DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA: *HEAT MAP* EPIDEMIOLOGICA DELLE VARIANTI PATOGENETICHE PIÙ FREQUENTI IN ITALIA

Ilaria Ferrarotti

Center for Diagnosis of Inherited Alpha1-antitrypsin Deficiency, Department of Internal Medicine and Therapeutics, Section of Pulmonology, University of Pavia; UOC Pulmonology, IRCCS San Matteo Hospital Foundation, Pavia

INTRODUZIONE

La carenza congenita di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una condizione ereditaria dovuta a una ridotta sintesi o a una compromessa funzionalità della proteina, causata da mutazioni a carico dell'unico gene codificante: *SERPINA1*.

Nella popolazione di origine caucasica, il quadro epidemiologico e molecolare è dominato principalmente da due varianti patogeniche, storicamente designate come Z ed S (1).

La variante Z (p.E366K; rs28929474) è la mutazione patogenica principale. È insorta nella penisola scandinava (stimata circa 2.300–2.900 anni fa) e si è successivamente diffusa nel resto del continente europeo seguendo un chiaro gradiente Nord-Sud (2). Presenta una frequenza allelica stimata di 0,018 (pari al 2%) nelle popolazioni caucasiche.

La variante S (p.E288V; rs17580), originatasi nella penisola iberica, si è diffusa in Europa con una dinamica opposta, seguendo un gradiente Ovest-Est. Presenta una frequenza allelica stimata di 0,037 (pari al 4%) nelle popolazioni caucasiche.

Ma il quadro molecolare del deficit di alfa-1 antitripsina è più articolato. Nonostante la proteina AAT sia una glicoproteina relativamente piccola — costituita da una singola catena di 394 amminoacidi con un peso molecolare di circa 52 kDa — il gene codificante *SERPINA1* mostra un'elevatissima variabilità genetica, con oltre 500 varianti ad oggi note, caratterizzate da significati clinici e patogenici molto diversi tra loro (alleli deficitari, null, o funzionalmente alterati) (3).

Sebbene la frequenza delle singole varianti rare sia bassa nella popolazione generale, il loro peso epidemiologico complessivo nella popolazione affetta è tutt'altro che trascurabile. Il Registro PanEuropeo (EARCO) mostra che circa il 10% dei casi di deficit severo è attribuibile alla presenza di genotipi recanti varianti patogeniche rare (4).

Nel nostro Paese il fenomeno è ancora più marcato. Il Registro Italiano (RIDA1) registra infatti un'incidenza di oltre il 23% di deficit severi caratterizzati da genotipi recanti almeno una variante rara (non-S e non-Z) (5). Questo valore così elevato e in costante crescita (ad oggi sfiora il 40%, dato non pubblicato) non indica necessariamente una diversa predisposizione genetica della popolazione italiana, ma riflette l'efficacia del contesto diagnostico nazionale: l'adozione diffusa di algoritmi diagnostici precisi e completi e l'impiego di metodiche molecolari all'avanguardia (come il sequenziamento genico avanzato) permettono oggi di identificare varianti che in passato sarebbero sfuggite o considerate erroneamente come assenti (6).

A conferma dell'incredibile polimorfismo che caratterizza il gene *SERPINA1*, i dati del Registro Italiano — che raccoglie in modo sistematico i soggetti affetti da deficit severo di alfa-1 antitripsina — mostrano uno scenario di straordinaria variabilità molecolare: 58 genotipi differenti, derivati dalla combinazione di 34 varianti alleliche patogeniche distinte (5).

In questo panorama, un contributo cruciale per la comprensione del quadro epidemiologico italiano proviene dal Centro di Riferimento di Pavia (IRCCS Policlinico San Matteo).

L'analisi dell'attività diagnostica condotta negli ultimi 10 anni presso il Centro ha fornito informazioni epidemiologiche di primissimo piano. Questo importante patrimonio di dati ha permesso di tracciare la mappa della distribuzione delle varianti rare sul territorio nazionale e di identificare, tra queste, quelle che si riscontrano con maggiore frequenza nella nostra popolazione.

Sulla base dei dati raccolti nell'ultimo decennio di attività del Centro di Riferimento di Pavia, dal gennaio 2016 al dicembre 2025, le sezioni seguenti prenderanno in esame le varianti patogeniche a maggiore riscontro nel nostro Paese, caratterizzandole sotto tre profili principali:

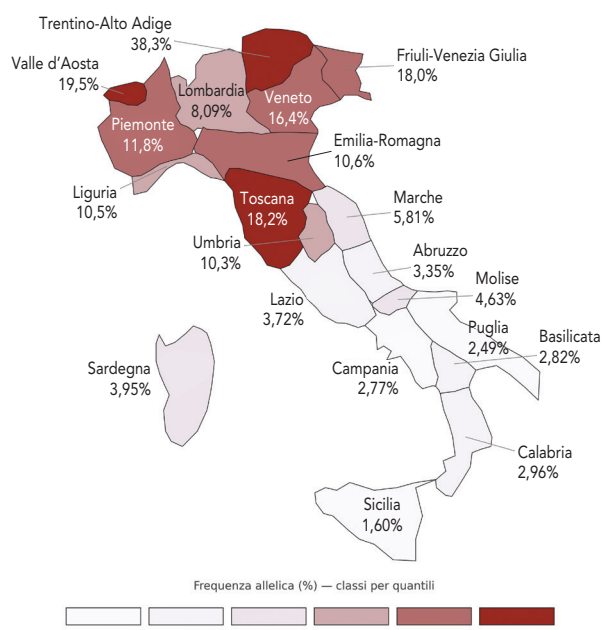
- **Meccanismo molecolare**: l'impatto specifico della singola mutazione sulla struttura, sulla stabilità o sul processo di secrezione della proteina AAT.
- **Distribuzione geografica**: la mappatura della presenza dei soggetti portatori lungo la penisola italiana.
- **Frequenza allelica**: la quantificazione della prevalenza sia a livello nazionale complessivo sia a livello regionale. È fondamentale precisare che le frequenze calcolate non si riferiscono alla popolazione generale, bensì ad una coorte di

19.354 soggetti i cui campioni biologici sono stati inviati dagli specialisti del territorio italiano al Centro di Riferimento di Pavia per sospetto clinico di DAAT o familiarità, oppure in seguito al riscontro occasionale di una riduzione della banda α-1globulinica all'elettroforesi sieroproteica.

Z

Dal punto di vista eziopatogenetico la variante Z, si caratterizza per un meccanismo prevalentemente deficitario, guidato dal fenomeno della polimerizzazione conformazionale. La proteina mutata tende a formare polimeri all'interno del reticolo endoplasmatico degli epatociti, rimanendo intrappolata al loro interno. Questa incapacità di secrezione causa una severa carenza di AAT nel circolo ematico e, di conseguenza, un mancato raggiungimento della protezione antiproteasica a livello del parenchima polmonare. La polimerizzazione non avviene soltanto nel fegato. Una quota minoritaria di AAT viene prodotta localmente dagli pneumociti di II tipo; qui, la formazione di polimeri in loco esercita un'azione citotossica diretta e chemiotattica, amplificando i processi infiammatori polmonari (*gain of function* tossico) (1).
Nella nostra coorte di soggetti con sospetto diagnostico di DAAT (totale 19.354 soggetti analizzati), la variante Z mostra una frequenza allelica complessiva dello 0,077 (pari a circa l'8% dei casi, riscontrata sia in eterozigosi sia in omozigosi). In linea con il noto gradiente epidemiologico Nord-Sud, le frequenze alleliche più elevate si concentrano nell'Italia settentrionale (Figura 1):

- Trentino-Alto Adige: 0,38 (38%)
- Valle d'Aosta: 0,19 (19%)
- Veneto: 0,16 (16%)



Fonte: Foglio1, colonna M - 20 regioni, 17.871 soggetti, 35.742 alleli tipizzati.
Classi calcolate separatamente per ciascuna variante; le percentuali esatte sono riportate su ogni regione.

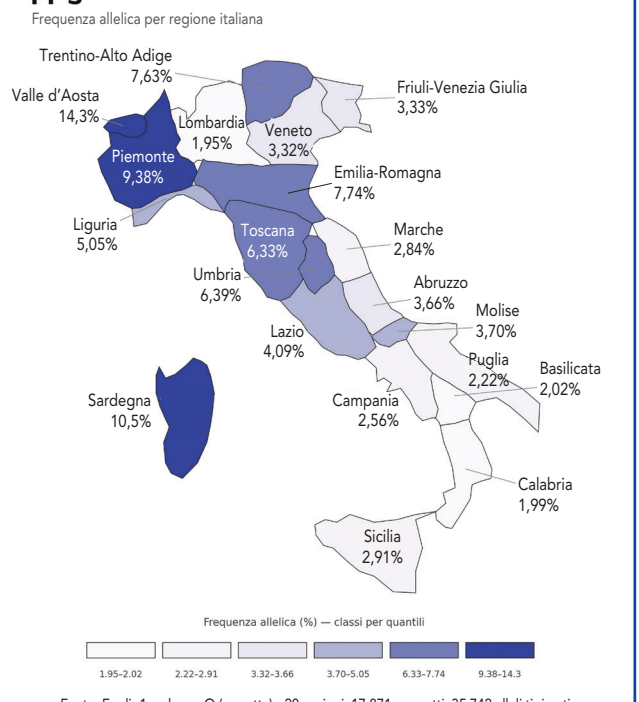
Figura 1

Analizzando i soggetti non autoctoni afferenti alla nostra casistica, la variante Z presenta un riscontro significativo in pazienti provenienti da:

- Russia: 0,318 (32%)
- Ucraina: 0,245 (25%)

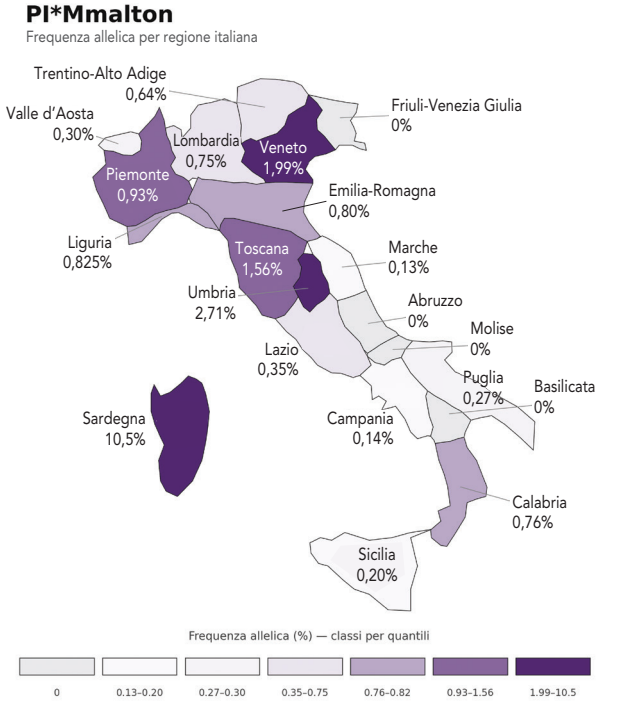
S

La variante S (p.E288V; rs17580) rappresenta la seconda mutazione più frequente. A differenza della variante Z, il suo impatto patogenico è decisamente più sfumato ed è guidato prevalentemente da un processo di degradazione intracellulare. La sostituzione amminoacidica determina una lieve instabilità della conformazione proteica. Ciò comporta un instradamento verso i processi di degradazione all'interno del reticolo endoplasmatico degli epatociti, prima ancora che la proteina possa essere secreta. La variante S mostra una tendenza alla polimerizzazione intraepatocitaria del tutto trascurabile.
Pertanto, da sola causa unicamente una lieve carenza plasmatica di AAT, che di norma non raggiunge la soglia critica per lo sviluppo di patologia parenchimale. Essendo una variante solo parzialmente deficitaria, la presenza dell'allele S in eterozigosi con un allele normale (*PI*MS*) non determina alcun impatto clinico significativo. Rilevanza che viene invece assunta quando si trova in eterozigosi composta con un altro allele patogenico, come nel caso del genotipo *PI*SZ*.
Nella nostra coorte, la frequenza allelica della variante S si assesta intorno allo 0,04 (4%), un valore decisamente inferiore rispetto alle attese epidemiologiche per la popolazione generale. Questa bassa prevalenza è diretta conseguenza del lieve impatto clinico della variante. I soggetti portatori della variante S in eterozigosi semplice con un allele normale (*PI*MS*) presentano livelli sierici di AAT solo lievemente ridotti e di norma del tutto asintomatici; di conseguenza, raramente arrivano all'attenzione del medico o all'esecuzione di approfondimenti diagnostici per sospetto clinico.
I dati geografici sul territorio nazionale, come atteso, mostrano frequenze alleliche più alte nelle regioni occidentali, più vicine alla penisola iberica (Valle D'Aosta 0,143; Sardegna 0,105; Piemonte 0,094) (Figura 2).
Anche l'analisi dei pazienti non nati in Italia conferma pienamente l'origine geografica nota della variante. In perfetto accordo con l'origine ibero-romanza della



Fonte: Foglio1, colonna O (corretta) - 20 regioni, 17.871 soggetti, 35.742 alleli tipizzati.
Classi calcolate separatamente per ciascuna variante; le percentuali esatte sono riportate su ogni regione.

Figura 2



Fonte: Foglio1, colonna E - 20 regioni, 17.871 soggetti, 35.742 alleli tipizzati.
Classi calcolate separatamente per ciascuna variante; le percentuali esatte sono riportate su ogni regione.

Figura 3

mutazione, la variante S mostra frequenze particolarmente elevate nei soggetti provenienti da:

- Cile: 0,50 (50%)
- Spagna: 0,20 (20%)

Mmalton

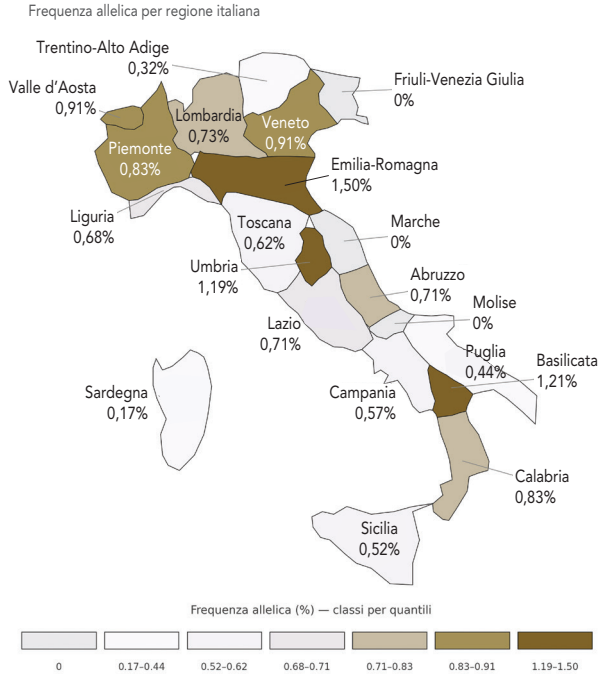
Tra le varianti rare ad alto impatto patogenico, la variante Mmalton rappresenta una delle entità di maggior rilievo e frequenza nel contesto diagnostico italiano. A differenza della variante Z (che nasce da una sostituzione amminoacidica puntiforme), la variante Mmalton (p.F75del; rs775982338) è causata dalla delezione del codone per la Phe51/52. Nonostante la diversa natura dell'alterazione genica rispetto alla Z, il cambiamento conformazionale che ne deriva conferisce alla proteina una spiccata e drammatica tendenza alla polimerizzazione all'interno del reticolo endoplasmatico degli epatociti. Con un meccanismo fisiopatologico del tutto analogo a quello della variante Z (comportamento "*Z-like*"), la ritenzione epatocitaria impedisce la secrezione della proteina. Ciò determina livelli plasmatici estremamente ridotti (deficit severo) ed espone il paziente al duplice rischio di sofferenza epatica da accumulo macromolecolare e di enfisema polmonare precoce per difetto di protezione antiproteasica. L'analisi della distribuzione geografica delle frequenze alleliche in Italia rivela una marcata eterogeneità tra le diverse regioni, con una frequenza allelica media nazionale pari allo 0,008 (0,8%).

Il dato di maggiore rilevanza epidemiologica riguarda la Sardegna, dove si registra un picco straordinario con una frequenza del 0,1048 (10,48%), seguita dalla Liguria con 0,0823 (8,23%). Frequenze superiori alla media nazionale si riscontrano inoltre in Umbria (2,71%), Veneto (1,99%) e Toscana (1,56%) (Figura 3). Dal punto di vista epidemiologico, la variante Mmalton mostra una caratteristica connotazione geografica legata al bacino del Mediterraneo. Nei soggetti di origine non italiana, la presenza di questa variante si riscontra quasi esclusivamente in individui nativi dell'area mediterranea, soprattutto in Marocco pari a 0,057 (5,7%).

Plowell

Plowell (p.D280V; rs121912714), anche nota come Pduarte, è una variante deficitaria caratterizzata da una maggiore difficoltà di secrezione epatica, che porta a livelli plasmatici inferiori alla norma anche nei soggetti eterozigoti. Il meccanismo patogenetico non è ancora completamente chiarito e non è nota l'eventuale tendenza delle proteina Plowell a polimerizzare. Si tratta di una variante particolarmente diffusa nell'Europa centrale. Nella nostra casistica presenta una frequenza di 0,007 (0,7%), un valore comparabile a quello della variante MMalton. Non mostra cluster geografici ben definiti (Figura 4), anche se si registrano picchi relativi in:

- Emilia-Romagna: 0,15%
- Umbria: 0,19%



Fonte: Foglio1, colonna K - 20 regioni, 17.871 soggetti, 35.742 alleli tipizzati.
Classi calcolate separatamente per ciascuna variante; le percentuali esatte sono riportate su ogni regione.

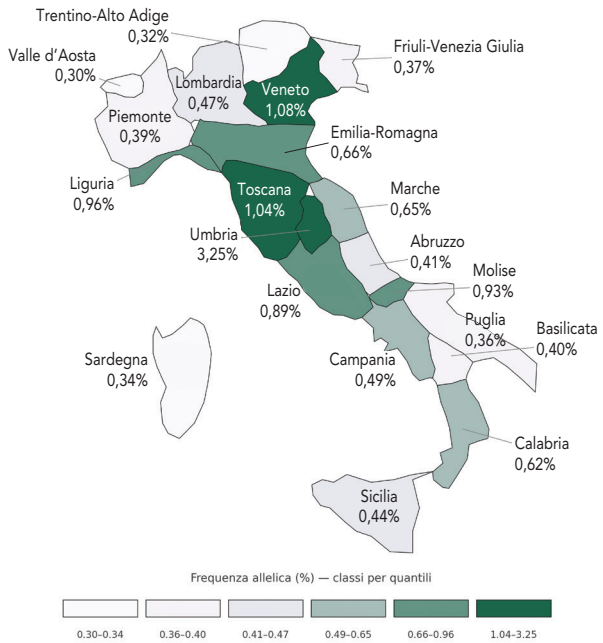
Figura 4

Mwurzburg

La variante Mwurzburg (p.P393S; rs61761869) è una variante spesso trascurata che generalmente non rientra nei pannelli o test allele-specifici più comuni. La sua identificazione richiede quindi metodiche di fenotipizzazione estremamente precise e avanzate e conferma tramite test specifici dedicati o sequenziamento genico (7).
Si tratta di una variante con un meccanismo patogenetico di tipo polimerogenico, con una propensione a formare polimeri intracellulari lievemente inferiore rispetto a quella osservata nella variante Z.
Nonostante sia poco ricercata altrove, ha un impatto rilevante nella nostra casisitica con una frequenza allelica di 0,006 (0,6%), con una frequenza particolarmente significativa in Veneto di 0,0101 (1%) (Figura 5).
Dal punto di vista etimologico/storico è ritenuta una variante di origine germanica. Tuttavia, dai dati di popolazione analizzati non si riscontra una maggiore frequenza nell'arco alpino, diversamente da quanto ci si aspetterebbe per una variante d'oltralpe.

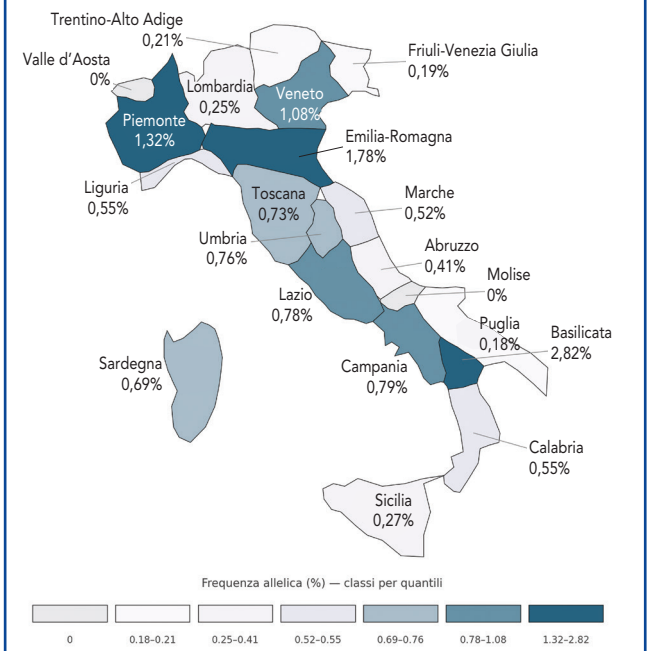
Mprocida

La variante Mprocida (p.L65P; rs28931569) è una variante deficitariaa i cui bassi livelli circolanti sono dovuti a un processo di degradazione intracellulare, innescato dalla spiccata instabilità strutturale della proteina stessa.



Fonte: Foglio1, colonna I - 20 regioni, 17.871 soggetti, 35.742 alleli tipizzati.
Classi calcolate separatamente per ciascuna variante; le percentuali esatte sono riportate su ogni regione.

Figura 5



Fonte: Foglio1, colonna G - 20 regioni, 17.871 soggetti, 35.742 alleli tipizzati.
Classi calcolate separatamente per ciascuna variante; le percentuali esatte sono riportate su ogni regione.

Figura 6

È una variante tipica del bacino del Mediterraneo, con una frequenza allelica complessiva di 0,006 (0,6%) nella casistica di riferimento.
Nella casistica esaminata, inspiegabilmente non risulta più frequente nelle regioni del Sud Italia rispetto a quelle del Centro o del Nord (Figura 6). Questo riscontro potrebbe tuttavia derivare da un *bias* di campionamento.

CONCLUSIONE

La grande variabilità genetica di SERPINA1 rende indispensabile l'uso di percorsi diagnostici rigorosi per identificare con certezza il deficit di alfa-1 antitripsina. L'individuazione del preciso profilo mutazionale del singolo paziente non è un mero esercizio di laboratorio, bensì il primo passo fondamentale per una diagnosi consapevole, propedeutica a una gestione clinica e terapeutica il più possibile personalizzata.

Bibliografia

1. Greene CM, Marciniak SJ, Teckman J, Ferrarotti I, Brantly ML, Lomas DA, Stoller JK, McElvaney NG. α1-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.
2. Lace B, Sveger T, Krams A, Cernevska G, Krumina A. Age of SERPINA1 gene PI Z mutation: Swedish and Latvian population analysis. Ann Hum Genet. 2008 May;72(Pt 3):300-4. doi: 10.1111/j.1469-1809.2008.00431.x. Epub 2008 Feb 23. PMID: 18294358.
3. Seixas S, Marques PI. Known Mutations at the Cause of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency an Updated Overview of SERPINA1 Variation Spectrum. Appl Clin Genet. 2021 Mar 22;14:173-194. doi: 10.2147/TACG.S257511. PMID: 33790624; PMCID: PMC7997584.
4. Miravitlles M, Turner AM, Torres-Duran M, Tanash H, Rodríguez-García C, López-Campos JL, Chlumsky J, Guimaraes C, Rodríguez-Hermosa JL, Corsico A, Martinez-González C, Hernández-Pérez JM, Bustamante A, Parr DG, Casas-Maldonado F, Hecimovic A, Janssens W, Lara B, Barrecheguren M, González C, Stolk J, Esquinas C, Clarenbach CF. Clinical and functional characteristics of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency: EARCO international registry. Respir Res. 2022 Dec 16;23(1):352. doi: 10.1186/s12931-022-02275-4. Erratum in: Respir Res. 2023 Feb 18;24(1):57. doi: 10.1186/s12931-023-02340-6. PMID: 36527073; PMCID: PMC9756677.
5. 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.
6. Balderacchi AM, Barzon V, Ottaviani S, Corino A, Zorzetto M, Wencker M, Corsico AG, Ferrarotti I. Comparison of different algorithms in laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. Clin Chem Lab Med. 2021 Mar 5;59(8):1384-1391. doi: 10.1515/cclm-2020-1881. PMID: 33675199.
7. Barzon V, Ottaviani S, Balderacchi AM, Corino A, Piloni D, Accordino G, Coretti M, Mariani F, Corsico AG, Ferrarotti I. Improving the Laboratory Diagnosis of M-like Variants Related to Alpha1-Antitrypsin Deficiency. Int J Mol Sci. 2022 Aug 30;23(17):9859. doi: 10.3390/ijms23179859. PMID: 36077263; PMCID: PMC9456480.