

# Deficit di alfa1-antitripsina (AATD)

## Che cos'è l'AATD?

Il deficit di alfa1-antitripsina (AATD) è una malattia congenita geneticamente determinata. L'AATD grave colpisce 1 persona su 2500, mentre l'AATD lieve è una condizione più comune.

L'AAT è una proteina prodotta a livello del fegato e secreta nel sangue. La sua funzione principale è quella di proteggere i polmoni dall'infiammazione causata dalle infezioni respiratorie o dall'inalazione di agenti irritanti, come il fumo. Nei pazienti affetti da AATD, a causa di un'alterazione del DNA a livello del gene codificante AAT, la proteina presenta anomalie di funzione e struttura che portano ad un suo accumulo nel fegato e ad una riduzione dei suoi livelli nel sangue. L'accumulo di AAT nel fegato provoca danni tissutali che possono manifestarsi già dalla prima infanzia, mentre la riduzione di AAT nel sangue e nel polmone può causare una malattia polmonare in età adulta.

Il medico può essere in grado di rilevare precocemente l'interessamento epatico grazie al dosaggio degli enzimi epatici, che risultano in genere elevati, o tramite indagini specialistiche ecografiche.

Ci sono diverse tipologie di mutazione del gene AAT, che possono portare a diverse forme cliniche di AATD. La forma grave di malattia è principalmente causata da due mutazioni PiZ simultanee (genotipo PiZZ). Un'altra variante genetica comune e meno grave è chiamata PiS. Una combinazione della variabile genetica normale M con la mutazione PiZ causa un lieve AATD detto genotipo PiMZ.

## Chi ne è colpito?

Gli individui con AATD grave (come coloro che presentano il genotipo PiZZ) possono sviluppare una malattia con coinvolgimento polmonare ed epatico, mentre i soggetti con AATD lieve tipicamente richiedono fattori patogenetici aggiuntivi per sviluppare una malattia manifesta.

## Quali sintomi possono verificarsi?

Negli adulti la malattia polmonare si può manifestare con difficoltà respiratoria e fiato corto. La malattia del fegato può presentarsi con sintomi aspecifici, come la stanchezza, o con segni di disfunzione epatica (es. colorazione gialla della cute e delle sclere, ritenzione di liquidi a livello addominale).

Nei bambini la malattia può presentarsi, nelle prime settimane di vita, con una colorazione gialla della cute (ittero) associata a feci chiare e ad urine scure, oppure, più tardivamente, con l'ingrandimento del fegato e della milza.

# Deficit di alfa1-antitripsina (AATD)

## Come viene diagnosticata l'AATD?

La diagnosi di AATD è laboratoristica. L'indagine diagnostica di primo livello prevede il dosaggio ematico di AAT. Se tale valore risulta ridotto, dovranno essere eseguite un'analisi delle proteine più mirata ed una valutazione genetica.

Per valutare il coinvolgimento polmonare vengono utilizzati test di funzionalità polmonare. La TC del polmone può fornire utili informazioni aggiuntive.

Il grado di coinvolgimento epatico viene valutato con il dosaggio degli enzimi epatici e tramite l'ecografia che aiuta a rilevare anche l'eventuale presenza di neoplasie epatiche. La biopsia epatica o la misurazione del grado di fibrosi epatica possono definire con maggiore precisione lo stadio dell'epatopatia. La biopsia epatica, in particolare, può essere utile al fine di escludere altre malattie epatiche con simili aspetti clinico-laboratoristici.

## Quali sono le complicanze di AATD?

Una delle possibili complicanze è lo sviluppo di una malattia polmonare cronica ostruttiva avanzata (BPCO) e di enfisema con difficoltà respiratoria e necessità di avvio di trattamento broncodilatatore inalatorio o ossigenoterapia.

Per quanto concerne il fegato, possono svilupparsi una insufficienza d'organo con segni quali affaticamento, ritenzione di liquidi a livello addominale (ascite), sviluppo di neoplasie epatiche, rischio di sanguinamento digestivo.

## La mia funzione epatica risentirà della malattia?

Circa il 10-15% degli adulti con AATD grave sviluppa una fibrosi epatica avanzata/cirrosi epatica con peggioramento della funzione epatica, mentre ciò si verifica soltanto nel 2-3 % dei bambini.

## Cosa può fare il mio medico?

Per quanto riguarda la malattia del fegato, la gestione è principalmente rivolta alla prevenzione del danno epatico mediante la limitazione del consumo di alcol, la prevenzione di obesità e epatiti virali, e l'attenzione nell'assunzione di farmaci potenzialmente dannosi per il fegato. Alcuni pazienti possono beneficiare dell'impiego di acido ursodeossicolico ma questo approccio è stato studiato soltanto nella popolazione pediatrica.

Al momento della diagnosi dovrebbe essere presa in considerazione la partecipazione agli studi clinici in corso.

In caso di cirrosi epatica è raccomandato un regolare follow-up da parte di un epatologo esperto per gestire eventuali complicanze e valutare la necessità di un trapianto di fegato.

La malattia polmonare richiede cure pneumologiche specialistiche. Oltre al trattamento della malattia polmonare cronica ostruttiva e/o dell'enfisema (con l'impiego di broncodilatatori od ossigenoterapia), può rendersi necessario il trattamento endovenoso con alfa1-antitripsina. Nella malattia avanzata può rendersi necessario il trapianto polmonare.

# Deficit di alfa1-antitripsina (AATD)

## Ho bisogno di controlli medici?

Non esistono al momento linee guida approvate per il monitoraggio della patologia.

Nella popolazione adulta con AATD grave è raccomandato il dosaggio degli enzimi epatici almeno una volta all'anno oltre ad una regolare valutazione ecografica del fegato e della fibrosi epatica. Nei bambini con AATD grave i controlli di follow-up devono essere più ravvicinati durante i primi mesi dopo la diagnosi anche per monitorare la crescita staturale-ponderale.

Se presenti sintomi polmonari sono necessari controlli regolari con lo pneumologo. Dovranno, inoltre, essere eseguiti test finalizzati al monitoraggio della funzionalità respiratoria.

## Di quali terapie disponiamo?

**Farmaci** Le infusioni settimanali di alfa1-antitripsina purificata (AAT) sono utilizzate come trattamento della malattia polmonare associata all'AATD, mentre il trapianto di fegato è l'unico trattamento curativo per la malattia epatica allo stadio terminale. Diversi approcci terapeutici promettenti sono attualmente in fase di sperimentazione.

**Dieta** Non esiste una specifica dieta raccomandata per i pazienti affetti da AATD. Risulta ugualmente consigliabile il mantenimento di uno stile di vita sano con attività fisica regolare ed una dieta equilibrata. Esistono, al contrario, delle specifiche raccomandazioni dietetiche indipendenti dall'AATD ma mirate alla terapia di pazienti affetti da cirrosi epatica ed ai neonati affetti da colestasi neonatale.

## Io e la mia famiglia dobbiamo eseguire test genetici?

Dato che l'AATD è una malattia ereditaria, lo screening genetico familiare è necessario per valutare i rischi individuali.

## Pianificazione familiare

Dal momento che AATD è una malattia genetica ereditaria, il partner di un paziente affetto da malattia dovrà essere valutato per definire il rischio di avere figli con AATD lieve/grave. Nel caso in cui venisse effettuata una prima diagnosi su un bambino, dovrebbe essere preso in considerazione uno screening dei fratelli e dei genitori.

## Come posso trovare uno specialista?

La Rete Europea di Riferimento sulle Malattie Epatologiche (ERN RARE-LIVER) può aiutarvi a trovare uno specialista nel vostro Paese. Per trovare informazioni e supporto al paziente, cliccare sulla sezione "pazienti" sul sito web ERN RARE-LIVER (<https://rare-liver.eu/>).

In alternativa, è possibile contattare direttamente il centro di coordinamento per le malattie epatiche correlate all'AATD ([alpha1@ukaachen.de](mailto:alpha1@ukaachen.de)).



# Deficit di alfa1-antitripsina (AATD)

## Esclusione di responsabilità

Le informazioni fornite gratuitamente sul nostro sito web sono state raccolte al meglio delle nostre conoscenze al fine di fornire ai lettori interessati una prima panoramica delle possibili forme di malattia ed opzioni terapeutiche. Tali dati sono destinati esclusivamente a finalità informative ed in nessun caso sostituiscono la consulenza medica personale, l'esame obiettivo o la diagnosi da parte dei medici specialisti autorizzati.