

VALUTAZIONE DEI LIVELLI DI ALFA-1 ANTITRIPSINA COME PREDITTORE DELLE RIACUTIZZAZIONI NELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO

a cura della Redazione

Commento a: Chetambath R, Kathim RA, Ibrahim R. Alpha-1-antitrypsin level as a predictor of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study. *Int J Res Med Sci* 2024; 12:124-8. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20233986.

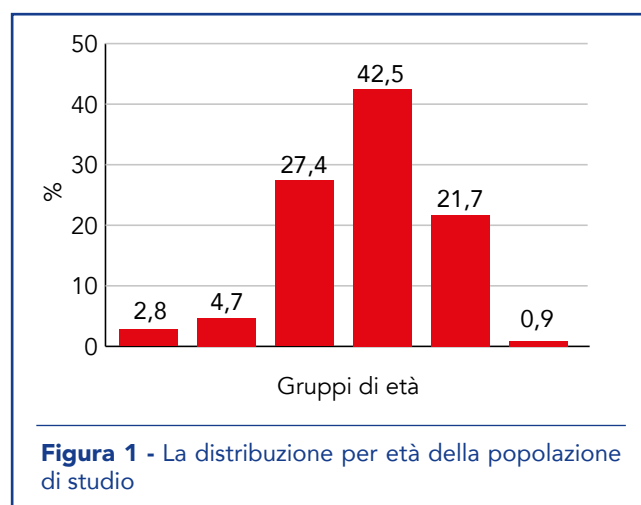
INTRODUZIONE

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia dell'apparato respiratorio caratterizzata dall'ostruzione cronica delle vie aeree dovuta alla distruzione del parenchima polmonare, diffusa su scala globale con alta prevalenza (1). Le riacutizzazioni della BPCO sono episodi di aggravamento dei sintomi, che comportano l'ospedalizzazione, la riduzione della qualità della vita e la progressione della malattia fino alla morte (2). La diminuzione delle riacutizzazioni è dunque l'obiettivo fondamentale delle terapie farmacologiche nella BPCO. È ben noto il fatto che esiste una proporzionalità diretta tra il valore di FEV1 (volume massimo espiratorio forzato in 1 secondo) e il rischio di incorrere in una riacutizzazione (3). Inoltre, una diminuzione di alfa-1 antitripsina (AAT), inibitore della serin proteasi appartenente alla superfamiglia SERPINA, è stata associata ad un aumento della probabilità di insorgenza di riacutizzazioni. La proteina AAT è coinvolta principalmente nell'inibizione dell'elastasi neutrofila, prodotta durante i fenomeni infiammatori. È stato dimostrato che una diminuzione dei livelli plasmatici di AAT per la presenza dell'allele Z è associata ad un aumentato rischio di sviluppare un enfisema (4). L'obiettivo dello studio di Chetambath e colleghi è stato quello di indagare se i livelli di AAT potessero essere un possibile biomarker predittivo delle riacutizzazioni nei pazienti con BPCO e di studiare la correlazione tra i livelli di AAT e i valori di FEV1 durante l'evento di riacutizzazione, per adottare preventivamente misure correttive.

RISULTATI

Lo studio osservazionale prospettico è stato condotto nel periodo da giugno 2016 a febbraio 2018 e sono stati arruolati 106 pazienti adulti con diagnosi di BPCO, ricoverati con sintomi di riacutizzazione. Criteri di esclusione erano la coesistenza con altre patologie respiratorie e la diagnosi già nota di carenza di AAT. La popolazione di studio era in predominanza di sesso maschile (65,1% rispetto al 34,9% di sesso femmini-

le) e la prevalenza di BPCO è risultata più elevata nel gruppo di età compresa tra i 61 e i 70 anni (Figura 1). La maggior parte dei pazienti erano non fumatori (53,8%), mentre i fumatori rappresentavano il 35,8% e gli ex fumatori il 10,4%. Inoltre, a seguito dell'analisi della storia delle riacutizzazioni nei pazienti nell'arco degli ultimi due anni, è emersa una correlazione inversa tra i livelli di AAT e la quantità di riacutizzazioni: ad una diminuzione di AAT, infatti, è associato un aumento del numero di riacutizzazioni (Tabella 1). In seguito all'analisi spirometrica, i valori di FEV1, indice



n° di riacutizzazioni negli ultimi 2 anni	n° di pazienti	Percentuale (n=106)
1	6	5,66
2	21	19,81
3	25	23,58
4	34	32,07
5	17	16,03
6	3	2,83

Tabella 1 - Il numero di riacutizzazioni nei due anni precedenti



di gravità della BPCO, sono stati correlati con i livelli di AAT, mostrando una significativa relazione lineare tra i due parametri (Figura 2). Infatti, a bassi valori di FEV1 corrispondevano bassi livelli di AAT (Figura 3).

DISCUSSIONE

Le riacutizzazioni condizionano significativamente la prognosi della BPCO e quindi prevenirle è fondamentale (5). È stato dimostrato che ridotti livelli di proteina AAT in presenza dell'allele Z sono associati ad un aumento del rischio di riacutizzazione (6). Chetambath e colleghi hanno confermato che bassi livelli di AAT sono strettamente associati ad un aumento del rischio di riacutizzazioni nella BPCO. Non è stata rilevata una carenza assoluta di AAT in nessuno dei 106 partecipanti allo studio, anche se nella maggior parte dei pazienti il valore si avvicinava al limite inferiore rispetto alla norma. Il numero di riacutizzazioni è risultato inversamente correlato ai livelli sierici di AAT, che corrispondono anche a valori ridotti di FEV1. I soggetti con grave carenza di AAT sono meno protetti contro gli effetti dell'elastasi neutrofila e sono più suscettibili a contrarre precocemente la BPCO (entro i 45 anni) (7). Durante le riacutizzazioni, il carico eccessivo di neutrofili è significativamente più elevato nei soggetti con carenza di AAT rispetto ai soggetti non carenti (8). Non è ancora noto se questo si traduce in un aumento del numero o della gravità delle riacutizzazioni. Inoltre, i risultati di Chetambath e colleghi sono in linea con studi precedenti che confermano la probabilità di incorrere in riacutizzazioni frequenti nei soggetti con BPCO e bassi livelli plasmatici di AAT, che correlano anche con i valori di FEV1 e con la severità della BPCO secondo i criteri GOLD (6,9). Ulteriori ricerche su popolazioni più ampie di pazienti con BPCO sono necessarie per convalidare questi risultati ed esplorare le potenziali implicazioni terapeutiche della supplementazione di AAT nei pazienti con BPCO che ne presentano bassi livelli plasmatici. Monitorare i livelli di AAT nei pazienti con BPCO potrebbe aiutare nell'identificare gli individui a rischio più elevato di incorrere in riacutizzazioni, consentendo di intervenire precocemente e di migliorare la gestione di questa debilitante patologia respiratoria.

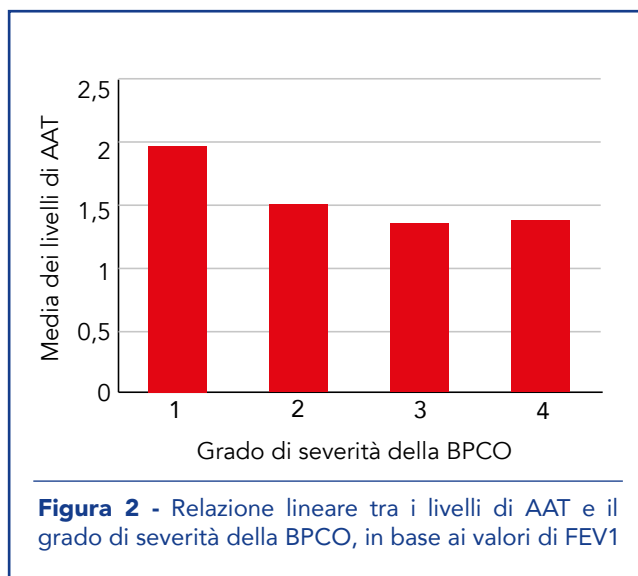


Figura 2 - Relazione lineare tra i livelli di AAT e il grado di severità della BPCO, in base ai valori di FEV1

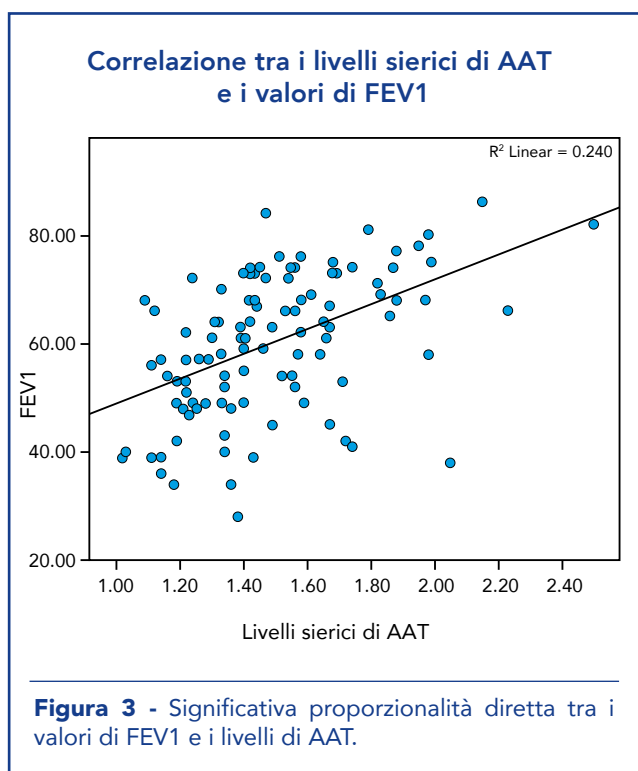


Figura 3 - Significativa proporzionalità diretta tra i valori di FEV1 e i livelli di AAT.

Bibliografia

1. The Lancet. Complexities of care in COPD. Lancet. 2017 Feb 11;389(10069):574.
2. Wedzicha JA, Seemungal TAR. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet. 2007 Sep 1;370(9589):786–96.
3. Donohue JF, Jones PW, Bartels C, Marvel J, D'Andrea P, Banerji D, et al. Correlations between FEV1 and patient-reported outcomes: A pooled analysis of 23 clinical trials in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pulm Pharmacol Ther. 2018 Apr;49:11–9.
4. Needham M, Stockley RA. Exacerbations in {alpha}1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2005 Jun;25(6):992–1000.
5. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000 May;161(5):1608–13.
6. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Rode L, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Fibrinogen and α 1-antitrypsin in COPD exacerbations. Thorax. 2015 Nov;70(11):1014–21.



7. Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest*. 2005 Oct;128(4):1989–94.
8. Hill AT, Campbell EJ, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Evidence for excessive bronchial inflammation during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency (PiZ). *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Dec;160(6):1968–75.
9. Franciosi AN, Alkhunaizi MA, Woodsmith A, Aldaihani L, Alkandari H, Lee SE, et al. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Tobacco Smoking: Exploring Risk Factors and Smoking Cessation in a Registry Population. *COPD*. 2021 Feb;18(1):76–82.

