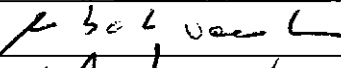



PTV <small>FOUNDED 1988 REV. 2018</small>	PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT) Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani	DS_POS-AAT Rev.0 21/03/2022 Pagina 1 di 2
DS DIREZIONE SANITARIA		

GRUPPO DI LAVORO

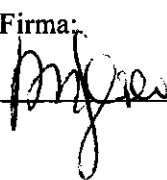

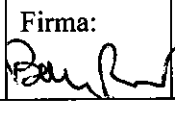
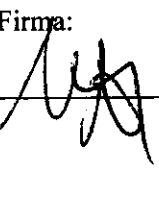
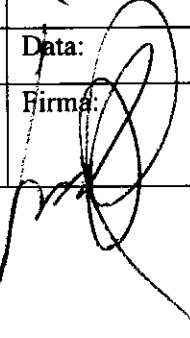
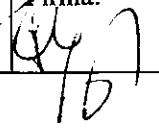
Medico responsabile dell'Ambulatorio e Coordinatore: Prof.ssa Paola Rogliani		
Nome e Cognome	Qualifica	Firma
Paola Rogliani	Direttore UOC Malattie Dell'Apparato Respiratorio Responsabile del PDTA	
Francesco Cavalli	Dirigente Medico U.O.C. Malattie Dell'Apparato Respiratorio	
Gianluigi Sergiacomi	Professore Aggregato U.O.C. Diagnostica per immagini	
Marcello Chiochi	Dirigente Medico U.O.C. Diagnostica per immagini	
Sabrina Ferri	Referente Aziendale Malattie Rare	
Maria Rosa Loria	Responsabile U.R.P.	
Maria Franca Mulas	Dirigente Medico Direzione Generale	
Laura Russolillo	Medico Direzione Generale - UOSD Operations Management	
Martina Scaramella	Medico in formazione specialistica in Igiene e Medicina Preventiva	
Lavinia Gentile	Medico in formazione specialistica in Igiene e Medicina Preventiva	

Per Approvazione

Prof. Umberto Tarantino	Direttore Dipartimento Emergenza e Accettazione	
Prof. Massimo Andreoni	Direttore del Dipartimento dei Processi assistenziali integrati	



 <small>PTV FONDAZIONE PTV POLICLINICO TOR VONGARELLI</small>	PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT) Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani	DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 2 di 24
DS DIREZIONE SANITARIA		

<i>Preparazione /modifica documento:</i>						
<i>Revisione</i>	<i>Redazione per il Gruppo di lavoro</i>	<i>Verifica DI</i>	<i>Verifica RM</i>	<i>Approvazione DS</i>	<i>Approvazione DG</i>	<i>Emissione IQ/DS</i>
Prima emissione	Prof.ssa P. Rogliani	Dott A.Sili	Dott.ssa B. Passini	Dott. M. Mattei	Dott. G.Quintavalle	Dott.ssa F.Ignesti
	Data:	Data:	Data:	Data:	Data:	Data:
	Firma: 	Firma: 	Firma: 	Firma: 	Firma: 	Firma: 

Archiviazione

Documento	Luogo Archiviazione	Durata	Catalogazione	Accesso	Supporto
PDTA AAT	DG DS	Fino a nuova revisione prevista per Marzo 2023		Tutte le Unità Operative coinvolte	Cartaceo e informatico sul portale del PTV

	<p align="center">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p align="center">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p align="center">DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 3 di 24</p>
<p align="center">DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

Sommario

Introduzione	5
Criteri di inclusione	5
Fenotipo pediatrico	6
Fenotipo respiratorio dell'adulto	6
Fenotipo epatico dell'adulto	7
Altri fenotipi	8
OBIETTIVI E CAMPO DI APPLICAZIONE	8
GLOSSARIO DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI	9
MODALITA' OPERATIVE	9
Presenza in carico del paziente	9
CRITERI DIAGNOSTICI	11
Elementi Clinici	11
Dati Laboratoristici	11
Elementi Strumentali	11
Elementi radiologici	11
Elementi Genetici/Biologia Molecolare	12
Consulenza genetica	12
Elementi diagnostici salienti patologia polmonare (fisiopatologia respiratoria)	13
Elementi diagnostici salienti patologia epatica	14
FOLLOW-UP	15
Elenco degli esami e visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico	15
Forme pediatriche	15
Forme Respiratorie dell'adulto	16
TERAPIA MEDICA	17
Terapie Farmacologiche	17
Terapia medica delle forme pediatriche	17
Terapia medica delle forme respiratorie	17

	<p align="center">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p align="center">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p align="right">DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 4 di 24</p>
<p>DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

Terapia sostitutiva dell'adulto 18

Terapia chirurgica19

Terapia dell'epatopatia dell'adulto.....19

Terapia riabilitativa.....20

MATRICE DI RESPONSABILITA'22

INDICATORI DI PERFORMANCE23

Bibliografia essenziale.....24



	<p align="center">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p align="center">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p align="center">DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 5 di 24</p>
<p align="center">DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

Introduzione

La carenza congenita (o deficit ereditario) di alfa1-antitripsina *Codice esenzione RC0200*, è una condizione genetica che si trasmette come carattere autosomico recessivo, con penetranza ed espressività variabile, che colpisce 1 individuo su 2.000-5.000 (la prevalenza è massima nelle popolazioni Nord-Europee ed in quelle che da queste derivano, mentre tende a ridursi secondo un gradiente nord-sud). Il disordine è provocato da mutazioni nel gene SERPINA1, localizzato in 14q32.1, che codifica per la glicoproteina alfa1-antitripsina (AAT), il cui ruolo primario consiste nell'inibizione dell'elastasi neutrofila, una proteinasi rilasciata dai neutrofili durante i fenomeni infiammatori. Queste mutazioni provocano l'insorgenza di varianti di alfa1-antitripsina, alcune delle quali, definite come deficitarie, si associano a ridotti livelli sierici della glicoproteina. In linea generale, i soggetti con livelli di alfa1-antitripsina inferiori a 50 mg/dL vengono definiti come affetti da carenza severa di alfa1-antitripsina ed in genere sono omozigoti o eterozigoti composti per uno o due alleli deficitari, rispettivamente. Soggetti con valori superiori, ma che non superano il limite inferiore di normalità (90-100 mg/dL), sono definiti come affetti da carenza intermedia di alfa1-antitripsina e sono in genere portatori in eterozigosi di un allele deficitario.

L'espressione clinica della condizione genetica consiste in un aumento del rischio di sviluppare una patologia polmonare cronica, consistente soprattutto in enfisema polmonare (talora associato a bronchiectasie disseminate) o, più raramente, asma, tra la 4° e la 5° decade di vita, e/o una patologia epatica, che si può manifestare entro il 1° anno di vita oppure più tardivamente, tra le 5° e la 6° decade, sotto forma di epatopatia cronica, cirrosi epatica, fino ad epatocarcinoma. Altri fenotipi clinici associati, peraltro raramente, a carenza congenita di alfa1-antitripsina sono la panniculite necrotizzante e le vasculiti.

Una caratteristica clinica importante per le forme polmonari consiste nell'interazione gene-ambiente: il rischio aumenta di molte volte se il paziente è fumatore, mentre non è infrequente reperire, durante lo screening familiare, consanguinei non fumatori asintomatici e del tutto sani. A questo proposito, la penetranza del gene SERPINA1 è relativamente scarsa: si stima che non meno del 30% degli affetti da carenza severa di alfa1-antitripsina sia in realtà privo di qualsiasi espressione clinica associata alla condizione.

Criteri di inclusione

I casi in cui appare ragionevole il sospetto di deficit di alfa1- antitripina, ovvero le categorie a cui applicare il codice di esenzione R99:

- Enfisema precoce (prima dei 45 anni di età)
- Enfisema in assenza di fattori di rischio riconosciuti (fumo, esposizione occupazionale a polveri)

	<p align="center">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p align="center">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p align="right">DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 6 di 24</p>
<p align="center">DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

- Enfisema con prominente iperdiafania radiologica alle basi
- Epatopatia altrimenti inspiegabile, in età pediatrica e nell'adulto
- Panniculite necrotizzante
- Vasculite C-ANCA
- Storia familiare di almeno uno tra: enfisema, bronchiectasie, epatopatia non altrimenti spiegabile, panniculite
- Bronchiectasie senza eziologia evidente
- Familiari di primo grado di un paziente con AATD accertato

Fenotipo pediatrico

Il deficit di alfa1-antitripsina è la più frequente malattia epatica su base genetica. La presentazione clinica è quanto mai eterogenea e si ritiene che fattori genetici ed ambientali possano predisporre alcuni individui al danno epatico. In età pediatrica l'interessamento epatico può essere presente fin dall'epoca neonatale: nel 10-15% dei casi con genotipo Pi ZZ si manifesta il quadro di colestasi neonatale (impropriamente definito da alcuni come epatite neonatale), caratterizzato da ittero con iperbilirubinemia coniugata, epatomegalia, feci ipocoliche o francamente acoliche, urine ipercromiche. Il deficit di alfa1-antitripsina deve essere sempre accuratamente ricercato in tali pazienti, in quanto la sintomatologia può essere del tutto indistinguibile da altre forme di colestasi (come l'atresia delle vie biliari extraepatiche), in cui la terapia è chirurgica.

Nelle epoche successive, i quadri clinici in cui ricercare la patologia sono: bambini ed adolescenti affetti da alterazioni della funzionalità epatica (in genere elevazione delle amino transferasi), epatosplenomegalia, epatite cronica criptogenetica, insufficienza epatica fulminante, cirrosi criptogenetica con possibile insufficienza epatica, ascite, sanguinamento gastrointestinale secondari ad ipertensione portale, carcinoma epatocellulare. Alcune ricerche segnalano il deficit in forma eterozigote non associato in sé ad epatopatia, ma come possibile concausa in altre forme di epatopatia pediatrica. Nell'evoluzione della malattia, da rilevare che il deficit di alfa1-antitripsina è la principale causa metabolica di trapianto epatico in età pediatrica. Non è in genere presente interessamento respiratorio, che è invece da ricercarsi nel giovane adulto.

Fenotipo respiratorio dell'adulto

Visto il fattore di rischio derivante dalla carenza congenita della proteina, l'elevato contributo del fumo di sigaretta allo sviluppo di enfisema e la maggior incidenza nei pazienti di sesso maschile, il paziente "classico" (fenotipo conclamato) è rappresentato da un uomo con genotipo omozigote ZZ, di età compresa tra 30 e 50 anni, importante fumatore o ex-fumatore (almeno 15 anni/pacchetto), affetto da enfisema panacinare prevalente ad entrambe le basi polmonari con un quadro spirometrico di ostruzione espiratoria non reversibile

	<p align="center">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p align="center">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p align="right">DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 7 di 24</p>
<p align="center">DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

dopo assunzione inalatoria di broncodilatatori a breve durata d'azione (valutazione della cosiddetta "bronco-reversibilità", di solito con stimolanti come il salbutamolo).

Oltre al genotipo ZZ, possono essere affetti da patologie respiratorie correlate al deficit, anche soggetti con genotipo omozigote Null-Null o eterozigoti composti con alleli Z, Null, Mmalton, I. Sebbene il fattore di rischio associato principale sia il fumo di sigaretta, non è raro individuare soggetti affetti da deficit che abbiano sviluppato enfisema senza avere fumato: si tratta in particolare di pazienti che hanno svolto attività lavorative in ambienti inquinati, abbiano respirato a lungo polveri, si siano esposti con elevata frequenza a prodotti di combustione (tra tutti, i prodotti di combustione della legna dei comuni camini), abbiano vissuto a lungo in zone ad alto tasso di inquinamento atmosferico.

Il fenotipo respiratorio deve essere considerato nel corso del suo sviluppo, dalle fasi iniziali alla clinica conclamata. È importante individuare tempestivamente ogni precoce coinvolgimento polmonare.

La tomografia computerizzata (TC) del torace ad alta definizione (HRCT), che individua con precisione l'estensione di coinvolgimento polmonare, permette anche di individuare enfisema polmonare allo stadio iniziale (ad esempio piccole bolle, rarefazione iniziale), non identificabile con radiografie standard del torace e non associato a deficit funzionali. Si tratta di un fenotipo morfologico.

In caso di maggiore estensione dell'enfisema, è possibile che l'unica alterazione funzionale rilevabile sia una riduzione della diffusione alveolo-capillare di monossido di carbonio (DLCO) con valori di spirometria nella norma (fenotipo funzionale).

Nell'ambito della definizione funzionale dei fenotipi respiratori è fondamentale monitorare il declino del volume massimo espirato nel primo secondo (VEMS o, dall'inglese, FEV1) affinché non superi il valore fisiologico di 30 millilitri all'anno (mL/anno), sottoponendo periodicamente (ogni 6-12 mesi) i soggetti con deficit a spirometria. In questo modo si possono individuare i fenotipi non declinatori (< 30 mL/anno), declinatori (> 30 mL/anno), grandi declinatori (> 100 mL/anno).

Accanto all'enfisema polmonare si riconoscono alcuni casi di pazienti con deficit affetti da bronchiectasie o asma bronchiale.

Fenotipo epatico dell'adulto

Lo spettro delle malattie epatiche da deficit di AAT negli omozigoti ZZ e, più raramente, in omozigosi dell'allele S, include epatopatie croniche e cirrosi dell'adulto. È da ricordare però che oltre l'80% degli omozigoti ZZ non svilupperanno mai malattia epatica e che probabilmente fattori genetici e ambientali giocano un ruolo importante nella manifestazione della malattia. Nei soggetti con cirrosi e deficit di AAT la prognosi può essere severa tale da richiedere il trapianto di fegato.



	<p align="center">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p align="center">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone</p> <p align="center">Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p align="right">DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 8 di 24</p>
<p align="center">DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

Esistono segnalazioni che identificano il deficit di alfa1-antitripsina, anche se solo in eterozigosi, come unica causa eziologica di cirrosi criptogenetica. È stato riportato che in presenza di altre epatopatie ad eziologia diversa, il deficit di AAT, anche se in forma eterozigote, possa fungere da concausa ed influenzare la storia naturale della malattia. La presenza di mutazioni AAT si associa ad elevati valori di ferritina in pazienti con steatosi epatica. Inoltre esistono segnalazioni, seppure non univoche, che soggetti con deficit di alfa1-antitripsina siano a rischio aumentato di sviluppare epatocarcinoma. Tuttavia le evidenze a questo riguardo non sono ancora conclusive.

La valutazione dei livelli di AAT e, in caso di bassi livelli, la ricerca delle mutazioni, è consigliata in pazienti affetti da cirrosi criptogenetica ed epatopatia di natura da determinare.

Vista l'assenza di specifiche indicazioni terapeutiche e la non comprovata associazione con una più severa progressione del danno epatico, non si ritiene ad oggi indicato lo screening per la presenza di eterozigosi per mutazioni del gene AAT in pazienti affetti da epatopatia di altra eziologia.

Altri fenotipi

Seppur rari e quindi meno frequenti delle forme respiratorie o epatiche, possono manifestarsi associati ai suddetti genotipi omozigoti o eterozigoti composti, il fenotipo panniculitico e il fenotipo vasculitico.

Nel primo trattasi di pazienti affetti da panniculite necrotizzante con lesioni infiammatorie necrotizzanti della cute e dei tessuti sottocutanei, mentre il secondo fenotipo è associato a vasculiti sistemiche positive per gli anticorpi anti proteinasi 3 (vasculiti C-ANCA [anticorpi anti citoplasma dei neutrofili] positive), che coinvolgono con particolare severità i reni.

OBIETTIVI E CAMPO DI APPLICAZIONE

Obiettivo del PDTA è quello di:

- facilitare e abbreviare l'accesso agli esami diagnostici e alle visite specialistiche necessarie per AAT
- Aumentare l'interesse e l'attenzione per questa malattia per una più accurata e attendibile valutazione della prevalenza
- Facilitare la diagnosi precoce e quindi l'inizio del trattamento precoce prima del danno d'organo e sistemico

Il PDTA si applica a tutti i Centri e le Strutture coinvolte e a tutti i pazienti e gli attori del gruppo multidisciplinare.

	<p align="center">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p align="center">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p align="right">DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 9 di 24</p>
<p align="center">DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

Il presente PDTA è stato condiviso con l'Associazione dei pazienti "Un Respiro di Speranza" il giorno 20/06/2022 alla presenza del Dott. Maurizio Bussone Presidente della Sezione Lazio.

GLOSSARIO DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

AAT: Alfa1 Antitripsina
 PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
 T.C.: Tomografia computerizzata
 HRCT: T.C. torace ad alta risoluzione
 DLCO: Diffusione Alveolo Capillare del Monossido di Carbonio
 VEMS: Volume Espiratorio Massimo nel 1° Secondo
 FEV1: Forced Expiratory Volume in the 1st second
 C-ANCA: Anticorpi Anti Citoplasma dei Neutrofili
 PCR: Proteina C Reattiva
 IEF: Isoelettrofocalizzazione
 CFR: Capacità Funzionale Residua
 VR: Volume Residuo
 6MWT: Six Minutes Walking Test
 BPCO: Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva
 MMG: Medico di Medicina Generale
 PIMax: massima pressione inspiratoria
 PIMex: massima pressione espiratoria

MODALITA' OPERATIVE

Presenza in carico del paziente

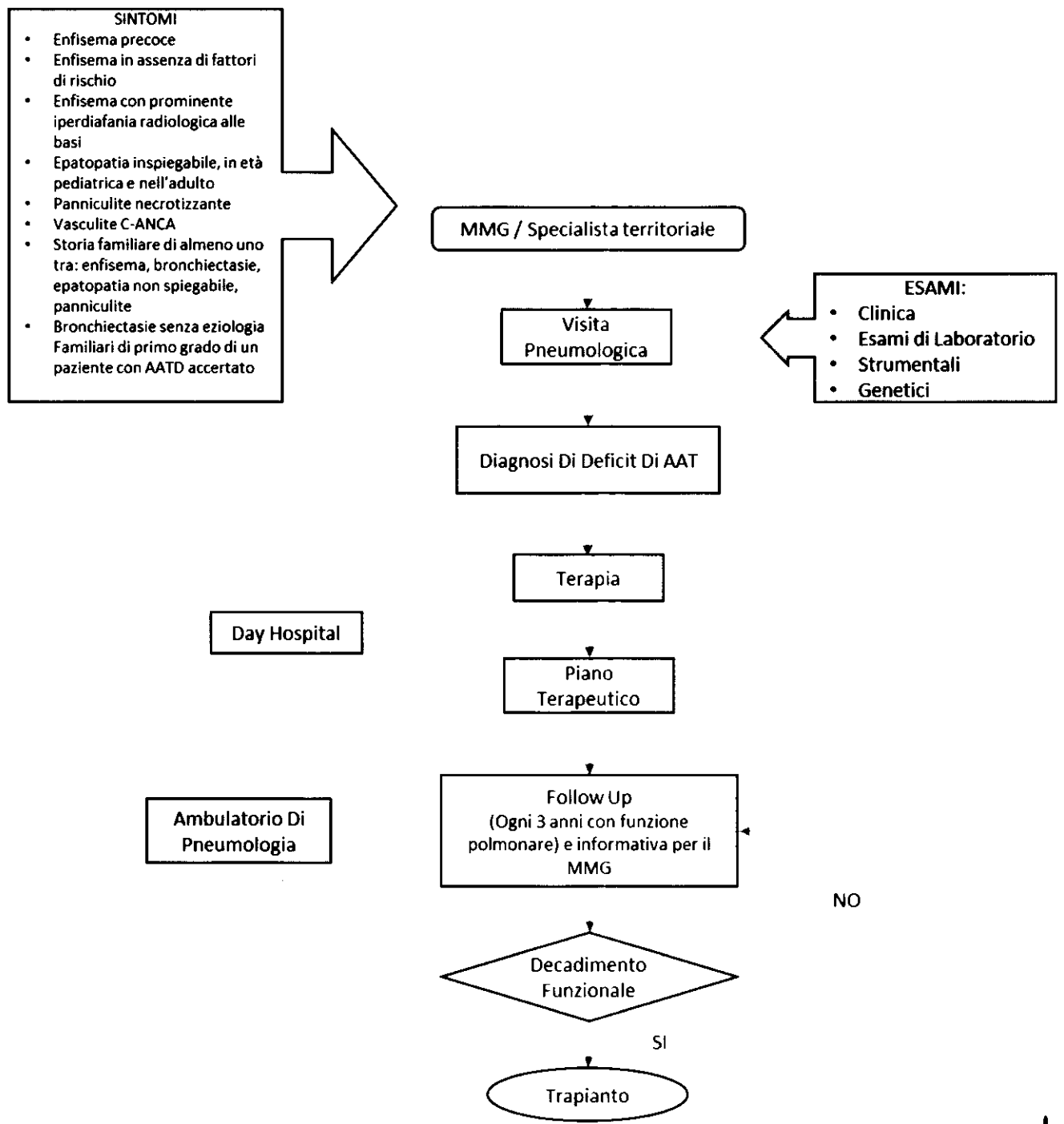
All'interno del Policlinico Tor Vergata sono presenti competenze specialistiche cliniche e di laboratorio, atte a venire incontro alle diverse necessità dei pazienti

Vista la complessità della patologia e dei quadri clinici, la gestione del paziente viene effettuata in regime ambulatoriale e di ricovero ordinario o day hospital, avvalendosi delle competenze dei diversi specialisti del nostro Policlinico.

L'ambulatorio specialistico per la diagnosi e la terapia della carenza congenita dell'alfa 1 antitripsina della UOC di Malattie dell'Apparato Respiratorio, diretto dalla Prof.ssa Paola Rogliani, riceve su appuntamento e la lista ambulatoriale a cui afferiscono è "Fibrosi Polmonare e Malattie Rare del Polmone". I pazienti con sospetto diagnostico o con malattia AAT già diagnosticata o per i controlli successivi inviati da altre strutture ospedaliere o medici di medicina generale afferiranno alla sopracitata lista ambulatoriale previo contatto mail all'indirizzo ambulatorio.fibrosi@ptvonline.it o telefonico al 06 20904802.



A cura dell'ambulatorio specialistico è la presa in carico dei pazienti dal momento della diagnosi ai successivi controlli e percorsi terapeutici avvalendosi, in base alle necessità ravvisate, delle diverse possibilità assistenziali: visita ambulatoriale, ricovero in Day Hospital o ricovero in regime ordinario o d'urgenza, seguendo il percorso indicato nella flow chart in Fig. 1




	<p align="center">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p align="center">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p align="center">DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 11 di 24</p>
<p align="center">DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

CRITERI DIAGNOSTICI

Criteria di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

Elementi Clinici

Vedi sezione "Popolazione a cui rivolgersi".

Dati Laboratoristici

Il dosaggio plasmatico dell'alfal-antitripsina costituisce il dato cruciale e può essere ragionevolmente considerato il valore decisionale da cui dipende la fase successiva del processo di screening, ovvero la determinazione qualitativa tramite genotipizzazione, fenotipizzazione ed eventuale analisi della sequenza del gene AAT. La tecnica di elezione per l'analisi quantitativa è rappresentato dalla nefelometria, i cui intervalli di riferimento sono, in genere, 90-200 mg/dl. È invece sconsigliato l'utilizzo di tecniche ormai obsolete quali immunodiffusione radiale e immunoelettroforesi quantitativa (o rocket immunoelettroforesi).

Dal momento che l'alfal-antitripsina è una proteina di fase acuta, è consigliabile l'utilizzo di un marcatore di fase acuta, come la Proteina C Reattiva (PCR), da dosare contemporaneamente all'AAT, per valutare quanto i livelli di alfa1-antitripsina plasmatici dosati sul paziente siano fisiologici ed escluderne un innalzamento legato ad un fenomeno infiammatorio in corso, che possa mascherare la presenza di un eventuale deficit. Si ricorda infine che gravi deficit di sintesi epatica, possono essere la causa di concentrazioni plasmatiche di AAT ridotte.

Elementi Strumentali

Elementi radiologici

La radiografia standard del torace risulta frequentemente normale nelle fasi iniziali dell'enfisema, le alterazioni caratteristiche (iperdiafania polmonare, in particolare delle zone inferiori, appiattimento del diaframma più evidente nella proiezione laterale, verticalizzazione del cuore, aumento del diametro anteroposteriore e dello spazio retrosternale), sono spesso successive alle alterazioni spirometriche. Risulta utile per evidenziare eventuali patologie concomitanti, di scarsa o nulla utilità nella valutazione del rallentamento dell'evoluzione dell'enfisema con la terapia sostitutiva.

La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) è molto più sensibile nell'identificazione dell'enfisema e della sua distribuzione all'interno del polmone, in particolare ai lobi inferiori. La possibilità di calcolare parametri densitometrici a vari livelli polmonari e di confrontarli, affina la diagnosi di enfisema e permette di studiarne nel tempo l'evoluzione mediante controlli tomografici ripetuti. Numerosi studi hanno evidenziato come particolari indici densitometrici della CT siano sensibili e specifici nella valutazione

	<p style="text-align: center;">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p style="text-align: center;">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p>DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 12 di 24</p>
<p>DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

dell'evoluzione dell'enfisema nel corso di terapia sostitutiva e dimostrino un rallentamento nella progressione dell'enfisema, anche se alcuni studi randomizzati su piccoli campioni evidenziano solo riduzioni marginalmente significative nella progressione

Elementi Genetici/Biologia Molecolare

Nonostante il parametro più importante per la dimostrazione della presenza di deficit di alfa1-antitripsina sia la misurazione della concentrazione plasmatica di proteina, tuttavia, la precisa caratterizzazione degli alleli deficitari di cui i pazienti con deficit di AAT sono portatori può facilitare la valutazione del rischio di patologia epatica e la gravità di quella polmonare.

Le due varianti deficitarie più comuni nella popolazione caucasica sono PI*S e PI*Z. In Europa la maggiore frequenza della variante PI*Z è stata riscontrata in Scandinavia, Danimarca e Paesi Bassi (frequenza genica > 0.014), da dove diminuisce seguendo un gradiente Nord-Ovest / Sud-Est, fino a raggiungere le minori frequenze in Europa Orientale. La variante S è piuttosto frequente nell'Europa meridionale, soprattutto nella Penisola Iberica (frequenza genica > 0.14), e si distribuisce nel resto dell'Europa diminuendo gradualmente lungo il gradiente Sud-Ovest / Nord-Est. In Italia le frequenze geniche di PI*Z e PI*S sono più elevate nelle regioni settentrionali e diminuiscono gradualmente spostandosi verso sud. Sono note inoltre fino a 60 varianti deficitarie o silenti (Q0 o Null) rare la cui frequenza non è mai stata accertata da studi epidemiologici. In Italia sono responsabili dell'11% dei casi di deficit severo di alfa1-antitripsina.

Consulenza genetica

Data la variabilità di espressione della patologia anche all'interno di una stessa famiglia in portatori degli stessi difetti molecolari, è necessario che questi pazienti siano accuratamente informati sul significato del dato molecolare che il test genetico offre. La consulenza genetica deve essere offerta loro già in fase pretest per la raccolta dettagliata dei dati clinici familiari, per la costruzione dell'albero familiare, per la firma del consenso informato, per informare loro sulla sensibilità, specificità e significato del test molecolare. Nel consenso informato viene specificatamente dichiarato dal paziente la sua adesione all'esecuzione del test, la sua volontà di rendere i suoi dati genetici disponibili per l'estensione delle indagini ai familiari a rischio, la sua volontà a che il suo materiale biologico rimanga depositato presso il laboratorio per eventuali indagini successive, sempre inerenti alla patologia, la sua adesione ad essere iscritto al registro delle malattie rare.

Durante la consulenza viene spiegato dettagliatamente il significato degli eventuali genotipi individuabili e l'utilità della conoscenza del proprio difetto in ambito di rischio procreativo. L'individuazione del difetto

	<p style="text-align: center;">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p style="text-align: center;">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p>DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 13 di 24</p>
<p>DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

molecolare permetterà di estendere ai familiari a rischio l'indagine molecolare per poter intervenire precocemente in caso di positività anche sui pazienti portatori asintomatici.

Data l'importanza clinica anche della conoscenza di una condizione di eterozigosi che può essere considerata a rischio in determinate situazioni comportamentali (fumo, anche passivo ed esposizioni a polveri), una corretta trasmissione del significato del dato molecolare al paziente indice per l'eventuale coinvolgimento dei familiari a rischio, permette una attuazione di un corretto piano preventivo in portatori sani.

Dal punto di vista metodologico, alla fenotipizzazione tramite isoelettrofocalizzazione (IEF), è da preferire l'analisi genotipica delle varianti più comuni S e Z, attraverso metodi basati sull'amplificazione delle regioni genomiche e successiva digestione degli amplificati con enzimi di restrizione (PCR-RFLP), oppure sull'utilizzo di sonde fluorimetriche (Taqman o FRET). La fenotipizzazione può invece seguire la genotipizzazione per dirimere casi dubbi o confermare i risultati ottenuti.

Nel caso di discrepanza tra i livelli plasmatici di alfa1-antitripsina dosati e il risultato della genotipizzazione degli alleli S e Z, è necessario procedere all'analisi tramite sequenziamento della porzione codificante del gene SERPINA1 (esoni II, III, IV, e V) per la ricerca di varianti deficitarie o Null rare.

Elementi diagnostici salienti patologia polmonare (fisiopatologia respiratoria)

La spirometria permette di indagare la funzione respiratoria nel paziente in cui si sospetta la presenza di enfisema polmonare. I dati rilevati permettono di giungere alla diagnosi di enfisema, di quantificarne la gravità e, per l'elevata riproducibilità, di seguire nel tempo il declino della funzione respiratoria.

Le prove di funzionalità respiratoria devono comprendere lo studio del volume espiratorio forzato al 1° secondo (FEV1), della capacità vitale lenta (VC) e forzata (FVC), nella curva flusso volume i flussi espiratori al 75% - 50% - 25% della capacità vitale (FEF 75 - FEF 50 - FEF 25), e della capacità funzionale residua (FRC). Questi dati numerici permettono di valutare la severità del grado di ostruzione delle vie aeree e dell'iperdistensione alveolare. Il test di bronco dilatazione evidenzia l'eventuale quota di reversibilità dell'ostruzione bronchiale. Ulteriori dati sugli scambi gassosi alveolo-capillari, in particolare sulle anomalie del rapporto ventilazione/perfusione, possono giungere dalla misura della capacità di diffusione del CO (DICO), che talora si manifesta come alterazione isolata.

La misura di FEV1, nonostante indichi un volume, esprime il flusso medio che si verifica nella prima metà dell'espiazione forzata riferito quindi alle vie aeree di maggior diametro, mentre la misura del FEF 50-25 esprime il flusso nelle vie aeree di minor calibro.

La capacità funzionale residua (FRC) e quindi del volume residuo (RV), con metodo pletismografico o con la diluizione dell'elio, indica il grado di iperdistensione alveolare, cioè il grado di enfisema, dovuto alla riduzione



	<p style="text-align: center;">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p style="text-align: center;">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p style="text-align: center;">DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 14 di 24</p>
<p>DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

del ritorno elastico (recoil) del polmone. Un aumento significativo di RV (oltre il 150%), indica lo spostamento del volume corrente nel volume di riserva inspiratoria, riducendo le possibilità del paziente di aumentare la ventilazione durante l'attività fisica. La riduzione del recoil elastico e quindi l'iperdistensione alveolare, provoca inoltre modificazioni a carico della gabbia toracica e riduzione della forza di contrazione dei muscoli respiratori con più facile raggiungimento della soglia di fatica muscolare. La facile esauribilità muscolare, per l'impossibilità di aumentare la ventilazione in proporzione allo sforzo, è dimostrata nettamente in questi pazienti dal test del cammino (6MWT) in cui, oltre alla desaturazione da sforzo, si evidenzia una più netta riduzione della distanza percorsa. Nei casi iniziali di enfisema, con dispnea lieve-moderata, più che il 6MWT può essere necessario uno sforzo fisico di entità maggiore (cicloergometro o tapis roulant). L'uso seriale di tali test per la loro riproducibilità risulta utile anche nella valutazione della progressione dell'enfisema nel tempo insieme ai dati spirometrici standard, essi inoltre, come nel caso del 6'WT, sono indici predittivi di sopravvivenza.

Nel paziente con enfisema da deficit di alfa1-antitripsina, possono essere applicate le scale di valutazione della dispnea utilizzate nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), come la scala della dispnea dell'American Thoracic Society e del Medical Research Council. Il questionario S.George evidenzia l'influenza della dispnea sulla qualità di vita e permette di studiare l'influenza della terapia e della riabilitazione respiratoria sulla progressione dell'enfisema.

Il declino annuo di FEV1 nei pazienti con deficit di alfa1-antitripsina in un recente studio sembra essere in media di circa 49.9 ml. Il declino maggiore (90.1 ml) si riscontra nei pazienti con FEV1 iniziale compreso tra 50 e 80 % del predetto. Nei pazienti con enfisema grave e FEV1 <30% del predetto, il declino annuo è di circa 8.1 ml. Il declino annuo di DLCO sembra maggiore nell'enfisema grave e molto grave (FEV1 < 30%) e ritardato rispetto al grado di ostruzione.

Elementi diagnostici salienti patologia epatica

Nel paziente con diagnosi di AATD deve essere eseguita una funzionalità epatica completa e un'ecografia epatica. La biopsia è indicata in casi particolari a giudizio dello specialista. L'accumulo di alfa1-antitripsina, valutabile nella biopsia epatica con colorazione PAS, permette di chiarire se si è di fronte ad una malattia epatica da deficit di AAT dovuta all'allele Z o S/Z o a varianti più rare. Si ritiene che la patologia epatica consegua alla polimerizzazione intracellulare della proteina mutata. Non è però totalmente escludibile che anche in assenza di granuli PAS positivi nel fegato, il deficit di AAT possa avere un ruolo dannoso.

	<p align="center">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p align="center">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p align="center">DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 15 di 24</p>
<p align="center">DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

FOLLOW-UP

Elenco degli esami e visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico

Forme pediatriche

- **Valutazione pneumologica**

Al momento della diagnosi di deficit di alfa1-antitripsina, in caso di sintomatologia respiratoria, il bambino dovrà essere sottoposto ad una valutazione pneumologica.

In caso di presenza di sintomi respiratori, patologia asmatica o esposizione al fumo passivo, è necessario eseguire almeno annualmente i test di funzionalità respiratoria (necessari anche in assenza di sintomi in pazienti con età superiore a 30 anni per monitorare lo sviluppo o la progressione di BPCO).

Se, in base alla valutazione pneumologica, si sospettano anomalie a livello polmonare, è utile effettuare una iniziale radiografia del torace che può dimostrare un'aumentata radiotrasparenza, o iperinflazione polmonare, o presenza di altre patologie polmonari, ma non è sufficientemente sensibile per diagnosticare un enfisema e una valutazione funzionale

- **Valutazione epatologica**

Il monitoraggio ha come fine la valutazione della storia naturale dell'epatopatia e la prevenzione delle complicanze legate all'eventuale cirrosi epatica come emorragia, ascite, prurito, malnutrizione, deficit vitaminico, infezioni, tumori ed alterazione della crescita.

Il paziente pediatrico dovrà essere sottoposto periodicamente ad una valutazione degli indici ematochimici di funzionalità epatica.

I pazienti con patologia epatica cronica dovrebbero essere monitorati annualmente anche dal punto di vista ecografico. I pazienti con cirrosi epatica hanno un elevato rischio di sviluppare le complicanze dell'ipertensione portale (come varici esofagee) e neoplasia epatica.

La biopsia epatica non è necessaria per porre diagnosi di deficit di alfa1-antitripsina; va utilizzata in casi selezionati per valutare la progressione della malattia epatica.

- **Misure di profilassi**

vaccinazione anti-epatite B, che comunque rientra nel normale schema vaccinale del bambino
vaccinazione anti-epatite A.

	<p align="center">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p align="center">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p align="center">DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 16 di 24</p>
<p align="center">DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

Forme Respiratorie dell'adulto

Le linee guida attualmente disponibili in letteratura non trattano l'aspetto del follow-up dei soggetti con carenza ereditaria di alfa1-antitripsina e per tale motivo il percorso del monitoraggio è basato soprattutto sull'esperienza maturata nel monitoraggio delle forme di enfisema polmonare non associate alla carenza ereditaria di alfa1-antitripsina.

Per le forme di BPCO, siano esse in trattamento sostitutivo o meno, in genere si raccomanda l'esecuzione di una prova di funzionalità respiratoria una volta all'anno, accompagnata da una radiografia del torace. La frequenza del monitoraggio può essere incrementata nei soggetti in lista di trapianto o che a questa si stanno avviando, con particolare attenzione ai pazienti con insufficienza respiratoria severa in ossigenoterapia domiciliare. Ogni due anni, la radiografia del torace può essere sostituita da una TC del torace ad alta definizione. Per i pazienti in trattamento sostitutivo, può essere utile eseguire il dosaggio nefelometrico dell'alfa1-antitripsina sierica subito prima dell'infusione settimanale (nadir), per due-tre infusioni consecutive, per monitorare l'efficacia del trattamento nell'incrementare i livelli oltre la soglia di guardia (convenzionalmente fissata a 50 mg/dL).

Per i soggetti deficitari senza manifestazioni cliniche, il rischio di sviluppare una patologia respiratoria va monitorato con l'esecuzione di una funzionalità respiratoria, senza o con radiografia del torace, ogni 2 anni.

Forme epatiche dell'adulto

Si consiglia di effettuare, solo se vi è evidenza di danno epatico, un'ecografia epatica all'anno ed esami biochimici ogni 6 mesi (salvo malattia severa, cioè cirrosi epatica, che richiederà esami più frequenti). Deve essere ricordato che la grande maggioranza di soggetti adulti con deficit di alfa1-antitripsina non manifesta danno epatico a meno di coesistenza di altre noxae epatotossiche.

Il paziente alla fine dell'Iter diagnostico (che si svolge in Day Hospital) viene inviato con lettera dettagliata al Medico di Medicina Generale (MMG); tuttavia il follow up viene programmato tramite percorso interno. Non vi è quindi necessità di programmare slot aggiuntivi per altre discipline perché il follow up, salvo emergenze, è programmato nell'arco dei 12 mesi.

	<p align="center">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p align="center">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p align="right">DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 17 di 24</p>
<p align="center">DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

TERAPIA MEDICA

Terapie Farmacologiche

Terapia medica delle forme pediatriche

Nella malattia epatica associata a deficit di alfa1-antitripsina è in alcuni casi proponibile terapia con acido ursodesossicolico all'usuale dosaggio (15-20 mg/kg/die). In caso di sviluppo di cirrosi è indicata una terapia sintomatica: diuretici, albumina. In presenza di colestasi è indicata terapia con vitamine liposolubili (A, D, E, K) per via intra-muscolare e acido ursodesossicolico. La progressione di malattia con sviluppo di insufficienza epatica è un'indicazione al trapianto di fegato.

Terapia medica delle forme respiratorie

Indicata nel fenotipo respiratorio conclamato, risulta sovrapponibile a quella della comune BPCO; la diagnosi di deficit di alfa1-antitripsina rappresenta un'occasione per riconsiderare l'adeguatezza e l'efficacia della terapia in corso nei confronti sia della funzione respiratoria che della qualità della vita e della frequenza di riacutizzazioni.

In linea generale, si prevede il ricorso sequenziale e/o in associazione a broncodilatatori inalatori (beta2 stimolanti a breve e lunga durata d'azione, anticolinergici a breve e lunga durata d'azione, corticosteroidi inalatori) e teofillinici per os. L'erogazione dei farmaci broncodilatatori in polvere permette il raggiungimento delle vie aeree da parte di una percentuale di farmaco maggiore rispetto agli ormai superati dispositivi spray e ne va incoraggiato l'utilizzo. Alcuni dispositivi e preparazioni inoltre, permettono l'erogazione di particelle aerosoliche di corticosteroidi dal diametro ridotto e sono indicati nell'enfisema da deficit perché in grado di raggiungere le piccole vie, particolarmente coinvolte nell'enfisema ad esso correlato. Possono essere presi in considerazione farmaci fluidificanti dell'espettorato e antiossidanti, da utilizzarsi per alcuni periodi, di alcune settimane, nel corso dell'anno. Nel caso l'enfisema da deficit sia associato a quadri importanti di cachessia, come spesso si verifica, sono indicati cicli con steroidi anabolizzanti.

Al fine di ridurre gli episodi di riacutizzazione e le relative complicanze, annualmente il paziente deve essere sottoposto alla vaccinazione anti-influenzale e, ogni cinque anni, alla vaccinazione antipneumococcica. È inoltre consigliabile proporre la vaccinazione anti-HBV e anti-HAV al paziente, se non è già immune.

Nei casi di insufficienza respiratoria secondaria, va presa in considerazione l'ossigeno-terapia dopo esecuzione di emogasanalisi arteriosa (durante sforzo o anche a riposo e nelle ore notturne).

	<p align="center">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p align="center">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p align="center">DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 18 di 24</p>
<p align="center">DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

Il ricorso a steroidi e ad antibiotici per via sistemica (per os, intramuscolare o endovenosa) è indicato soltanto in caso di riacutizzazione di BPCO e per periodi non superiori a due settimane. In tali situazioni, la terapia e l'atteggiamento non si discosta dalla gestione delle riacutizzazioni della BPCO in generale. Oltre all'eventuale incremento del dosaggio e del numero dei broncodilatatori (da somministrarsi in aerosol se, a causa della dispnea, il paziente ha difficoltà ad assumere adeguatamente il farmaco dai dispositivi portatili) e alla terapia sistemica suddetta (corticosteroidi e antibiotici), vanno presi in considerazione il ricorso o l'incremento dell'ossigeno-terapia, la terapia di supporto cardiologico - se indicata - e, nel caso di acidosi respiratoria, la ventilazione non-invasiva.

Terapia sostitutiva dell'adulto

L'unica terapia etiologica del deficit di alfa1-antitripsina disponibile, è la terapia sostitutiva endovena con alfa1-antitripsina ricavata da donatori sani. Indicata nei casi con BPCO da deficit, è in commercio in Italia da anni e ha dimostrato di essere in grado di ripristinare livelli plasmatici di alfa1-antitripsina protettivi in pazienti con deficit con genotipo omozigote o eterozigote composto. Il dosaggio raccomandato è pari a 60 mg per chilogrammo di peso corporeo (60 mg/Kg) a frequenza settimanale. L'obiettivo preliminare della terapia sostitutiva endovena è di riportare i livelli plasmatici di alfa1-antitripsina a valori superiori gli 80 mg/dl. Il dosaggio, a questo scopo, può essere incrementato in base al genotipo (pazienti con alleli Null potrebbero avere un fabbisogno maggiore) o nel caso di incremento ponderale del paziente. Si tratta di un farmaco ben tollerato, anche a dosaggi di 65-75 mg/Kg. Rarissime sono le seppur dubbi e reazioni allergiche correlate; inoltre, vista la preparazione accurata e le procedure di purificazione, non sono segnalati casi di infezione da virus a causa della sua somministrazione. La terapia dura in linea teorica per tutta la vita del paziente o perlomeno sino al trapianto di fegato (che ripristina una secrezione di alfa1- antitripsina fisiologica e conseguenti valori plasmatici nei limiti di norma). Se il paziente perseverasse nel vizio del fumo di sigaretta, il farmaco non dovrebbe essere somministrato, visti anche i costi economici e l'impiego di personale dedicato (una somministrazione endovenosa settimanale in ambiente ambulatoriale ospedaliero in regime di cosiddetto "FILE F").

L'obiettivo principale della terapia sostitutiva endovena con alfa1-antitripsina ricavata da donatori sani, è rallentare il patologico declino della funzione respiratoria o, nella migliore delle ipotesi, riportarlo a livelli fisiologici. A questo scopo essa si è dimostrata tanto più efficace quanto più precocemente è stata iniziata; quindi, alla prima diagnosi certa di BPCO il farmaco dovrebbe essere proposto al paziente con deficit. È sempre più evidente che tale terapia è efficace, rispetto al placebo, nel raggiungere il suo obiettivo principale; dati definitivi sono difficili da ottenere vista la rarità della patologia che non permette di raccogliere una massa

	<p align="center">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p align="center">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone</p> <p align="center">Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p align="center">DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 19 di 24</p>
<p align="center">DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

critica per la valutazione statistica, quale che sia il parametro utilizzato per valutarne l'efficacia (FEV1, densità parenchimale alla HRCT, prodotti di degradazione dell'elastina eliminati con le urine). Vi sono invece dati contrastanti circa la sua efficacia nel ridurre il numero di riacutizzazioni annue.

Terapia chirurgica

Come per altre malattie respiratorie che sfociano in un polmone terminale, anche per la carenza congenita di alfa1-antitripsina esiste l'opzione del trapianto polmonare. Quando si giudica che il paziente sia entrato nella finestra trapiantologica, questi deve essere riferito senza indugio ad un centro specialistico, per essere valutato ed eventualmente immesso in lista di attesa, indipendentemente che sia o meno in corso la terapia sostitutiva. L'opzione della riduzione di volume polmonare sembra non essere consigliabile nei soggetti con carenza congenita di alfa1-antitripsina. Si è infatti notato che l'enfisema di questi soggetti, rispetto a quello dei fumatori comuni, una volta sottoposto all'intervento, mostra solo un transitorio beneficio, con tendenza a tornare più velocemente ai valori basali pre-operatori, con consecutivo ulteriore peggioramento. Tale procedura, perciò, non è raccomandata nei soggetti con enfisema polmonare da carenza congenita di alfa1- antitripsina.

Le considerazioni fatte all'inizio di questo paragrafo sul polmone terminale, valgono anche per la malattia epatica terminale che comporta l'opzione del trapianto epatico. E' importante ricordare che la carenza congenita di alfa1- antitripsina rappresenta la prima causa di trapianto di fegato entro il 1° anno di vita.

E' altresì importante ricordare che il trapianto di fegato rappresenta anche l'opzione correttiva della carenza congenita di alfa1- antitripsina, curando definitivamente la malattia. Non altrettanto si può dire per il trapianto di polmone, che rimane organo bersaglio per la carenza congenita di alfa1- antitripsina. A tale proposito, occorre ricordare che la terapia sostitutiva viene in genere sospesa al momento del trapianto, per essere eventualmente reintrodotta in caso di ripresa del declino funzionale. In realtà, il livello di evidenza di questo comportamento è modesto, come modesto è quello relativo al consiglio di utilizzare la terapia sostitutiva durante le infezioni acute o in caso di rigetto.

Terapia dell'epatopatia dell'adulto

In genere non vi è necessità né alcuna potenziale utilità dimostrata ad effettuare una terapia sostitutiva per l'epatopatia da deficit di alfa1-antitripsina nell'adulto. Va però ricordato, come già detto, che il deficit di AAT anche in forma eterozigote potrebbe influenzare epatopatie ad eziologia diversa, e queste diverse epatopatie andranno trattate.

Il deficit di AAT è responsabile dell'1.06% dei trapianti di fegato nell'adulto ed è la causa più frequente di trapianto per cause metaboliche. La sopravvivenza post trapianto è ottima.

	<p align="center">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p align="center">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p align="center">DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 20 di 24</p>
<p align="center">DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

Terapia riabilitativa

La riabilitazione fisica del paziente con enfisema da deficit di alfa1-antitripsina deve seguire al completo inquadramento diagnostico e l'ottimizzazione della terapia farmacologia.

E' importante, oltre alla valutazione strumentale iniziale, la raccolta dei dati clinici sul numero annuo di esacerbazioni bronchitiche, sulle caratteristiche dell'espettorazione, sulla rapidità della progressione dell'ostruzione bronchiale, sul grado di impedimento motorio, sulla capacità di svolgere la normale attività quotidiana e sull'ambiente in cui vive il paziente.

Lo scopo del trattamento riabilitativo dopo ottimizzazione della terapia farmacologica è la riduzione o l'eliminazione della disabilità del paziente sia sul piano fisico che comportamentale, migliorandone la qualità di vita.

Gli obiettivi principali della riabilitazione del paziente con enfisema da deficit di AAT si possono così elencare:

- riduzione della dispnea e miglioramento della capacità di esercizio muscolare
- miglioramento dell'espettorazione
- migliore adesione alla terapia

Per quanto riguarda l'espettorazione, essa è variabile da paziente a paziente, può essere quasi nulla nell'enfisema praticamente puro, ma può assumere differenti caratteristiche se esiste una flogosi delle vie aeree o sono presenti bronchiectasie. Le tecniche di disostruzione e modificazione delle secrezioni devono quindi essere adeguate alle necessità del soggetto.

Il miglioramento della tolleranza all'esercizio può essere ottenuto con una aumentata efficienza dei movimenti dei segmenti scheletrici e con un adeguato training muscolare. Il training, a carichi di lavoro progressivamente crescenti, deve essere eseguito inizialmente per un periodo variabile tra 20 e 45 minuti al 60-80% della frequenza cardiaca massima, e ripetuti per un periodo variabile a seconda della rapidità dei risultati raggiunti tra sei settimane e alcuni mesi.

Se la limitazione prevalente è quella ventilatoria con importante desaturazione, il rallentamento dei muscoli respiratori può essere eseguito, con adeguati intervalli e modulazioni, anche in presenza di ipossiemia ed ipercapnia. Il programma in genere prevede due sedute di 15 minuti al giorno modulate in base al grado di ostruzione e forza dei muscoli respiratori.

La misura della massima pressione inspiratoria (PIMax) ed espiratoria (PEMax) può servire per determinare, in base alla forza dei muscoli respiratori, l'entità del carico di lavoro da assegnare al paziente. Terminato il training dei muscoli respiratori, il risultato raggiunto deve essere mantenuto a domicilio con 2 sedute di 15 minuti due - tre volte la settimana.

	<p align="center">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p> <p align="center">Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone</p> <p align="center">Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani</p>	<p align="center">DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 21 di 24</p>
<p align="center">DS DIREZIONE SANITARIA</p>		

La somministrazione di ossigeno (O₂) è in grado di aumentare il trasporto di O₂ ai tessuti e quindi limitare la desaturazione durante esercizio e deve essere utilizzata durante le sedute riabilitative nei pazienti che presentano desaturazione da sforzo maggiore del 92%.

La riduzione della dispnea può essere ottenuta inoltre con un migliore coordinamento della funzione diaframmatica, con un aumento del volume corrente e rallentamento della frequenza respiratoria mediante aumento del tempo inspiratorio ed espiratorio (pursed-lips breathing).

Un aspetto importante per assicurare risultati a lungo termine e una migliore adesione alla terapia, è l'educazione del paziente al nuovo modello comportamentale rendendolo cosciente dei miglioramenti ottenuti e facendogli acquisire confidenza nelle sue capacità di controllo dei sintomi.

Rapporti con le Associazioni

Il presente PDTA è stato condiviso con l'Associazione dei pazienti "Un Respiro di Speranza" il giorno 20/06/2022 alla presenza del Dott. Maurizio Bussone Presidente della Sezione Lazio.

Un Respiro di Speranza - Associazione di Pazienti Onlus
Sede: Roma
Presidente: Maurizio Bussone
Mail: unrespirodisperanza@hotmail.com



	PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT) Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e Malattie Rare del polmone Medico responsabile: Prof.ssa Paola Rogliani	DG_POS-AAT Rev.1 21/03/2022 Pagina 22 di 24
DS DIREZIONE SANITARIA		

MATRICE DI RESPONSABILITA'


PROFESSIONISTI / ATTIVITA'	MMG	PNEUMOLOGO PTV	Altri specialisti PTV del PDTA (RADIOLOGIA, LABORATORI O ANALISI)	DIREZIONE SANITARIA PTV	SERVIZIO CUP
Richiesta inserimento nel percorso	R	C			
Valutazione dei criteri di inclusione per inserimento nel percorso		C			
Prenotazione su agenda condivisa Recup di visita specialistica presso PTV		I		I	R
Esecuzione visita specialistica presso PTV		R		I	
Programmazione approfondimenti diagnostici (indagini strumentali e non strumentali)		R	I	I	
Esecuzione approfondimenti diagnostici (indagini strumentali e non strumentali)		R	I	I	
Invio del paziente non incluso verso eventuali altri percorsi dedicati	I	R			
Inserimento nel Percorso DAAT dopo diagnosi PTV (Follow up paziente)	I	R	I	I	C
Controllo agende condivise e gestione utenza PTV		C	C	R	C

INDICATORI DI PERFORMANCE

Gli obiettivi generali del percorso diagnostico-terapeutico della DAAT sono:

1. Offrire ai pazienti centri ospedaliero universitari regionali che garantiscano un alto grado di competenza secondo gli standard europei ☒
2. Uniformare a livello Regionale i percorsi-assistenziali su questa patologia evitando ricoveri impropri e terapie non appropriate ☒
3. Favorire la comunicazione fra medici di medicina generale, specialisti, Centri ospedaliero universitari e paziente, informando del PDTA e della organizzazione del Centro ☒
4. Garantire tempi brevi di attesa per lo svolgimento degli accertamenti permettendo così una diagnosi precoce secondo le linee guida internazionali ☒
5. Garantire l'approccio multidisciplinare per la diagnosi ☒
6. Garantire un intervento terapeutico adeguato con le terapie specifiche tramite il piano ☒ terapeutico ☒
7. Garantire la presa in carico del paziente per il follow-up, mantenendo la facilità di accesso al ☒Centro anche in condizioni di urgenza ☒
8. Migliorare la qualità della vita del paziente. ☒

Obiettivo	Indicatore	Valore Atteso	Modalità di rilievo	Responsabile
Valutazione attività di presa in carico	Numero pazienti presi in carico con DAAT /anno	30 100% nel Registro RMLR	SIMARAL	Pneumologia
Potere di attrazione del Centro: casi Fuori Regione	Numero pazienti fuori Regione /sul numero totale pazienti afferenti all'ambulatorio	5%	SIAS	Controllo di gestione
Valutazione tempi di attesa	Numero settimane attesa /rispetto ai tempi di richiesta	<4 settimane nel 90% delle richieste	RECUP	Segreteria CUP
Numero di pazienti inseriti in trattamento specifico (non sostitutivo) per patologia	Numero pazienti per anno inseriti in trattamento non sostitutivo/totale pazienti	≤30 100%	SIMARAL PAI	Pneumologia
Numero di pazienti inseriti in trattamento sostitutivo per patologia	Numero pazienti per anno inseriti in trattamento sostitutivo/totale pazienti	≤3 10%	SIMARAL PAI	Pneumologia

	<p align="center">PDTA CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)</p>	<p align="right">DG_POS-PT Rev.0 21/03/2022 Pagina 24 di 24</p>
<p align="center">DG DIREZIONE GENERALE -</p>		

Bibliografia essenziale

1. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. Lancet 2005; 365: 2225-2236.
2. Luisetti M, Seersholm N. Alpha1-antitrypsin deficiency.1: Epidemiology of Alfa1-antitrypsin deficiency. Thorax 2004; 59: 164-169.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with Alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 818-900.
5. Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency. A model for conformational diseases. N Engl J Med 2002; 346: 45-53.
6. The Alpha1-antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe a1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 49-59.
7. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200.000 infants. N Engl J Med 1976; 294:1316-1321.



DIREZIONE AMMINISTRATIVA
UOC AFFARI GENERALI

PUBBLICAZIONE

Si dichiara che in data 14.09.2012 la deliberazione n. 855 del 16.08.2012 in formato *pdf* conforme all'originale agli atti d'ufficio, è pubblicata all'Albo Pretorio *on line* sul sito *web* istituzionale del PTV www.ptvonline.it ai sensi dell'art. 31 L.R. Lazio 45/1996, come previsto dall'art. 32 L. 69/2009 e dall'art. 12 L.R. Lazio 1/2011, per rimanervi affissa 15 giorni consecutivi. E' resa inoltre disponibile, tramite canale telematico, al Collegio dei Revisori dei conti.

DIRETTORE UOC AFFARI GENERALI

(DR. FRANCESCO COSI)

Visto, l'incaricato della pubblicazione

DICHIARAZIONE DI CONFORMITÀ ALL'ORIGINALE

La presente deliberazione si compone di n. ____ pagine e di n. ____ allegati ed è conforme all'originale conservato agli atti dell'Ufficio.

Roma, _____

DIRETTORE UOC AFFARI GENERALI

(DR. FRANCESCO COSI)