforesi, sia in termini di costi sanitari che in termini di efficacia (7). I dati da noi raccolti, con i limiti già evidenziati, sembrano confermare la prevalenza tipica di una malattia considerata rara. Attualmente dei pazienti affetti da DAAT che abbiamo in cura con terapia sostitutiva solo 1 appartiene al territorio di Busto Arsizio e Saronno (presidi ospedalieri da cui provengono le elettroforesi oggetto dello studio).
I due comuni hanno una popolazione complessiva di 123.000 abitanti, ed ai due presidi ospedalieri afferiscono anche pazienti dai comuni limitrofi.
Considerando i risultati del nostro studio, mancherebbero all'appello almeno 35 pazienti affetti da DAAT (ipotizzando un paziente affetto ogni 3.800 soggetti), di cui verosimilmente 7 affetti da deficit severo (ipotizzando un paziente affetto da DAAT severo ogni 17.000 soggetti).
Sarebbe utile in futuro eseguire uno studio osservazionale trasversale che preveda un consenso informato in modo da poter identificare eventuali ripetizioni dello stesso esame e allo stesso tempo contattare i pazienti con valori patologici per indirizzarli nei successivi step diagnostici.

M/F	Età	≤0,15 g/dL	≤0,10 g/dL	Data	Identificativo
M	83	0,11		04/09/2023	M1
M	87	0,14		02/03/2023	M2
M	87		0,10	07/03/2023	M2
M	83	0,15		08/03/2023	M1
F	55	0,15		15/03/2023	F1
F	62		0,08	26/05/2023	F2
F	66	0,15		23/06/2023	F3
M	67	0,14		04/08/2023	F4

Tabella 2

Bibliografia

1. Orphanet
2. Dati ISTAT 2022
3. Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA 02/09/2024
4. Scarlata et al. Clinical Chemistry and laboratory medicine, Volume 58, Issue 11, Pages 1837-1845
5. Keren F.D. Protein electrophoresis in clincal diagnosis. 2003 Hodder Arnold. ISBN-10: 0340 81213 3
6. Scarlata S, Santangelo S, Ferrarotti I, Corsico AG, Ottaviani S, Finamore P, Fontana D, Miravitlles M, Incalzi RA. Electrophoretic α1-globulin for screening of α1-antitrypsin deficient variants. Clin Chem Lab Med. 2020 Oct 25;58(11):1837-1845
7. Fernández-Gomez B, Menao-Guillén S, Fernandez Gonzalez A, Arruebo Muñio M, Ramos Alvarez M, Inda Landaluce M, Castillo Arce MA, Torralba-Cabeza MÁ. Utility of the Serum Protein Electrophoresis in the Opportunistic Screening for the Deficiency of Alpha-1 Antitrypsin. Diagnostics (Basel). 2023 Aug 28;13(17):2778
8. Analisi flussi d'accesso ASST Valle Olona (Dott. Adinolfi Borea Alfredo).
9. Lopes AP, Mineiro MA, Costa F, Gomes J, Santos C, Antunes C, Maia D, Melo R, Canotilho M, Magalhães E, Vicente I, Valente C, Gonçalves BG, Conde B, Guimarães C, Sousa C, Amado J, Brandão ME, Sucena M, Oliveira MJ, Seixas S, Teixeira V, Telo L. Portuguese consensus document for the management of alpha-1-antitrypsin deficiency. Pulmonology. 2018 Dec;24 Suppl 1:1-21