

TERAPIA SOSTITUTIVA NEI PAZIENTI MZ: PRO E CONTRO

a cura della Redazione

Commento a: Barjaktarevic I and Miravittles M. Alpha-1 antitrypsin (AAT) augmentation therapy in individuals with the PI**MZ* genotype: a pro/con debate on a working hypothesis. *BMC Pulm Med.* 2021 Mar 23;21(1):99. doi: 10.1186/s12890-021-01466-x

Il Deficit Alfa-1 Antitripsina (DAAT) è una condizione genetica sottodiagnosticata che predispone i soggetti ad un rischio più elevato di malattie epatiche e, nella maggior parte dei casi, polmonari.

La gestione degli individui con genotipo MZ, il più comune, è meno chiara rispetto agli individui con il genotipo ZZ, più raro. Tutt'oggi, ci sono controversie circa il rischio per i pazienti MZ di sviluppare enfisema ma soprattutto sull'utilizzo della terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina (AAT) in tali soggetti. Infatti, nonostante i meccanismi responsabili dei cambiamenti patologici legati alla carenza di AAT siano stati compresi e nonostante la terapia sostitutiva con AAT sia la sola cura specifica in grado di modificare l'andamento della malattia, le linee guida internazionali non ne raccomandano ancora l'utilizzo nei pazienti MZ.

Miravittless, uno dei massimi esperti in materia, in questa review analizza quelli che sono i Pro e i Contro dell'utilizzo dell'unica terapia possibile in questa tipologia di pazienti. Prima di analizzare i due aspetti, Miravittles ricorda che oggi concentrare l'attenzione sui livelli di AAT potrebbe essere ingannevole. La rinomata 'soglia di protezione' di 50 mg/dl stabilita negli anni '90 è un valore obsoleto basato su studi teorici, privi di accuratezza e di convalida clinica. Questo livello si riferisce semplicemente alla alfa-1 antitripsina sierica e non alla sua presenza nel fluido polmonare dove tale proteina svolge la sua funzione di anti-proteasi nei confronti dell'elastasi neutrofila (NE). Inoltre la sua misurazione è calcolata sull'attività antigenica e non funzionale determinando il rischio di quantificare una proteina non funzionante.

Per gli stessi motivi anche il dosaggio di 60 mg/kg/set della terapia sostitutiva oggi viene messo in discussione: Campos e colleghi hanno dimostrato che pazienti ZZ che ricevevano la doppia dose settimanale di AAT (120 mg/dl/kg) recavano una riduzione significativa di tutti i marcatori infiammatori.

Un altro aspetto da considerare è che il genotipo MZ è associato ad una vasta gamma di livelli di AAT (da 60 a 150 mg/dl) e, esattamente come i genotipi ZZ, sono associati a manifestazioni cliniche eterogenee che variano dalla totale mancanza di sintomi alla patologia molto grave. Questo suggerisce come l'attuale modalità di misurazione del livello sierico di AAT non sia predittivo della manifestazione clinica, mentre sarebbe a tal fine indispensabile valutarne la funzio-

nalità. Purtroppo, oggi solo pochi laboratori misurano l'attività di AAT. In aggiunta, il deficit quantitativo o funzionale è ulteriormente aggravato dall'accumulo di proteina non funzionante (proteina Z) a livello polmonare, presente anche nei pazienti con genotipo MZ, che determina un aumento dell'infiammazione, sia per incapacità di inattivare NE sia perché i dimeri o polimeri, composti dalla stessa proteina Z, incrementano l'attivazione dei neutrofilii peggiorando il quadro clinico. Inoltre, AAT ha una funzione regolatoria anche sulla proteasi-3 che rappresenta un importante fattore immunomodulante coinvolto nella patogenesi dell'enfisema.

Ai pazienti con DAAT, con qualunque genotipo, è associato uno squilibrio proteasi-antiproteasi causato da una carenza di AAT (Figura 1). Studi recenti dimostrano che tale squilibrio potrebbe essere determinato anche da un'alterata produzione di NE: Matamala e colleghi hanno dimostrato come, negli individui recanti bassi livelli di AAT, il livello di espressione di NE sia un fattore in grado di modificare ulteriormente questo squilibrio. Quindi, per i pazienti con genotipo MZ il rischio, teorico, di sviluppare una broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) si basa sulla seguente relazione:

- MZ con elevata espressione NE e bassi livelli di AAT -> forte squilibrio -> alto rischio BPCO
- MZ con normale espressione NE e bassi livelli AAT -> medio squilibrio -> basso rischio BPCO

Queste evidenze sono a favore dell'utilizzo della terapia sostitutiva e Miravittles invita a concentrare l'attenzione sull'equilibrio proteasi/antiproteasi piuttosto che sulla valutazione del livello sierico di AAT.

Nonostante le indicazioni delle linee guida, nella pratica comune il declino del FEV1 (Forced Expiratory Volume in the 1st second) e la frequenza delle esacerbazioni, che rappresentano gli obiettivi chiave nel migliorare o mantenere la funzionalità respiratoria nei pazienti con BPCO e quindi nei pazienti con DAAT, possono influenzare la decisione di iniziare la terapia sostitutiva anche prima che tutti i criteri riportati nelle linee guida siano soddisfatti. Gli studi dimostrano che la terapia sostitutiva è particolarmente efficace nei pazienti ZZ e questo è la base affinché sia considerata anche nei pazienti eterozigoti MZ con un rapido declino funzionale.



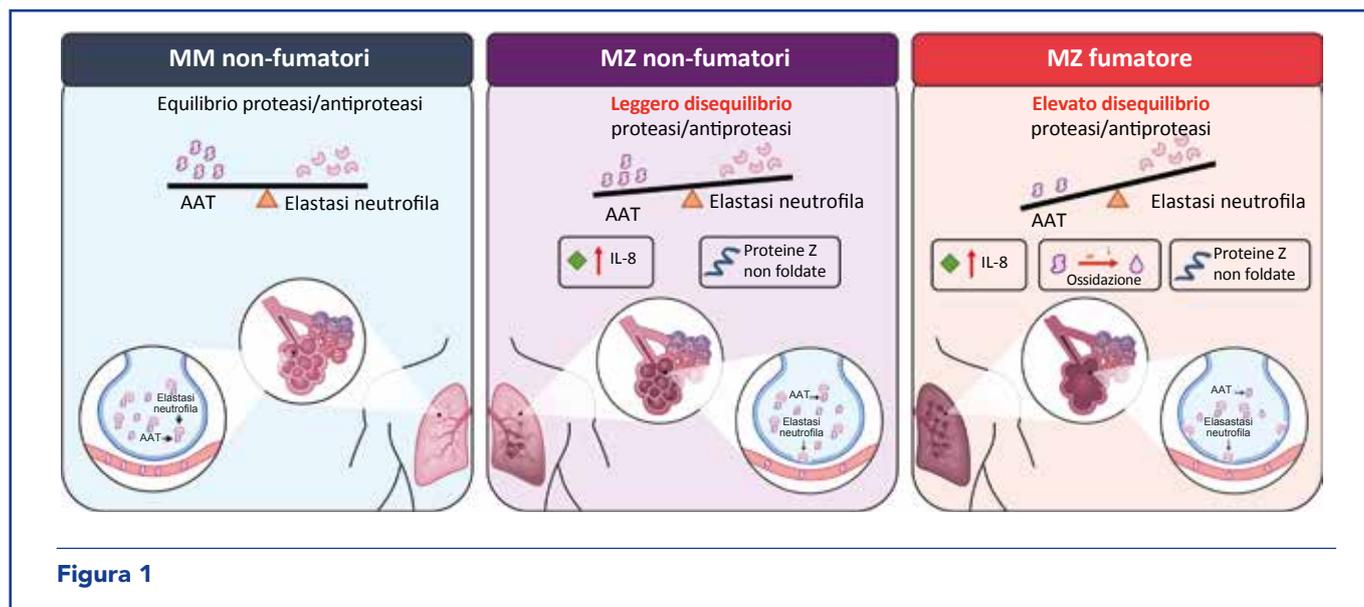


Figura 1

Considerando i PRO dell'utilizzo della terapia sostitutiva è necessario riflettere eticamente sulla possibilità di applicarla ai pazienti MZ con un quadro clinico sovrapponibile agli ZZ, senza alternative terapeutiche. Le motivazioni dei Contro, invece, si riducono all'assenza di dati inconfutabili sul rischio di sviluppare malattia polmonare nei pazienti MZ e a questioni etiche di disponibilità di una terapia derivata da plasma umano. Infatti, i dati in letteratura indicano che l'incidenza del genotipo MZ è di circa il 6% e trattare con terapia sostitutiva tutti questi pazienti potrebbe provocare uno shortage per i pazienti con genotipo grave. Una maggior attenzione, sottolinea Miravittles, dovrebbe essere dedicata all'identificazione di chi ha la più alta probabilità di beneficiare della terapia in termini di rallentamento della patologia e miglioramento della qualità di vita indipendentemente dal loro genotipo e dal livello sierico di AAT: esistono pazienti ZZ che non necessitano di terapia ed esistono pazienti MZ che po-

trebbero trarne giovamento. Negli Stati Uniti il 13% dei pazienti che utilizzano la TS hanno genotipo MZ, un numero importante per poter effettuare uno studio retrospettivo sull'efficacia clinica e porre le basi razionali per uno studio clinico più importante. Purtroppo, mancano dati riguardanti l'applicazione della terapia in buona parte dei pazienti con DAAT.

Concludendo, l'AAT è una proteina con molteplici funzioni che vanno oltre l'azione antiproteasica. La sua carenza osservata nei pazienti con genotipo ZZ e molto più spesso nei pazienti con genotipo MZ determina una complessa risposta infiammatoria ed una predisposizione alla malattia polmonare. Per questo, i pazienti MZ che, nonostante le terapie standard ed il cambio di stile di vita, continuano a mostrare una riduzione dei parametri funzionali ed una bassa qualità di vita dovrebbero poter beneficiare della terapia sostitutiva.

