

EDUCAZIONE DEI SANITARI SUL DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA: RINNOVARE GLI SFORZI PER UN SUCCESSO INCREMENTALE

a cura della Redazione

Commento a: Roche S, Carroll TP, Mcelvaney NG. Provider Education in Alpha 1 Antitrypsin Deficiency: Try Again, Fail Again, Fail Better. *ATS Sch.* 2023 Dec 28;4(4):396-399. doi: 10.34197/ats-scholar.2023-0128ED. PMID: 38196687.

INTRODUZIONE

Il deficit di alfa-1 antitripsina (AAT) è stato descritto per la prima volta nel 1963 da Laurell ed Eriksen (1). Da allora, la comprensione della patogenesi di questa condizione è aumentata di pari passo con lo sviluppo di varie strategie di trattamento. La diagnosi è semplice ed include una valutazione iniziale dei livelli sierici di AAT, preferibilmente con una misurazione della proteina C-reattiva per escludere una risposta di fase acuta. Un livello basso dovrebbe essere inoltre confermato mediante analisi molecolare (2). Nonostante ciò, Roche e colleghi evidenziano che una percentuale molto significativa della popolazione con DAAT rimane non diagnosticata o viene diagnosticata troppo tardi.

DISCUSSIONE

Gli autori sottolineano dunque la necessità di incrementare gli sforzi clinici verso il riconoscimento precoce del fenotipo DAAT tramite programmi di screening ad hoc. Un esempio di tale approccio riportato nel testo riguarda il modulo di educazione mirata per professionisti sanitari di Schumacher e colleghi (3). Più di 11.000 operatori sanitari, compresi otto pneumologi, hanno partecipato al modulo educativo e un terzo l'ha completato. La fiducia nell'identificare i pazienti ad alto rischio di DAAT è migliorata significativamente dopo il completamento del modulo, con il tasso di screening dei pazienti ad alto rischio raddoppiato dopo l'intervento. Tra i pazienti sottoposti a screening, il 27% aveva un genotipo/fenotipo o un basso livello di AAT coerente con il DAAT (Tabella 1).

	Pre-intervento	Post-intervento	Combinato	p-value
N pazienti	229	113	342	
Pazienti testati per DAAT (qualsiasi test)	21 (9,2%)	23 (20,4%)	44 (12,8%)	0,004
Tipo di test				
Concentrazione sierica di AAT	5 (2,2%)	14 (12,4%)	19 (5,6%)	< 0,001
Concentrazione media, mg/dl (range)	130,2 (75,0-115,0)	140,4 (52,0-184,0)	137,7 (52,0-184,0)	0,354
> 80 mg/dl	4	13	17	
< 80 mg/dl	1	1	2	
Fenotipo/genotipo	17 (7,4%)	11 (9,7%)	28 (8,2%)	0,046
M/M	11	5	16	
M/S	3	1	4	
M/Z	1	2	3	
S/Z	0	1	1	
Z/Z	2	2	4	
Luogo di screening				
Presso l'Università dell'Alabama a Birmingham (UAB)	18 (7,9%)	17 (15,0%)	35 (10,2%)	0,039
Fuori l'UAB	3 (1,3%)	6 (5,3%)	9 (2,6%)	0,020

Modificata da ref. (3)

Tabella 1 - Pratiche di screening pre- e post-intervento



Questi dati suggeriscono il potenziale per l'implementazione di simili programmi anche presso altri centri. Tuttavia, gran parte del miglioramento nello screening è stato guidato dalla valutazione della sola concentrazione sierica di AAT, in contrasto con le raccomandazioni dell'*American Thoracic Society* (ATS) e della *European Respiratory Society* (ERS). Emerge quindi la necessità di esplorare in studi futuri una maggiore variabilità nella selezione del test appropriato. Nonostante gli sforzi dei ricercatori, i tassi complessivi di screening dei pazienti ad alto rischio di DAAT nel loro centro sono rimasti bassi, indicando problemi significativi e complessi nel rilevamento del DAAT. I due principali programmi di screening per il DAAT hanno coinvolto più di 100.000 e 200.000 neonati in Oregon e in Svezia, rispettivamente. I risultati hanno rivelato che la prevalenza del genotipo ZZ era rispettivamente di uno su 5.097 e di uno su 1.639, suggerendo un numero stimato di 66.000 individui con il genotipo ZZ negli Stati Uniti e 6.000 in Svezia (4,5). Tuttavia, la maggioranza di queste persone non è mai stata identificata poiché erano asintomatiche o sono state diagnosticate erroneamente. Gruppi sovranazionali come Organizzazione Mondiale della Sanità, ATS, ERS e Fondazione Alpha-1 hanno convenuto quindi sull'appropriatezza dello screening per DAAT nei pazienti con BPCO, asma con ostruzione irreversibile delle vie aeree, malattie epatiche di eziologia sconosciuta a qualsiasi età, pannicolite, granulomatosi con poliangioite, o bronchiectasie idiopatiche (6). Tra le raccomandazioni rientra anche lo screening per i parenti di primo grado e la famiglia allargata di individui con un genotipo disfunzionale di AAT. Il rilevamento mirato può fare quindi la differenza. Sebbene i programmi nazionali di screening del DAAT negli Stati Uniti e in Irlanda abbiano migliorato l'individuazione degli omozigoti per l'allele Z, il numero di individui diagnosticati rimane ancora limitato. In parte ciò è dovuto alla scarsa aderen-

za alle linee guida che rappresenta una sfida persistente nel rilevare efficacemente il DAAT nella popolazione generale. L'importanza dello screening mirato è ancor più evidente se si considera che il ritardo diagnostico nel DAAT è stato stimato in molti studi tra 5 e 8 anni, con i soggetti con sintomi attribuibili che riferiscono di aver consultato almeno tre medici prima della diagnosi. Questo ritardo è associato a sintomi di BPCO e a uno stato funzionale peggiori, a un declino più rapido della funzione polmonare così come ad una ridotta sopravvivenza complessiva e libera da trapianto (7). Gli autori suggeriscono che i programmi di rilevamento mirato dovrebbero far parte delle linee guida per la gestione della BPCO, le quali dovrebbero essere riviste per includere anche persone di diverse etnie e garantire una diagnosi più completa e accurata. Con una comprensione sempre maggiore dei rischi polmonari ed epatici per i genotipi DAAT MZ e SZ, questi individui dovrebbero essere attivamente ricercati come parte dei programmi di screening e consigliati dopo la diagnosi, dal momento che cambiamenti nello stile di vita, come smettere di fumare o adottare misure per ridurre l'obesità, possono portare a notevoli benefici sia dal punto di vista della salute che economico.

CONCLUSIONI

Gli autori sottolineano che anche con programmi di screening mirati robusti, è improbabile individuare tutte le persone affette da DAAT. Questo perché spesso la diagnosi avviene troppo tardi, quando la malattia è già avanzata, e l'aderenza alle linee guida rimane bassa. Si solleva quindi la questione dello screening neonatale, bilanciando tuttavia le implicazioni psicologiche e sociali che la diagnosi precoce di una malattia genetica potrebbe comportare con i benefici potenziali degli interventi precoci nello stile di vita.

Bibliografia

1. Laurell C-B, Eriksson S. The electrophoretic α 1-globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency. 1963. COPD 2013;10 Suppl 1:3-8. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.771956>.
2. Franciosi AN, Carroll TP, McElvaney NG. Pitfalls and caveats in α 1-antitrypsin deficiency testing: a guide for clinicians. Lancet Respir Med 2019;7:1059-67. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30141-9).
3. Schumacher RC, Chiu C-Y, Lubarda J, Aboulsaoud P, Bomberger J, Wells JM. A Novel Provider Education Module to Enhance Detection of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. ATS Sch 2023;4:490-501. <https://doi.org/10.34197/ats-scholar.2023-0028OC>.
4. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. N Engl J Med 1976;294:1316-21. <https://doi.org/10.1056/NEJM197606102942404>.
5. O'Brien ML, Buist NR, Murphey WH. Neonatal screening for alpha1-antitrypsin deficiency. J Pediatr 1978;92:1006-10. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(78\)80388-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80388-6).
6. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:818-900. <https://doi.org/10.1164/rccm.168.7.818>.
7. Fraughen DD, Ghosh AJ, Hobbs BD, Funk G-C, Meischl T, Clarenbach CF, et al. Augmentation Therapy for Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Improves Survival and Is Decoupled from Spirometric Decline-A Multinational Registry Analysis. Am J Respir Crit Care Med 2023;208:964-74. <https://doi.org/10.1164/rccm.202305-0863OC>.

