

# Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT)

## Alpha-1 antitrypsin deficiency

Bruno Balbi, Ilaria Prince

Divisione di Pneumologia Riabilitativa, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia, IRCCS di Veruno (NO)

### Riassunto

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT), una condizione genetica che colpisce 1 individuo su 2.000-5.000, predispone a malattie respiratorie (broncopneumopatia cronica ostruttiva – BPCO/Enfisema). In analogia alla BPCO, la RP viene attuata nei pazienti con BPCO associata al DAAT, anche se le evidenze scientifiche sono ancora limitate, come logico in una malattia rara. In futuro sono necessari ulteriori studi sulla RP nei pazienti con BPCO associata al DAAT e una maggior connessione tra centri clinici e centri riabilitativi.

**Parole chiave:** deficit di alfa-1 antitripsina, BPCO, riabilitazione polmonare

### Summary

Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is a genetic condition present in 1 of 2,000 – 5,000 persons in Italy, which predisposes to lung disease, mainly chronic obstructive pulmonary disease (COPD)/emphysema. Similar to COPD, pulmonary rehabilitation (PR) is used in patients with AATD-associated COPD, although the scientific evidence is limited as it is a rare disease. Further studies on PR in AATD-associated COPD patients are needed as well as increased collaboration between clinical and rehabilitation centers.

**Key words:** alpha-1 antitrypsin deficiency, COPD, pulmonary rehabilitation

## Definizione

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una condizione genetica che colpisce 1 individuo su 2.000-5.000. Il DAAT è una condizione predisponente la manifestazione di alcune patologie, solitamente in età adulta, tra cui malattie respiratorie (enfisema), epatopatia cronica (cirrosi), oltre a vasculite e panniculite in casi più rari. Si stima che fino al 2,5% dei pazienti con diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) siano affetti da DAAT<sup>1,2</sup>.

## Caratteristiche cliniche e fisiopatologiche

La principale manifestazione clinica del DAAT è l'enfisema polmonare e in generale un quadro di BPCO. Altre manifestazioni respiratorie sono l'asma, solitamente di insorgenza nell'età adulta, le bronchiectasie e lo pneumotorace. La broncopneumopatia cronica, inoltre, almeno nelle prime fasi, può manifestarsi con sintomi che richiamano la diagnosi di bronchite cronica, in assenza di alterazioni ostruttive alla spirometria.

Ma come si giunge dal sospetto alla diagnosi di DAAT? È stato proposto ed è in atto un algoritmo diagnostico che parte dal dosaggio della AAT nel sangue periferico. Specialmente se i valori sono bassi, ma anche se sono *borderline* è consigliata una analisi di secondo livello con genotipizzazione. I geni più comunemente implicati sono il gene Z e quello S. La gran parte delle forme clinicamente gravi è associata a omozigosi ZZ o

**Come citare questo articolo:** Balbi B, Prince I. "Raccomandazioni Italiane sulla Pneumologia Riabilitativa. Evidenze scientifiche e messaggi clinico-pratici". Documento AIPO-ITS/ARIR. Capitolo 10. Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT). Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2022;37(Suppl. 1):S29-S31. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-suppl.1-37-2022-10>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

doppia eterozigosi di Z con altri geni che conferiscono DAAT<sup>1-5</sup>.

## Impatto della malattia

Nella sua forma tipica, la malattia polmonare associata al DAAT è cronica e progressiva e porta a disabilità su base respiratoria. Nelle varie casistiche i pazienti con BPCO associata a DAAT hanno solitamente un'età inferiore in media anche di 10 anni rispetto ai pazienti con BPCO non associata al DAAT. Ciò comporta un impatto notevole sulla vita sociale, familiare e lavorativa. Il sintomo cardine è la dispnea associata anche a frequenti e recidivanti riacutizzazioni<sup>1-6</sup>.

Il DAAT, più che una malattia rara, è una patologia raramente diagnosticata, per la quale una diagnosi precoce è fondamentale, con lo scopo di avviare quanto prima il paziente al più opportuno percorso terapeutico e rallentare il declino della funzione polmonare. L'approccio terapeutico più studiato e specifico per la BPCO associata a DAAT è la terapia sostitutiva con AAT esogena (da *pool* di sangue di donatori) infusa settimanalmente. È stato dimostrato che tale terapia aumenta la sopravvivenza riducendo la velocità di perdita di tessuto polmonare e migliorando la qualità della vita. La terapia sostitutiva è disponibile in Italia a carico del SSN<sup>1,6-8</sup>.

## Aspetti modificabili con la riabilitazione

I pazienti con BPCO/enfisema associati a DAAT sono naturali candidati a programmi di riabilitazione polmonare (RP). La caratteristica di malattia rara, tuttavia, ha reso negli anni di difficile approccio uno studio sistematico degli effetti della RP in questi pazienti. In letteratura vi sono fondamentalmente due studi di riferimento. Il primo e il più numeroso è quello che viene dal gruppo della Schoen Klinik in Germania<sup>9</sup>. I Colleghi tedeschi hanno studiato una vasta casistica di ben 140 pazienti DAAT paragonandoli a pazienti con BPCO non associata al DAAT che erano stati selezionati come corrispondenti nella misura dei metri percorsi al test del cammino dei 6 minuti (6MWT) effettuato all'ingresso. La valutazione di diversi parametri sia all'inizio che al termine di un programma di RP ha mostrato sia per i pazienti DAAT che per i pazienti senza DAAT un miglioramento della capacità all'esercizio fisico, inteso come aumento dei metri percorsi al 6MWT al termine del programma di RP. I miglioramenti nei due gruppi erano simili. Per quanto riguarda i pazienti DAAT non si è evidenziata alcuna differenza tra coloro che erano in terapia sostitutiva e coloro che non lo erano. L'altra fonte di riferimento per la RP nei pazienti DAAT è la nostra casistica raccolta retrospettivamente in Maugeri nel corso di 15 anni<sup>1</sup>. Con

i limiti evidenti di una valutazione retrospettiva, i dati riferivano di diverse risposte alla RP: circa la metà dei pazienti miglioravano il 6MWT, l'altra metà no. Non era possibile identificare un parametro predittivo di questi effetti (o mancati effetti) della RP.

In ogni caso nelle recenti raccomandazioni dell'ERS sul DAAT, la RP viene consigliata ai pazienti che presentino disabilità respiratoria.

## Aree di miglioramento

È auspicabile un raccordo stretto tra i Centri che studiano il DAAT nei vari Paesi e i Centri che hanno esperienza nella RP. Ciò permetterebbe, tra l'altro, di valutare diversi protocolli di RP disegnati specificamente per i pazienti DAAT. In molte occasioni, infatti, si è proceduto per analogia con i BPCO non associati al DAAT, ma ciò non è necessariamente l'approccio più appropriato per i pazienti DAAT. Come per altre malattie rare è necessario raggiungere una numerosità sufficiente nelle casistiche per poter migliorarne la cura e la assistenza. Futuri studi dovranno pertanto mettere a fuoco le caratteristiche dei programmi di RP più appropriati per tali pazienti, evidenziandone le peculiarità cliniche e fisiopatologiche.

## Raccomandazioni

- **La RP nei pazienti con malattia respiratoria cronica disabilitante associata al DAAT è una opzione che dovrebbe essere tenuta presente a ogni livello di disabilità.**
- **Anche nei pazienti più gravi in terapia sostitutiva la RP può essere di aiuto nella gestione clinica del paziente per il miglioramento della qualità della vita.**
- **È auspicabile che si attivino reti cliniche e riabilitative per massimizzare il riferimento dei pazienti alla RP.**

## Bibliografia

- 1 Balbi B, Benini F, Corda L, et al.; on the behalf of IDA Group. An Italian expert consensus on the management of alpha1-antitrypsin deficiency: a comprehensive set of algorithms. *Panminerva Med* 2022 Feb 11. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.22.04592-X>. Epub ahead of print.
- 2 Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017;50:1700610. <https://doi.org/10.1183/13993003.00610-2017>

- <sup>3</sup> Ferrarotti I, Ottaviani S. Laboratory diagnosis. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, eds.  $\alpha$ 1-Antitrypsin Deficiency (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society 2019; pp.39-51.
- <sup>4</sup> Greene CM, Marciniak SJ, Teckman J, et al.  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16051. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.51>
- <sup>5</sup> Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 2020;382:1443-1455. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1910234>
- <sup>6</sup> Dawkins PA, Dawkins CL, Wood AM, et al. Rate of progression of lung function impairment in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009;33:1338-1344. <https://doi.org/10.1183/09031936.00061208>
- <sup>7</sup> Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, et al.; RAPID Trial Study Group Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:360-368. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60860-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60860-1)
- <sup>8</sup> Ferrarotti I, Ottaviani S, De Silvestri A, et al. Update on  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Breathe (Sheff)* 2018;14:e17-e24. <https://doi.org/10.1183/20734735.015018>
- <sup>9</sup> Jarosch I, Hitzl W, Koczulla AR, et al. Comparison of exercise training responses in COPD patients with and without alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med* 2017;130:98-101. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.009>