

UN GENOTIPO RARO IN UNA PATOLOGIA RARA:

PI*SM_{WURZBURG}

Giovanni Viterale, Ernesto Crisafulli, Giulia Sartori

Dipartimento di Medicina, Unità di Medicina e Fisiopatologia Respiratoria, Università di Verona ed Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italia

PREMESSA

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) rappresenta un disordine genetico caratterizzato da ridotte concentrazioni plasmatiche e polmonari di alfa-1 antitripsina (AAT) ed aumentato rischio di sviluppare un danno parenchimale polmonare. Sebbene il DAAT sia relativamente comune, rimane un disturbo poco diagnosticato con un lungo ritardo dalla comparsa dei sintomi (1). L'AAT, proteina appartenente alla famiglia delle SERPINE, rappresenta un potente inibitore delle serin-proteasi e svolge un'azione protettiva polmonare. Del SERPINA1 (*serpin family A member 1*), gene codificante per l'AAT, sono note centinaia di varianti, molte delle quali rare (2). Come valutato in una recente revisione (2), la variante M_{wurzburg} è stata riportata a livello mondiale soltanto in 64 casi, di cui 55 in Europa. Ancora meno frequente è la contemporanea presenza di altre varianti patologiche.

CASO CLINICO

Il nostro caso riguarda un soggetto di sesso maschile di 58 anni, non fumatore, senza esposizione professionale. In anamnesi era nota un'asma bronchiale allergica in terapia con corticosteroidi inalatori (ICS) e l'emofilia B. Agli esami di controllo, veniva riscontrato all'elettroforesi proteica un deficit della banda $\alpha 1$, confermato poi alla nefelometria come deficit quantitativo di 46 mg/dL. La genotipizzazione per la ricerca del DAAT identificava la presenza di due varianti deficitarie: la S (tra le varianti di più comuni) e la variante rara M_{wurzburg}. La funzione respiratoria documentava una ostruzione bronchiale di grado lieve (Tabella 1), mentre la diffusione alveolo-capillare del CO (DL_{CO}) risultava nella norma. Il test cardiopolmonare documentava una buona capacità di esercizio fisico sebbene fosse-

ro presenti segni iniziali di inefficienza ventilatoria da sforzo (Figura 1) (pendenza della V_E/V_{CO_2} [ventilazione minuto/produzione di anidride carbonica] pari a 29,5), calcolata secondo i valori di riferimento di Sun (3) per soggetti sani. La TC del torace identificava segni di intrappolamento aereo in espirio con inspessimento delle pareti bronchiali (Figura 2). A causa di uno scarso controllo della patologia asmatica e delle alterazioni funzionali, veniva modificata la terapia introducendo un broncodilatatore (ICS/ beta agonisti a lunga durata d'azione, LABA); questo ha portato ad un netto miglioramento del controllo della malattia. Il paziente è stato quindi posto in *follow-up* (adesso al terzo anno) data la sostanziale stabilità clinico/funzionale, senza iniziare terapia sostitutiva. Le analisi genetiche sui tre figli hanno permesso di riscontrare in tutti la presenza della sola variante rara M_{wurzburg}, uno di essi affetto da asma bronchiale.

	FEV ₁ (% del pred.)	FEV ₁ /FVC	MEF ₅₀ (% del pred.)
2021	125	72	91
2023	113	69	71
2024	106	74	72

FEV₁, volume espiratorio massimo nel primo secondo; FVC, capacità vitale forzata; MEF, massimo flusso espiratorio.

Tabella 1 - Variabili funzionali

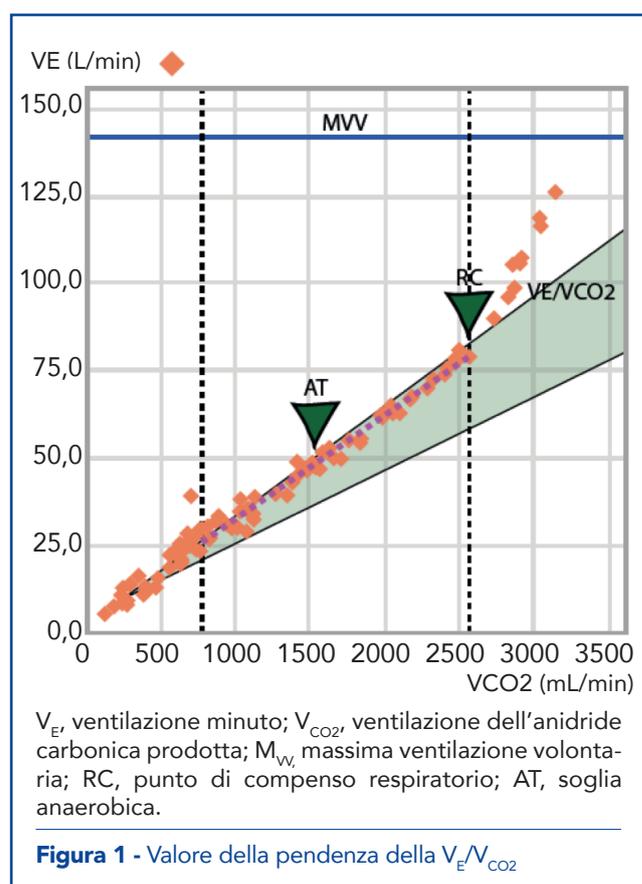


Figura 1 - Valore della pendenza della V_E/V_{CO_2}



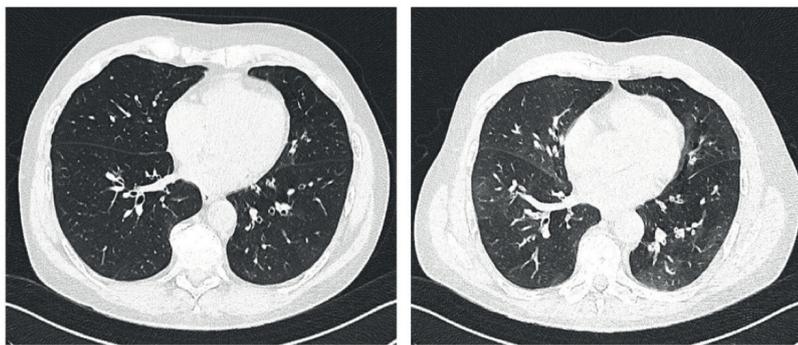


Figura 2 - TC torace in inspirio (sinistra) ed espirio (destra)

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Il DAAT è un noto fattore di rischio per lo sviluppo di asma bronchiale, e ne rende più difficile il controllo dei sintomi (4). Nonostante l'allele M_{wurzburg} sia stato descritto per la prima volta nel 1999 (5) e sia una delle varianti rare, più frequenti nella popolazione europea (2), finora sono caratterizzati pochi casi clinici (6,7). In particolare, il genotipo PI^*SM_{wurzburg} è

stato osservato soltanto in una occasione, in cui tuttavia non è stato descritto il fenotipo clinico del paziente (8). L'allele M_{wurzburg} è una variante altamente polimerogena, causa di severo coinvolgimento parenchimale (9). Il nostro paziente, asmatico, in buon controllo della malattia con ICS/LABA, risulta essere genotipicamente un caso molto raro in una patologia rara, per la prima volta, a nostra conoscenza, descritto clinicamente con alcuni dati funzionali. L'associazione tra l'allele S e M_{wurzburg} è da considerarsi un deficit severo poiché la variante S condiziona lievemente il deficit mentre la rara variante M_{wurzburg} de-

termina un deficit importante. La nostra scelta di non trattare al momento il paziente con terapia sostitutiva è stata dettata dalla normalità clinico-funzionale. Tuttavia, l'ostruzione bronchiale, seppur lieve, come l'inefficienza ventilatoria e l'iperinflazione alla TC del torace, in considerazione dei dati limitati in letteratura per questo genotipo, meritano uno stretto monitoraggio.

Bibliografia

1. Stoller JK, Brantly M. The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. COPD. 2013;10 Suppl 1.
2. Ferrarotti I, Wencker M, Chorostowska-Wynimko J. Rare variants in alpha 1 antitrypsin deficiency: a systematic literature review. Orphanet J Rare Dis 2024; 19:82.
3. Sun XG, Hansen JE, Garatachea N, et al. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. Am J Respir Crit Care Med 2002;166(11):1443-8.
4. Pini L, Paoletti G, Heffler E et al. Alpha1-antitrypsin deficiency and asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2021;21(1):46-51.
5. Poller W, Merklein F, Schneider-Rasp S. Molecular characterisation of the defective alpha 1-antitrypsin alleles PI^*M_{wurzburg} ($Pro369Ser$), M_{heerlen} ($Pro369Leu$), and $Q0_{\text{lisbon}}$ ($Thr68Ile$). Eur J Hum Genet. 1999 Apr;7(3):321-31.
6. Annunziata A, Ferrarotti I, Lanza M et al. Deficit alfa 1 antitripsina e rischio intermedio: il caso di un eterozigote per l'allele M_{wurzburg} . Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2020;35:115-117.
7. Tirelli C, Piloni D, Mariani F et al. PI^*ZM_{wurzburg} : A Novel Rare Genotype of Severe Alpha 1-Antitrypsin Deficiency. J Rare Disord Diagn Ther 2020; 6:4.
8. Barzon V, Ottaviani S, Balderacchi AM, et al. Improving the Laboratory Diagnosis of M-like Variants Related to Alpha1-Antitrypsin Deficiency. Int J Mol Sci 2022; 23: 9859.
9. Fra AM, Gooptu B, Ferrarotti I, et al. Three new alpha1-antitrypsin deficiency variants help to define a C-terminal region regulating conformational change and polymerization. PLoS One 2012;7(6):e38405.

