

ASMA GRAVE E DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA

Laura Pini

UOS Medicina Respiratoria – Spedali Civili di Brescia

Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali - Università degli Studi di Brescia

L'alfa-1 antitripsina (AAT) è il principale inibitore della proteasi seriche e gioca quindi un ruolo cruciale nel proteggere il tessuto connettivo, incluso quello delle pareti bronchiali, dai danni causati dalle proteinasi. Questa proteina è prodotta principalmente dagli epatociti ma in quantità minori può essere prodotta anche da altre cellule come le cellule epiteliali bronchiali (1-3).

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è uno dei più comuni disordini autosomici associati ad un aumentato rischio di sviluppare epatopatie ed enfisema polmonare (4).

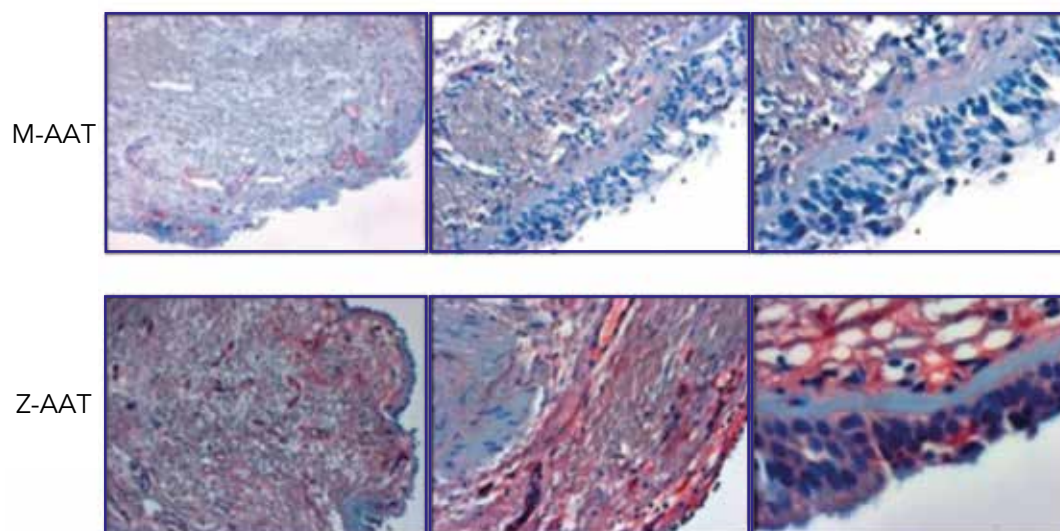
Negli ultimi decenni è stata postulata una possibile associazione tra DAAT e asma e in modo particolare con le forme più gravi di questa malattia.

Molti studi epidemiologici infatti hanno documentato un aumento della prevalenza dell'asma nella popolazione affetta da DAAT (4-38%) mentre altri hanno rivelato una maggiore prevalenza di DAAT nei pazienti affetti da asma (5-20%) (5-8).

Questi studi, unitamente ad altri che hanno mostrato

come i pazienti con asma e DAAT abbiano un più rapido declino della funzione respiratoria, un minor controllo della patologia e quindi una prognosi peggiore, suggeriscono che il DAAT possa essere in effetti un fattore di rischio per lo sviluppo della patologia asmatica e un fattore in grado di peggiorarne il decorso (9-11). Per tutte queste ragioni dapprima l'Organizzazione Mondiale della Sanità dal 1997, quindi l'American Thoracic Society dal 2003 e infine l'European Respiratory Society dal 2017 suggeriscono la ricerca del deficit genetico di AAT nei pazienti con asma a esordio tardivo e in quelli che abbiano già sviluppato un rimodellamento delle vie aeree, entrambe caratteristiche frequentemente presenti nelle forme più gravi della malattia (12-14).

Sebbene l'associazione tra DAAT e asma sia ormai stata ben stabilita, i meccanismi biologici sottesi alle due condizioni e in grado di legarle non sono al momento stati ben investigati. Tuttavia è ragionevole supporre che essi possano essere rappresentati sia dallo squilibrio tra proteasi ed antiproteasi, sem-



Original magnifications x10, x20, x40

Le sezioni di biopsia endobronchiale prese da pazienti omozigoti per M-AAT o Z-AAT sono state fissate e colorate con l'anticorpo ATZ11. L'evidenza di polimeri di Z-AAT è stata confermata nelle cellule epiteliali e nella sottomucoosa del tessuto omozigote Z-AAT. Abbreviazioni: AAT = alfa-1 antitripsina.

Modificata da doi:10.1186/s12931-014-0112-3

Figura 1 - Immunoistochimica della biopsia epiteliale bronchiale



pre presente nei pazienti con DAAT; sia dall'effetto pro-infiammatorio che si verifica a causa della riduzione di una proteina che di per sé ha importanti effetti antinfiammatori e immunomodulanti; sia dalla flogosi neutrofila delle vie aeree indotta dalla produzione locale dei polimeri della variante allelica Z, strutture chemiotattiche nei confronti dei granulociti neutrofili (64). Quest'ultimo meccanismo in particolare potrebbe contribuire a spiegare il maggiore declino della funzione respiratoria, il minore controllo della malattia e la prognosi peggiore nei pazienti asmatici con DAAT rispetto a quelli senza questa deficienza genetica, poiché l'asma con fenotipo biologico neutrofilo è meno suscettibile alle terapie attualmente a disposizione per il trattamento di questa patologia che hanno come target prevalente il fenotipo eosinofilo (15-16).

Allo stato attuale dell'arte quindi è ragionevole raccomandare la ricerca del deficit di alfa1-antitripsina

a tutti i pazienti con asma a esordio tardivo, che non rispondono alla terapia corticosteroidica, con infiammazione neutrofila delle vie aeree, che non mostrano piena reversibilità alla somministrazione acuta di broncodilatatori e/o con persistente ostruzione delle vie aeree a causa di un rapido e rilevante rimodellamento delle vie aeree.

La ricerca del deficit di AAT pertanto dovrebbe essere considerata come parte del processo di fenotipizzazione dell'asma grave per trovare nuovi "tratti trattabili" per la gestione della malattia.

Tutti i pazienti con asma e DAAT dovrebbero poi essere sottoposti a un rigoroso regime di follow-up per diagnosticare prontamente l'eventuale precoce sviluppo di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) a fenotipo enfisematoso e quindi di sindrome da sovrapposizione asma-BPCO (ACOS) per poter impostare loro tempestivamente la terapia più adeguata (17).

Bibliografia

1. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 2020; 382:1443–1455
2. 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
3. Pini L, Tiberio L, Venkatesan N, et al. The role of bronchial epithelial cells in the pathogenesis of COPD in Z-alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Res* 2014; 15:112
4. Greene CM, Marciniak SJ, Teckman J, et al. a1-Antitrypsin deficiency. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16051
5. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, et al. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Chest* 1997; 111:394–403.
6. Eden E, Hammel J, Rouhani FN, et al. Asthma features in severe alpha1- antitrypsin deficiency: experience of the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *Chest* 2003; 123:765–771.
7. Eden E, Strange C, Holladay B, Xie L. Asthma and allergy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med* 2006; 100:1384–1391.
8. Demeo DL, Sandhaus RA, Barker AF, et al. Determinants of airflow obstruction in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2007; 62:806–813.
9. von Ehrenstein OS, Maier EM, Weiland SK, et al. Alpha1 antitrypsin and the prevalence and severity of asthma. *Arch Dis Child* 2004; 89:230–231.
10. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:49–59.
11. Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilator function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339:1194–1200
12. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:818–900.
13. Miravittles 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.
14. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; 75:397–415
15. Saltini C, Krotova K. Mechanisms of lung disease. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, editors. a1-antitrypsin deficiency. ERS monograph. Sheffield: European Respiratory Society; 2019. pp. 52–63.
16. Pini L, Tiberio L, Venkatesan N, et al. The role of bronchial epithelial cells in the pathogenesis of COPD in Z-alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Res* 2014;15:112.
17. Pini L, Paoletti G, Heffler E, Tantucci C, Puggioni F; Asthma and Alpha1-Antitrypsin Research Group. Alpha1-antitrypsin deficiency and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb 1;21(1):46-51.

