

Carenza congenita di alfa1-antitripsina

Ilaria Ferrarotti

La carenza congenita o *deficit* di alfa1-antitripsina (AATD) è un disordine metabolico ereditario in cui mutazioni del gene SERPINA1, noto anche come l'inibitore delle proteinasi (PI), prevengono la secrezione di alfa1-antitripsina (AAT) e predispongono a malattie polmonari ed epatiche. In particolare, la carenza di AAT è stata associata allo sviluppo di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), caratterizzata dalla distruzione permanente delle unità distali alveolari dei bronchioli terminali (enfisema) e all'aumentato rischio di esacerbazioni. Il *deficit* severo di AAT è ereditato come disturbo autosomico recessivo con espressione codominante, dal momento che ogni allele contribuisce per il 50% alla concentrazione di proteina totale circolante.

La AAT è una glicoproteina di 52 kDa principalmente sintetizzata e secreta dagli epatociti nel flusso sanguigno. Tuttavia,

il tessuto polmonare è l'obiettivo principale di questa proteina, poiché AAT è un inibitore di proteasi seriniche cruciale nel mantenimento della omeostasi proteasi/antiproteasi nei polmoni. Lo squilibrio dell'attività proteasica/antiproteasica a favore delle proteasi seriniche dei neutrofili può provocare un autoperpetuarsi del ciclo infiammatorio con conseguente danno tissutale a livello polmonare. Inoltre, AAT inibisce anche due altre proteinasi seriniche, vale a dire catepsina G e proteinasi 3, sempre prodotte dai neutrofili. Infine, AAT può avere altri effetti antinfiammatori e immunomodulatori, inclusa la riduzione dell'espressione dei recettori *Toll-like*, dell'aderenza dei neutrofili all'endotelio e di citochine proinfiammatorie nei polmoni. È quindi abbastanza chiaro quale impatto abbia una carenza di AAT sulla protezione del tessuto polmonare (Figura 1). Il fumo è un ulteriore fattore di rischio, che accelera lo sviluppo di patologie polmonari in soggetti con AATD, a causa dell'inattivazione indotta dai componenti del fumo di sigaretta nei confronti della proteina.

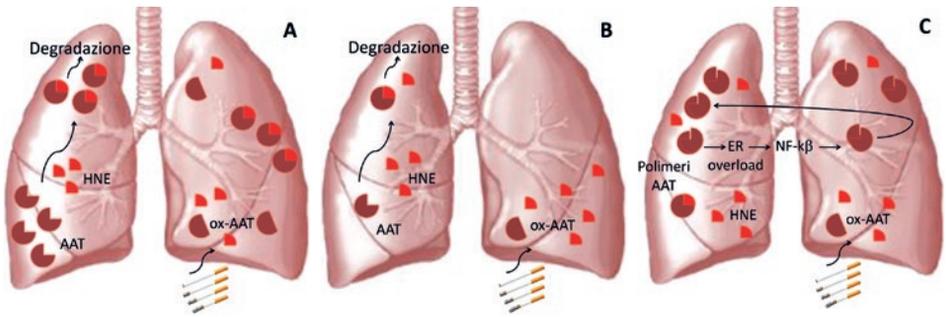


Figura 1. Ruoli e funzioni dell'alfa1-antitripsina in polmoni di soggetti con un livello normale di proteina (A), in pazienti con varianti del gene SERPINA1 deficitarie/Null (B) e deficitarie e polimerogeniche (C) (tradotta da Ferrarotti I et al., 2018. Riprodotta con il permesso di © ERS 2022: *Breathe*).

Tuttavia, la carenza funzionale non è l'unico meccanismo con cui AAT contribuisce al danno polmonare. La tendenza della proteina mutata Z (la variante patogena più diffusa, con una frequenza allelica pari a 0,018 in Europa) di combinarsi in assemblaggi oligomerici (polimeri) è ben documentata negli epatociti ed è stata recentemente dimostrata nelle cellule epiteliali bronchiali e nel circolo ematico. I polimeri extracellulari sono chemiotattici e possono stimolare l'infiltrazione infiammatoria dei neutrofili nei polmoni. Inoltre, l'osservazione che il fumo di sigaretta accelera la polimerizzazione di AAT di tipo Z ben collega due delle principali ipotesi nella BPCO, ovvero ossidazione e sbilancio proteasico, supportando l'ipotesi che i polimeri di AAT a livello polmonare possano promuoverne l'infiammazione.

Esiste una notevole eterogeneità nella presentazione clinica tra i pazienti con AATD, poiché questo disturbo predispone a malattie polmonari ed epatiche, ma potrebbe anche manifestarsi con granulomatosi con poliangite e pannicolite. Vari studi dimostrano che ridotte concentrazioni plasmatiche di AAT sono associate a un maggior rischio di infezione da HIV di tipo 1,

diabete mellito di tipo II, aborto spontaneo e preeclampsia. Le manifestazioni polmonari cliniche sono piuttosto varie, sebbene il fenotipo polmonare "classico" rimanga ancora l'enfisema panacinare prevalente alle basi; tuttavia, alcuni pazienti mostrano altri *pattern* radiologici, come enfisema centrolobulare e bronchiectasie. Segni e sintomi di coinvolgimento polmonare causato da AATD assomigliano molto a quelli di altri pazienti con BPCO. Il danno polmonare nell'AATD severo è in genere apprezzabile dopo la terza decade di vita e il declino di FEV₁ è associato al fumo, all'indice di massa corporea e al tasso di esacerbazione.

Per spiegare l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche, non dobbiamo trascurare la complessità biologica delle funzioni di AAT. Le interazioni di AAT con altre molecole possono portare a degradazione, formazione di complessi, ossidazione, autoassemblaggio della proteina. Le mutazioni patologiche insieme al fumo di sigaretta, che è noto per indurre modificazioni post-traduzionali come l'ossidazione e la polimerizzazione, possono alterare il traffico intracellulare di AAT nelle cellule endoteliali e quindi determinarne la biodisponibilità funzionale in alcuni comparti-

menti polmonari. È noto che la riduzione dell'AAT plasmatica è associata a maggiore ostruzione delle vie aeree e BPCO, e c'è una chiara associazione tra la concentrazione di AAT plasmatica e i genotipi comuni di SERPINA1. Le varianti patologiche di AAT possono essere "Null", con livelli proteici non rilevabili nel siero e generalmente causate da un codone di stop prematuro, o "deficitarie", dove una mutazione puntiforme provoca diversi gradi di ritenzione negli epatociti e, di conseguenza, una ridotta concentrazione plasmatica di AAT. La variante deficitaria più comune è l'AAT

di tipo Z (p.E366K), ma oltre 100 altre varianti patologiche, spesso riferite come "rare", sono state identificate negli ultimi decenni. Gli alleli portatori di mutazioni missenso danno come risultato proteine conformazionalmente alterate che hanno gradi variabili di degrado/accumulo nel reticolo endoplasmatico e, di conseguenza, diversi gradi di carenza plasmatica.

Le manifestazioni cliniche respiratorie e non respiratorie, queste ultime principalmente associate all'accumulo intracellulare di polimeri AAT, sono elencate in Tabella 1.

Organo/i	Manifestazione clinica	Periodo di insorgenza
Polmoni	BPCO	adulto
	asma	giovane adulto/adulto
	enfisema	adulto
	bronchiectasie	adulto
Fegato	ittero prolungato	neonato
	iperbilirubinemia	infanzia
	ipertransaminasemia	infanzia/adulto
	cirrosi	adulto
	carcinoma epatocellulare	adulto
Tessuto adiposo	panniculite	giovane adulto/adulto
Vasi di piccole/medie dimensioni	granulomatosi con poliangite	adulto

Tabella 1. Manifestazioni cliniche del *deficit* di alfa1-antitripsina.

Diagnosi

La diagnosi di AATD viene eseguita in laboratorio attraverso due gruppi di test:

- ▶ test quantitativi, che consistono nel dosaggio plasmatico dell'AAT con varie tecniche, principalmente nefelometriche. È bene valutare anche un altro marcatore di fase acuta (PCR) per escludere che il livello di AAT sia maggiore per un rialzo infiammatorio;

- ▶ test qualitativi, che permettono di identificare gli alleli mutati che causano la carenza plasmatica AAT tramite metodiche di caratterizzazione proteica e indagini molecolari.

Per analisi di questo tipo, indirizzate a un Centro di riferimento nazionale, i campioni vengono raccolti su specifici supporti tipo *Guthrie card* in forma di goccia secca di sangue (*dried blood spot* - DBS) o tamponi buccali.

La maggior parte dei casi di *deficit* severo di AAT sono causati dall'omozigosi dell'allele Z (p.E366K; dando il genotipo noto come PiZZ), anche se di più di 100 varianti patologiche sono state finora individuate. Eventuali individui eterozigoti per un allele patologico non dovrebbero essere semplicemente etichettati come "portatori sani" dal momento che il rischio di malattie polmonari in questa categoria può variare ampiamente, a seconda del tipo di mutazione genetica e di esposizione ambientale.

Trattamento terapeutico

Il primo tipo di intervento nei pazienti con AATD severo o intermedio riguarda lo stile di vita: smettere di fumare ed evitare esposizione a fumo passivo e ambienti lavorativi con inquinanti sono essenziali per contenere il danno polmonare conseguente alla carenza di AAT.

Le opzioni di intervento generali per pazienti con BPCO e AATD comprendono la riabilitazione polmonare, l'esercizio fisico regolare (allenamento per migliorare forza e resistenza), le terapie farmacologiche antiostruttive e la prevenzione delle infezioni respiratorie.

Nei casi più gravi si può giungere alla chirurgia dell'enfisema e al trapianto polmonare.

Il trattamento specifico per i pazienti colpiti da enfisema polmonare associato ad AATD è la terapia sostitutiva mediante infusione endovenosa settimanale di AAT plasma-derivata. La dose generalmente raccomandata (60 mg per kg di peso corporeo, settimanalmente) mantiene il livello plasmatico di AAT al di sopra della soglia protettiva (11µM corrispondenti a 50mg/dL) per i 7 giorni precedenti alla successiva infusione.

Diversi studi clinici randomizzati nell'AATD severo hanno dimostrato che

la terapia sostitutiva riduce la progressione dell'enfisema valutata mediante densitometria TC.

Una diagnosi precoce, completa e accurata di AATD è fondamentale per identificare correttamente il genotipo del gene SERPINA1 e, di conseguenza, affrontare stili di vita sani, prevenire le manifestazioni cliniche, istituire un *follow-up* efficace e ottimale, applicare la terapia appropriata, al fine di ritardare i sintomi e di rallentare la progressione di enfisema.

Bibliografia di riferimento

- BALBI B, BENINI F, CORDA L, ET AL.; on the behalf of IDA Group. *An Italian expert consensus on the management of alpha1-antitrypsin deficiency: a comprehensive set of algorithms*. Panminerva Med 2022. DOI: 10.23736/S0031-0808.22.04592-X
- CHAPMAN KR, BURDON JG, PIITULAINEN E, ET AL.; RAPID Trial Study Group. *Intravenous augmentation treatment and lung density in severe a1-antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2015;386:360-8.
- FERRAROTTI I, THUN GA, ZORZETTO M, ET AL. *Serum levels and genotype distribution of a1-antitrypsin in the general population*. Thorax 2012;67:669-74.
- FERRAROTTI I, OTTAVIANI S, DE SILVESTRI A, CORSICO AG. *Update on a1-antitrypsin deficiency*. Breathe 2018;14:e17-24.
- MIRAVITLLES M, DIRKSEN A, FERRAROTTI I, ET AL. *European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in a1-antitrypsin deficiency*. Eur Respir J 2017;50:1700610.
- STRNAD P, McELVANEY NG, LOMAS DA. *Alpha1-antitrypsin deficiency*. N Engl J Med 2020;382:1443-55.