

UN REGISTRO INTERNAZIONALE PER CONFRONTARE I PAZIENTI CON DAAT TRA NORD E SUD EUROPA

a cura della Redazione

Commento a: Miravittles M, Turner AM, Torres-Duran M, Tanash H, Rodríguez-García C, López-Campos JL, et al. Characteristics of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency from Northern and Southern European countries: EARCO international registry. *Eur Respir J*. 2023 Mar 30;61(3):2201949. doi: 10.1183/13993003.01949-2022. PMID: 36997232.

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT), predisponente allo sviluppo di enfisema polmonare e malattie epatiche (1), è considerato una condizione rara: la sua prevalenza, variabile da un individuo su 2.400 a uno su 6.000 nei paesi dell'Europa occidentale (2), ha reso necessari ampi registri prospettici e osservazionali per raccogliere informazioni sulle caratteristiche cliniche e sulla prognosi di chi ne è affetto.

Il registro EARCO

Con questo obiettivo, nel febbraio 2020 la EARCO *Clinical Research Collaboration della European Respiratory Society* ha avviato il registro *European Alpha-1 Research Collaboration* (EARCO) (3, 4): uno studio osservazionale, multicentrico e internazionale con l'obiettivo di fornire dati clinici longitudinali a lungo termine e di alta qualità su pazienti affetti da DAAT, e che è arrivato a includere, nel maggio 2022, 47 centri di reclutamento in 15 paesi europei. I pazienti sono stati reclutati sulla base di un DAAT grave, definito da livelli sierici di alfa-1 antitripsina (AAT) $<11 \mu\text{M}$ e/o genotipi PI*ZZ, PI*SZ ed eterozigoti composti o omozigoti di altre rare varianti.

Recentemente, è stato pubblicato il primo report sulle caratteristiche di base di 629 dei 1.079 pazienti inclusi (5), in cui gli autori hanno confrontato le caratteristiche demografiche, cliniche e funzionali degli individui con genotipo PI*ZZ provenienti dai paesi del Nord Europa (Belgio, Estonia, Paesi Bassi, Svezia e Regno Unito) e del Sud Europa (Italia, Spagna e Portogallo).

Le evidenze emerse

Le caratteristiche generali della popolazione oggetto di analisi sono risultate simili a quelle descritte in altre serie minori, con un'età media di circa 55 anni e un'equa distribuzione dei sessi (il 51,5% dei partecipanti erano uomini). Il confronto delle caratteristiche tra i pazienti provenienti dai paesi del Nord e del Sud Europa non ha mostrato differenze significative nella distribuzione per sesso ed età (Tabella 1). I parametri di funzionalità polmonare, così come l'età di insorgenza dei sintomi, l'età alla diagnosi e la percentuale di casi indice non sono risultati significativamente diversi tra i due gruppi.

Solo nell'1,8% dei casi i pazienti erano fumatori at-

tivi; gli individui provenienti dai paesi nordeuropei hanno mostrato di fumare meno rispetto a quelli provenienti dal Sud Europa in termini di anni-pacchetto ($14,3 \pm 12,9$ vs $20,7 \pm 14,3$, $p < 0,001$). Tra i pazienti provenienti dal Nord Europa, era presente un numero significativamente maggiore di individui che non hanno mai fumato ($47,4\%$ vs $37,3\%$, $p = 0,020$).

La grande maggioranza dei partecipanti presentava una malattia respiratoria cronica: i pazienti affetti da Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) erano il 55,9% del totale: il 77,4% di loro aveva un enfisema; il 13,8% presentava un enfisema senza BPCO e il 10,6% presentava bronchiectasie senza BPCO. Gli individui provenienti dai paesi del Sud Europa sono risultati avere una maggiore prevalenza di BPCO ($58,1\%$ vs $47,7\%$, $p = 0,017$), enfisema ($62,1\%$ vs 47% , $p < 0,001$) e bronchiectasie ($31,9\%$ vs $17,7\%$, $p < 0,001$) rispetto ai pazienti nordeuropei.

Il punteggio medio al test di valutazione della BPCO (*COPD Assessment Test*, CAT) è risultato pari a $13,2 \pm 9,3$. I punteggi medi del CAT sono risultati significativamente peggiori – ossia più alti – nei pazienti nordeuropei rispetto a quelli provenienti dai paesi del Sud Europa ($16 \pm 9,2$ vs $9,7 \pm 8,5$, $p < 0,001$), nonostante in questi ultimi vi fosse una prevalenza significativamente più alta di malattie respiratorie. Secondo gli autori, è possibile che fattori diversi dalle malattie respiratorie abbiano un impatto sui punteggi del CAT, come è stato dimostrato per i disturbi dell'umore (6).

Fino al 52,2% dei pazienti provenienti dai paesi del Sud Europa erano in terapia di sostituzione, rispetto all'1,4% proveniente dai paesi nordeuropei. Oltre alle possibili differenze genetiche, ambientali e climatiche tra questi paesi, secondo gli autori è possibile che la disponibilità di un trattamento specifico possa aumentare l'interesse e la consapevolezza del DAAT nei paesi del Sud Europa, dove la terapia è rimborsata dai sistemi sanitari nazionali. In ogni caso, l'analisi non ha rivelato differenze significative per quanto riguarda l'età media, l'età alla diagnosi, la percentuale di casi indice o la gravità della compromissione della funzione polmonare tra i due gruppi di pazienti. Gli individui con diagnosi di malattie respiratorie croniche erano più numerosi nei paesi del Sud Europa, il che – secondo gli autori – potrebbe



	Tutti gli individui PI*ZZ	Individui PI*ZZ nei paesi Nord europei	Individui PI*ZZ nei paesi Sud europei	p-value
Soggetti	629	285	251	
Età, anni	55,6±13,2	57,1±11,8	55,5±14,4	0,441
Uomini	324 (51,5)	137 (48,1)	128 (51)	0,499
BMI, kg·m ⁻²	26±4,8	26,2±4,9	26±4,8	0,955
Fumo				
Fumatori	11 (1,8)	2 (0,7)	7 (2,8)	0,089
Ex-fumatori	356 (56,8)	148 (51,9)	149 (59,8)	0,067
Mai fumatori	260 (41,5)	135 (47,4)	93 (37,3)	0,020
Esposizione al tabacco, anni-pacchetto	17,8±14	14,3±12,9	20,7±14,3	<0,001
FVC, %	91,8±23,7	91,8±21,2	94,6±24,8	0,052
FEV ₁ , %	66,9±30,7	67,3±27,9	70,3±32,4	0,410
FEV ₁ /FVC	0,54±0,2	0,57±0,2	0,58±0,2	0,485
K _{CO} %	68±23,2	71,2±23,1	68,7±22,8	0,394
CAT	13,2±9,3	16±9,2	9,7±8,5	<0,001
AAT siero, mg·dL ⁻¹	23,8±8,3	24,3±8,7	23±8,2	0,135
Età all'insorgere dei sintomi, anni	43,7±14,7	45±13,3	44,4±16,4	0,868
Età alla diagnosi di DAAT, anni	44,7±16,7	44,1±16,9	45,4±17,2	0,280
Caso indice	457 (72,8)	213 (74,7)	196 (78,4)	0,319
Scansione TC disponibile	529 (84,1)	231 (82,5)	214 (85,9)	0,279
Malattia respiratoria cronica	508 (81,4)	222 (78,4)	205 (82,7)	0,222
BPCO	349 (55,9)	135 (47,7)	144 (58,1)	0,017
Enfisema	357 (57,2)	133 (47)	154 (62,1)	<0,001
Bronchiectasie	137 (22)	50 (17,7)	79 (31,9)	<0,001
Asma	88 (14,1)	49 (17,3)	31 (12,5)	0,122
Malattia epatica	99 (16)	36 (12,9)	43 (17,4)	0,149
Indice Charlson (corretto per età)	3,3 (1,9)	3,2 (1,7)	3,3 (2)	0,773
Anamnesi di polmonite	173 (29,3)	76 (29,9)	62 (25,1)	0,227
Terapia di sostituzione	190 (30,2)	4 (1,4)	131 (52,2)	<0,001

I dati sono presentati come n, media±SD o n (% di pazienti senza dati mancanti). BMI: indice di massa corporea; FVC: capacità vitale forzata; FEV₁: volume espiratorio forzato in 1 secondo; K_{CO}: coefficiente di trasferimento del monossido di carbonio; CAT: Test di valutazione BPCO; AAT: Alfa-1 antitripsina; TC: Tomografia computerizzata

Tabella 1 - Caratteristiche demografiche, cliniche e funzionali di individui con deficit severo di alfa-1 antitripsina (DAAT), di genotipo PI*ZZ, inclusi nel registro internazionale European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO) provenienti da paesi nordeuropei e sudeuropei

indicare che nei paesi in cui è disponibile la terapia di sostituzione possa esserci un monitoraggio clinico più attento degli individui con malattie respiratorie, in quanto potenziali candidati al trattamento (7), rispetto agli individui asintomatici in cui la terapia non è indicata (8); al contrario, può indicare che nel Nord Europa esistano programmi di screening più efficaci che possono individuare un maggior numero di individui asintomatici (9).

Conclusioni

Il registro internazionale EARCO ha fornito informazioni uniche sulle caratteristiche attuali degli individui con AATD nei Paesi del Nord e del Sud Europa. Il *follow-up* di questi pazienti permetterà di raccogliere ulteriori informazioni su aspetti rilevanti per lo studio del DAAT, compresa l'efficacia dei trattamenti nel *real-life*.

Bibliografia

1. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency. N Engl J Med 2020; 382: 1443–1455.
2. Blanco I, Bueno P, Diego I, et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*Z gene frequency and Pi*ZZ genotype numbers worldwide: an update. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017; 12: 561–569
3. Miravittles M, Chorostowska-Wynimko J, Ferrarotti I, et al. The European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO): a new ERS Clinical Research Collaboration to promote research in alpha-1 antitrypsin deficiency. Eur Respir J 2019; 53: 1900138.
4. Greulich T, Altraja A, Barrecheguren M, et al. Protocol for the EARCO Registry: a pan-European observational study in patients with α 1-antitrypsin deficiency. ERJ Open Res 2020; 6: 00181-2019.



5. Miravittles M, Turner AM, Torres-Duran M, et al. Clinical and functional characteristics of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency: EARCO international registry. *Respir Res* 2022; 23: 352
6. Miravittles M, Molina J, Quintano JA, et al. Depressive status explains a significant amount of the variance in COPD assessment test (CAT) scores. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 823–831.
7. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 360–368.
8. Piras B, Ferrarotti I, Lara B, et al. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2013; 42: 54–64.
9. Piitulainen E, Tanash HA. The clinical profile of subjects included in the Swedish national register on individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *COPD* 2015; 12: 36–41.

