

STUDIO DELLE VARIANTI DEL GENE ALFA-1 ANTITRIPSINA IN PAZIENTI SENZA DEFICIT SEVERO CON DIAGNOSI DI ENFISEMA POLMONARE TRAMITE TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA DEL TORACE

a cura della Redazione

Commento a: Laviña E, Lumbreras S, Bravo L, Soriano JB, Izquierdo JL, Rodríguez JM. Alpha-1 Antitrypsin Gene Variants in Patients without Severe Deficiency Diagnosed with Pulmonary Emphysema on Chest CT. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024 Feb 3;19:353-361. doi: 10.2147/COPD.S448593. PMID: 38333775.

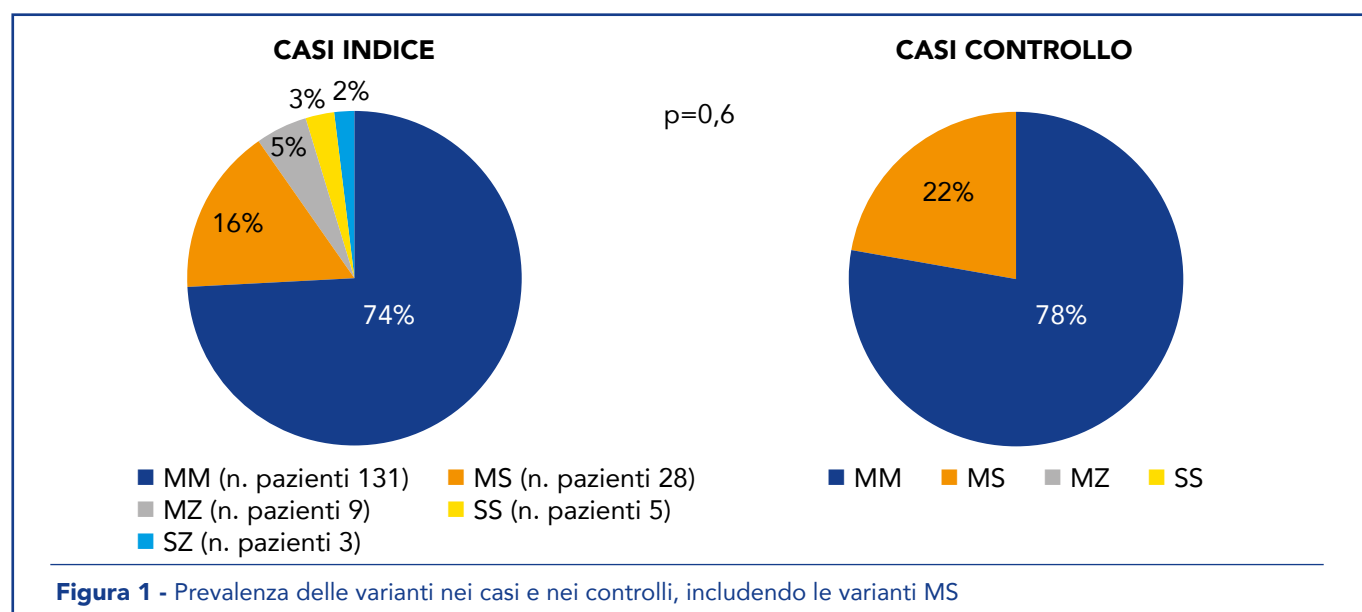
INTRODUZIONE

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una condizione genetica rara causata da mutazioni del gene SERPINA1 che codifica per la proteina alfa-1 antitripsina (AAT), inibitore delle serin proteasi sieriche e polmonari. Tale carenza può manifestarsi clinicamente con varie complicanze a livello polmonare ed epatico, anche se più di un terzo dei casi rimane asintomatico per tutta la vita (1). Lo strumento diagnostico più efficace è la tomografia computerizzata (TC), che consente di valutare la severità e la distribuzione dell'enfisema polmonare (EP), una delle principali manifestazioni cliniche del DAAT, che comporta la lacerazione delle pareti degli alveoli polmonari con conseguente alterazione degli scambi gassosi. Si conoscono diverse varianti alleliche, tuttavia le più comunemente implicate nelle manifestazioni patologiche sono quelle contenenti gli alleli Z ed S. Le forme clinicamente gravi sono solitamente associate a omozigosi ZZ o eterozigosi dei due alleli deficitari. Anche se il coinvolgimento polmonare dovuto al DAAT è stato ampiamente descritto, la maggior parte degli studi si concentra sui genotipi che causano una

grave carenza della proteina nel sangue (< 60 mg/dL) (2). Fino a poco tempo fa si riteneva che le manifestazioni cliniche polmonari insorgessero solo in pazienti con varianti determinanti un deficit grave di proteina circolante. Pochi sono gli studi che hanno indagato il ruolo di altre varianti genetiche, che non causano bassi livelli sierici di AAT e valutano come queste sono correlate alla distribuzione e alla gravità di EP (3). L'obiettivo dello studio condotto da Laviña e colleghi era quello di analizzare la prevalenza delle diverse varianti del gene AAT che non causano una grave carenza nei pazienti con EP diagnosticato tramite TC toracica e di valutare il rischio associato a una diminuzione non grave dei livelli sierici di AAT nella patogenesi dell'EP.

RISULTATI

Lo studio, attivo da novembre 2018 a maggio 2023, ha coinvolto 176 pazienti con EP alla TC (casi indice) e 100 soggetti senza EP alla TC (casi controllo). È stata osservata una prevalenza più elevata ma non significativa di varianti nei casi indice (25,6%; 45/176) rispetto ai casi controllo (22%; 22/100) (Figura 1).



È interessante notare che nel gruppo di controllo, tutte le varianti identificate erano di tipo MS, escludendo le quali si riesce ad apprezzare una differenza significativa con le restanti varianti. Sono poi state analizzate le caratteristiche dell'EP in base alla tipologia (centrolobulare, panlobulare, parasettale o misto) e in base alla distribuzione (unilaterale/bilaterale e suddivisione per lobi): la maggior parte dei casi presentava EP centrolobulare bilaterale, senza una chiara predominanza a seconda della variante (Tabella 1) o dei livelli, normali o patologici, di AAT. I risultati suggeriscono anche che basse concentrazioni sieriche, così come il fumo di sigaretta, aumentano la probabilità di EP, mentre la variabile dell'età sembra avere un modesto effetto positivo.

DISCUSSIONE

Sebbene siano state descritte diverse varianti del gene SERPINA1, gli studi si sono finora concentrati sulle più frequenti, contenenti gli alleli Z ed S. Tuttavia, dalla letteratura emergono risultati contrastanti. Ad esempio, il rischio di EP è particolarmente elevato nei pazienti con fenotipo ZZ rispetto a quelli con variante MZ (4). Inoltre, in uno studio longitudinale su pazienti MZ e SZ non fumatori, non si è visto un aumento del rischio di malattia polmonare, a differenza di quanto è emerso nei fumatori (5,6). Tuttavia, questa associazione non è stata confermata da altri studi (7). Il rischio attribuibile a SZ rimane oggetto di dibattito: da una parte la variante SZ mostra valori migliori di FEV1 rispetto a ZZ, mentre dall'altra è associata a un rischio di malattia polmonare comparabile a MZ e non a ZZ, indipendentemente dall'abitudine tabagica (7). Queste contraddizioni potrebbero essere ascritte al fatto che i livelli di AAT sono variabili continue che correlano con diversi livelli di rischio. Inoltre, la prevalenza è stata frequentemente analizzata insieme a diverse malattie respiratorie, senza un'analisi dettagliata delle popolazioni di pazienti con EP (8).

In base a questi presupposti, lo studio di Laviña e colleghi dimostra la presenza di una correlazione tra specifiche varianti nel gene AAT, non associate a grave carenza, e la presenza di EP, valutata tramite TC. Tale correlazione è statisticamente significativa con le varianti associate a diminuzioni nei valori sierici di AAT. Sebbene queste riduzioni non raggiungano livelli considerati gravi, sembrano avere un effetto clinicamente rilevante sulla predisposizione a sviluppare l'EP. Esiste un alto tasso di sotto-diagnosi dovuto al fatto che le manifestazioni cliniche dei disturbi polmonari associati al DAAT sono simili a quelle dell'enfisema non ereditario. Questo potrebbe essere accentuato nelle varianti con una carenza non grave. In passato l'obiettivo principale dello screening era quello di trovare pazienti candidabili alla terapia sostitutiva. Tuttavia, da questo studio emerge che anche le varianti con un DAAT moderato (da un punto di vista di livello sierico) possono avere implicazioni cliniche, giustificando l'adozione di misure preventive per le popolazioni a rischio. Una limitazione di questo studio si basa sul fatto che sarebbe importante valutare l'impatto individuale delle varianti considerate (MZ, SS e SZ). Inoltre, nonostante la TC toracica sia lo strumento diagnostico di riferimento per l'EP, la mancanza di correlazione con altri test di funzionalità polmonare potrebbe limitare la comprensione dell'impatto clinico delle diverse varianti del gene AAT.

CONCLUSIONI

In conclusione, questi risultati dimostrano che le varianti associate a riduzioni moderate dei livelli sierici di AAT presentano un maggior rischio di sviluppare EP, sottolineando l'importanza di una valutazione dettagliata del gene AAT per l'identificazione precoce del rischio di enfisema e fornendo così nuove prospettive per l'individuazione precoce e per il trattamento.

	Centrolobulare	Panlobulare	Parasettale	Misto
Mutato	43	3	17	16
Non-mutato	122	10	46	36

Tabella 1 - Distribuzione dell'enfisema polmonare a seconda delle varianti

Bibliografia

1. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. N Engl J Med. 2020 Apr 9;382(15):1443–55.
2. de Serres FJ, Blanco I. Prevalence of α 1-antitrypsin deficiency alleles PI*S and PI*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI*MS, PI*MZ, PI*SS, PI*SZ, and PI*ZZ: a comprehensive review. Ther Adv Respir Dis. 2012 Oct;6(5):277–95.



3. Duk K, Zdral A, Szumna B, Roży A, Chorostowska-Wynimko J. Frequency of Rare Alpha-1 Antitrypsin Variants in Polish Patients with Chronic Respiratory Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2016;910:47–53.
4. Ferkingstad E, Oddsson A, Gretarsdottir S, Benonisdottir S, Thorleifsson G, Deaton AM, et al. Genome-wide association meta-analysis yields 20 loci associated with gallstone disease. *Nat Commun.* 2018 Nov 30;9(1):5101.
5. Foreman MG, Wilson C, DeMeo DL, Hersh CP, Beaty TH, Cho MH, et al. Alpha-1 Antitrypsin PiMZ Genotype Is Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Two Racial Groups. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 Aug;14(8):1280–7.
6. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, Carroll TP, O'Connor CA, Lasky-Su JA, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Feb 15;189(4):419–27.
7. Franciosi AN, Carroll TP, McElvaney NG. SZ alpha-1 antitrypsin deficiency and pulmonary disease: more like MZ, not like ZZ. *Thorax.* 2021 Mar;76(3):298–301.
8. Veith M, Tüffers J, Peychev E, Klemmer A, Kotke V, Janciauskiene S, et al. The Distribution of Alpha-1 Antitrypsin Genotypes Between Patients with COPD/Emphysema, Asthma and Bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2827–36.

