

DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA, UNA NUOVA VARIANTE GENETICA: Q0_{PARMA}

Marina Aiello

Professore Associato di Malattie Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Parma

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una malattia autosomica co-dominante causata da mutazioni del gene SERPINA1. Le mutazioni del gene SERPINA1, noto anche come gene PI (*Protease Inhibitor*), situato sul braccio lungo del cromosoma 14 (14q31-32,3), comportano una riduzione della concentrazione sierica di alfa-1 antitripsina (AAT) con problematiche principalmente a livello polmonare ed epatico (1). Sono state descritte oltre 150 mutazioni di SERPINA1. Varianti AAT sono state classificate in tre categorie principali: normale (caratterizzate da livelli plasmatici di AAT rilevabili all'interno degli intervalli di riferimento della popolazione generale), carente (caratterizzate da ridotti, ma ancora rilevabili, livelli plasmatici di AAT) e Null (attualmente designate come Q0, senza livelli plasmatici di AAT rilevabili) (2). Generalmente le varianti Q0 sono associate ad un aumentato rischio di sviluppare enfisema. L'esistenza di alleli AAT Null è stato notato per la prima volta all'inizio degli anni '70 da diversi ricercatori (3,4). Il primo rapporto di una mutazione Null di origine italiana è stato denominato Q0_{trastevere}, scoperto in un paziente italiano con asma ed enfisema (5). Queste mutazioni sono estremamente rare e pos-

sono essere difficili da diagnosticare, ad oggi, sono stati individuati un totale di 48 diversi alleli Null (6). Il nostro gruppo di ricerca ha svolto, recentemente, uno studio sulle manifestazioni cliniche di una rarissima variante Null denominata PI*Q0_{parma}, individuata per la prima volta in una famiglia italiana originaria della città di Parma (7).

Il caso indice è un paziente di 62 anni, residente a Parma, ex-fumatore (circa 10 sigarette al giorno per 30 anni, 15 pacchetti/anno). La diagnosi è stata posta nel 2016 come deficit severo con un valore sierico di AAT di 16,6 mg/dL e un genotipo finale PI*Z/Q0_{parma}. Gli esami funzionali polmonari e radiologici mostrano: alla spirometria un quadro ostruttivo di grado estremamente severo con una severa riduzione del fattore di trasferimento del CO (DLCO) e test di reversibilità negativo; all'emogasanalisi arteriosa un'insufficienza respiratoria ipossiémica e alla tac del torace ad alta risoluzione un grave enfisema panlobulare diffuso. Nulla di patologico è stato rilevato nei valori di funzionalità epatica e all'ecografia dell'addome. Dal 2016, il paziente è in terapia sostitutiva con AAT (inibitore dell'alfa-1 proteasi) umana che permette di mantenere i livelli sierici di AAT

pari a 87,7 mg/dL e di mantenere una sostanziale stabilità del quadro radiologico (Figura 1) e funzionale polmonare. Il paziente è stato indirizzato al centro trapianti polmonari.

Il caso indice ha due figli, una ragazza di 32 anni, in buone condizioni di salute con livello sierico di AAT di 76 mg/dL e genotipo PI*M Q0_{parma}. Ex-fumatrice (circa 4 sigarette al giorno per 5 anni, 1 pacchetto/anno). Atopica con prick test positivi per acari della polvere, erbe, ontano e betulla. Presenta una saturazione di ossigeno del 99% e un test di funzionalità polmonare che evidenzia un aumento del valore del volume residuo (VR) e una DLCO ai limiti inferiori della norma.

L'ecografia addominale e la funzionalità epatica sono risultate nella norma.

Il figlio, un ragazzo di 28 anni, in buono stato di salute. Ha un genotipo PI*M Q0_{parma} con livelli sierici di AAT di 80 mg/dL. Ex fumatore e affetto da ato-



Figura 1 - Scansioni TAC del torace del caso indice alla diagnosi (colonna sinistra) e dopo 5 anni (colonna destra) di trattamento sostitutivo con AAT (inibitore dell'alfa-1 proteasi) umana che mostrano una sostanziale stabilità dell'enfisema panlobulare.



pia con prick test positivi per acari, erbe e gatto. I test di funzionalità polmonare hanno mostrato un aumento del VR.

Il nostro studio ci ha permesso di ampliare l'elenco degli alleli Null, e di comprendere meglio le manifestazioni cliniche delle mutazioni di AAT più rare e

di trattare la patologia nella fase più precoce possibile. È noto, infatti, come la terapia sostitutiva con AAT (inibitore dell'alfa-1 proteasi) umana sia efficace nel migliorare la qualità della vita e nel rallentare la progressione della malattia (8).

Bibliografia

1. Köhnlein T, Welte T. Alpha-1 Antitrypsin deficiency. Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment. The American Journal of Medicine. 2008; 121:3-9.
2. Ottaviani S, Barzon V, Buxens A, Gorrini M, Larruskain A, El Hamss R, et al. Molecular diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a new method based on Luminex technology. J Clin Lab Anal. 2020;34: e23279.
3. Ottaviani S, Gorrini M, Scabini R, Kadija Z, Paracchini E, Mariani F, et al. C reactive protein and alpha1-antitrypsin: relationship between levels and gene variants. Transl Res. 2011 Jun;157(6):332-8.
4. Talamo RC, Langley CE, Reed CE, Makino S. Antitrypsin deficiency: a variant with no detectable α 1-antitrypsin. Science. 1973;181:70-1.
5. Lee J, Novoradovskaya N, Rundquist B, Redwine J, Saltini C, Brantly M. Alpha 1-antitrypsin nonsense mutation associated with a retained truncated protein and reduced mRNA. Mol Genet Metab. 1998;63:270-80.
6. Seixas S, Marques IP. Known mutations at the cause of alpha-1 antitrypsin deficiency an updated overview of SERPINA1 variation spectrum. Appl Clin Genet. 2021;14:173-94.
7. Aiello M, Frizzelli A., Marchi L., Ferrarotti I., Piloni D., Pelà G., De Simoni A., D'aloisio L., Calzetta L., Chetta A. Clinical manifestations of a new Alpha-1 antitrypsin genetic variant: Q0parma. Respirology Case Reports. 2022 Apr 14;10(5): e0936
8. Lopez-Campos JL, Carrasco Hernandez L, Caballero Eraso C. Implications of a change of paradigm in alpha1 antitrypsin deficiency augmentation therapy: from biochemical to clinical efficacy. J Clin Med.2020 Aug 5;9(8):2526.

