CASE REPORT: DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA E ASMA DIFFICILE DA TRATTARE

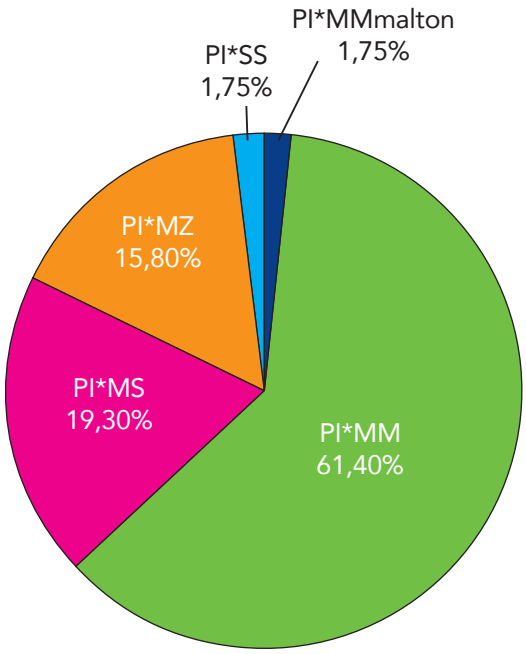
Santangelo S[1], Finamore P[1], Zito A[1], Fontana D[2], Bonanni F[1], Ferrini A[2], Incalzi RA[1], Scarlata S[1]
[1] *Unità di Medicina Interna, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, 00128 Roma*
[2] *Unità di Geriatria, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, 00128 Roma*

INTRODUZIONE

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una rara malattia genetica ereditaria causata da mutazioni del gene *SERPINA1*, che codifica per l'alfa-1 antitripsina (AAT), il principale inibitore dell'attività proteolitica dell'elastasi neutrofila (1–4). Le manifestazioni cliniche sono enfisema polmonare ed epatopatie, con elevata variabilità fenotipica influenzata dal genotipo, dai livelli sierici di AAT e da fattori ambientali (1–3).

Il DAAT è stato associato ad altre patologie infiammatorie e immunomediate, tra cui bronchiectasie, panniculite necrotizzante, vasculiti ANCA-associate e granulomatosi con poliangioite (GPA) (Tabella 1) (3), in relazione alle note proprietà antinfiammatorie e immunomodulatorie dell'AAT (5). Sono stati inoltre condotti numerosi studi per valutare la distribuzione dei diversi genotipi nei pazienti asmatici (Figura 1) e la possibile associazione tra DAAT e asma. Tuttavia, i risultati sono eterogenei e di significato clinico incerto (6–9). La terapia sostitutiva con AAT è l'unico trattamento specifico per il DAAT severo con enfisema e ostruzione persistente del flusso aereo. Sebbene gli effetti sul declino del FEV1, sulle riacutizzazioni e sulla sopravvivenza siano ancora oggetto di studio, le evidenze ne supportano l'impiego nei pazienti eleggibili (10–12).

Le proprietà immunomodulatorie dell'AAT hanno inoltre stimolato l'interesse per il possibile impiego della terapia sostitutiva anche in altre patologie infiammatorie, tra cui l'asma (13).



Elaborazione grafica da ref. (7)

Figura 1 - Distribuzione dei genotipi di AAT nei pazienti asmatici

Distretto/Organo	Patologia associata	Note sul legame con DAAT
Polmone	Enfisema	Manifestazione principale e ben documentata
	Bronchiectasie	Associazione descritta, possibile overlap infiammatorio
	Asma	Associazione riportata, non dimostrata causalità
Fegato	Epatopatia cronica	Accumulo intraepatico di AAT mutata
	Cirrosi	Evoluzione possibile dell'epatopatia
	Epatocarcinoma	Complicanza della malattia epatica avanzata
Cute	Panniculite necrotizzante	Associazione rara ma ben descritta
Sistema immuno-vascolare	Vasculiti ANCA-associate	Associazione riportata
	Granulomatosi con poliangioite (GPA)	Possibile associazione immuno-mediata

Tabella 1 - Patologie associate al deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT)

CASO CLINICO

Nel giugno 2024 si presentava alla nostra osservazione un uomo di 56 anni affetto da asma, DAAT (genotipo Pi*M1Q0ourém) e sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS). Il paziente era ex fumatore (30 pack-years), con esposizione a fumi e polveri di metalli pesanti (ex fabbro) e storia familiare di DAAT (padre). Gli esami mostravano AAT 67,4 mg/dL, eosinofili 90/µL, IgE 10,7 kU/L e FeNO 21 ppb.

La spirometria iniziale documentava ostruzione lieve (FEV_1/FVC 66%; FEV_1 93%), con successiva normalizzazione (FEV_1/FVC 79,9%; FEV_1 83%) in corso di terapia inalatoria beclometasone dipropionato/formoterolo/umeclidinio (ICS/LABA/LAMA).

Il paziente riferiva lieve dispnea da sforzo (mMRC 1) e un controllo subottimale dell'asma (*Asthma Control Test* (ACT) ≤19), compatibile con quadro di *difficult-to-treat asthma* secondo le linee guida *Global Initiative for Asthma* (GINA) (14).

Prima dell'avvio alla terapia biologica, venivano ottimizzati i fattori modificabili associati allo scarso controllo dell'asma (aderenza terapeutica, tecnica inalatoria, esposizioni e comorbidità). Persistendo la sintomatologia, il DAAT veniva ritenuto un possibile fattore contribuente, pertanto, in relazione al genotipo, ai ridotti livelli sierici di AAT, alla storia familiare positiva e al quadro clinico, veniva avviata terapia sostitutiva con AAT umana per via endovenosa (60 mg/Kg/settimana).

Dopo 12 mesi, si osservava miglioramento clinico con scomparsa della dispnea (mMRC 0), ACT 23, assenza di riacutizzazioni e nessun ricorso a corticosteroidi sistemici. I livelli di AAT aumentavano a 105 mg/dL, confermando la prosecuzione della terapia sostitutiva e della terapia inalatoria. Al follow-up a 23 mesi il paziente manteneva stabilità clinica e funzionale, con livelli di AAT pari a 120 mg/dL e spirometria conservata (FEV_1/FVC 79%; FEV_1 84%), documentando il mantenimento del controllo respiratorio.

CONCLUSIONI

Pur non potendo stabilire un nesso causale tra terapia sostitutiva e miglioramento del controllo dell'asma, il caso suggerisce un possibile contributo del trattamento del DAAT al beneficio clinico, documentato da riduzione della dispnea (mMRC da 1 a 0), assenza di riacutizzazioni, mancato ricorso a corticosteroidi sistemici e terapia al bisogno e incremento dei livelli sierici di AAT (da 67,4 a 120 mg/dL), in linea con il profilo antinfiammatorio e immunomodulatore dell'AAT (5,6).

Il follow-up di oltre un anno ha mostrato stabilità del controllo respiratorio nonostante le variazioni stagionali. Il caso sottolinea infine l'importanza dello screening per DAAT nei pazienti asmatici selezionati, in particolare in presenza di scarso controllo o ostruzione persistente (12,15).

Bibliografia

1. Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. In: GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 2023.
2. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. J COPD Found. 2016;3(3):668-682.
3. Greene CM, Marciniak SJ, Teckman J, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16051.
4. Crowther DC, Belorgey D, Miranda E, et al. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies. Eur J Hum Genet. 2004;12(3):167-172.
5. de Serres FJ, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. J Intern Med. 2014;276(4):311-335.
6. Henao MP, Craig TJ. Understanding alpha-1 antitrypsin deficiency: a review with an allergist's outlook. Allergy Asthma Proc. 2017;38(2):98-107.
7. Aiello M, Frizzelli A, Pisi R, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency is significantly associated with atopy in asthmatic patients. J Asthma. 2022;59(1):23-30.
8. Eden E, Hammel J, Rouhani FN, Brantly ML. Asthma and allergy in alpha-1 antitrypsin deficiency. Respir Med. 2006;100(8):1384-1391.
9. López-Campos JL, Muñoz-Sánchez B, Ferrer-Galván M, Quintana-Gallego E. Alpha-1 antitrypsin deficiency and bronchial asthma: current challenges. Biomolecules. 2025;15(6):807.
10. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha-1 antitrypsin deficiency (RAPID). Lancet. 2015;386(9991):360-368.
11. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, et al. Long-term efficacy and safety of alpha-1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha-1 antitrypsin deficiency: RAPID-OLE. Lancet Respir Med. 2017;5(1):51-60.
12. Miravitlles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2017;50(5):1700610.
13. Mazzuca C, Vitiello L, Travaglini S, Maurizi F, Finamore P, Santangelo S, et al. Immunological and homeostatic pathways of alpha-1 antitrypsin: a new therapeutic potential. Front Immunol. 2024;15:1443297. doi:10.3389/fimmu.2024.1443297.
14. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2024.
15. American Thoracic Society; European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(7):818-900.