IL DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA OLTRE LA BPCO E L'ENFISEMA: UNA REVISIONE NARRATIVA

a cura della Redazione

Commento a: Pastoressa L, Pivetti V, Valente M, et al. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Beyond COPD and Emphysema: A Narrative Review. Med Sci (Basel). 2026;14(1):106. doi:10.3390/medsci14010106.

INTRODUZIONE

L'alfa-1 antitripsina (AAT) è una proteina prodotta principalmente dagli epatociti che protegge il tessuto polmonare attraverso l'inibizione dell'elastasi neutrofila e di altre proteasi, partecipando anche alla regolazione della risposta immunitaria e infiammatoria. Una riduzione della sua quantità o della sua attività può quindi alterare l'equilibrio tra proteasi e antiproteasi, favorendo la degradazione della matrice extracellulare, il rimodellamento delle vie aeree e lo sviluppo di enfisema (1-4).

Le manifestazioni cliniche del deficit dipendono principalmente da due meccanismi patogenetici: una perdita di funzione, dovuta all'insufficiente inibizione dell'elastasi neutrofila e al conseguente danno proteolitico del tessuto polmonare, e un guadagno tossico di funzione, legato all'accumulo negli epatociti di polimeri di AAT non correttamente ripiegata (5).

Lo spettro della malattia comprende pertanto manifestazioni polmonari ed epatiche, alle quali possono associarsi altre conseguenze infiammatorie sistemiche (6).

Sebbene l'enfisema e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rappresentino le manifestazioni respiratorie più conosciute, un numero crescente di studi suggerisce un coinvolgimento del deficit anche nelle bronchiectasie e nell'asma. Partendo da queste osservazioni, Pastoressa e colleghi hanno esaminato le evidenze disponibili sulle malattie delle vie aeree associate al deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT), con particolare attenzione ai dati epidemiologici, ai meccanismi fisiopatologici e alle implicazioni diagnostiche e terapeutiche (Figura 1).

Pastoressa et al. hanno condotto una revisione narrativa della letteratura attraverso una ricerca in PubMed/MEDLINE, includendo i lavori pubblicati fino al

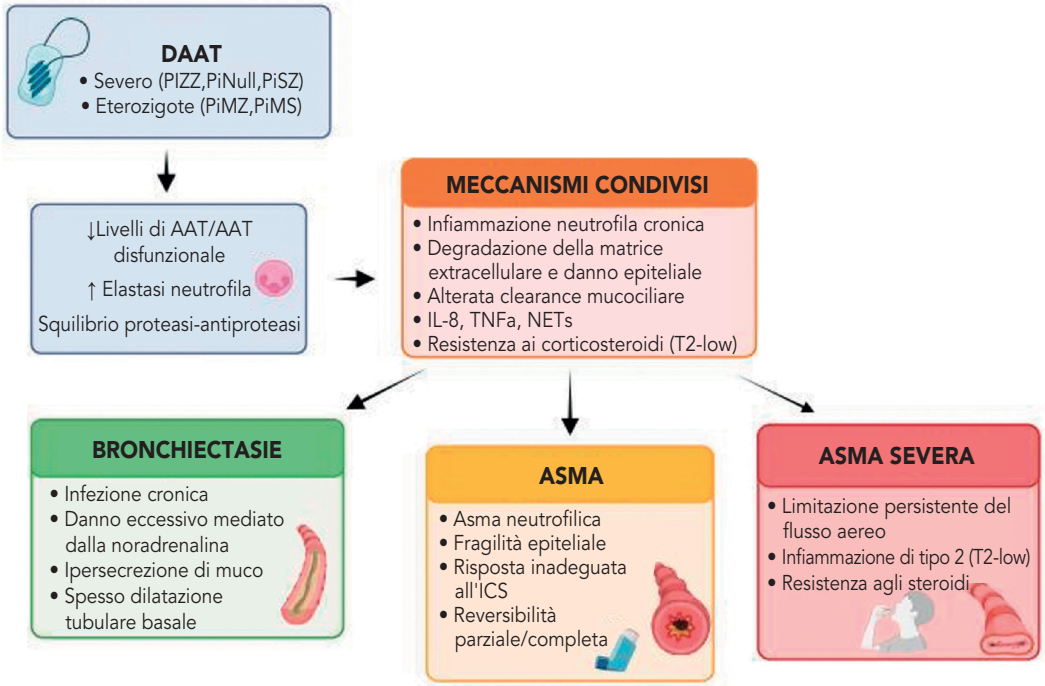

Figura 1 - Meccanismi fisiopatologici condivisi e distintivi che collegano il DAAT alle bronchiectasie, all'asma e all'asma grave

30 settembre 2025. Sono stati utilizzati termini relativi al DAAT, alle bronchiectasie, all'asma e all'asma grave. La selezione, effettuata mediante la valutazione di titoli, abstract e testi integrali, ha incluso studi originali, revisioni e documenti di consenso pertinenti.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Bronchiectasie

Le evidenze sulle bronchiectasie mostrano che il coinvolgimento delle vie aeree può essere presente nei pazienti con deficit di AAT anche in assenza di enfisema. Nel registro internazionale EARCO, tra 418 soggetti con genotipo Pi*ZZ e immagini radiologiche disponibili, il 9,1% presentava bronchiectasie isolate, mentre il 27% aveva bronchiectasie associate a enfisema. I pazienti con bronchiectasie isolate erano prevalentemente donne, non fumatori e con una funzione respiratoria nei limiti della norma (7). Un'ulteriore analisi, condotta su una coorte di 1.290 pazienti con diversi genotipi, ha riscontrato bronchiectasie nel 20,9% dei soggetti Pi*ZZ, sostenendo l'ipotesi che il rischio di danno bronchiale possa essere maggiore nelle forme caratterizzate da un deficit più marcato (8).
Considerando, invece, la frequenza del deficit nelle popolazioni con bronchiectasie, i dati indicano una prevalenza più contenuta. In una coorte multicentrica britannica di oltre 1.600 pazienti, lo screening di routine ha identificato un deficit grave di AAT nello 0,5% dei casi (9). Anche i dati del registro europeo EMBARC, richiamati nella revisione, indicano che il DAAT rappresenta una causa poco comune di bronchiectasie nelle popolazioni non selezionate, pur segnalando che il ricorso limitato ai test potrebbe contribuire a sottostimarne la frequenza (10).
In sintesi, queste osservazioni sostengono l'interesse di una ricerca mirata del deficit, soprattutto nelle forme idiopatiche o a esordio precoce.
Il principale collegamento fisiopatologico tra le due condizioni è rappresentato dall'attività dell'elastasi neutrofila. In presenza di una quantità insufficiente di AAT funzionale, questo enzima può degradare elastina, collagene e fibronectina, compromettendo l'integrità della parete bronchiale. Parallelamente, aumenta la permeabilità epiteliale, stimola la produzione di muco e ostacola la *clearance* mucociliare, favorendo la persistenza dei microrganismi nelle vie aeree. Inoltre, il rilascio di mediatori proinfiammatori, tra cui interleuchina-8 e TNF-α, contribuisce al reclutamento dei neutrofili e al mantenimento del processo infiammatorio (11,12).
Secondo gli autori, le bronchiectasie possono quindi rappresentare una manifestazione dell'alterata regolazione dell'infiammazione neutrofila, oltre che una conseguenza delle infezioni o dell'enfisema (Figura 2).

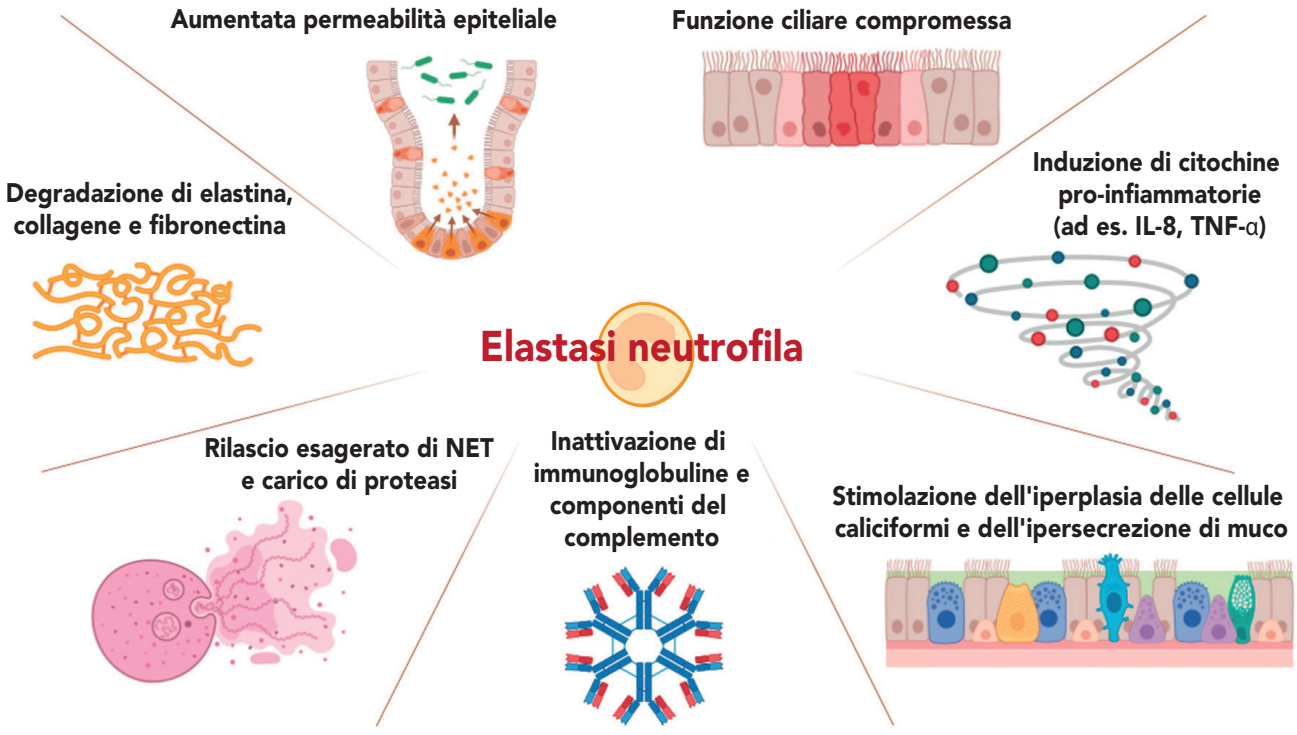

Figura 2 - Il ruolo centrale della NE nella fisiopatologia delle bronchiectasie associate al DAAT

Asma

Per quanto riguarda l'asma, gli studi riportano risultati eterogenei, influenzati dai criteri diagnostici, dai genotipi analizzati e dalla selezione dei pazienti.

La prevalenza di asma tra le persone con DAAT varia dall'1,4% al 44,6% nelle diverse casistiche, mentre il deficit grave rimane raro nella popolazione asmatica generale. Le varianti eterozigoti vengono riscontrate più frequentemente in alcuni sottogruppi, soprattutto nei pazienti con ostruzione persistente, malattia a esordio tardivo o caratteristiche infiammatorie non di tipo 2 (13).

Gli autori individuano diversi meccanismi che potrebbero spiegare questa associazione (Figura 3). L'eccessiva attività proteolitica può danneggiare l'epitelio bronchiale e renderlo più permeabile ad allergeni, microrganismi e sostanze irritanti, sostenendo l'iperreattività e l'infiammazione delle vie aeree. La riduzione dell'attività antinfiammatoria e antiossidante dell'AAT può amplificare questi processi, mentre i polimeri della variante Z possono esercitare effetti proinfiammatori e favorire il richiamo dei neutrofili (14-16). Nel tempo, l'infiammazione persistente e il rimodellamento bronchiale possono contribuire allo sviluppo di un'ostruzione non completamente reversibile, anche in assenza di enfisema radiologicamente evidente.

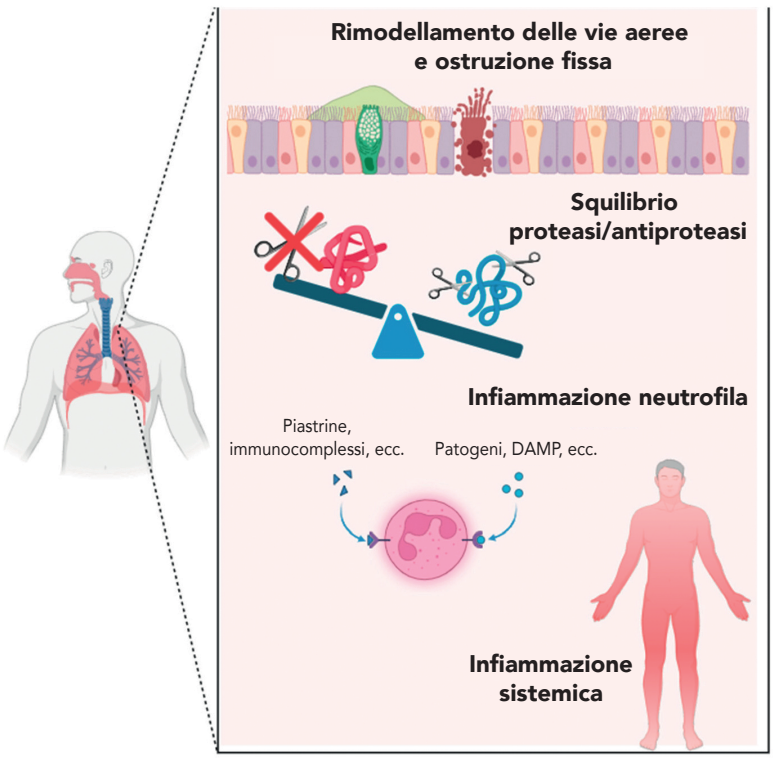

Figura 3 - Meccanismi fisiopatologici che collegano il DAAT e l'asma

Questi meccanismi assumono particolare rilievo nelle forme di asma con infiammazione neutrofila e minore sensibilità ai corticosteroidi, nei quali il DAAT potrebbe concorrere alla persistenza dell'ostruzione e a una risposta insoddisfacente al trattamento (17,18).

Asma grave

Nelle coorti di pazienti con asma grave o difficile da trattare, il deficit clinicamente significativo è generalmente presente in meno dell'1% dei casi, mentre le varianti eterozigoti vengono riportate con frequenze comprese tra il 5% e il 20% (19-23).

I primi studi non avevano evidenziato un'associazione significativa tra i fenotipi deficitari e la compromissione della funzione respiratoria, mentre ricerche più recenti suggeriscono un possibile contributo del DAAT al decorso dell'asma grave. In particolare, Vianello *et al.* (22) hanno riscontrato un deficit in forma eterozigote in circa il 7% dei pazienti trattati con farmaci biologici, osservando in questi soggetti un declino annuale del FEV_1 e della capacità vitale forzata più marcato rispetto ai pazienti senza deficit, nonostante una terapia ottimizzata.

Il possibile ruolo del profilo genetico emerge anche sul versante delle riacutizzazioni e del ricorso alle cure, come suggeriscono i risultati di Ortega *et al.* (24), che hanno osservato un'associazione tra le varianti del gene *SERPINA1*, la frequenza delle riacutizzazioni asmatiche e il ricorso a prestazioni sanitarie correlate alla malattia.

CONCLUSIONE

Sul piano clinico, la revisione propone una ricerca mirata del DAAT nei pazienti con bronchiectasie inspiegate, soprattutto se a distribuzione basale, e in quelli con asma grave o difficile da trattare associato a ostruzione persistente, enfisema o declino della funzione respiratoria non altrimenti spiegato. Il percorso diagnostico parte dal dosaggio sierico dell'AAT, da interpretare alla luce dello stato infiammatorio, e prosegue, quando indicato, con la fenotipizzazione e la genotipizzazione.

L'identificazione del deficit può così orientare interventi mirati, come il sostegno alla cessazione del fumo, la riduzione delle esposizioni ambientali nocive e il monitoraggio regolare della funzione respiratoria (25-26).

Queste indicazioni si basano, tuttavia, su evidenze prevalentemente osservazionali, ottenute in popolazioni etero-

genee, che richiedono ulteriori conferme per chiarire il contributo delle diverse varianti genetiche allo sviluppo e alla progressione delle malattie delle vie aeree. Rimane, inoltre, da definire il ruolo della terapia sostitutiva nelle bronchiectasie e nell'asma in assenza di enfisema.

Bibliografia

1. Mazzuca C, Vitiello L, Travaglini S, et al. Immunological and homeostatic pathways of alpha-1 antitrypsin: a new therapeutic potential. Front Immunol. 2024;15:1443297.
2. Pan S, Aizezi Y, Wang H, et al. Role and mechanism of alpha1-antitrypsin in polycystic ovary syndrome. Saudi Med J. 2022;43:1309-1316.
3. Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, et al. The discovery of α1-antitrypsin and its role in health and disease. Respir Med. 2011;105:1129-1139.
4. McCarthy C, Reeves EP, McElvaney NG. The role of neutrophils in alpha-1 antitrypsin deficiency. Ann Am Thorac Soc. 2016;13:S297-S304.
5. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185:246-259.
6. Tejwani V, Stoller JK. The spectrum of clinical sequelae associated with alpha-1 antitrypsin deficiency. Ther Adv Chronic Dis. 2021;12:2040622321995691.
7. Stockley RA, Pye A, De Soyza J, et al. The prevalence of bronchiectasis in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: initial report of EARCO. Orphanet J Rare Dis. 2023;18:243.
8. De Soyza J, Ellis P, Newnham M, et al. Bronchiectasis occurs independently of chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. Chronic Obstr Pulm Dis. 2024;11:507-514.
9. Carreto L, Morrison M, Donovan J, et al. Utility of routine screening for alpha-1 antitrypsin deficiency in patients with bronchiectasis. Thorax. 2020;75:592-593.
10. Loebinger M, Aliberti S, Menendez R, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency in patients with bronchiectasis: data from the European Bronchiectasis Registry EMBARC. Eur Respir J. 2020;56:3330.
11. Perea L, Faner R, Chalmers JD, et al. Pathophysiology and genomics of bronchiectasis. Eur Respir Rev. 2024;33:240055.
12. Russell DW, Gaggar A, Solomon GM. Neutrophil fates in bronchiectasis and alpha-1 antitrypsin deficiency. Ann Am Thorac Soc. 2016;13:S123-S129.
13. Lopez-Campos JL, Muñoz-Sánchez B, Ferrer-Galván M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency and bronchial asthma: current challenges. Biomolecules. 2025;15:807.
14. Stirpe E, Bardaro F. Alpha1-antitrypsin deficiency and asthma. Monaldi Arch Chest Dis. 2022;92(4).
15. Toumpanakis D, Usmani OS. Small airways disease in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. Respir Med. 2023;211:107222.
16. Wang T, Shuai P, Wang Q, et al. α-1 Antitrypsin is a potential target of inflammation and immunomodulation (Review). Mol Med Rep. 2025;31(4):107.
17. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. Trends Immunol. 2017;38:942-954.
18. Henley K, Tresselt E, Hook JS, et al. Granular insights: neutrophil predominance and elastase release in severe asthma exacerbations in a pediatric cohort. Cells. 2024;13:533.
19. Pini L, Paoletti G, Heffler E, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency and asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2021;21:46-51.
20. Van Veen IH, Ten Brinke A, Van Der Linden AC, et al. Deficient alpha-1-antitrypsin phenotypes and persistent airflow limitation in severe asthma. Respir Med. 2006;100:1534-1539.
21. Mousavi SAJ, Mohammadzadeh V, Loni E. Determination of alpha-1 antitrypsin level in patients with severe asthma. Tanaffos. 2013;12:19-22.
22. Vianello A, Caminati M, Senna G, et al. Effect of A1 antitrypsin deficiency on lung volume decline in severe asthmatic patients undergoing biologic therapy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9:1414-1416.
23. Zappa M, Grossi S, Pignatti P, et al. Alpha-1 deficiency in severe asthma patients. Int J Tuberc Lung Dis. 2024;28:225-230.
24. Ortega VE, Tejwani V, Shrivastav AK, et al. A1-antitrypsin gene variation associates with asthma exacerbations and related health care utilization. J Allergy Clin Immunol Pract. 2025;13:1634-1646.e7.
25. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. Chronic Obstr Pulm Dis. 2016;3:668-682.
26. Meseeha M, Sankari A, Attia M. Alpha-1 antitrypsin deficiency. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.