

EFFICACIA DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA NEL DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA

Alessandra Marchese¹ e Marina Aiello²

¹ MSc, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Parma

² Professore Associato di Malattie Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Parma

INTRODUZIONE

L'alfa-1 antitripsina (AAT) è una proteina codificata dal gene SERPINA1 (14q32.13) (1), che gioca un ruolo fondamentale nella modulazione dell'effetto dell'elastasi neutrofila, un enzima coinvolto nei meccanismi pro-infiammatori di vari tessuti, incluso quello polmonare (2).

Il gene SERPINA1 è un sito altamente polimorfico (3) e le sue varianti patologiche svolgono un ruolo critico nella predisposizione alle malattie polmonari associate alla carenza di AAT tra cui la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (4).

Gli alleli di deficienza più diffusi includono gli alleli Z e S, entrambi derivanti da sostituzioni di singoli amminoacidi. Questi alleli sono associati alla produzione di proteine alterate che di conseguenza portano a livelli sistemici o funzione di AAT subottimali. L'omozigosi per l'allele Z, Pi*ZZ, è il genotipo più frequente che porta a grave deficienza di AAT che deriva da un ripiegamento anomalo delle proteine e dall'accumulo all'interno degli epatociti e dalla successiva impedenza della secrezione di AAT nella circolazione (5).

Recentemente, il nostro gruppo di ricerca, ha svolto uno studio osservazionale monocentrico e longitudinale con lo scopo di esplorare l'efficacia clinica e funzionale della terapia sostitutiva con AAT in pazienti affetti da grave deficit.

LO STUDIO

Sono stati arruolati 7 pazienti affetti da deficit severo di AAT in terapia sostitutiva con infusione endovenosa settimanale di 60 mg/kg di alfa1-antitripsina purificata dal plasma umano (6), che afferivano ai nostri ambulatori pneumologici. Il deficit è stato classificato come "severo" sulla base dei genotipi associati a forme gravi di carenza di AAT e della concentrazione media di AAT pari a 17 mg/dL.

Per ogni paziente sono stati raccolti dati antropometrici e genetici, insieme ai dati clinici e ai dati sulla funzionalità polmonare (Tabella 1). Sei pazienti su sette presentavano BPCO (7), con una media post-broncodilatazione di FEV1 di 61,8% \pm 25,8 e un rapporto FEV1/FVC del 41,8% \pm 7,6. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione, ha mostrato che la maggior parte dei pazienti presentava un enfisema eterogeneo, prevalentemente localizzato nelle zone inferiori dei polmoni.

Prima e dopo almeno 12 mesi di terapia sostitutiva, sono state condotte una serie di valutazioni cliniche, test di funzionalità polmonare, emogasanalisi, valutazioni della capacità di camminare tramite il test del cammino di 6 minuti (6MWT) e test di esercizio cardiopolmonare. Abbiamo anche monitorato il tasso di esacerbazioni bronchiali e somministrato sia il questionario modificato del *Medical Research Council* (mMRC) che il test per la valutazione della

| Paziente | Età | Sesso | BMI (kg/m ²) | Dosaggio AAT (mg/dl) | Abitudine tabagica | Pack/years | FEV1 (%) | FEV1/FVC (%) |
|----------|-----|-------|--------------------------|----------------------|--------------------|------------|----------|--------------|
| 1 | 44 | F | 28 | 18,7 | Ex- fumatore | 21 | 39,0 | 35,9 |
| 2 | 63 | M | 25 | 62,3 | Ex- fumatore | 13 | 40,0 | 29,0 |
| 3 | 70 | M | 24 | 45,0 | Non fumatore | 0 | 44,0 | 36,5 |
| 4 | 62 | M | 25 | 21,8 | Ex- fumatore | 29 | 98,0 | 51,4 |
| 5 | 38 | F | 22 | 15,8 | Ex- fumatore | 1 | 121,0 | 78,5 |
| 6 | 63 | F | 21 | 69,0 | Ex- fumatore | 34 | 36,0 | 35,8 |
| 7 | 71 | F | 26 | 61,6 | Ex- fumatore | 23 | 49,0 | 32,7 |

Tabella 1 - Dati antropometrici, clinici, funzionalità polmonare e abitudine tabagica in 7 pazienti affetti da DAAT. Il range di riferimento per i livelli di AAT è 90-200 mg/dl.



BPCO (CAT), per poter valutare rispettivamente il grado di dispnea e la qualità della vita.

Il nostro studio ha dimostrato che la terapia sostitutiva, dopo almeno 12 mesi, apporta un miglioramento statisticamente significativo nella distanza percorsa durante il 6MWT e un miglioramento nella qualità della vita e della percezione della dispnea, come indicato dal significativo calo dei punteggi dei due questionari CAT e mMRC. È presente anche una riduzione significativa della frequenza delle esacerbazioni bronchiali, in accordo con la letteratura (8,9) (Tabella 2).

CONCLUSIONI

I nostri risultati suggeriscono che nei pazienti con grave carenza di alfa1-antitripsina in terapia sostitutiva, il ripristino dell'equilibrio tra proteasi e anti-proteasi potrebbe ridurre il carico infiammatorio polmonare, diminuendo la frequenza delle esacerbazioni. Questo potrebbe determinare una migliore forma fisica e, di conseguenza, un aumento della distanza percorsa durante il cammino e una riduzione della percezione della dispnea. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per confermare e approfondire tali risultati.

| Variabili | Pre-terapia sostitutiva | Post- terapia sostitutiva |
|---------------|-------------------------|---------------------------|
| Esacerbazioni | 2 [1;3] | 1 [0;2]* |
| CAT (punti) | 11,6 ± 3,3 | 8,1 ± 3,3 * |
| mMRC (punti) | 2 [2;2] | 1 [1;1,5] ** |
| 6MWT (m) | 416,3 ± 42,3 | 474,1 ± 50,2 *** |

CAT: test per la valutazione della BPCO; mMRC: questionario modificato del Medical Research Council; 6MWT: test del cammino 6 minuti. I valori sono espressi come media ± deviazione standard o mediana [intervallo interquartile].

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Tabella 2 - Variabili cliniche e funzionali polmonari prima e dopo la terapia sostitutiva con alfa1-antitripsina.

Bibliografia

1. The National Center for Biotechnology Information, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5265>.
2. McCarthy C, Reeves EP, McElvaney NG. The Role of Neutrophils in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Aug;13 Suppl 4:S297-304.
3. The National Center for Biotechnology Information, [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=SERPINA1\[gene\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=SERPINA1[gene]).
4. Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. 2006 Oct 27 [updated 2023 Jun 1]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
5. Cortes-Lopez R, Barjaktarevic I. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: a Rare Disease? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 Jun 22;20(9):51.
6. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med*. 1987 ;316(17):1055-1062.
7. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, Han MK, Martinez FJ, de Oca MM, Mortimer K, Papi A, Pavord I, Roche N, Salvi S, Sin DD, Singh D, Stockley R, Varela MVL, Wedzicha JA, Vogelmeier CF. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Respirology*. 2023;28(4):316-338.
8. Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT. Investigators of the rEXA study group. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6:67-78.
9. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000; 118:1480-1485.

