

ANALISI GLOBALE DELLA PREVALENZA DEL GENOTIPO PI*ZZ ALFA-1 ANTITRIPSINA IN PAZIENTI CON BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA: L'IMPORTANZA DI UNA DIAGNOSI COMPLETA

a cura della Redazione

Commento a: Blanco I, Diego I, Castañón C, Bueno P, Miravittles M. Estimated Worldwide Prevalence of the PI*ZZ Alpha-1 Antitrypsin Genotype in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Arch Bronconeumol. 2023 Jul 1;59(7):427-34. (1)

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), nota in inglese come COPD (*Chronic obstructive pulmonary disease*) è una patologia polmonare progressiva prevenibile, ma potenzialmente fatale, che colpisce oltre 380 milioni di adulti in tutto il mondo. Il principale fattore di rischio per la BPCO è il fumo di tabacco, particolarmente nei paesi più sviluppati (1), mentre altri fattori includono la prolungata esposizione agli inquinanti ambientali e la predisposizione genetica. In particolare, la carenza di alfa-1 antitripsina (AAT), inibitore della serina proteasi codificata dal gene SERPINA1, è un chiaro fattore di rischio. Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una condizione genetica autosomica codominante associata a mutazioni nel gene SERPINA1, dove si riscontra una ridotta produzione epatica e rilascio sistemico di AAT che ha il ruolo di proteggere il tessuto connettivo polmonare dal danno proteolitico dei neutrofili e porta a varie malattie respiratorie ed epatiche (2).

Gli autori hanno condotto una metanalisi dei lavori pubblicati fino a Dicembre 2022 su riviste *peer-reviewed* per creare un database completo con dati epidemiologici affidabili da tutto il mondo. Si sono foca-

lizzati sia sul numero e prevalenza dei genotipi PI*ZZ, caratterizzati da una mutazione della SERPINA1 PI*Z che causa la riduzione della concentrazione nel siero di AAT e perdita di capacità inibitoria, e della prevalenza mondiale di BPCO. La distribuzione dei genotipi PI*ZZ rappresenta il 96% dei casi di grave DAAT con manifestazioni cliniche, fra cui enfisema polmonare e bronchite cronica (3).

La prevalenza dei genotipi PI*ZZ nei pazienti affetti da BPCO, circa 235.000 portatori fra i 5 miliardi di individui nei paesi analizzati, varia significativamente in tutto il mondo con una distribuzione del 50% in Europa; in particolare, le regioni nordiche presentano la prevalenza più alta che diminuisce gradualmente verso ovest, sud e centro, e declina nettamente verso est (Tabella 1). Al di fuori dell'Europa, viene rilevata una distribuzione del 37% in America, 9% in Asia, 3% in Australasia e 1% in Africa; in particolare, Nuova Zelanda, Stati Uniti, Canada, Australia e Thailandia mostrano una prevalenza elevata o moderata. Prevalenze inferiori, ma degne di nota, si riscontrano in regioni come Sud America, Corea del Sud, Arabia Saudita e Iran.

Paese	Popolazione (n)	Popolazione ≥40 anni (n)	Totale PI*ZZ (n)	PI*ZZ ≥40 anni (n)	PI*ZZ ≥40 anni e PG 60% (n)	Prevalenza BPCO ≥40 anni (%)	BPCO ≥40 anni (n)	Prevalenza PI*ZZ/BPCO, ≥40 anni e PG 60%, 1:x [95% CI]
Francia	62.814.233	35.609.186	17.191	9746	5847	8,7	3.097.999	530 [409-687]
Italia	61.095.551	36.051.020	10.652	6285	3771	15,1	5.443.704	1443 [985-2182]
Portogallo	10.242.081	5.423.476	4944	2618	1571	11,3	612.853	390 [193-803]
Spagna	47.163.418	25.970.362	13.065	7194	4317	11,8	3.064.503	710 [482-1048]
Austria	8.913.088	4.905.136	1529	841	505	21	1.030.079	2040 [882-4829]
Germania	84.316.622	47.464.663	20.611	11.603	6.962	14,7	6.977.305	1002 [653-1544]
[...]								
Totale Europa	606.905.647	297.736.475	117.975	62.118	37.271	12,45	37.074.572	995 [639-1518]

PG: penetranza genetica; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva

Tabella 1 - Numero di PI*ZZ e BPCO e prevalenza di PI*ZZ/BPCO nella popolazione adulta (> di 40 anni) da Paesi Europei



Paese	Popolazione (n)	Popolazione ≥40 anni (n)	Totale PI*ZZ (n)	PI*ZZ ≥40 anni (n)	PI*ZZ ≥40 anni e PG 60% (n)	Prevalenza BPCO ≥40 anni (%)	BPCO ≥40 anni (n)	Prevalenza PI*ZZ/BPCO, ≥40 anni e PG 60%, 1:x [95% CI]
Totale Europe	606.905.647	297.736.475	117.975	62.118	37.,271	12,45	37.074.572	995 [639–1518]
Totale America	868.897.818	354.458.048	86.474	38.803	23.282	13,51	47.901.759	2057 [1560–2634]
Totale Mondo	5.180.726.949	2.110.459.878	234.792	113.860	68.316	12,16	256.683.602	-

PG: penetranza genetica; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva

Tabella 2 - Sintesi del numero di PI*ZZ e BPCO e prevalenza di PI*ZZ/BPCO (1:x) nel mondo

Secondo i dati riportati nello studio, il numero di portatori del genotipo PI*ZZ diminuisce a 113.860 fra i 2 miliardi di individui oltre i 40 anni di età, che si riduce ulteriormente a 68.316 dopo la correzione della penetranza genetica (60%). La prevalenza di questi individui è stata stimata essere il 12,16% distribuita fra Europa (12,45%), Nord America (13,31%), Sud America (13,85%), Africa (13,22%), Asia (11,70%) e Australia-Nuova Zelanda (11,86%) (Tabella 2).

Gli autori commentano che i dati da loro raccolti supportano la teoria secondo cui la mutazione sia inizialmente originata nella penisola scandinava e successivamente trasmessa, tramite movimenti migratori e colonizzatori, al resto dell'Europa e del mondo (4).

Gli autori riportano che altre varianti rare e nulle di DAAT sono state identificate in tutto il mondo, ma riportano anche varianti specifiche riscontrate principalmente in determinati gruppi etnici (4–7). Inoltre, viene sottolineata l'importanza di indagare sulla presenza di DAAT in tutti i pazienti affetti da BPCO e nei familiari di pazienti con riscontrata DAAT o con altre patologie correlate. Infatti, nonostante l'aumento di iniziative di test per DAAT, molti dei pazienti affetti da questa con-

dizione rimangono non diagnosticati e di conseguenza non ricevono un trattamento specifico per la loro condizione. Un miglioramento dei tassi diagnostici potrebbe portare ad una migliore cura con *counseling* genetico, raccomandazioni sullo stile di vita, valutazione di terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina e la possibilità di partecipare a studi clinici che sviluppano nuove terapie.

Gli autori riconoscono i limiti degli studi epidemiologici disponibili, come l'eterogeneità dei campioni, i diversi periodi di studio e i potenziali bias nelle definizioni dei casi e nelle misurazioni spirometriche. L'irregolare distribuzione degli studi nelle diverse regioni contribuisce a tali limitazioni. Tuttavia, i dati presentati forniscono una panoramica della prevalenza del genotipo PI*ZZ nella popolazione affetta da BPCO a livello mondiale e della sua distribuzione globale.

Gli autori, perciò, concludono sottolineando l'importanza di sensibilizzare i professionisti sanitari, il pubblico in generale ed i pazienti riguardo alla DAAT e alla BPCO con lo scopo di ridurre la mancata diagnosi e incoraggiare la ricerca su questa condizione patologica importante.

Bibliografia

1. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017 Sep 1 ;5(9):691–706.
2. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: Diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*. 2017;50(5).
3. Larsson C. Natural History and Life Expectancy in Severe Alpha1-Antitrypsin Deficiency, Pi Z. *Acta Med Scand*. 1978;204(1–6).
4. De Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of α 1-antitrypsin deficiency: Summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest*. 2002;122(5).
5. Miyahara N, Seyama K, Sato T, Fukuchi Y, Eda R, Takeyama H, et al. Compound heterozygosity for alpha-1-antitrypsin (Siiyama and QOclayton) in an oriental patient. *Internal Medicine*. 2001;40(4).
6. Curiel DT, Vogelmeier C, Hubbard RC, Stier LE, Crystal RG. Molecular Basis of α 1-Antitrypsin Deficiency and Emphysema Associated with the α 1-Antitrypsin M mineral springs Allele. *Mol Cell Biol*. 1990;10(1).
7. Denden S, Zorzetto M, Amri F, Knani J, Ottaviani S, Scabini R, et al. Screening for Alpha 1 antitrypsin deficiency in Tunisian subjects with obstructive lung disease: A feasibility report. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4(1).

