

Il deficit di α 1-antitripsina in età pediatrica

LUISELLA GIGLIO, IRENE BERTI, CHIARA TREVISIOL

Centro Fibrosi Cistica, Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Il difetto di α 1-antitripsina (AAT) è una di quelle condizioni che tutti i pediatri conoscono, che nessun pediatra incontra mai, ma che stanno sempre dietro alla porta perché tutti gli adolescenti con asma potrebbero avere (uno ogni quanti?) un difetto di AAT, e così tutti i bambini con un aumento delle transaminasi o tutti i neonati con ittero colestatico o con malattia emorragica tardiva. Questo è un esempio di quante cose dovrebbe sapere il pediatra generalista e ficcarsela in un angolo del cervello; sapendo anche collocarlo nel giusto posto per gerarchia di importanza.

L' α 1-antitripsina (AAT) è una glicoproteina sintetizzata principalmente dalle cellule epatiche in notevole quantità, tanto da essere la proteasi maggiormente rappresentata nel nostro organismo (vengono secreti circa 34 mg/kg di proteina al giorno). La sua azione è quella di proteggere i tessuti dalle proteasi leucocitarie (elastasi, catepsina e tripsina) rilasciate in corso di processi flogistici.

Il deficit di AAT è una condizione autosomica recessiva, la cui reale incidenza non è nota. In letteratura le stime variano da 1:500 a 1:5000, a seconda degli Autori e della regione geografica, ed è verosimile che molti soggetti non vengano diagnosticati¹⁻⁴. Questo rende da un lato difficile studiare la storia naturale della malattia, dall'altro implica che i casi non diagnosticati possano perdere l'opportunità di una adeguata prevenzione.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che tutti i pazienti con patologia cronica ostruttiva polmonare e tutti gli adolescenti e adulti con asma vengano testati per deficit di AAT⁵.

ALPHA 1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY IN CHILDHOOD

(Medico e Bambino 2003;22:155-161)

Key words

Alpha 1-antitrypsin deficiency (AATD), Neonatal cholestasis, Chronic lung disease

Summary

Alpha 1-antitrypsin deficiency (AATD) is an autosomal recessive disease, with more than 70 genetic variants, and a frequency which varies from 1:1000 to 1:5000, depending on genetic epidemiology and screening methods. The AATD involves primarily the liver, causing about 15% of cases of neonatal cholestasis and, in 1 out of 35 affected newborns, the onset of hemorrhagic disease. Cirrhosis may develop in a few cases as a consequence of early liver involvement. Liver transplantation is indicated for severe cases. The lung is usually involved only in adult age with late development of chronic lung disease. Conditions that should lead to investigation of a possible AATD are listed and implications for counselling and antenatal diagnosis of confirmed cases are discussed. Screening of AATD has been proposed but so far cannot be recommended due to lack of effective treatment.

Le varianti fenotipiche della molecola, identificabili mediante mobilità elettroforetica, sono numerose, a oggi più di 90, e caratterizzano quadri clinici diversi⁶. Il PiM (*protease inhibitor*) è la proteina normale, la cui concentrazione sierica è pari a 150-300 mg%. Tra le varianti deficitarie la variante Z, che differisce dalla proteina normale per un solo aminoacido (lisina al posto dell'acido glutamico in posizione 342), è più frequente nelle popolazioni del Nord dell'Europa; allo stato di omozi-

ABBREVIAZIONI

AAT = α 1-antitripsina

CV = capacità vitale

Pi = protease inhibitor

FEV1 = volume espiratorio forzato in 1 sec.

γ GT = γ -glutamyl-transpeptidasi

FRC = capacità funzionale residua

DLCO = diffusione di monossido di carbonio

gosi determina una riduzione dell'85% della concentrazione plasmatica di AAT. La variante S (valina al posto dell'acido glutamico in posizione 264), che in omozigosi determina una riduzione del 35-40% della concentrazione plasmatica, è più frequente scendendo verso il Sud dell'Europa, in particolare nella penisola iberica. Le varianti "null" per definizione si associano a una produzione nulla di proteina, mentre la variante disfunzionale dà origine a una proteina che assume funzioni simili all'antitrombina III, determinando una diatesi emorragica.

Nelle tre esperienze di screening neonatale riportate in letteratura la frequenza del fenotipo PiZZ varia da 1:995 neonati nella provincia di Bolzano a 1:1600 in Svezia e 1:5000 nell'Oregon⁷⁻⁹.

È possibile che queste differenze siano legate non solo alla regione geografica, ma anche alla diversa efficienza delle strategie di screening adottate.

UNA SOLA ALTERAZIONE MA DIFFERENTI MECCANISMI PATOGENETICI

Nel deficit di AAT sono coinvolti principalmente il fegato in età pediatrica e il polmone in età adulta, ma il meccanismo patogenetico con il quale si produce il danno nei due organi è completamente diverso.

Danno polmonare

Il danno polmonare si verifica come per un mancato equilibrio tra proteasi e inibitori delle proteasi, con conseguente insufficiente inattivazione dell'attività elastasica.

Ne deriva una distruzione del tessuto connettivo del polmone che porta all'insorgenza di enfisema polmonare sia per varianti "null", sia per quelle mutazioni che determinano livelli di proteina insufficienti a proteggere il tessuto dal danno proteolitico, specie nei fumatori¹⁰.

Recentemente è stata dimostrata un'azione chemiotattica sui neutrofil

da parte dei polimeri di AAT, che stimolano il rilascio di mieloperossidasi e l'adesione dei neutrofil, suggerendo un nuovo paradigma per la patogenesi del danno polmonare in questi pazienti¹¹.

Danno epatico

Oggi il deficit di AAT viene considerato un prototipo delle malattie conformazionali per quanto riguarda il meccanismo alla base del danno epatico^{10,12}.

La variante mutata dell'AAT va incontro nell'epatocita a un riarrangiamento molecolare che implica un legame tra la configurazione ad ansa di una molecola e quella a foglietto di un'altra (polimerizzazione "loop-sheet"). I polimeri che così si formano risultano resistenti ai processi di degradazione all'interno del reticolo endoplasmatico.

Ne deriva un progressivo accumulo intracellulare di AAT mutata e conseguente danno epatico^{10,13}. Solo alcune varianti producono polimeri instabili e un coinvolgimento epatico è descritto per omozigosi PiZ, PiMmalton, PiMduarte, PiMCagliari, PiSiiyama e per eterozigosi composta PiZ-, PiSZ, PiZI¹⁴. È ipotizzabile, e gli studi recenti si orientano in tal senso, che un difetto geneticamente determinato o fattori ambientali siano alla base dell'alterazione dei processi di degradazione all'interno del sistema reticolo endoteliale¹⁵. A sostegno di tale ipotesi alcuni studi dimostrano un notevole ritardo nella degradazione della variante AAT dopo accumulo nel reticolo-endotelio di fibroblasti di pazienti con malattia epatica rispetto a pazienti senza coinvolgimento epatico¹⁶. Non è stato ancora completamente chiarito il motivo per cui l'AAT ritenuta nel reticolo endoplasmatico debba determinare un danno cellulare a differenza di altre patologie nelle quali, proteine ugualmente ritenute, non determinano alterazioni epatiche (un esempio è la fibrosi cistica con mutazioni di classe II o il deficit di saccarasi-isomaltasi). È stato ipotizzato che la lesione possa essere legata a una maggior quantità di proteina sintetizzata o a una intrinseca attività epatotossica dell'AAT.

La significativa maggior frequenza di coinvolgimento epatico nei neonati rispetto ai giovani adulti è legata verosimilmente alla minor abilità delle cellule epatiche immature nel degradare i polimeri della proteina⁷.

Fattori precipitanti nei bambini potrebbero essere le infezioni che determinano un aumento nella sintesi di AAT (proteina della fase acuta) o la febbre, in quanto è stato dimostrato che l'elevazione della temperatura porta a un aumento della polimerizzazione^{12,13}.

Di fatto tutti i supposti fattori acquisiti e di volta in volta ipotizzati per spiegare perché la malattia epatica si manifesti solo in alcuni bambini (infezione intrauterina, proteasi di derivazione intestinale, autoimmunità, infezioni da virus epatotropi) sembrano non trovare sufficienti supporti scientifici¹.

SINTOMATOLOGIA NEL BAMBINO

Il deficit di AAT in età pediatrica viene diagnosticato o nei primi mesi di vita per un ittero colestatico persistente o successivamente per una malattia epatica cronica, ma il più delle volte viene sospettato in seguito a un reperto occasionale di ipertransaminasemia.

La malattia polmonare in genere non si manifesta prima dell'età adulta; la glomerulonefrite è descritta in rari casi, sempre associata a malattia epatica severa; la panniculite e la vasculite sono descritte solo in soggetti adulti.

MALATTIA EMORRAGICA TARDIVA DEL NEONATO

In assenza di profilassi con vitamina K, l'incidenza della malattia emorragica tardiva è stimata in Europa pari a 40-100 casi per milione di nati vivi. Sebbene molto rara, si tratta di un evenienza temibile, poiché circa la metà dei casi esordisce con emorragia intracranica¹⁷. Questa situazione è più frequente nei bambini allattati al seno, ed è spesso precipitata da una malattia colostatica sottostante non riconosciuta. La profilassi orale con una dose di vitamina K alla nascita, a differenza della sommi-

nistrazione intramuscolare, pur efficace nel prevenire la malattia emorragica classica, può risultare insufficiente a prevenire il sanguinamento da deficit tardivo di vitamina K.

Il deficit di AAT è responsabile della malattia emorragica tardiva del neonato nell'11-18% dei casi, mentre tra i pazienti con deficit di AAT si stima che un bambino su 35 possa sanguinare in assenza di profilassi con vitamina K e che tale evento riguardi 1 bambino su 15 se consideriamo solo gli allattati al seno¹.

ITTERO COLESTATICO E CIRROSI EPATICA

L'ittero colestatico neonatale ha una incidenza variabile tra 1:2500-1:5000 nati vivi. Nel 13-17% dei neonati con tale patologia la causa viene identificata in un deficit di AAT¹⁸⁻²⁰, mentre si stima che nel 7-20% dei bambini con deficit di AAT la malattia possa esordire con un ittero colestatico neonatale^{1,7,20}.

I risultati derivanti da alcuni studi retrospettivi riportano un'incidenza di cirrosi tra i bambini con deficit di AAT variabile dal 21 al 53%. Si tratta di lavori condotti prevalentemente in strutture di terzo livello, il che verosimilmente costituisce un bias di selezione^{20,23}.

Dati senza bias derivano da due studi di screening neonatale. Il primo è un lavoro svedese dove gli Autori hanno identificato 120 neonati PiZZ, successivamente seguiti con periodici controlli fino all'età di 18 anni. Nei primi mesi di vita, 22 bambini (18%) hanno presentato un ittero colestatico protratto o altri segni di malattia epatica (epatosplenomegalia, ritardo di crescita, feci ipocoliche, sanguinamento tardivo del cordone ombelicale).

A un follow-up di 18 anni, 3 di questi bambini hanno sviluppato una cirrosi epatica: 2 sono deceduti per cirrosi, 1 per anemia aplastica con successiva diagnosi di cirrosi all'esame autoptico²⁴. Dei rimanenti 98 bambini senza segni clinici di malattia epatica nei primi mesi di vita, il 50-60% dei casi aveva test di funzionalità epatica alterati (ele-

vazione delle transaminasi e/o delle γ GT a 3 e 6 mesi). Al termine del follow-up la percentuale dei casi con alterazioni degli indici di danno epatico risultava significativamente diminuita e nessuno di questi bambini ha sviluppato una cirrosi epatica (Figura 1).

Questi dati sembrano indicare che solo in una bassa percentuale di casi sintomatici nei primi mesi di vita (13,6%) si sviluppa successivamente una malattia epatica cronica e che comunque complessivamente si tratta di un evento raro (2,5%).

Tra i 18 bambini PiZZ identificati da un programma di screening neonatale condotto nell'Oregon, a un follow-up di 15 anni non è stato diagnosticato nessun caso di malattia epatica cronica²⁵.

Più recentemente è stato dimostrato che bambini con malattia più severa nell'infanzia hanno maggior rischio di sviluppare un'insufficienza epatica, identificando come fattori prognostici sfavorevoli l'ittero persistente per più di 6 settimane, una maggior elevazione delle transaminasi e la presenza di maggiori alterazioni istologiche all'esordio²⁶.

Interessante sottolineare che la colestitasi severa ha una predisposizione familiare (il rischio che un secondo figlio PiZZ abbia una malattia epatica simile al fratello va dal 21% al 78% a seconda delle casistiche), che tra i bambini con danno epatico vi è una preponderanza di piccoli per l'età gestazionale (45%) e che vi sarebbe una predisposizione per il sesso maschile (2:1)^{10,21,27}.

MALATTIA EPATICA NELLE ETEROZIGOSI Z

L'associazione tra un solo allele PiZ e la malattia epatica cronica non è ben definita in letteratura. Nella casistica svedese nessun bambino con fenotipo PiSZ presentava un ittero colestatico neonatale o una malattia epatica croni-

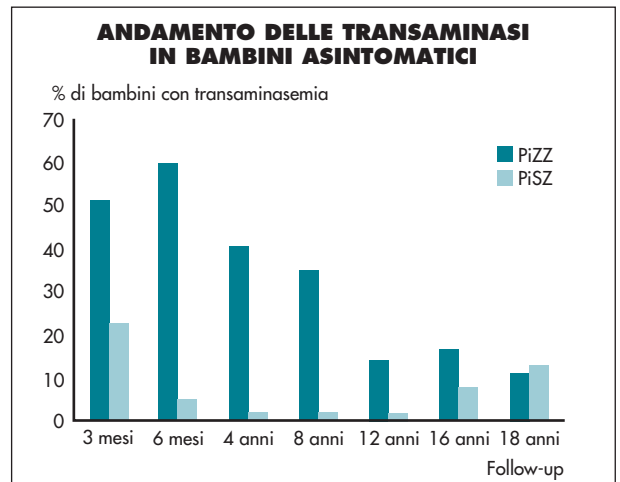


Figura 1. La percentuale dei casi asintomatici PiZZ e PiSZ con transaminasi elevate si riduce notevolmente con gli anni, ma è sempre costantemente maggiore nei bambini PiZZ rispetto ai bambini PiSZ.

ca, e la percentuale dei casi con elevazione delle transaminasi o delle γ GT era inferiore rispetto ai bambini PiZZ (Figura 1).

A risultati sovrapponibili giunge Pittschieler che sottolinea come bambini eterozigoti PiMZ e PiSZ possano presentare solo un transitorio coinvolgimento epatico prevalentemente nei primi mesi di vita. Un aumento delle transaminasi viene segnalato rispettivamente nel 7 e 5% dei casi in assenza di segni clinici di malattia epatica, a un follow-up di 10 anni²⁸.

Sebbene solo sporadici casi di epatopatia vengano segnalati in adulti eterozigoti per il deficit di AAT, studi recenti suggeriscono come pazienti adulti PiMZ e PiSZ possano sviluppare un aumentato rischio di malattia epatica cronica^{9,29}. È recente la segnalazione di un caso di cirrosi in due fratelli PiSZ con ridotti livelli di AAT compatibili con lo stato di eterozigosi³⁰.

MALATTIA POLMONARE NEL BAMBINO

I dati più significativi sulla prevalenza della malattia polmonare nel bambino provengono ancora una volta dallo screening neonatale condotto in Svezia.

Dei 120 ragazzi PiZZ identificati alla nascita con lo screening neonatale, nessuno presenta a un follow-up di 22

anni sintomi respiratori riferibili a deficit di AAT. In tutti i casi la funzionalità respiratoria è normale (CV 103% del predetto, FEV1 98%, FEV1/CV 83%), ma vengono riportate minime variazioni della diffusione di monossido di carbonio (DLCO), test che meglio correla con l'enfisema, e della capacità funzionale residua (FRC), mentre il FEV1 e il FEV1/CV vengono trovati significativamente più bassi solo tra gli adolescenti che fumano³¹. Nessuna correlazione viene invece riportata tra la funzione polmonare e l'esposizione al fumo passivo nella prima infanzia, ma un ridotto rapporto FEV1/CV è segnalato tra gli adolescenti che continuano a essere esposti al fumo passivo³². Il 10% dei ragazzi è fumatore abituale, mentre il 18% ha fumato in passato. Tra i fumatori si rileva un'aumentata frequenza di sintomi respiratori (broncospasmo ricorrente, asma, dispnea saltuaria)³³.

A risultati sovrapponibili giunge lo studio condotto nell'Oregon dove i 18 bambini PiZZ identificati dallo screening neonatale, a un follow-up medio di 15 anni, dimostrano tutti una normale funzionalità polmonare, anche se si rileva un'aumentata FRC (133% di media con un range 77-184)²⁵.

Hird e collaboratori, studiando la funzione polmonare su 28 bambini PiZZ, confermano un aumento della FRC nel 36% dei casi (in 4 casi aumento non responsivo al broncodilatatore) a un'età media di 5,7 anni³⁴.

GLOMERULONEFRITE

L'associazione tra deficit di AAT e glomerulonefrite viene segnalata di rado, e in genere si tratta di casi affetti da concomitante malattia epatica cronica, tanto che è ancora dibattuto se il coinvolgimento renale possa essere conseguente all'epatopatia o proprio della patologia di base.

Infatti, nei casi in cui viene accertata una glomerulonefrite, si riscontra sempre una concomitante insufficienza epatica di entità tale da richiedere il trapianto di fegato. Inoltre, anche in bambini affetti da altre patologie epatiche croniche severe differenti dal deficit di

AAT è frequente il riscontro di una glomerulonefrite (43%).

Tuttavia la presenza di proteina mutata nella regione subendoteliale della membrana basale glomerulare in alcuni casi suggerisce un ruolo diretto della variante AAT nella patogenesi della glomerulonefrite³⁵.

LA DIAGNOSI

Le indicazioni alla determinazione dell'AAT sono riassunte in *Tabella I*.

La diagnosi può essere sospettata da una riduzione del picco delle $\alpha 1$ proteine all'elettroforesi proteica e può essere facilmente confermata dalla determinazione sierica della proteina. Bisogna ricordare che ogni evento acuto può determinare un aumento dei livelli ematici di AAT, mascherando la diagnosi.

La determinazione dei fenotipi elettroforetici attraverso isoelettrofocalizzazione in gel di poliaccrilamide viene eseguita solo in alcuni laboratori. L'infezione da citomegalovirus può causare una banda Z spuria e in bambini PiZZ con malattia epatica può erroneamente essere evidenziato un fenotipo PiSZ³⁶. Il genotipo è eseguibile solo in pochi laboratori specializzati.

In caso di malattia epatica, alla biopsia è possibile identificare con la microscopia elettronica i polimeri di AAT-Z nel reticolo endoplasmatico e l'evidenza istochimica di globuli PAS positivi diastasi, resistenti negli epatociti è patognomica, anche se tale reperto può non essere riconoscibile nei primi mesi di vita.

LA NOSTRA ESPERIENZA

Sono seguiti presso la Clinica Pediatrica del nostro Istituto 4 casi di deficit di AAT, con fenotipo PiZZ e due bambini eterozigoti composti PiSZ³⁷.

Dei 4 casi PiZZ, 2 bambini sono stati diagnosticati in seguito a riscontro occasionale di ipertransaminasemia (casi 1 e 2), uno per familiarità (caso 3), mentre il rimanente caso è stato identificato per una sintomatologia caratterizzata da ittero persistente ed

QUANDO DOSARE L'AAT IN ETÀ PEDIATRICA

Neonato con ittero colestatico
Malattia emorragica del neonato
Epatite neonatale
Epatosplenomegalia
Riscontro occasionale di ipertransaminasemia e/o aumento delle γ GT
Cirrosi epatica
Malattia polmonare cronica
Asma dell'adolescente

Tabella I

epatomegalia, comparsa già in epoca neonatale (caso 4). Solo quest'ultimo ha sviluppato nel corso degli anni un danno epatico significativo, con cirrosi che ha necessitato di trapianto di fegato all'età di 15 anni. Attualmente la ragazza ha 26 anni e gode di buona salute. Gli altri tre bambini PiZZ (casi 1, 2 e 3) presentano alterazioni fluttuanti delle transaminasi e/o delle γ GT ma, a un follow-up compreso tra 8 e 15 anni, nessuno ha sviluppato una malattia epatica, e i casi 1 e 2 hanno normalizzato le prove di funzionalità epatica in età adolescenziale (*Figura 2*). In 3 casi è stata effettuata biopsia epatica che ha evidenziato i tipici globuli PAS positivi diastasi-resistenti. Nessun caso presenta alterazioni della funzionalità respiratoria a un follow-up medio di 12 anni.

Per quanto riguarda i 2 bambini con fenotipo PiSZ, il sospetto diagnostico derivava dal riscontro di transaminasi elevate in corso di accertamenti routinari o per altra causa (sospetta celiachia). Entrambi godono di buona salute a un follow-up medio di 10 anni.

PREVENZIONE E TERAPIA

Per prevenire la malattia emorragica tardiva del neonato tutti i fratelli di bambini con deficit di AAT devono sempre ricevere alla nascita una dose profilattica di vitamina K per via intramuscolare.

Il ruolo protettivo dell'allattamento al seno sulla malattia epatica, sottolineato in passato da alcuni Autori, non è

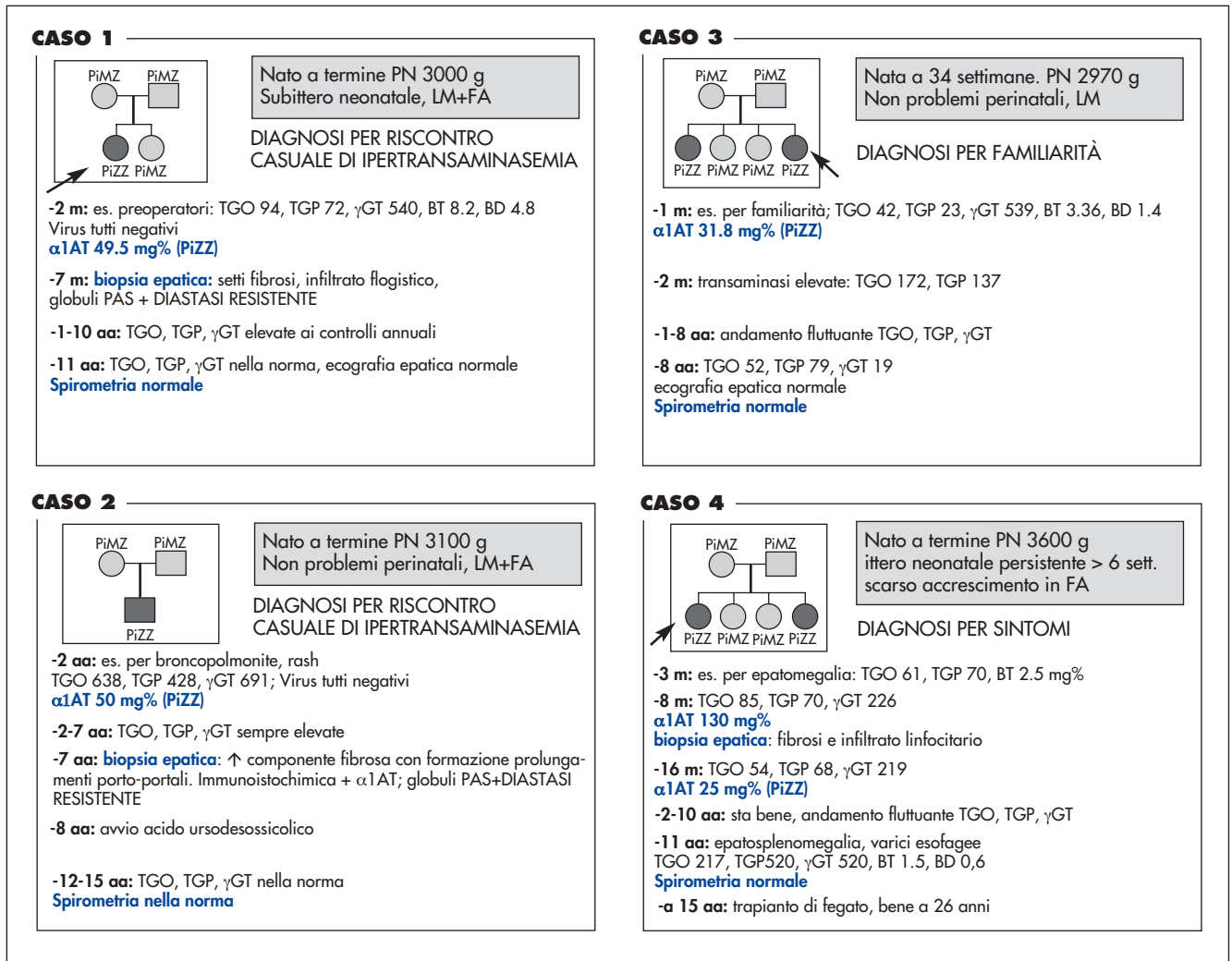


Figura 2. Sono brevemente riassunte le storie cliniche di 4 pazienti PiZZ identificati per diverse cause: in un caso la diagnosi è stata posta per sintomi, in un caso per familiarità e nei restanti due casi per riscontro occasionale di ipertransaminasemia.

stato successivamente confermato da altri e potrebbe, se rivalutato, essere legato alla riduzione delle infezioni più che alla presenza di inibitori delle proteasi nel latte materno^{28,38-40}.

La malattia epatica trova al momento attuale, come unica possibilità terapeutica, il trapianto di fegato, ma sono allo studio sostanze che, inibendo la polimerizzazione delle varianti AAT all'interno del reticolo endoplasmatico o facilitandone la secrezione dagli epatociti, potrebbero in futuro aprire nuove prospettive nella prevenzione o cura della malattia epatica^{41,42}.

Il deficit di AAT costituisce un modello esemplificativo dell'impatto di fattori ambientali su un fenotipo genetico

camente determinato. Il fumo di sigaretta, infatti, è il maggior fattore di rischio per lo sviluppo di enfisema in questi pazienti, mentre il ruolo di altri fattori ambientali (inquinanti, fumo passivo, esposizione occupazionale a polveri o fumi chimici ecc.) sulla progressione del danno polmonare è meno definito.

La terapia sostitutiva per la malattia polmonare del deficit di AAT nell'adulto, seppure non validata da trial clinici controllati su ampia casistica, ha dimostrato di ridurre la perdita di tessuto polmonare, di rallentare il declino della funzione polmonare, di ridurre la frequenza e la gravità delle infezioni respiratorie e di determinare un calo nel-

la concentrazione del leukotriene B4, fattore chemiotattico per i neutrofili⁴³⁻⁴⁶. Vi sono inoltre promettenti studi preliminari sulla terapia genica⁴⁷.

LO SCREENING NEONATALE

Il gruppo di esperti WHO ha proposto che lo screening neonatale per il deficit di AAT venga promosso tra la popolazione caucasica⁵, ma allo stato attuale delle conoscenze vi sono molte perplessità sull'avvio di un programma di questo genere. Tra le obiezioni principali alla diffusione del test in epoca neonatale vi è sicuramente oggi la mancanza di una terapia specifica per

la malattia epatica e l'assenza di dati che dimostrino l'efficacia di interventi preventivi (un trattamento antipiretico e antibiotico precoce durante l'infanzia per prevenire l'aumentata sintesi e polimerizzazione della proteina mutata).

La prevenzione del danno polmonare si basa principalmente sull'astensione dal fumo di sigaretta e da possibili rischi occupazionali. È stato rilevato che pazienti con deficit severo di AAT che non

hanno mai fumato, hanno una aspettativa di vita solo marginalmente diversa rispetto alla popolazione generale, anche se il declino annuo del FEV1 è più rapido, ma inferiore a quanto ritenuto in passato^{48,49}. Se a questo si aggiunge che il coinvolgimento polmonare è estremamente raro in età pediatrica, si può meglio condividere il pensiero di altri Autori nel proporre lo screening verso gli 11-12 anni, screening che verrebbe condotto in tempo utile per condurre una campagna contro il fumo di sigaretta e modulare le scelte lavorative future⁴.

MESSAGGI CHIAVE

- Il deficit di alfa1-antitripsina (AAT) è una condizione autosomica recessiva, la cui incidenza è variabile da 1:500 a 1:5000 nati.
- Le varianti fenotipiche della molecola sono numerose. Tra le varianti deficitarie la proteina Z è tra le più frequenti del Nord Europa. A livello omozigote determina una riduzione dell'85% della concentrazione plasmatica dell'AAT.
- I meccanismi patogenetici del danno dovuto alla carenza di AAT sono diversi a seconda dell'organo interessato.
- Il deficit di AAT è responsabile della malattia emorragica tardiva del neonato nell'11-18% dei casi.
- In età pediatrica la sintomatologia in assoluto più frequente è quella epatica e si manifesta con un ittero colestatico persistente o successivamente con una malattia epatica cronica. Il più delle volte vi è un reperto occasionale di ipertransaminasemia.
- Dai pochi studi disponibili di follow-up su pazienti diagnosticati con screening neonatale si ricava che solo una bassa percentuale dei casi con sintomatologia epatica presente nei primi mesi di vita (13.6%) sviluppa successivamente una malattia epatica cronica (2.5% dei casi).
- Il danno polmonare che si verifica in età adulta è strettamente legato al fumo di sigaretta (modello di impatto di fattori ambientali su un fenotipo geneticamente determinato).
- La glomerulonefrite è descritta in rari casi, sempre associata a malattia epatica severa.
- Al momento non vi sono le indicazioni per uno screening di popolazione.

Resta da dimostrare l'efficacia delle campagne contro il fumo di sigaretta negli adolescenti con deficit di AAT. Lo studio svedese rileva che a 18 anni fuma il 10% dei ragazzi PiZZ contro il 21% degli adolescenti sani. Nessuna efficacia avrebbe invece la campagna contro il fumo passivo, in quanto il numero dei genitori fumatori è sovrapponibile nei due gruppi⁵⁰.

Fino a che non sarà nota la storia naturale della malattia, non verranno identificati fattori prognostici certi di danno epatico e polmonare e non verranno identificate strategie di prevenzione e cura della malattia epatica; appare difficile proporre interventi di screening di massa in età pediatrica.

Bibliografia

1. Primhak RA, Tanner MS. Alpha-1-Antitrypsin deficiency. Arch Dis Child 2001;85:2-5.
2. Campbell EJ. Alpha-1-Antitrypsin deficiency: incidence and detection program. Respir Med 2000;94(suppl C):S18-21.
3. Beckman L, Sikstrom C, Mikelsaar A, et al. Alpha 1-Antitrypsin (PI) alleles as markers of West-European influence in Baltic Sea region. Hum Hered 1999;49:52-5.
4. Sveger T, Thelin T. A future for neonatal α -1-Antitrypsin screening. Acta Paediatr 2000; 89:628-31.
5. Stoller Jk, Dodge JA, Boulyjenkov V. Alpha-1-Antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 1997;75:397-415.
6. Fisher HP, Ortiz-Pallardo E, Ko Y, et al. Chronic liver disease in heterozygous α -1-antitrypsin deficiency PiZ. J Hepatol 2000; 33:883-92.
7. O'Brien ML, Buist NR, Murphey WH. Neonatal screening for α -1-Antitrypsin deficiency. J Pediatr 1978;92:1006-10.
8. Sveger T. Liver disease in α -1-Antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. NEJM 1976;294:1316-21.
9. Pittschieler K. Rare α -1-Antitrypsin phe-

notypes and liver-test abnormalities during infancy. Acta Paediatr 2001;90:406-8.

10. Carrell R, Lomas D. Alpha-1-Antitrypsin deficiency - A Model for Conformational Disease. N Engl J Med 2002;346:45-53.

11. Parmer JS, Mahadeva R, Reed BJ, et al. Polymers of α -1-Antitrypsin are chemotactic for human neutrophils. A new paradigm for pathogenesis of emphysema. Am J Respir Cell Mol Biol 2002; 26:723-30.

12. Carrell RW, Lomas DA. Conformational disease. Lancet 1997;350:134-8.

13. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, Carrell RW. The mechanism of Z α -1-Antitrypsin accumulation in the liver. Nature 1992;357:605-7.

14. Mahadeva R, Chang WS, Dafforn TR, et al. Heteropolymerization of S, I, and Z α -1-antitrypsin and liver cirrhosis. J Clin Invest 1999;103(7):999-1006.

15. Marcus N, Teckman JH, Perlmutter DH. Alpha-1-Antitrypsin deficiency: from genotype to childhood disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;27:65-74.

16. Wu Y, Whitman I, Molmenti E, et al. A lag in intracellular degradation of mutant α -1-antitrypsin correlates with the liver disease phenotype in homozygous PiZZ alpha-1-antitrypsin deficiency. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:9014-8.

17. van Kries R. Neonatal vitamin K prophylaxis: the Gordian Knot still awaits untying. BMJ 1998;316:161-2.

18. Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Aetiological factors in neonatal cholestasis. Acta Paediatr 2001;90:88-92.

19. Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Clinical aspects on neonatal cholestasis based on observations at Swedish tertiary referral centre. Acta Paediatr 2001;90:171-8.

20. Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Liver disease in infancy: a 20 year perspective. Gut 1991;(suppl):S123-28.

21. Psacharopoulos HT, Mowat AP, Cook PJ, et al. Outcome of liver disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZ). Implications for genetic counselling and antenatal diagnosis. Arch Dis Child 1983;58:882-7.

22. Ghishan FK, Greene HI. Liver disease in children with PiZZ α -1-antitrypsin deficiency. Hepatology 1988;8:307-10.

23. Nemeth A. Liver transplantation in Alpha-1-Antitrypsin deficiency. Eur J Pediatr 1999; 158(suppl 2):S85-88.

24. Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with α -1-Antitrypsin deficiency. Hepatology 1995;22:514-7.

25. Wall M, Moe E, Eisenberg J, et al. Long-term follow-up of a cohort of children with alpha-1-antitrypsin deficiency. J Pediatr 1990; 116:248-51.

26. Francavilla R, Castellaneta SP, Hadzic N, et al. Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of pediatric liver transplantation. J Hepatol 2000;32:986-92.

27. Ibarguen E, Gross CR, Savik K, Sharp H. Liver disease in α -1-antitrypsin deficiency: prognostic indicators. J Pediatr 1990;117:864-70.

28. Pittschieler K. Liver involvement in α -1-antitrypsin deficient phenotypes PiSZ and PiMZ. Acta Paediatr 2002;91:239-40.

29. Graziadei IW, Joseph JJ, Wiesner RH, et al. Increased risk of chronic liver failure in adults with heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency. Hepatology 1998;28:1058-63.

30. Yoon D, Kueppers F, Genta RM, et al. Role of alpha-1-antitrypsin deficiency in promoting cirrhosis in two siblings with hete-

rozygous α -1-antitrypsin deficiency phenotype SZ. Gut 2002;50:730-2.
31. Sveger T, Piitulainen E, Arborelius M. Clinical feature and lung function in 18-year-old adolescents with alpha1-antitrypsin deficiency. Acta Paediatr 1995;84:815-6.
32. Piitulainen E, Sveger T. Effect of environmental and clinical factors on lung function and respiratory symptoms in adolescents with alpha1-antitrypsin deficiency. Acta Paediatr 1998;87:1120-4.
33. Piitulainen E, Sveger T. Respiratory symptoms and lung function in young adults with severe α -1-antitrypsin deficiency (PiZZ). Thorax 2002;57:705-8.
34. Hird MF, Greenough A, Mieli-Vergani G, Mowat AP. Hyperinflation in children with liver disease due to α -1-antitrypsin deficiency. Pediatr Pulmonol 1991;11:212-6.
35. Davis ID, Burke B, Frese D, Sharp HL, Kim Y. The pathologic spectrum of the nephropathy associated with alpha 1-antitrypsin deficiency. Hum Pathol 1992;23:57-62.
36. Whitehouse DB, Lovegrove JU, Mieli-Vergani G. "SZ like" α -1-antitrypsin phenotypes in PiZZ children with liver disease. Ann Hum Genet 1994;58:1-7.
37. Pennesi M, Lepore L, Fains S, et al. Difetto di α -1-antitripsina. Medico e Bambino 1992;7:17-22.

38. Udall JN, Dixon M, Newman AP, et al. Liver disease in Alpha-1-Antitrypsin deficiency: a retrospective analysis of the influence of early breast vs bottle-feeding. JAMA 1985;253:2679-82.
39. Sveger T. Breast-feeding, Alpha-1-Antitrypsin deficiency and liver disease. JAMA (letter) 1985;245:3036.
40. Pittschieler K. Il deficit di alfa-1-antitripsina e malattia epatica. In: Aggiornamenti in Pediatria, 1996:3-32.
41. Mahadeva R, Dafforn TR, Carrell RW, Lomas DA. 6-mer peptide selectively anneals to a pathogenic serpin conformation and blocks polymerisation. Implications for the prevention of Z α -1-antitrypsin-related cirrhosis. J Biol Chem 2002;277:6771-4.
42. Devlin GL, Parfrey H, Tew DJ, et al. Prevention of polymerisation of M and Z α -1-antitrypsin with trimethylamine N-oxide. Implications for the treatment of alpha1-at deficiency. Am J Respir Cell Mol Biol 2001;24:727-32
43. Dirksen A, Dijkman JL, Madsen F, et al. A randomised clinical trial of alpha1-antitrypsin augmentation therapy. Am J Resp Crit Care Med 1999;160:1468.
44. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency. Chest 2000;118:1480-5.
45. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Ko-

nietzko N. Longitudinal follow-up of patients with α -1-protease inhibitor deficiency before and during therapy with α -1-protease inhibitor. Chest 2001;119:737-44.
46. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in α -1-Antitrypsin deficiency. Am J Resp Crit Care Med 2002; 165:1494-8.
47. Metz R, DiCola M, Kurihara T, et al. Mode of action of RNA/DNA oligonucleotides: Progress in the development of gene repair as therapy for α -1-Antitrypsin deficiency. Chest 2002;121:91S-97S.
48. Seerolm N, Kok-Jensen A. Clinical features and prognosis of life time non-smokers with severe Alpha-1-Antitrypsin deficiency. Thorax 1998;53:265-8.
49. Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe α -1-Antitrypsin deficiency (PiZZ). Eur Respir J 1999;13:247-51.
50. Sveger T, Piitulainen E, Arborelius M. Lung function in adolescents with α -1-antitrypsin deficiency. Acta Paediatr 1994;83:1170-3.



ACP UMBRIA - ACP LAZIO - MEDICO E BAMBINO

NEUROPSICHIATRIA QUOTIDIANA PER IL PEDIATRA

Roma, 30-31 maggio 2003 - Biblioteca Nazionale Centrale

Venerdì 30 maggio

IL PEDIATRA DI FAMIGLIA E LA NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

Epidemiologia ufficiale ed epidemiologia reale - *F. Panizon*
Un pediatra alle prese con i problemi relazionali - *V. Sarno*
Discussione
Le sindromi depressive nell'infanzia e nell'adolescenza
R. Donfrancesco
Discussione

IL BAMBINO NELLA SCUOLA E IL PEDIATRA DI FAMIGLIA

TAVOLA ROTONDA Conduce *L. Corbo*
I disturbi dell'apprendimento - *G. Todini*
Sintomi specifici dei disturbi di apprendimento - *P. Kvilekval*
Il ruolo dell'insegnante - *M. Preto*
E i pediatri di famiglia? *Interventi dal pubblico e discussione*

LE BASI BIOLOGICHE DELLA PSICHIATRIA: COSA SERVE AL PEDIATRA?

Confronto e dibattito tra pubblico e professionisti - *Modera L. Reali*
La rivoluzione cognitiva - *F. Panizon*
Sviluppo e plasticità del cervello - *E. De Renzi*
Discussione

AI CONFINI TRA FISILOGIA E PATOLOGIA - modera *A. Pierini*

Disturbi del sonno - *P. Mariotti*
I tic - *P. Mariotti*
Discussione
Dolori senza causa: guarire con le parole - *L. Peratoner*
Discussione

Sabato 31 maggio

PRINCIPI E PRATICA DI TERAPIA: LE RISORSE - TAVOLA ROTONDA Conduce *F. Panizon*

La psicanalisi e la psicoterapia personale - *M. Ammaniti*
La psicoterapia sistemica familiare - *M. Andolfi*
La psicoterapia cognitivo-comportamentale - *M. Di Pietro*
Psichiatria infantile ed EBM - *F. Marchetti*
La terapia farmacologica: supporto o alternativa? *Controversie*
Interventi dal pubblico e discussione

PSICOSOMATICA E PATOLOGIA AMBIGUA:

TRA IL PEDIATRA E IL NEUROPSICHIATRA - *Modera V. Sarno*
Dalla psicosomatica alla neuro-psico-immuno-endocrinologia
F. Panizon
Patologia somatoforme - *R. Aliverti*
Tra il pediatra e lo psichiatra: un protocollo di comportamento
F. Marchetti
Discussione

Segreteria scientifica

ACP Lazio - ACP Umbria - Medico e Bambino
C. Berardi, E. Coltura, S. Corbo, F. Marolla, F. Panizon,
F. Passalacqua, A. Pierini, L. Reali, V. Sarno, M. Valente

Segreteria organizzativa

Quickline s.a.s.
Via S. Caterina da Siena, 3 - 34122 Trieste
tel. 040 773737 - 040 363586 Fax 040 7606590
Cell. 333 5223519 e-mail: info@quickline.it