

L'IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI PRECOCE NEL DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA: UN CASO DI ETEROZIGOSI CON ALLELE NULL

Manuela Serpilli

Medico specialista in malattie dell'apparato respiratorio, Policlinico Di Liegro - Roma

INTRODUZIONE E FISIOPATOLOGIA

Il Deficit di Alfa-1 Antitripsina (DAAT) è una malattia ereditaria autosomica codominante legata a mutazioni del gene SERPINA1 (1-9). L'Alfa-1 Antitripsina (AAT), prodotta principalmente dal fegato, protegge il parenchima polmonare dall'azione distruttiva dell'elastasi neutrofila. Il deficit causa un severo squilibrio proteasi-antiproteasi con perdita di elasticità polmonare, che si manifesta tipicamente come enfisema panacinare a localizzazione basale (2).

Nella pratica clinica quotidiana, il DAAT deve essere sempre sospettato in pazienti che presentano quadri di enfisema (specialmente a localizzazione basale), Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) (3-5), asma, bronchiectasie e pneumotorace (PNX).

Nonostante le linee guida raccomandino lo screening in queste categorie di pazienti (10-11), il DAAT soffre ancora di un ritardo diagnostico medio di 5-7 anni.

STORIA CLINICA ED EVOLUZIONE DEL PAZIENTE

Alessio, paziente di 55 anni, è un lavoratore turnista ed ex forte fumatore (30 sigarette/die) con ipertensione e reflusso gastroesofageo. La sua storia ci mostra come la malattia possa progredire rapidamente dopo anni di apparente stabilità.

2017 Esordio Silente e OSAS: A causa di una marcata sonnolenza diurna, Alessio esegue una poli-

sonnografia che rivela una Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) di grado severo (AHI 45). Inizia la ventilazione con CPAP notturna.

La funzionalità respiratoria valutata con spirometria con test di broncodilatazione è ancora del tutto conservata.

2022 Declino Funzionale e Sospetto: Il quadro clinico muta bruscamente: compaiono riacutizzazioni frequenti, dispnea da sforzo e broncospasmo.

La spirometria mostra un severo deficit ostruttivo e la TC del torace conferma un enfisema a prevalenza basale. Viene impostata una triplice terapia inalatoria per BPCO.

La discrepanza tra età, radiologia e rapidità del declino spinge a richiedere il dosaggio dell'AAT. Nello stesso periodo, il padre muore per insufficienza respiratoria e riceve diagnosi *post-mortem* di DAAT.

2024 Svolta Diagnostica e Variante Rara: I livelli sierici di AAT risultano patologicamente ridotti.

Il sequenziamento genico rivela un'eterozigosi sull'esone 5 per una variante "Null", associata all'assenza totale di produzione della proteina e non identificabile con i test standard (Tabella 1).

Nonostante l'ottimizzazione inalatoria, la TC mostra un lieve peggioramento dell'enfisema. I registri e

Parametro	Risultato	Valori di riferimento
Livelli AAT (Nefelometria)	67,4 mg/dl	88-174 mg/dl
PCR	0,21 mg/dl	<0,8 mg/dl
Fenotipo (IEF)	M1M1 (Non dirimente per valori Null)	-
Sequenziamento (Esone 5)	Q0ourem eterozigote - M3 eterozigote	-
Genotipo finale	PI*M1 Q0ourem	-

Data del test: 15/10/2023

Dati di laboratorio completi per il paziente con sospetto deficit di Alfa-1 Antitripsina, mostrando ridotti livelli sierici di AAT, fenotipo M1M1, e genotipo PI*M1 Q0ourem dopo sequenziamento genetico.

Tabella 1 - Riepilogo risultati di laboratorio - Deficit di Alfa-1 antitripsina

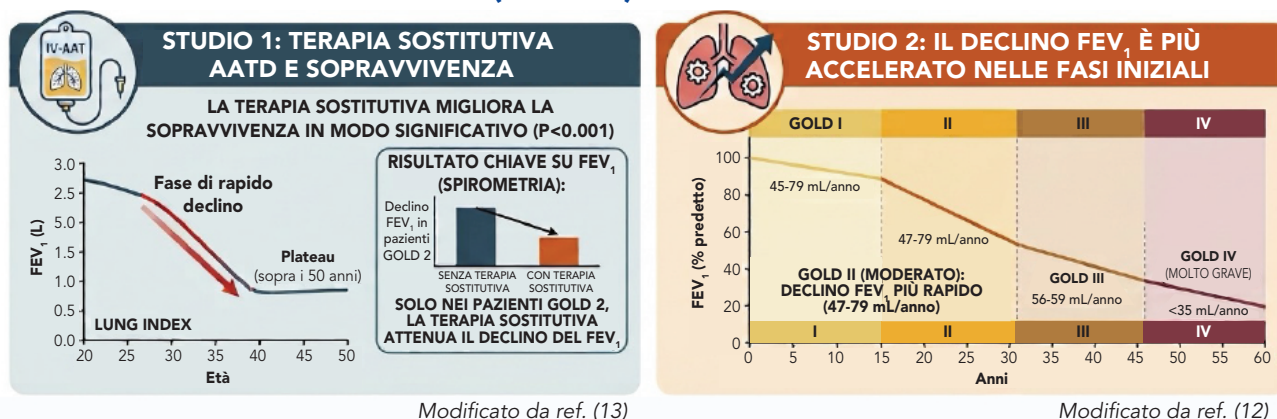


gli studi osservazionali a lungo termine suggeriscono che l'efficacia (Figura 1) sul FEV₁ è massima e clinicamente rilevante soprattutto nei pazienti intercettati in una fase di ostruzione moderata (con un FEV₁ indicativamente compreso tra il 50-80% del teorico) (6-8, 12,13).

A ottobre 2024, il paziente inizia la terapia sostitutiva endovenosa con AAT umana.

2025 Risposta alla Terapia Sostitutiva: A soli 5 mesi dall'inizio delle infusioni, Alessio riferisce un netto miglioramento della dispnea, totale assenza di riacutizzazioni e un sensibile recupero della funzionalità respiratoria (Figura 2). Questo successo clinico permette una *de-escalation* della terapia inalatoria concomitante, passando a una doppia terapia per BPCO, sospendendo la componente steroidea.

L'IMPORTANZA DI UN INTERVENTO PRECOCE NELLA BPCO MODERATA (GOLD 2): SINTESI DI DUE STUDI



SINTESI DEI RISULTATI E IMPORTANZA DI UN INTERVENTO PRECOCE

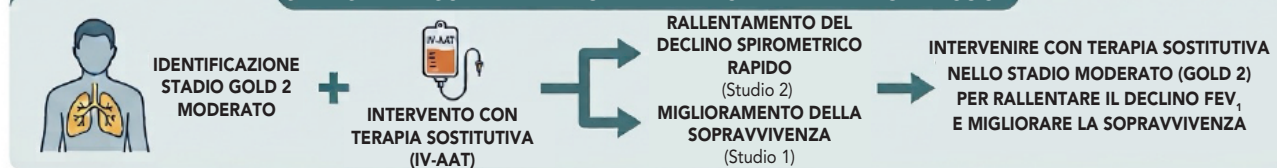


Figura 1 - Effetti della terapia sostitutiva sul declino funzionale in letteratura

Fase Clinica (Anno)	FEV ₁ (% Teorico)	FEF 25-75 (% Teorico)	Stato Clinico / Terapia
Baseline (2017)	95%	66%	Diagnosi OSAS; PFR nella norma
Esordio BPCO (2022)	52%	21%	Ostruzione severa; avvio triplice terapia
Pre-AAT (2024)	60%	30%	Enfisema basale; riscontro genotipo Null
Post-AAT (2025)	72%	46%	Netto recupero dopo 5 mesi di infusione Terapia Sostitutiva AAT

Figura 2



CONCLUSIONI

Il limite della fenotipizzazione standard: Livelli *borderline* o bassi di AAT con fenotipo apparentemente normale (es. M1M1) possono mascherare mutazioni rare come gli alleli Null, rintracciabili solo tramite sequenziamento genico (11).

Intervento precoce ed eterozigosi: La terapia sostitutiva con AAT non va limitata ai soli omozigoti classici; si dimostra efficace e fondamentale anche

nei pazienti eterozigoti stabili ma con fenotipi clinici ad alto rischio e declino del FEV1 in atto.

Modificare la storia naturale della patologia: Se avviato precocemente, il trattamento non solo frena il declino funzionale e la perdita di densità parenchimale, ma riduce drasticamente le riacutizzazioni, impattando in modo determinante sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita.

Bibliografia

1. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. Lancet 2005.
2. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015.
3. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. Lancet Respir Med 2022.
4. Blanco I, Diego I, Bueno P, Perez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Prevalence of alpha(1)-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. Eur Respir Rev 2020.
5. Martinez-Gonzalez C, Blanco I, Diego I, Bueno P, Miravittles M. Estimated Prevalence and Number of PiMZ Genotypes of Alpha-1 Antitrypsin in Seventy-Four Countries Worldwide. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021.
6. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in alpha1 antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. Am J Respir Crit Care Med 2014.
7. Stockley RA. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The Learning Goes On. Am J Respir Crit Care Med 2020.
8. Dawkins PA, Dawkins CL, Wood AM. Rate of progression of lung function impairment in alpha1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2009.
9. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency. N Engl J Med. 2020
10. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2017; 50:1700610.
11. Ferrarotti I, Ottaviani S. α 1-Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph). European Respiratory Society: Sheffield; 2019
12. Tantucci C, Modena D. Lung function decline in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012
13. Daniel D Fraughen et al. Augmentation Therapy for Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Improves Survival and Is Decoupled from Spirometric Decline-A Multinational Registry Analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2023.

