

DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA ASSOCIATO A RARI ALLELI *SERPINA1* P.(PHE76DEL) E P.(ASP280VAL): UNO STUDIO FAMILIARE

a cura della Redazione

Commento a: Marc Lepiorz, Julius Baier, Martina Veith, Timm Greulich, Michael Pfeifer, Alpha-1 antitrypsin deficiency associated with rare *SERPINA1* alleles p.(Phe76del) and p.(Asp280Val): A family study, *Respiratory Medicine Case Reports*, Volume 51, 2024, 102097, ISSN 2213-0071, <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2024.102097>.

INTRODUZIONE

L'alfa-1 antitripsina (AAT), una glicoproteina essenziale codificata dal gene *SERPINA1*, viene prodotta principalmente nel fegato e trasportata ai polmoni attraverso il sistema cardiovascolare, dove regola l'attività dell'elastasi neutrofila (NE). In condizioni fisiologiche, la AAT inibisce l'elastasi, impedendo la degradazione del tessuto connettivo dei polmoni. Tuttavia, mutazioni nel gene *SERPINA1* possono compromettere la sintesi o la funzionalità della proteina, determinando una condizione nota come deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT), con danni progressivi del tessuto polmonare, e conseguente sviluppo di malattie polmonari gravi come enfisema, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e bronchiectasie. Oltre alle manifestazioni respiratorie, il DAAT può causare complicazioni epatiche gravi, tra cui cirrosi e insufficienza epatica, a causa dell'accumulo di proteine disfunzionali negli epatociti, che ne altera la funzionalità.

Dal punto di vista genetico, l'allele M rappresenta la variante più comune del gene *SERPINA1* ed è associato a livelli normali di AAT nel sangue (1). Le due varianti patogenetiche principali sono gli alleli S e Z, che provocano una riduzione significativa della concentrazione sierica di AAT, rispettivamente del 40% e del 90%, aumentando così il rischio di complicanze respiratorie ed epatiche¹. Tuttavia, la genetica del DAAT è molto più complessa: sono state identificate ben oltre 500 varianti di *SERPINA1*, alcune delle quali sono estremamente rare e acquisiscono significato clinico solo se ereditate in combinazioni specifiche (2).

Tra le varianti poco comuni, le mutazioni p.(Phe76del) e p.(Asp280Val) rappresentano casi particolarmente interessanti per la ricerca clinica. Sebbene siano state riportate raramente, queste mutazioni possono contribuire a quadri clinici gravi e atipici, soprattutto quando sono presenti in combinazione con alleli più comuni come Pi*Z (3-5). Lepiorz e colleghi hanno descritto un caso familiare con queste caratteristiche, evidenziando la necessità di consi-

derare lo screening genetico precoce nei pazienti con sintomi respiratori cronici atipici.

PRESENTAZIONE DEL QUADRO CLINICO

Il paziente in questione era una donna di 51 anni, di origine turca, non fumatrice, che ha manifestato tosse persistente, espettorato ematico, febbre, perdita di peso e sudorazioni notturne. L'anamnesi non rivelava fattori di rischio noti per malattie polmonari croniche. I test di funzionalità polmonare hanno mostrato però un lieve deficit ventilatorio con un FEV1 del 78% e una FVC del 77%, valori indicativi di una moderata compromissione respiratoria.

La tomografia computerizzata (TAC) toracica ha rivelato poi un quadro insolito: la presenza di bronchiectasie localizzate nel lobo inferiore destro e bronchiolite, in assenza di enfisema (Figura1). Questo quadro clinico, particolarmente raro, ha suscitato il sospetto di una patologia sottostante. Gli esami immunologici e infettivologici, tra cui la ricerca di ANCA, eosinofilia e tubercolosi, sono però risultati negativi, escludendo altre cause potenziali. Continuando con le analisi, un esame del sangue ha mostrato livelli sierici di AAT pari a 30 mg/dL, molto al di sotto della soglia protettiva di 50 mg/dL, secondo le linee guida dell'*American Thoracic and European Respiratory Society* (6). Data l'evidente carenza di AAT, è stato così eseguito un test genetico specifico utilizzando il kit di genotipizzazione AAT Progenika che può identificare simultaneamente 14 varianti di carenza del gene *SERPINA1* sulla base della tecnologia Luminex xMAP (7). Il test ha rivelato che il paziente presentava il genotipo Pi*Z/p.(Phe76del), una combinazione patogenica non comune.

Data la natura ereditaria della malattia, è stato avviato uno screening genetico familiare, che ha rivelato la presenza di diverse mutazioni correlate alla carenza di AAT in più membri della famiglia, alcuni dei quali presentavano sintomi respiratori rilevanti. La madre della paziente, di 84 anni, è risultata portatrice del genotipo Pi*MZ e soffriva di tosse cro-



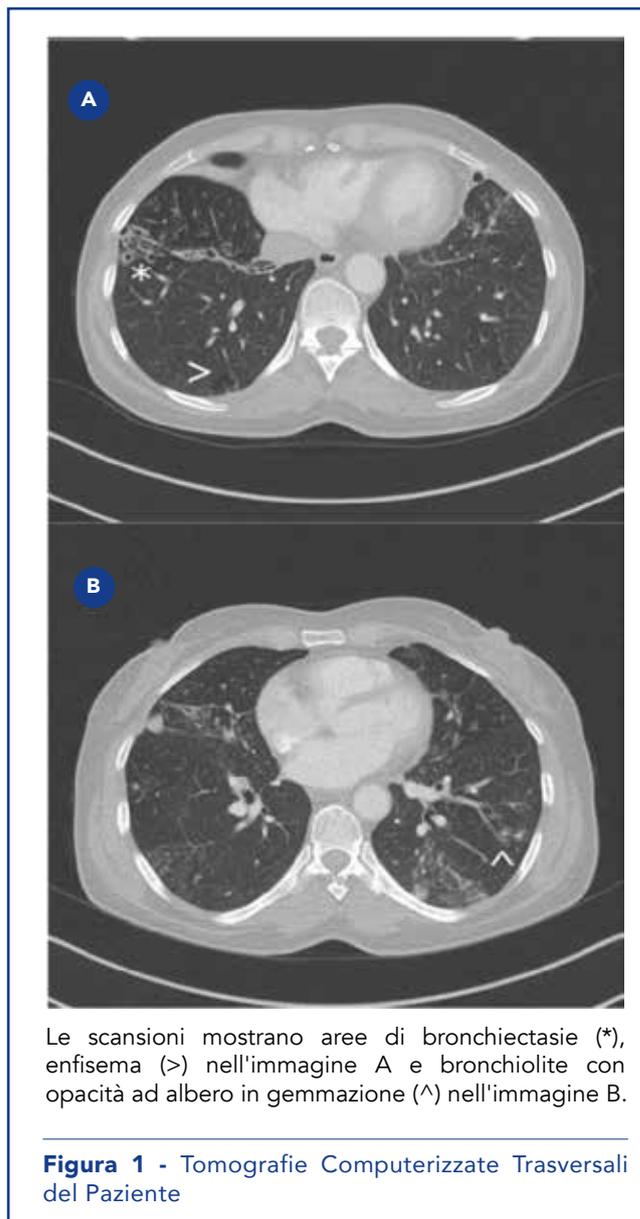
nica e dispnea da sforzo. Uno dei fratellastri presentava una storia di pancreatite e livelli elevati di enzimi epatici, suggerendo un potenziale coinvolgimento sistemico della malattia. Una sorella della paziente, con genotipo Pi*Z/p.(Phe76del), era stata precedentemente diagnosticata con vasculite positiva agli ANCA, una condizione autoimmune che potrebbe essere correlata a un quadro infiammatorio cronico indotto dalla carenza di AAT. Un'altra sorella, portatrice del genotipo Pi*M/p.(Phe76del), soffriva di distress respiratorio intermittente e aveva una sensibilità marcata al fumo di sigaretta. Tutto ciò evidenzia come mutazioni rare possano combinarsi con varianti comuni come Pi*Z per determinare quadri clinici complessi e atipici.

DISCUSSIONE

Le manifestazioni osservate nella paziente e nei membri della sua famiglia suggeriscono che l'impatto fenotipico della carenza di AAT vada oltre la semplice riduzione dei livelli sierici, coinvolgendo processi infiammatori sistemici e potenziali complicanze autoimmuni ancora poco conosciute. L'importanza dello screening genetico nelle popolazioni a rischio di DAAT è centrale per garantire l'accesso tempestivo a interventi terapeutici mirati. L'identificazione precoce permette ai pazienti di trarre beneficio da strategie come la cessazione del fumo e la terapia sostitutiva con AAT, che può rallentare la progressione della malattia e migliorare l'aspettativa di vita. Un recente studio longitudinale (8) ha dimostrato che la terapia sostitutiva con AAT ha ridotto il deterioramento della funzionalità polmonare nei pazienti con malattia meno grave (GOLD stage 2), contribuendo anche a una riduzione significativa della mortalità nella popolazione affetta da DAAT.

Gli effetti benefici della terapia sostitutiva sono stati riportati anche da Buck et al. (9), che hanno osservato una riduzione delle esacerbazioni respiratorie in un paziente con bronchiectasie e frequenti riacutizzazioni. Tuttavia, al momento, la comunità scientifica dispone di pochi studi prospettici controllati che possano validare definitivamente questo approccio terapeutico in pazienti con bronchiectasie e DAAT.

Un'adeguata educazione sanitaria riguardante il DAAT rappresenta un altro pilastro fondamentale nella gestione della patologia. Garantire che il paziente e i suoi familiari comprendano la natura ereditaria della malattia, le sue possibili complicazioni e le opzioni terapeutiche disponibili consente al team multidisciplinare di definire un percorso di cura condiviso, migliorando così l'aderenza al trattamento e l'efficacia complessiva della gestione clinica. I test genetici sui familiari rappresentano



una misura preventiva fondamentale, poiché possono identificare parenti affetti in fase precoce che potrebbero beneficiare di trattamenti tempestivi, nonché individui asintomatici che potrebbero trarre benefici da interventi sullo stile di vita, come la cessazione del fumo.

CONCLUSIONE

Questo studio ha messo in luce come la carenza di AAT associata a varianti rare di SERPINA1 può determinare manifestazioni cliniche complesse e atipiche, inclusa la presenza di bronchiectasie senza enfisema, un quadro clinico poco comune che suggerisce una maggiore variabilità fenotipica rispetto a quanto precedentemente ipotizzato. Questi risultati sottolineano l'importanza cruciale della



diagnosi precoce attraverso test genetici specifici e di uno screening familiare mirato, elementi fondamentali per identificare individui a rischio prima che sviluppino complicazioni irreversibili. Estendere i test genetici a pazienti selezionati con quadri respi-

ratori inspiegabili potrebbe consentire di anticipare la diagnosi di DAAT, favorendo una gestione più efficace e prevenendo l'evoluzione verso patologie polmonari ed epatiche avanzate.

Bibliografia

1. S.A. Papiris, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency in Greece: focus on rare variants *Pulmonology*, 30 (1) (2024), pp. 43-52
2. G.S. Wiesemann, et al. Novel SERPINA1 alleles identified through a large alpha-1 antitrypsin deficiency screening program and review of known variants *Chronic Obstr Pulm Dis*, 10 (1) (2023), pp. 7-21
3. P. Joly, et al. Clinical heterogeneity and potential high pathogenicity of the Mmalton Alpha 1 antitrypsin allele at the homozygous, compound heterozygous and heterozygous states *Orphanet J. Rare Dis.*, 10 (2015), p. 130
4. J.M. Figueira Goncalves, et al. Clinical manifestations of the Mmalton alpha-1 antitrypsin deficiency variant *Pulmonology*, 24 (1) (2017), pp. 48-52
5. J.A. Bornhorst, et al. Genotypes and serum concentrations of human alpha-1-antitrypsin "P" protein variants in a clinical population. *J. Clin. Pathol.*, 60 (10) (2007), pp. 1124-1128
6. American Thoracic Society and 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.*, 168 (7) (2003), pp. 818-900
7. M. Veith, et al. Diagnosing alpha-1-antitrypsin deficiency using A PCR/luminescence-based technology *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 14 (2019), pp. 2535-2542
8. D.D. Fraughen, et al. Augmentation therapy for severe alpha-1 antitrypsin deficiency improves survival and is decoupled from spirometric decline - a multi-national registry analysis *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 208 (9) (2023), pp. 964-974
9. E. Buck, et al. Augmentation therapy with human alpha-1-proteinase inhibitor reduces exacerbations in patient with bronchiectasis and alpha-1-antitrypsin deficiency *Respir Med Case Rep*, 39 (2022), Article 101740

