

SICUREZZA ED EFFICACIA DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA IN GRAVIDANZA IN PAZIENTE AFFETTA DA DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA (DAAT)

Gabriella Guarnieri

Fisiopatologia Respiratoria, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Azienda Ospedale Università di Padova, Padova, Italia

INTRODUZIONE

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è un disturbo genetico che determina una riduzione dei livelli plasmatici e/o della funzionalità dell'alfa-1 antitripsina (AAT), un inibitore della serina proteasi. La carenza di AAT predispone i pazienti a un rischio maggiore di broncopneumopatia cronica ostruttiva, bronchiectasie, enfisema precoce a causa dell'eccessiva proteolisi del parenchima polmonare, oltre alla malattia epatica, come risultato della polimerizzazione di alcune proteine mutanti AAT (1). I soggetti con DAAT grave solitamente presentano un calo del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1) da 47 a 70 mL/anno, a seconda delle abitudini tabagiche (2). Nei pazienti asmatici gravi, la prevalenza di DAAT è stata stimata al 2-3% e raggiunge il 6,99% in una casistica italiana di asmatici gravi in terapia con farmaci monoclonali (3). L'infusione endovenosa settimanale di AAT umana (terapia cronica sostitutiva con AAT) è attualmente l'unico trattamento specifico per la malattia associata a DAAT e i dati clinici evidenziano come la terapia suppletiva sia in grado di rallentare la progressione dell'enfisema nei pazienti con DAAT (4).

Vi sono evidenze relative ad un ruolo di AAT nel concepimento e nella gravidanza. In effetti, AAT sembra svolgere un ruolo importante per l'angiogenesi e la vascolarizzazione dell'endometrio, così come per l'invasione del trofoblasto e l'impianto dell'embrione (5). Sono state descritte anche associazioni tra bassi livelli di AAT e complicazioni correlate alla gravidanza, come pre-eclampsia, aborto spontaneo e parto pretermine (6). Sono ancora limitati i dati del DAAT e gravidanza, e ancor meno per quanto concerne l'uso della terapia cronica sostitutiva con AAT nelle donne incinte.

CASE REPORT

Viene riportato il decorso clinico di una paziente incinta affetta da DAAT, incluso l'inizio della terapia cronica sostitutiva con AAT, durante la gravidanza. La paziente ha firmato il proprio consenso informato per l'uso dei suoi dati clinici ai fini di ricerca e segnalazione.

La paziente è una donna di 34 anni, sottopeso (BMI: 24,3), non fumatrice, con asma bronchiale *early onset* non allergico non eosinofilo, in terapia inalatoria massimale, in non adeguato controllo clinico. A 21 anni, a seguito di una mancanza di risposta al tratta-

mento per asma grave, veniva sottoposta al test per DAAT, con riscontro positivo (genotipo Pi*SZ), pur senza familiarità per DAAT. Presenta un profilo clinico complesso, tra cui una storia di pneumotorace spontaneo e immunodeficienza variabile comune. Al momento della diagnosi, aveva rifiutato la terapia sostitutiva con AAT a causa di difficoltà pratiche relative alla durata e frequenza settimanale delle infusioni. Tuttavia, negli ultimi due anni l'asma si è aggravato, accusando dieci riacutizzazioni asmatiche moderate con necessità di antibiotici orali e/o corticosteroidi e quattro riacutizzazioni gravi con ospedalizzazione.

La paziente ha iniziato la sua gravidanza a 29 anni. I test di funzionalità polmonare eseguiti durante la sua ultima visita pneumologica prima della gravidanza (6 mesi prima della gravidanza) hanno rilevato una grave compromissione ventilatoria restrittiva (FEV1 0,79 L (31%pred), FVC (capacità vitale forzata) 1.13L (31%pred), TLC (capacità polmonare totale) 2.77 (54%pred). Il livello sierico di AAT è risultato leggermente ridotto.

La paziente è stata monitorata durante la gravidanza, con il dosaggio di AAT sierica e spirometria. Alla diciassettesima settimana di gestazione (SG) ha avuto una riacutizzazione asmatica moderata e alla diciottesima SG un calo significativo di FEV1 (-0,25 L) rispetto al controllo precedente. Il livello sierico di AAT è risultato notevolmente ridotto. Si è convenuto di avviare la terapia sostitutiva per via endovenosa (i. v.) che è stata regolarmente somministrata per tutta la gravidanza a un regime posologico di 60 mg/kg/settimana, mirato a mantenere il livello sierico di AAT costantemente al di sopra della soglia protettiva di 80 mg/dL (11 microM/L) (7). Non è stato segnalato alcun evento avverso associato alla terapia di supplemento. La paziente ha avuto una grave esacerbazione alla ventottesima SG; tuttavia, i parametri funzionali sono risultati migliorati (Tabella 1, Figura 1). Dopo valutazione multidisciplinare si è optato per ragioni di sicurezza per un parto cesareo alla trentaduesima SG, e la paziente ha dato alla luce un bambino sano. Una riacutizzazione asmatica è stata segnalata al follow-up a tre mesi. Nei successivi quattro anni, le esacerbazioni asmatiche sono diminuite rispetto al periodo prima dell'avvio della terapia sostitutiva. All'ultima visita della paziente si

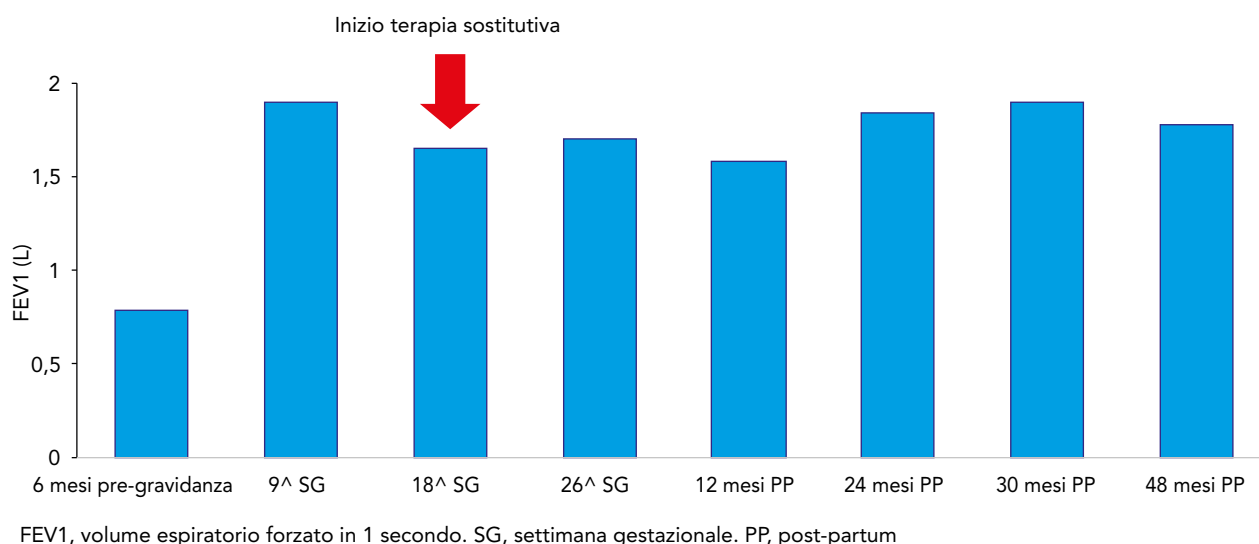


	AAT (mg/dL)	FEV1 (L)	FVC (L)	EA (n)
6 mesi pre-gravidanza	74	0,79	1,13	10
9 [^] SG	-	1,90	2,18	-
18 [^] SG*	38	1,65	2,06	-
26 [^] SG	108	1,7	1,89	2
12 mesi PP	98	1,58	2,0	2
24 mesi PP	110	1,84	1,88	4
30 mesi PP	68	1,90	2,22	3
48 mesi PP	105	1,78	2,20	2

*Inizio di terapia cronica sostitutiva con AAT.

AAT, alfa-1 antitripsina. EA, esacerbazioni asmatiche negli ultimi 12 mesi. FEV1, volume espiratorio forzato in 1 secondo. FVC, capacità vitale forzata. PP, post-partum. SG, settimana gestazionale.

Tabella 1 - Andamento nel corso dei controlli dei valori di alfa-1 antitripsina, parametri spirometrici e numero di esacerbazioni asmatiche moderate/gravi



FEV1, volume espiratorio forzato in 1 secondo. SG, settimana gestazionale. PP, post-partum

Figura 1 - Andamento del FEV1 durante la gravidanza e le visite di follow-up dopo il parto

è misurato un lieve deficit ostruttivo con recupero del FEV1 ai valori pre-gravidanza (FEV1 1,78L (61%), FVC 2,20L (62%), TLV 4,87 L (96%)).

CONSIDERAZIONI

I dati riguardanti DAAT e gravidanza sono limitati, probabilmente a causa della sotto-diagnosi delle donne in età fertile; in effetti, le pazienti con DAAT vengono solitamente identificate tra i 40 e i 50 anni (8). Le complicazioni associate al travaglio pretermine, alla pre-eclampsia e all'aborto spontaneo e il rischio di rapido declino dei parametri funzionali evidenziano la necessità di un attento monitoraggio delle pazienti durante la gravidanza.

Se iniziare o meno la terapia sostitutiva deve basarsi sul parere di esperti e sull'esperienza clinica; attual-

mente, infatti, ci sono poche evidenze per guidare questa decisione. Sebbene non siano noti problemi di sicurezza specifici per la gravidanza con la terapia sostitutiva, i dati di letteratura sono limitati a un singolo caso, che descrive una paziente che ha continuato con la terapia AAT per tutta la gravidanza e ha partorito un bambino sano a termine (6).

L'esperienza della nostra paziente contribuisce a suggerire che la terapia cronica sostitutiva con AAT durante la gravidanza è sicura ed efficace, specie in caso di grave compromissione della funzione respiratoria. Inoltre, questo caso testimonia come sia possibile per le pazienti con DAAT affrontare la gravidanza senza complicazioni e partorire un bambino sano; tuttavia, un attento monitoraggio del paziente è essenziale per un esito positivo.



Bibliografia

1. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225_36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66781-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66781-5).
2. Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur Respir J* 1999;13:247-51.
3. Vianello A, Caminati M, Senna G, Arcolaci A, Chieco Bianchi F, Ferrarotti I, Guarnieri G, Beatrice Molena, Crisafulli E. Effect of a1 Antitrypsin Deficiency on Lung Volume Decline in Severe Asthmatic Patients Undergoing Biologic Therapy. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT* 2021
4. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD*. 2009;6:177_84. <https://doi.org/10.1080/15412550902905961>
5. Jezela-Stanek A, Chorostowska-Wynimko J. Beyond the lungs: alpha-1 antitrypsin's potential role in human gestation. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28:1257_61. <https://doi.org/10.17219/acem/103668>.
6. Gaeckle NT, Stephenson L, Reilkoff RA. Alpha-1 antitrypsin deficiency and pregnancy. *COPD*. 2020;17:326_32. <https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1754778>
7. Brantly ML, Lascano JE, Shahmohammadi A. Intravenous Alpha-1 antitrypsin therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: the current state of the evidence. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2018;6:100_4. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.1.2017.0185>
8. Stoller JK, Brantly M. The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD*. 2013;10(Suppl 1):26_34. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.763782>

