

# CARATTERISTICHE CLINICHE IN PAZIENTI CON DEFICIT SEVERO DI ALFA-1 ANTITRIPSINA DOVUTO A GENOTIPI RARI

Stefania Ottaviani

Centro per la diagnosi del deficit ereditario di alfa-1 antitripsina, UOC Pneumologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Commento a: Ferrarotti I, Piloni D, Filosa A, Ottaviani S, Barzon V, Balderacchi AM, Corda L, Seebacher C, Magni S, Mariani F, Baderna P, Confalonieri P, Iannacci L, Mancinelli S, Putignano P, Albera C, Stella GM, Monti MC, Corsico AG. Clinical features in patients with severe Alpha-1 antitrypsin deficiency due to rare genotypes. *Pulmonology*. 2025 Dec 31;31(1):2429911. doi: 10.1080/25310429.2024.2429911.

## INTRODUZIONE

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una condizione genetica autosomica codominante che predispone i soggetti affetti a patologie polmonari e/o epatiche. Il DAAT è causato da mutazioni nel gene *SERPINA1*, situato sul cromosoma 14, che codifica per l'alfa-1 antitripsina (AAT), una proteina che svolge un ruolo fondamentale nella protezione del tessuto polmonare (1).

È noto che circa il 95% dei casi di deficit severo di AAT sono dovuti al genotipo PI\*ZZ (2): pertanto, la gran parte delle ricerche, dei protocolli diagnostici e delle terapie si concentrano sulla variante Z. Tuttavia, l'evoluzione delle tecnologie di sequenziamento ha portato all'identificazione di oltre 500 varianti del gene *SERPINA1*, molte delle quali rare e poco caratterizzate clinicamente (3). Da qui nasce la necessità di comprendere meglio l'impatto clinico e funzionale di queste varianti rare, spesso trascurate. Recentemente il mio gruppo di lavoro ha pubblicato un articolo (4) il cui scopo è stato quello di confrontare le caratteristiche cliniche dei pazienti con deficit severo di AAT causato da genotipi rari (PI\*R) con quelle di individui con genotipi più comuni: PI\*ZZ e PI\*SZ.

## DISCUSSIONE DELLO STUDIO

Lo studio si basa sui dati raccolti nel Registro Italiano per il DAAT (RIDA1) (5). Si tratta di uno studio retrospettivo e osservazionale che ha incluso 281 pazienti, suddivisi in tre coorti: 160 pazienti PI\*ZZ, 54 pazienti PI\*SZ e 67 pazienti PI\*R (con due alleli rari deficitari/Null, oppure un allele raro deficitario/Null (R) in combinazione con un allele S o Z).

I criteri di inclusione comprendevano l'età maggiore di 18 anni, una diagnosi confermata di deficit severo di AAT, la disponibilità di dati clinici completi e almeno 3 anni di follow-up funzionale respiratorio. L'analisi dei dati ha incluso valutazioni biochimiche (livelli plasmatici di AAT), genotipizzazione, parametri spirometrici (FEV<sub>1</sub>, FVC, rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC), esposizione a fattori ambientali (fumo, polveri, fumi), motivi della diagnosi e tipologia della patologia polmonare.

Dal punto di vista demografico e ambientale, i tre gruppi risultano simili per quanto riguarda sesso, età alla diagnosi, abitudini al fumo ed esposizione professionale a sostanze nocive. Tuttavia, differenze sostanziali emergono nell'ambito biochimico. I livelli sierici mediani di AAT risultano essere 26 mg/dL per i pazienti PI\*ZZ, 30,5 mg/dL per i soggetti PI\*R e 62 mg/dL per quelli PI\*SZ (Tabella 1).

Variabili		PI*R (n = 67)	PI*SZ (n = 54)	PI*ZZ (n = 160)	p-value
Femmine, n (%)		26 (38,8)	29 (53,7)	79 (49,4)	0,214
Età alla diagnosi, anni		50,0 (42,0-58,0)	53,5 (41,5-64,0)	53,0 (41,5-60,0)	0,777
Fumo, n (%)	Fumatore attivo	4 (6,0)	3 (5,6)	7 (4,4)	0,404
	Non fumatore	22 (32,8)	26 (48,1)	71 (44,4)	
	Ex fumatore	39 (58,2)	23 (42,6)	82 (51,2)	
Pack/year		16,8 (6,8-32,5)	20,0 (4,2-30,0)	15,8 (7,5-25,5)	0,728
Esposizione professionale, n (%)		19 (28,4)	8 (14,8)	42 (26,2)	0,605
Età all'insorgenza dei sintomi respiratori		49,0 (37,0-52,0)	59,0 (25,5-61,0)	46,0 (40,5-55,0)	0,765
AAT (mg/dL)		30,5 (20,0-46,5)	62,0 (59,0-72,0)	26,0 (19,0-32,0)	<b>&lt;0,001*</b>

\* Confronti post-hoc: R vs. SZ p = 0,00017; SZ vs. ZZ p < 0,00001.

**Tabella 1** - Stili di vita e caratteristiche demografiche dei pazienti con DAAT per coorte di genotipo



Si osserva dunque che i pazienti con genotipi rari (PI\*R) hanno livelli di AAT sotto la soglia protettiva (49 mg/dL) (6), analogamente ai pazienti PI\*ZZ, mentre i soggetti PI\*SZ si collocano al di sopra, confermando un rischio clinico inferiore per questi ultimi.

Anche dal punto di vista clinico-funzionale, i dati sono coerenti: i pazienti PI\*R e PI\*ZZ presentano valori ridotti di FEV<sub>1</sub> e FVC, e un andamento simile nel tempo. In particolare, i valori mediani di FEV<sub>1</sub> (%) al tempo della diagnosi (T0) sono 60% per i pazienti PI\*ZZ, 76.5% per i PI\*R e 102% per i soggetti PI\*SZ. Durante il follow-up (T1), l'andamento del declino funzionale (variazione annua di FEV<sub>1</sub> e FVC) non differisce significativamente tra i gruppi, ma la gravità del danno polmonare di base è maggiore nei PI\*ZZ e PI\*R rispetto ai PI\*SZ (Tabella 2).

Il motivo della diagnosi era principalmente respiratorio (62,6% dei casi), seguito da screening familiare (18,1%) e scoperta incidentale (10%) (Tabella 3).

Il tipo di patologia polmonare differisce tra i gruppi: l'enfisema è la manifestazione predominante nei PI\*R (38,8%) e PI\*ZZ (38,7%), mentre nei PI\*SZ

è meno frequente (16,7%) e si osserva invece una percentuale maggiore di asma. Questo supporta ulteriormente l'ipotesi che PI\*R e PI\*ZZ condividano un fenotipo respiratorio simile, mentre i PI\*SZ presentano forme più lievi.

I pazienti con genotipi rari presentano quindi un rischio clinico comparabile ai pazienti PI\*ZZ, ma non beneficiano delle stesse risorse diagnostiche e terapeutiche. In particolare, la terapia sostitutiva, storicamente indicata solo per i genotipi PI\*ZZ, PI\*/Null, PI\*Null/Null e PI\*SZ (7), da più di due anni ha mostrato evidenze cliniche di efficacia con possibilità di trattamento anche in presenza di combinazioni di varianti diverse dalle più note (8-14).

Questo studio porta ulteriori evidenze ai pneumologi, suggerendo che i pazienti con PI\*R dovrebbero essere considerati per le stesse strategie terapeutiche e preventive, comprese le infusioni settimanali di AAT, laddove la carenza sia grave e accompagnata da sintomi respiratori. Inoltre, il lavoro evidenzia l'utilità dei registri nazionali (come RIDA1) e internazionali (come EARCO), fondamentali per monitorare

Variabili	PI*R (n = 58)	PI*SZ (n = 49)	PI*ZZ (n = 133)	p-value
FEV <sub>1</sub> (ml) T0	1955 (1320-3490)	3400 (2210-3870)	1830 (1210-2960)	<b>&lt;0,001*</b>
FEV <sub>1</sub> (%) T0	76,5 (40-107)	102 (89-116)	60 (39-97)	<b>&lt;0,001†</b>
FVC (ml) T0	3405 (2764-4550)	4130 (3095-4890)	3350 (2480-4200)	<b>0,046‡</b>
FVC (%) T0	95,0 (73,0-113,0)	105,0 (89,0-120,0)	91,0 (75,0-107,0)	<b>0,004§</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC T0	0,6 (0,4-0,8)	0,8 (0,7-0,9)	0,6 (0,4-0,8)	<b>&lt;0,001°</b>
FEV <sub>1</sub> (ml) T1	1890 (1140-3650)	3120 (2080-3750)	1560 (1060-2920)	<b>&lt;0,001**</b>
FEV <sub>1</sub> (%) T1	76 (34-106)	102 (89-118)	57 (36-95)	<b>&lt;0,001††</b>
FVC (ml) T1	3070 (2430-4770)	3920 (2930-4960)	3350 (2270-4280)	<b>0,074</b>
FVC (%) T1	90,5 (68-114)	110 (91-119)	92 (73-110)	<b>0,005‡‡</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC T1	0,7 (0,4-0,8)	0,8 (0,7-0,8)	0,6 (0,4-0,7)	<b>&lt;0,001§§</b>
Variazione annua FEV <sub>1</sub> (ml)	41,4 (-20,8-116,8)	28,2 (-46,9-80,7)	36,6 (-22,3-88,4)	0,692
Variazione annua FEV <sub>1</sub> (%)	0,8 (-1,1-2,8)	0,2 (-2,6-2,7)	0,7 (-1,2-2,3)	0,706
Variazione annua FVC (ml)	51,5 (-28,8-160,1)	22,5 (-76,3-84,8)	5,2 (-84,5-93,7)	0,104
Variazione annua FVC (%)	0,7 (-0,9-3,3)	0,5 (-1,5-2,2)	-0,2 (-2,7-2,5)	0,140
Variazione annua FEV <sub>1</sub> /FVC	0,0005 (-0,0109-0,0109)	0,0058 (0,0001-0,0138)	0,0104 (-0,0050-0,0200)	<b>0,043°°</b>
Intervallo T0-T1 (giorni)	1037 (689-1846)	1107 (521-1952)	1039 (532-2191)	0,866

Abbreviazioni: FEV<sub>1</sub>, volume espiratorio forzato in 1 sec; FVC, capacità vitale forzata; IQR, intervallo interquartile. Outlier esclusi.

\*Confronto post-hoc: p-value SZ vs. ZZ = 0,00002.

†Confronti post-hoc: p-value R vs. SZ = 0,004; p-value SZ vs. ZZ < 0,00001.

‡Confronto post-hoc: p-value SZ vs. ZZ = 0,017.

§Confronti post-hoc: p-value R vs. SZ = 0,016; p-value SZ vs. ZZ = 0,0008.

°I Confronti post-hoc: p-value R vs. SZ = 0,006; p-value SZ vs. ZZ = 0,00002.

\*\*Confronti post-hoc: p-value SZ vs. ZZ = 0,0001.

††Confronti post-hoc: p-value R vs. SZ = 0,003; p-value SZ vs. ZZ < 0,00001.

‡‡Confronto post-hoc: p-value SZ vs. ZZ = 0,0012.

§§Confronto post-hoc: p-value SZ vs. ZZ = 0,00005.

°° Confronto post-hoc: p-value R vs. ZZ = 0,017.

**Tabella 2** - Stili di vita e caratteristiche demografiche dei pazienti con DAAT per coorte di genotipo



Variabili	PI*R (n = 67)	PI*SZ (n = 54)	PI*ZZ (n = 160)	p-value
Motivo diagnosi DAAT, n (%)				
* Malattie polmonari	42 (62,7)	27 (50,0)	107 (66,9)	0,318*
Malattie epatiche	4 (6,0)	3 (5,6)	9 (5,6)	
Altre malattie	4 (6,0)	2 (3,7)	4 (2,5)	
Riscontro occasionale	8 (11,9)	8 (14,8)	12 (7,5)	
Screening familiare	9 (13,4)	14 (25,9)	28 (17,5)	
<b>*Tipo di malattia polmonare, n (%)</b>				
Enfisema	26 (38,8)	9 (16,7)	62 (38,7)	0,017*(1)
BPCO	8 (11,9)	7 (13,0)	23 (14,4)	
Asma	2 (3,0)	7 (13,0)	6 (3,7)	
Bronchiectasie	2 (3,0)	1 (2,0)	2 (1,2)	
Pneumotorace	2 (3,0)	0	0	
Altre malattie polmonari	2 (3,0)	3 (9,3)	5 (3,1)	
Totale	42 (100)	27 (100)	98 (100)	

\* Test esatto di Fisher (1). Confronti post-hoc: R vs. SZ p = 0,037; R vs. ZZ p = 0,370; SZ vs. ZZ p = 0,008.

**Tabella 3** - Motivo della diagnosi di DAAT e tipo di malattia polmonare per coorte di genotipo

l'evoluzione della malattia, validare algoritmi diagnostici e raccogliere dati su varianti genetiche rare o nuove (7).

## CONCLUSIONE

In conclusione, lo studio dimostra in modo chiaro che i pazienti con deficit severo di AAT causato da genotipi rari (PI\*R) presentano un profilo clinico e

funzionale molto simile a quello dei pazienti PI\*ZZ. Questi individui, se non diagnosticati e trattati precocemente, possono sviluppare danni polmonari severi anche in assenza di fattori di rischio esterni, come fumo o esposizioni ambientali. Pertanto, è molto importante identificare anche le varianti rare e offrire a questi pazienti le stesse opportunità terapeutiche.

## Bibliografia

- Greene CM, Marciniak SJ, Teckman J, Ferrarotti I, Brantly ML, Lomas DA, Stoller JK, McElvaney NG. 1-Antitrypsin deficiency. Nat Rev Dis Primers. 2016 Jul 28;2:16051. doi: 10.1038/nrdp.2016.51. Erratum in: Nat Rev Dis Primers. 2018 Oct 29;4(1):40. doi: 10.1038/s41572-018-0043-2. PMID: 27465791.
- Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. N Engl J Med. 2020 Apr 9;382(15):1443-1455. doi: 10.1056/NEJMra1910234. PMID: 32268028.
- Ottaviani S, Bartoli G, Carroll TP, Gangemi F, Balderacchi AM, Barzon V, Corino A, Piloni D, McElvaney NG, Corsico AG, Irving JA, Fra A, Ferrarotti I. Comprehensive Clinical Diagnostic Pipelines Reveal New Variants in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Am J Respir Cell Mol Biol. 2023 Sep;69(3):355-366. doi: 10.1165/rcmb.2022-0470OC. PMID: 37071847.
- Ferrarotti I, Piloni D, Filosa A, Ottaviani S, Barzon V, Balderacchi AM, Corda L, Seebacher C, Magni S, Mariani F, Baderna P, Confalonieri P, Iannacci L, Mancinelli S, Putignano P, Albera C, Stella GM, Monti MC, Corsico AG. Clinical features in patients with severe Alpha-1 antitrypsin deficiency due to rare genotypes. Pulmonology. 2025 Dec 31;31(1):2429911. doi: 10.1080/25310429.2024.2429911. Epub 2024 Dec 3. PMID: 39624947.
- Luisetti M, Ferrarotti I, Corda L, Ottaviani S, Gatta N, Tinelli C, Bruletti G, Bertella E, Balestroni G, Confalonieri M, Seebacher C. Italian registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: general data and quality of life evaluation. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2015 May 14;12(sup1):52-7.
- Ferrarotti I, Thun GA, Zorzetto M, Ottaviani S, Imboden M, Schindler C, von Eckardstein A, Rohrer L, Rochat T, Russi EW, Probst-Hensch NM, Luisetti M. Serum levels and genotype distribution of  $\alpha$ 1-antitrypsin in the general population. Thorax. 2012 Aug;67(8):669-74. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201321. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22426792.
- Rahaghi FF. Alpha-1 antitrypsin deficiency research and emerging treatment strategies: what's down the road?. Therapeutic advances in chronic disease. 2021 Jun;12:20406223211014025.



8. Zuccarini G, Esposito A, Prosperi P, Spacone A. Efficacia della terapia sostitutiva a lungo termine in un paziente con deficit di alfa-1 antitripsina (variante Procida), BPCO enfisematosa, frequente riacutizzatore e bronchiectasico. Over The Breath. 2022 Nov; vol.4.
9. Airoidi A, Fuccia G. Un raro caso di vasculite anca-associata in paziente con deficit di alfa-1 antitripsina. Over The Breath. 2023 Jun; vol.2.
10. Aiello M. Deficit di alfa-1 antitripsina, una nuova variante genetica: Q0parma. Over The Breath. 2023 Jul; vol.3.
11. Baglioni S. Deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT): quando iniziare la terapia sostitutiva. Descrizione di un caso paradigmatico. Over The Breath. 2023 Aug; vol.3
12. Giordani J. Deficit di alfa-1 antitripsina e BPCO: i danni del ritardo diagnostico. Over The Breath. 2024 Jul; vol.3.
13. Lipsi R e Baglioni S. Il ruolo della terapia sostitutiva nel paziente con deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) intermedio frequente riacutizzatore: un caso clinico. Over The Breath. 2024 Aug; vol.3.
14. Lococo S. L'impatto clinico della ricerca delle mutazioni rare nel deficit di alfa-1 antitripsina: il caso di un paziente affetto da enfisema polmonare associato alla variante rara Pi\*1. Over The Breath. 2025 Mar; vol.1.

