

INFIAMMAZIONE POLMONARE IN INDIVIDUI CON DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA E FUNZIONE POLMONARE NORMALE

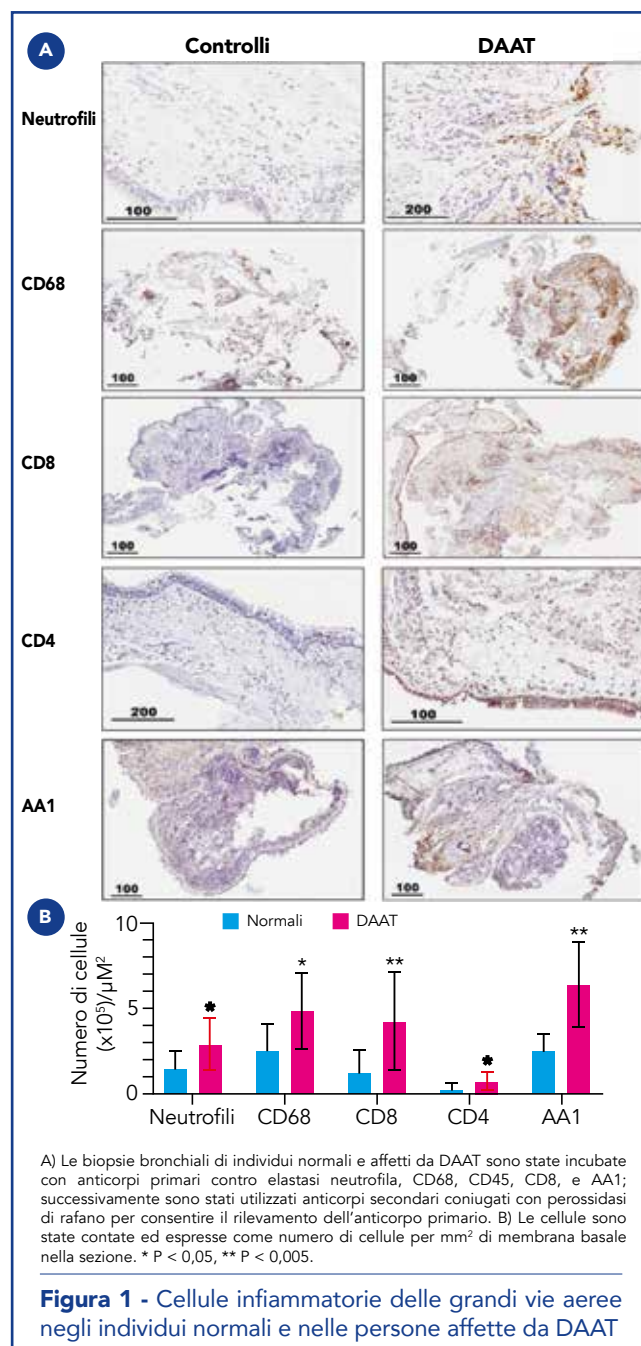
a cura della Redazione

Commento a: Kopturk N, Khodayari N, Lascano J, Riley EL, Brantly ML. Lung Inflammation in alpha-1-antitrypsin deficient individuals with normal lung function. *Respir Res.* 2023 Feb 2;24(1):40. doi: 10.1186/s12931-023-02343-3. PMID: 36732772.

Gli individui con deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) sono inclini a sviluppare una forma precoce di malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO) più grave rispetto alla BPCO non genetica (1–5). In questo studio, Kopturk e colleghi hanno investigato le caratteristiche delle vie respiratorie inferiori in individui affetti da DAAT prima dell'insorgenza clinicamente significativa della BPCO. La popolazione dello studio era composta da 22 individui con DAAT e funzione polmonare normale (9 maschi e 13 femmine) con un livello medio di AAT sierico di $5.2 \pm 0.2 \mu\text{M}$. Nel gruppo DAAT, 8 erano ex-fumatori, con una storia media di meno di 5 pacchetti per anno, che avevano smesso di fumare almeno un anno prima dello studio. I restanti 14 non avevano mai fumato. Nessun paziente con DAAT stava seguendo una terapia sostitutiva con AAT. Sono stati anche reclutati 14 controlli sani non fumatori omozigoti Pi*MM (10 maschi e 4 femmine), con livelli medi di AAT sierico di $27.7 \pm 1.0 \mu\text{M}$. Tranne per il livello di AAT nel siero, le caratteristiche demografiche e cliniche erano simili tra i due gruppi. È stato quindi effettuato il lavaggio broncoalveolare sul gruppo DAAT e sui 14 individui sani utilizzati come controlli. Gli individui con DAAT sono stati valutati ogni tre mesi per un anno e sono stati, inoltre, eseguiti test di funzionalità polmonare in conformità agli standard dell'*American Thoracic Society* (6). Il fluido di lavaggio è stato analizzato per il conteggio cellulare e per le concentrazioni di proteasi, alfa-1 antitripsina e mediatori pro-infiammatori. Inoltre, è stata condotta un'analisi immunohistochimica su biopsie bronchiali per valutare i componenti cellulari delle grandi vie aeree in entrambi i gruppi di studio.

I risultati hanno rivelato che gli individui con DAAT e funzione polmonare normale presentavano conteggi più elevati di neutrofili, aumentati livelli di proteasi e di mediatori infiammatori (IL-8, IL-6, IL-1 β e leucotriene B4), nel loro liquido di lavaggio broncoalveolare, compresa una concentrazione sei volte maggiore di leucotriene B4 nel loro liquido di rivestimento epiteliale, rispetto ai controlli. Le concentrazioni di AAT nel liquido di rivestimento epiteliale erano, come previsto, significativamente più basse negli individui con DAAT. I livelli di elastasi neutrofila mostravano una correlazione positiva con la percentuale di neutrofili nel liquido di rivestimento epiteliale dei pazienti con DAAT. Inoltre, la percentuale di neutrofili e i livelli di elastasi neutrofi-

la correlavano positivamente con la concentrazione di IL-8 nel tratto respiratorio inferiore. L'analisi immunohistochimica delle biopsie bronchiali (Figura 1A) ha mo-



strato un maggior numero di neutrofili e macrofagi maturi CD68+ nelle vie aeree di individui con DAAT rispetto ai controlli (Figura 1B). In aggiunta, sono stati riscontrati un aumento del numero di cellule infiammatorie T CD8+ e CD4+ e mastociti AA1+ nell'epitelio bronchiale degli individui con DAAT (Figura 1B).

Nonostante la funzione polmonare normale, gli individui con DAAT mostravano una lieve infiammazione nelle loro vie respiratorie. Per determinare la relazione tra lo stato infiammatorio delle vie respiratorie inferiori nel DAAT e il tasso di declino della funzione polmonare, gli autori hanno esaminato i valori di FEV1 nel corso di un anno. La FEV1 iniziale ha mostrato una correlazione negativa con la percentuale di neutrofili, i livelli di elastasi neutrofile e le citochine infiammatorie nelle vie respiratorie inferiori degli individui con DAAT. È stata osservata quindi una tendenza al declino della funzione pol-

monare negli individui con DAAT, correlata al fenotipo pro-infiammatorio delle loro vie respiratorie inferiori.

Seppur alcuni individui con DAAT possano vivere una vita normale con una lieve compromissione funzionale del polmone (7), altri potrebbero sviluppare una malattia progressiva, anche in assenza di fattori di rischio noti (8). Tuttavia, non è ancora chiaro quando inizi a svilupparsi il fenotipo infiammatorio polmonare mediato da DAAT e quanto precocemente sia clinicamente rilevabile. I risultati dello studio di Kokturk e colleghi suggeriscono la presenza di un fenotipo pro-infiammatorio nei polmoni degli individui con DAAT anche prima dell'insorgenza clinicamente significativa della BPCO, sottolineando l'importanza potenziale di terapie antinfiammatorie precoci come strategia per prevenire la progressione della malattia polmonare negli individui con DAAT.

Bibliografia

1. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Decline in FEV1 among patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency type PiZ. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Dec;152(6 Pt 1):1922–5.
2. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. *Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group.* *Eur Respir J.* 1998 Feb;11(2):428–33.
3. Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur Respir J.* 1999 Feb;13(2):247–51.
4. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic α 1-globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency. 1963. *COPD.* 2013 Mar;10 Suppl 1:3–8.
5. Hiller AM, Piitulainen E, Jehpsson L, Tanash H. Decline in FEV1 and hospitalized exacerbations in individuals with severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1075–83.
6. Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Dec 1;196(11):1463–72.
7. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax.* 1994 Jul;49(7):695–8.
8. Seersholm N, Kok-Jensen A. Clinical features and prognosis of life time non-smokers with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 1998 Apr;53(4):265–8.

