

DEFICIT SEVERO DI ALFA-1 ANTITRIPSINA E POLMONITI RICORRENTI: VERSO L'IMMUNOMODULAZIONE E OLTRE

Riccardi Elisa

SC Pneumologia, Ospedale Regionale Parini Aosta

INTRODUZIONE

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una malattia genetica dovuta a mutazioni del gene *SERPINA1*, responsabile della sintesi dell'alfa-1 antitripsina (AAT), una glicoproteina appartenente alla famiglia delle serin-proteasi inibitorie (1,2). Essa svolge un ruolo fondamentale nella protezione del parenchima polmonare, mantenendo l'equilibrio tra proteasi e antiproteasi (1-3). Il suo principale bersaglio è l'elastasi neutrofila (NE), un enzima proteolitico che, se non regolato, degrada le fibre elastiche degli alveoli.

L'AAT presenta, inoltre, proprietà immunomodulatorie, antinfiammatorie, citoprotettive ed è coinvolta nella conservazione dell'integrità dell'epitelio polmonare e nella difesa contro i patogeni respiratori (4-6). Il DAAT severo è caratterizzato da livelli sierici estremamente ridotti o non dosabili di AAT e può essere correlato a danno strutturale precoce del polmone e ad una maggiore suscettibilità alle infezioni respiratorie (7).

CASO CLINICO

Il caso clinico riguarda una donna di 66 anni, mai fumatrice, ex maestra di sci, residente a 1.600 mslm. In anamnesi patologica remota si segnalavano ipotiroidismo in terapia sostitutiva ed ipertensione arteriosa. La paziente riferiva una storia di polmoniti ricorrenti fin dall'infanzia.

Veniva visitata per la prima volta in ambito pneumologico all'età di 54 anni (anno 2014). Le prove di funzionalità respiratoria mostravano valori di FEV₁ e DLCO di norma. La TC torace ad alta risoluzione evidenziava la presenza di enfisema parasettale bilaterale e bronchiectasie (Figura 1).

I reperti radiologici avevano condotto a sospetto clinico di DAAT. La paziente presentava, infatti, un deficit severo della glicoproteina con livelli sierici non dosabili e genotipo Pi*ZZ. Nel 2016 veniva avviata la terapia sostitutiva con AAT e un dosaggio di 4 gr ev/settimana.

Dopo l'introduzione di quest'ultima terapia, la paziente non aveva più presentato polmoniti.

All'ultima valutazione in aprile 2026, permaneva l'assenza di riacutizzazioni respiratorie ed i valori spirometrici risultavano stabili.

DISCUSSIONE

Evidenze crescenti suggeriscono come l'AAT presenti proprietà immunomodulatorie, antinfiammatorie e come contribuisca in maniera significativa alla difesa contro le infezioni respiratorie (4-8,9).

Nei pazienti con DAAT l'eccessiva attività dell'NE determina danno epiteliale con perdita di integrità della barriera respiratoria e maggiore adesione dei patogeni (5,10).

Da studi condotti su modelli murini in topi *Serpina1* knock-out infettati da *Streptococcus pneumoniae*, si evidenziava come l'NE degradasse SP (proteine del surfattante)-A ed SP-D, collectine con funzione di opsonizzazione nei confronti dei patogeni.

Ciò portava a ridotta opsonizzazione e fagocitosi

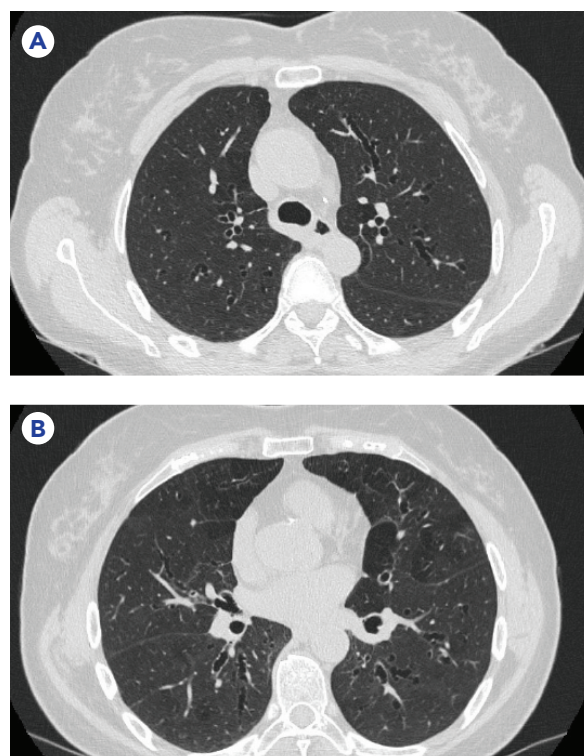


Figura 1 - HRTC torace eseguita nel 2016. Si evidenzia presenza di enfisema parasettale bilaterale e bronchiectasie con pareti bronchiali ispessite prevalenti ai lobi superiori ed in sede lingulare.



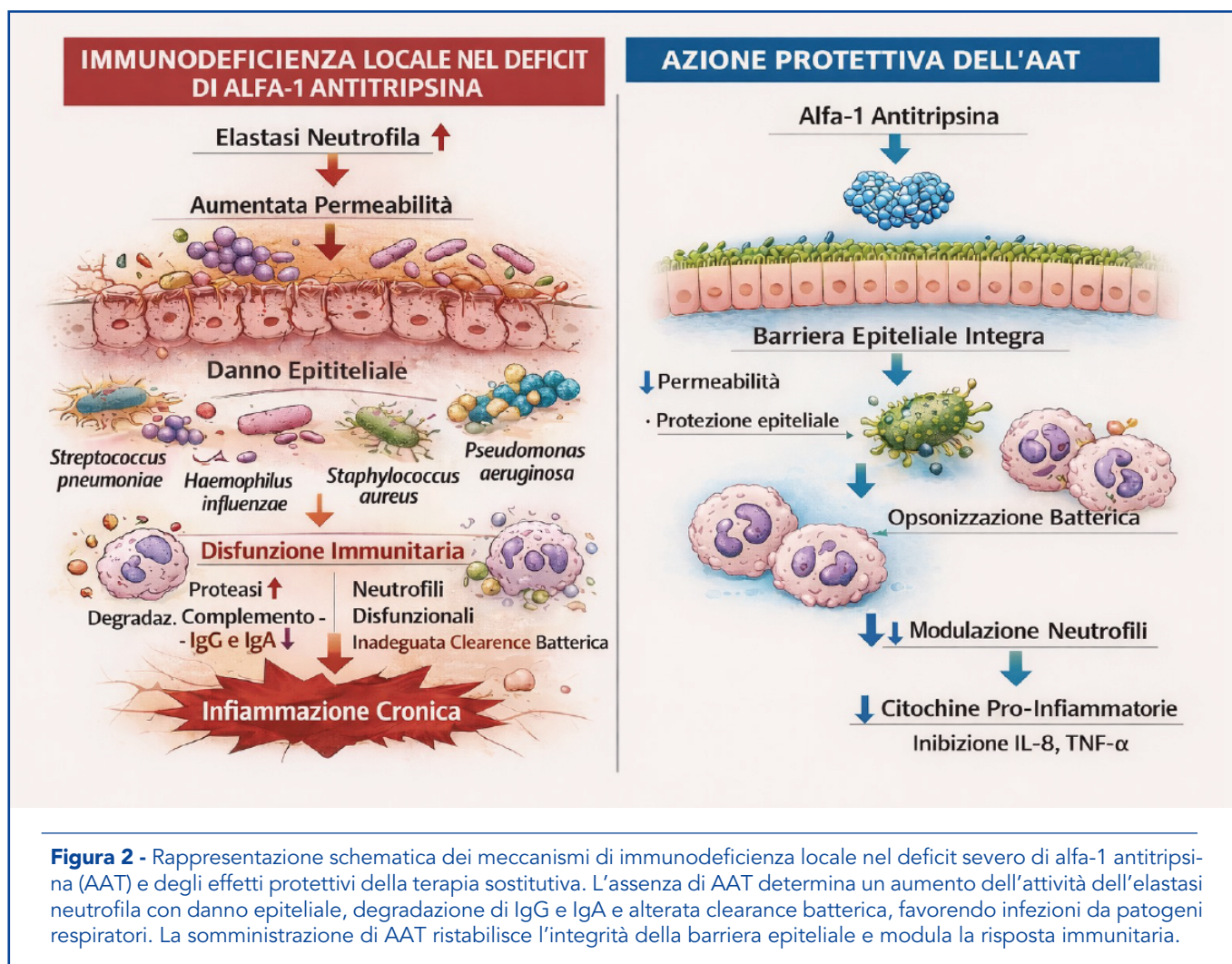


Figura 2 - Rappresentazione schematica dei meccanismi di immunodeficienza locale nel deficit severo di alfa-1 antitripsina (AAT) e degli effetti protettivi della terapia sostitutiva. L'assenza di AAT determina un aumento dell'attività dell'elastasi neutrofila con danno epiteliale, degradazione di IgG e IgA e alterata clearance batterica, favorendo infezioni da patogeni respiratori. La somministrazione di AAT ristabilisce l'integrità della barriera epiteliale e modula la risposta immunitaria.

macrofagica con difetto umorale locale. Da altri studi si evinceva come l'ambiente proteolitico favorisse la degradazione di immunoglobuline G, A e componenti del complemento impattando sulla capacità opsonizzante dell'ospite (6,9,11) (Figura 2).

I meccanismi elencati risulterebbero particolarmente rilevanti nei confronti della difesa verso patogeni respiratori quali *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Moraxella catarrhalis* (12-14), motivo per cui i pazienti con DAAT presentano una maggiore suscettibilità alla colonizzazione o infezione cronica da parte dei sopracitati patogeni (15). Nel caso clinico presentato è particolarmente rilevante l'osservazione della completa scomparsa degli episodi di polmonite dopo l'introduzione della terapia sostitutiva.

Questo dato suggerisce come l'AAT possa avere un effetto immunomodulante in una condizione di "immunodeficienza locale", migliorando la capacità di difesa contro i patogeni respiratori (11).

CONCLUSIONI

La storia di polmoniti ricorrenti osservata nella paziente con DAAT severo insieme alla loro completa risoluzione dopo l'avvio della terapia sostitutiva, suggerisce un ruolo rilevante dell'AAT nella protezione contro le infezioni respiratorie.

Una maggiore consapevolezza rispetto a questa funzione, può migliorare l'approccio terapeutico nei pazienti con deficit di AAT che presentano infezioni respiratorie ricorrenti.

Bibliografia

1. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. N Engl J Med. 2020 Apr 9;382(15):1443-1455. doi: 10.1056/NEJMr1910234
2. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Kobizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2017;50(5):1700610. doi:10.1183/13993003.00610-2017



3. Greene CM, Marciniak SJ, Teckman J, Ferrarotti I, Brantly ML, Lomas DA, Stoller JK, McElvaney NG. α 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.
4. Janciauskiene S, Welte T. Well-known and less well-known functions of alpha-1 antitrypsin. Its role in chronic obstructive pulmonary disease and other disease developments. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(Suppl 4):S280–S288. doi:10.1513/AnnalsATS.201507-468KV
5. Bergin DA, Reeves EP, Meleady P, Henry M, McElvaney OJ, Carroll TP, et al. Alpha-1 antitrypsin regulates human neutrophil chemotaxis induced by soluble immune complexes and IL-8. *J Immunol*. 2010;184(8):453–462. doi:10.4049/jimmunol.0903212
6. Ostermann L, Maus R, Stolper J, Schütte L, Katsarou K, Tumpara S, Pich A, Mueller C, Janciauskiene S, Welte T, Maus UA. Alpha-1 antitrypsin deficiency impairs lung antibacterial immunity in mice. *JCI Insight*. 2021 Feb 8;6(3):e140816. doi: 10.1172/jci.insight.140816. PMID: 33554955; PMCID: PMC7934856.
7. Hernández Pérez JM, Suárez Sánchez JJ, López Charry CV, Fariña YR, Pérez Pérez JA. Pulmonary Function and Respiratory Diseases in Different Genotypes of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Turk Thorac J*. 2022 Nov;23(6):376-382. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2022.22001. PMID: 35957569; PMCID: PMC9682966.
8. Jonigk D, Al-Omari M, Maegel L, Müller M, Izykowski N, Hong J, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of alpha-1 antitrypsin without inhibition of elastase. *Eur Respir J*. 2013;41(5):1015–1023. doi:10.1183/09031936.00124511
9. O'Brien ME, Murray G, Gogoi D, Yusuf A, McCarthy C, Wormald MR, Casey M, Gabillard-Lefort C, McElvaney NG, Reeves EP. A Review of Alpha-1 Antitrypsin Binding Partners for Immune Regulation and Potential Therapeutic Application. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 23;23(5):2441. doi: 10.3390/ijms23052441. PMID: 35269582; PMCID: PMC8910375.
10. McElvaney OJ, Carroll TP, Franciosi AN, et al. Consequences of neutrophil elastase activity in lung disease. *Respir Res*. 2018;19:1–9.
11. Janciauskiene S, Welte T. Well-known and less well-known functions of alpha-1 antitrypsin. Its role in chronic obstructive pulmonary disease and other disease developments. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(Suppl 4):S280–S288. doi:10.1513/AnnalsATS.201507-468KV
12. Dockrell DH, Whyte MK, Mitchell TJ. Pneumococcal pneumonia: mechanisms of infection and resolution. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(11):701–712. doi:10.1038/nrmicro2879
13. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2355–2365. doi:10.1056/NEJMra0800353
14. King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:411–419. doi:10.2147/COPD.S6138
15. Spittle DA, Pye A, Stanka J, De Soyza J, Stockley RA, Turner AM. Bacterial colonisation doubles the risk of exacerbation in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2025 Apr-May;240:108025. doi: 10.1016/j.rmed.2025.108025. Epub 2025 Mar 4. PMID: 40043917)
16. Farber I, Wated M, Schuster R, Sheffer L, Anav Y, Ogen-Shtern N, Tsitrina A, Tacuri D, Bunin A, Nagar NB, Hagbi Bal M, Eliyahu T, Halpern D, Knyazer B, Cohen S, El-Saied S, Lewis EC, Silberstein E, Tsumi E. Alpha-1 antitrypsin promotes re-epithelialization by regulating inflammation and migration. *Front Immunol*. 2025 May 30;16:1586039. doi: 10.3389/fimmu.2025.1586039. PMID: 40519926; PMCID: PMC12162329.)

