

# DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA E INFEZIONE DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI: UN CASO CLINICO

Manuel Mancuso, Fabio Pino

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania. UOC Pneumologia Policlinico "G. Rodolico-San Marco", Catania

## PREMESSA

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è un disturbo genetico a trasmissione autosomica codominante causato dalla mutazione del gene SERPINA1 (1), localizzato nella regione cromosomica 14q32.13 e costituito da 6 introni, 4 codoni codificanti e 3 non codificanti (2). L'alfa-1 antitripsina (AAT) è sintetizzata principalmente dagli epatociti ed in misura minore in altri tessuti, dai monociti, dai macrofagi, dalle cellule alveolari polmonari, e dall'epitelio intestinale e corneale (3). Il ruolo fisiologico dell'AAT è quello di inibire l'elastasi dei neutrofili, che viene rilasciata nel polmone durante gli stati infettivi e infiammatori, ma anche di regolare altre proteasi come la proteinasi 3, la callicreina 7, la matriptasi e la caspasi-3 (3,4). Inoltre, l'alfa-1 antitripsina è anche una proteina di fase acuta con molteplici funzioni immunomodulatorie e antinfiammatorie (3,4). In letteratura sono state segnalate più di 120 mutazioni del gene SERPINA1, di cui circa il 40% è descritto come causa di varie forme di DAAT (5). Il DAAT è spesso caratterizzato da ridotti livelli sierici di alfa-1 antitripsina, anche se alcune mutazioni possono determinare la formazione di molecole disfunzionali con valori di AAT normali o superiori al limite proposto (6). In generale una concentrazione sierica di 11  $\mu$ M (57 mg/dl) è considerata la soglia minima protettiva contro "l'attacco proteolitico" polmonare (1).

Anche l'associazione tra infezione da micobatteri non tubercolari (NTM) e DAAT ha un'importante rilevanza clinica, infatti la presenza di alterazioni genetiche di AAT costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di malattia polmonare da NTM. In un recente studio su una coorte di 100 pazienti con malattia polmonare da NTM, le varianti genetiche dell'AAT sono state segnalate nel 27% dei casi, ovvero una frequenza 1,6 volte maggiore rispetto la prevalenza stimata nella popolazione generale, suggerendo che la AAT giochi un ruolo come fattore di difesa dell'ospite contro l'infezione da NTM (7).

## CASO CLINICO

Donna di 57 anni, ex fumatrice da 10 anni di 5 sigarette/die per circa 10 anni (pack/years [P/Y]: 2,5). Non patologie organiche degne di nota. Riferisce familiarità per atopia. Non particolari esposizioni professionali e/o domestiche, riferisce di praticare abitualmente trekking (circa 1 volta a settimana).

A luglio 2020, per tosse persistente ed episodio di emoftoe, eseguiva TC torace che documentava bronchiectasie cilindriche al LM e al LID, minuti addensamenti parenchimali diffusi al LM, LID, e LIS. Pertanto, lo stesso mese eseguiva broncoscopia con BAL con riscontro di positività al colturale per patogeni comuni di *P. Aeruginosa* ed *E. coli*, per i quali praticava terapia antibiotica con Ciprofloxacina 500 mg x 2/die, e successivo riscontro al colturale per micobatteri non tubercolari di *M. intracellulare*. In assenza di fattori prognostici sfavorevoli di progressione di malattia e aumentata mortalità (BMI < 18 e/o malattia polmonare cavitaria) (11), alla luce del quadro clinico paucisintomatico e in accordo con la volontà della paziente, si decideva di non intraprendere per il momento terapia per *M. intracellulare* e di eseguire follow-up ogni 3-6 mesi.

A settembre 2021 la paziente eseguiva nuova TC torace ad alta risoluzione (HRTC) in cui si osservava quadro polmonare sostanzialmente sovrapponibile al precedente.

A dicembre 2022 veniva ripetuta HRTC in cui si documentava peggioramento delle lesioni polmonari già note e comparsa di nuovi consolidamenti e successivo BAL che confermava la persistenza della positività al colturale per *M. intracellulare*.

Pertanto, a marzo 2023 si decideva di intraprendere il trattamento della malattia polmonare nodulare-bronchiectasica da NTM e veniva avviata, secondo linee guida, terapia trisettimanale con Azitromicina 500 mg, Rifampicina 600 mg ed Etambutolo 1.200 mg.

Tra gli screening delle principali patologie polmonari associate a infezione da NTM si decideva di eseguire anche il test genetico per la ricerca del DAAT, il cui risultato documentava la presenza di un deficit intermedio con genotipo (PI\*MPIowell).

A settembre 2023 eseguiva broncoscopia con BAL che confermava persistenza della positività al colturale per *M. intracellulare* e HRTC che mostrava quadro radiologico polmonare invariato. Al controllo di dicembre 2023 la paziente riferiva lieve peggioramento della tosse e recenti episodi di emottisi. Pertanto, si decideva insieme alla paziente di avviare terapia sostitutiva con AAT ricombinante umana. Al controllo di marzo 2024 la paziente riferiva benessere clinico in assenza di riacutizzazioni bronchiali degne di nota. Nello stesso mese ripeteva broncoscopia con BAL che mostrava



negatività all'esame colturale per *M. Intracellulare*. In atto la paziente riferisce benessere clinico e continua a praticare terapia anti micobatterica con schema trisettimanale e infusione settimanale di AAT umana.

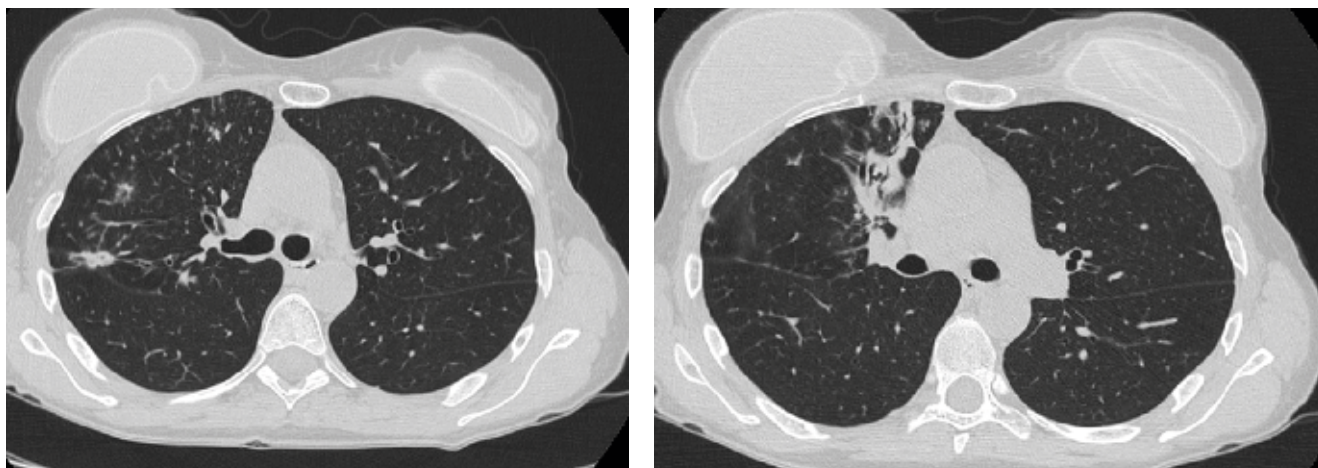
### DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Il DAAT non è legato solo alle patologie respiratorie croniche quali l'enfisema polmonare (8), la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (9) e l'asma (10), ma rappresenta anche un fattore di rischio per lo sviluppo di bronchiectasie e malattia polmonare da micobatteri non tubercolari. In considerazione dei suoi effetti pleiotropici antinfiammatori e immunomodulatori della proteina AAT, il DAAT potrebbe aumentare la vulnerabilità del paziente all'NTM sia direttamente sia attraverso lo sviluppo di bronchiectasie (11). Nel caso della nostra paziente il peggioramento clinico e le riacutizzazioni bronchiali nonostante terapia antibiotica sono stati fattori determinanti per la decisione di intraprendere terapia sostitutiva per il DAAT, anche in assenza di una patologia ostruttiva oggettivabile alla spirometria (FEV1 87% 2,23L, FVC 96% 2,87L, FEV1/FVC 77%).

Le ultime linee guida sul trattamento delle micobatteriosi non tubercolari raccomandano infatti la gestione ottimale e il trattamento dei fattori di rischio associati (12). Se da un lato abbiamo tali raccoman-

dazioni, dall'altro dal 2022 il trattamento sostitutivo per il DAAT è riservato ai pazienti che presentano riduzione del FEV1 e/o aumento del numero di esacerbazioni. Per sposare tale connubio abbiamo scelto di avviare la paziente, già in trattamento con terapia anti-micobatterica, alla terapia sostitutiva per il DAAT con successivo miglioramento clinico, dimostrabile alla somministrazione di questionari quali il QoL, e all'assenza di riacutizzazioni bronchiali. Se da un lato non si è notata alcuna modifica in termini di FEV1 alla spirometria, dall'altro è stato notato invece un dato più interessante, e cioè che dopo 3 mesi dall'inizio della terapia sostitutiva in associazione a quella antibiotica, si è assistito a una negativizzazione dell'esame colturale su BAL per micobatteri non tubercolari. Pertanto, si può ipotizzare come il trattamento sostitutivo abbia determinato un effetto sinergico, insieme alla terapia anti-micobatterica, con impatto sulla clinica e sul processo di sieroconversione colturale. A supporto di questa tesi, esistono in letteratura degli studi che mostrano come la proteina AAT aumenti l'azione dei macrofagi nei confronti dei micobatteri non tubercolari (13).

In conclusione, il DAAT, non solo nelle malattie polmonari ostruttive, ma anche nelle patologie infettive come le micobatteriosi non tubercolari, può essere una causa o un fattore di rischio che deve essere indagato precocemente ed eventualmente altrettanto precocemente trattato.



**Figura 1** - Dicembre 2022: quadro nodulare bronchiectasico

### Bibliografia

1. Lopes AP, Mineiro MA, Costa F, et al. Portuguese consensus document for the management of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pulmonology*. 2018;24(Suppl 1):1-21. doi:10.1016/j.pulmoe.2018.09.004
2. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med*. 1988 Jun 24;84(6A):13-31. doi: 10.1016/0002-9343(88)90154-4. PMID: 3289385.

3. Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, Vogelmeier C, Kohnlein T, Welte T. The discovery of alpha1-antitrypsin and its role in health and disease. *Respir Med.* 2011;105(8):1129–1139. doi:10.1016/j.rmed.2011.02.002
4. Bergin DA, Hurley K, McElvaney NG, Reeves EP. Alpha-1 antitrypsin: a potent anti-inflammatory and potential novel therapeutic agent. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2012;60 (2):81–97. doi:10.1007/s00005-012-0162-5
5. Silva D, Oliveira MJ, Guimarães M, Lima R, Gomes S, Seixas S. Alpha-1-antitrypsin (SERPINA1) mutation spectrum: three novel variants and haplotype characterization of rare deficiency alleles identified in Portugal. *Respir Med.* 2016;116:8–18. doi:10.1016/j.rmed.2016.05.002
6. Seixas S, Marques PI. Known Mutations at the Cause of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency an Updated Overview of SERPINA1 Variation Spectrum. *Appl Clin Genet.* 2021 Mar 22;14:173-194. doi: 10.2147/TACG.S257511. PMID: 33790624; PMCID: PMC7997584.
7. Chan ED, Kaminska AM, Gill W, Chmura K, Feldman NE, Bai X, et al. Alpha-1-antitrypsin (AAT) anomalies are associated with lung disease due to rapidly growing mycobacteria and AAT inhibits Mycobacterium abscessus infection of macrophages. *Scand J Infect Dis.* (2007) 39:690–96. doi: 10.1080/00365540701225744
8. Silverman EK, Sandhaus RA. Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(26):2749–57.
9. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2017;50:1700610.
10. Siri D, Farah H, Hogarth DK. Distinguishing alpha1-antitrypsin deficiency from asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(6):458–64.
11. Gramegna A, Aliberti S, Confalonieri M, Corsico A, Richeldi L, Vancheri C, Blasi F. Alpha-1 antitrypsin deficiency as a common treatable mechanism in chronic respiratory disorders and for conditions different from pulmonary emphysema? A commentary on the new European Respiratory Society statement. *Multidiscip Respir Med.* 2018 Oct 8;13:39. doi: 10.1186/s40248-018-0153-4. PMID: 30338069; PMCID: PMC6174569.
12. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, Böttger EC, Brozek J, Griffith DE, Guglielmetti L, Huitt GA, Knight SL, Leitman P, Marras TK, Olivier KN, Santin M, Stout JE, Tortoli E, van Ingen J, Wagner D, Winthrop KL. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020 Jul 7;56(1):2000535. doi: 10.1183/13993003.00535-2020. PMID: 32636299; PMCID: PMC8375621.
13. Bai X, Bai A, Honda JR, Eichstaedt C, Musheyev A, Feng Z, Huitt G, Harbeck R, Kosmider B, Sandhaus RA, Chan ED. Alpha-1-Antitrypsin Enhances Primary Human Macrophage Immunity Against Non-tuberculous Mycobacteria. *Front Immunol.* 2019 Jun 26;10:1417. doi: 10.3389/fimmu.2019.01417. PMID: 31293581; PMCID: PMC6606736

