

Cari tutti,

ben ritrovati all'inizio di questo 2019 che ci ha già fatto un grande regalo, anzi due e, ... vi presentiamo il primo con le parole del dr. Corda: **“L'autosufficienza è la meglio virtù”**

E' stato individuato infatti il primo paziente bresciano, seguito presso il Centro di Riferimento per il Deficit di Alfa1 antitripsina degli Spedali Civili di Brescia, che nei prossimi giorni inizierà la procedura dell'**autosomministrazione** della terapia sostitutiva; con lui parte la prima esperienza: non solo italiana bensì **Europea!**

Un regalo atteso da tempo, a firma del Direttore Sanitario dr.ssa Fagandini e del Direttore Socio Sanitario dr.ssa Chiesa dell'ASST degli Spedali Civili di Brescia che ringraziamo di vero cuore; perfezionato in tutti i suoi aspetti burocratici e procedurali nel **“Progetto per la domiciliazione della terapia sostitutiva”**, dall'eccezionale gruppo di lavoro dell'ASST degli Spedali Civili di Brescia e presentato a Francoforte al “Train the Trainer Summit” dal dr. Corda e suoi collaboratori.

Troverete i dettagli in alcuni articoli di approfondimento e la versione integrale del protocollo, oltre che sul nostro sito, sul portale della SST Spedali Civili di Brescia Centro Malattie Rare al link:

<http://www.territorio.asst-spedalicivili.it/contenuto/contenuti--ecm/1centro-per-le-malattie-rare.ashx>

E' inoltre disponibile su YouTube un utilissimo video al link:

<https://youtu.be/jJnX4cPRulg> *“dimostrazione rapida e semplice per diventare autosufficienti a somministrarsi alfa1 antitripsina endovena”* che vede nelle vesti di regista il dr. Levi.

I pazienti iscritti all'associazione trovano in allegato la documentazione cartacea comprensiva anche del relativo materiale educativo.

Il progetto contempla, anche e **soprattutto**, la possibilità della **somministrazione a domicilio** attraverso l'**ADI** (Assistenza Domiciliare Integrata).



Parco Giardino Sigurtà (Vr):
Tulipani a primavera.



La domiciliazione è stata la battaglia che ci ha visti impegnati da molto tempo a livello istituzionale su tutto il territorio nazionale. Come sapete in alcune regioni era già in essere una sorta di “domiciliazione”, ma presso realtà diverse dalla propria abitazione: supergruppi ambulatoriali, ambulatori dei medici di medicina generale, ecc...

Questo progetto rappresenta la chiave di volta per migliorare la qualità della vita del paziente fragile in terapia sostitutiva e, dalle segnalazioni ricevute da tutte le realtà regionali italiane, è una tematica talmente importante e sentita che abbiamo preferito differire l'invio di Alfabello per poter condividere questa importantissima notizia e soprattutto mettere a disposizione da subito i protocolli procedurali in modo che possano far da guida declinandoli, ove vi fosse necessità, con i dovuti aggiustamenti a seconda delle normative delle singole regioni.

Un grazie dal profondo del cuore, a nome di tutti i pazienti con deficit di alfa1 antitripsina, a tutto il gruppo di lavoro che ha reso concretamente possibile l'attuazione della procedura a domicilio imminente per 5 terapie domiciliari. In particolar modo alla dr.ssa Di Meo Dirigente SITRA (Servizio Infermieristico Tecnico Riabilitativo Aziendale) Rete Territoriale ASST Spedali Civili di Brescia, alla dr.ssa Fracassi e alla dr.ssa Tognazzi del Centro Malattie Rare dell'ASST di Brescia, al dr. Testa Direttore della Farmacia Aziendale, alla dr.ssa Bettoni della Farmacia dell'ASST di Brescia, componente per la Lombardia del Tavolo Nazionale delle Malattie Rare presso la Commissione Salute e componente del Gruppo Regionale Farmaci Orfani e Malattie Rare, alla dr.ssa Beretti coordinatrice Servizio Unità Gestione del Rischio, alla dr.ssa Daina del Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare di Ranica (BG), al dr. Corda e al suo gruppo di Specializzandi e Infermieri del Centro di Riferimento per il Deficit di Alfa1 Antitripsina ASST Spedali Civili, e a tutti coloro che hanno redatto l'emissione della procedura terapeutico-assistenziale senza i quali saremmo probabilmente ancora in alto mare...

GRAZIE, GRAZIE e sempre GRAZIE!

Altro grande aiuto a livello normativo del luglio 2018 è stato l'inserimento nella revisione dei **PDTA** (Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale) della Regione Lombardia, oltre all'opportunità della Domiciliazione e dell'Autosomministrazione, della possibilità di somministrazione della **terapia sostitutiva ogni due settimane in situazioni particolari**. Tale possibilità permette la **continuità terapeutica** sia in occasioni di viaggio, che in situazioni di



Villa Camozzi a Ranica (Bg), sede del Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare.

Centro Malattie Rare degli Spedali Civili di Brescia.

particolare fragilità del paziente, sia per la salvaguardia del patrimonio venoso. Tutti i particolari delle novità inserite nell'articolo dedicato.

La continuità terapeutica è fondamentale anche in situazioni di carenza del farmaco, come è avvenuto in breve periodo alla fine del 2018, per una temporanea e imprevista indisponibilità di uno dei due prodotti presenti sul territorio nazionale. Situazione prontamente rimediata attraverso l'impiego del farmaco equivalente grazie alla disponibilità di tutti gli attori coinvolti, è stata lo spunto per una riflessione sulla importanza di potersi avvalere di più specialità farmaceutiche simili e sulla necessità che questa situazione sia mantenuta anche per il futuro.

Ci è stata poi segnalata un'altra criticità: in seguito al trasferimento di alcuni medici da strutture accreditate per la terapia sostitutiva ad altre non accreditate

per questi trattamenti si è venuto a creare una sorta di vuoto assistenziale che costringe i pazienti a recarsi da una struttura dove ricevono la terapia ad un'altra dove possono effettuare le visite di follow up. Il nostro auspicio è che negli ambulatori dove vengono seguite le malattie rare ruotino più sanitari in modo da garantire una continuità terapeutico assistenziale non legata al singolo specialista e che più strutture siano adeguate agli standard previsti dalla patologia rara. Abbiamo contattato le strutture ospedaliere interessate e gli organismi regionali preposti alle Malattie Rare... vediamo come si evolve la situazione.

Nell'appena concluso Festival della Canzone Italiana, l'opinione pubblica è stata molto colpita dalle parole della canzone di Simone Cristicchi. Il nostro accorato appello alle Istituzioni vola a gran voce ripercorrendo questo bellissimo testo: ... **abbi cura di me, che tutto è così fragile ...**



Simone Cristicchi.

Passando ad un rapido consuntivo del 2018, potrete vedere

come anche in quest'anno abbiamo cercato di essere presenti ai principali eventi nazionali ed internazionali sia a livello scientifico che associativo con i dettagli nelle prossime pagine.

Sfogliando Alfabetto balza immediatamente agli occhi come Giovanna e Giancarlo hanno suddiviso gli articoli pervenuti in sezioni omogenee (Alfitalia, Alfaworld, etc) le novità, gli eventi, gli approfondimenti, le storie vissute, i progetti, che ci hanno visto partecipi nel 2018 e che si profilano per il 2019 con il contributo di soci, collaboratori, ricercatori, specialisti e tutti coloro che hanno a cuore il mondo Alfa1, che ringraziamo di vero cuore.

Oltre che un piacere è anche doveroso, ringraziare tutti quanti hanno collaborato a vario titolo a far crescere l'associazione e la diffusione della conoscenza sul



deficit di Alfa1 antitripsina ma c'è ancora molto lavoro da fare e uno tra i nostri obiettivi è proprio indirizzato verso la massima divulgazione e consapevolezza della condizione genetica rara. A tal proposito numerosi sono gli appuntamenti, in collaborazione con il Comitato Scientifico e il Gruppo IDA, con il supporto delle case farmaceutiche che ci vedranno presenti sia sul territorio nazionale che internazionale, con Convegni e Congressi, InfoAlfaDay, Expert Panel, Consulta delle Associazioni in ambito respiratorio, etc.

Un grazie di cuore al Consiglio Direttivo che quest'anno giunge a fine mandato e che sentitamente ringraziamo per tutto il lavoro svolto.

Durante l'assemblea dei soci, che si terrà presso la nostra sede di Sarezzo (BS) per la quale riceverete la convocazione ufficiale, si terranno le elezioni per il rinnovo del Consiglio Direttivo. Ancora una volta quindi nasce dal cuore l'invito per ciascuno a lasciarsi coinvolgere attivamente in quest'avventura associativa c'è spazio per tutti e c'è sempre più bisogno di tutti!

Forza quindi aspettiamo numerose candidature, la distanza non deve essere un limite, visto che la tecnologia ci permette di lavorare insieme pur se fisicamente distanti.

In tale occasione sarà anche necessario, come previsto dalla riforma del Terzo Settore, l'adeguamento dello Statuto dell'Associazione al nuovo quadro normativo, pertanto vista l'importanza dell'incontro, confidiamo in una numerosa partecipazione.

Ricordiamo che per le modifiche statutarie è necessaria la presenza, personalmente o per delega, di almeno un terzo degli associati in regola con la quota associativa.

Un grazie di cuore a chi da sempre ci sostiene rinnovando l'iscrizione, a chi devolve a nostro favore la quota del cinque per mille, agli amici e simpatizzanti e a chi in memoria di chi ci ha lasciato, ha devoluto un prezioso contributo a favore della nostra associazione.

Lasciandovi alla lettura della rivista **auguriamo a tutti una buona continuazione per questo 2019.**

*Nuccia, Giovanna,
Giancarlo, Emi, Rosa*





SPECIALE TRATTAMENTO DOMICILIARE

Dedichiamo ampio spazio alla procedura terapeutico-assistenziale approvata nel gennaio 2019 dalla ASST Spedali Civili di Brescia in quanto da un lato rappresenta un obiettivo che la nostra Associazione persegue da tempo e dall'altro perché ci auguriamo possa diventare una base di lavoro da estendere in altre realtà locali.

TRAIN THE TRAINER SUMMIT: “SEMPRE PIÙ REALE LA POSSIBILITÀ DI AUTOSOMMINISTRARSI LA TERAPIA SOSTITUITIVA”

CSL Behring

Un'occasione molto interessante e davvero particolare hanno vissuto 19 partecipanti italiani (tra clinici e infermieri) a Francoforte, il 2-3 novembre, dove, grazie al supporto di CSL Behring, si è svolto il 1° Train The Trainer Summit sull'auto-somministrazione, primo incontro finalizzato ad aprire gli occhi sulla possibilità e sui vantaggi che l'autosomministrazione potrebbe offrire. Numerosi i partecipanti tra medici, infermieri, provenienti da tutta Europa (40 di cui 16 italiani) che in un clima collaborativo e molto partecipato hanno provato sulla loro "pelle" l'importanza per il paziente di avere la possibilità di auto infondersi il farmaco a casa, in autonomia e indipendenza con l'aiuto di materiale educativo in italiano (Opuscolo, Diario paziente, Tovaglietta per infusione), promosso dall'Associazione pazienti e rivisto dal Gruppo IDA, realizzato con il contributo incondizionato di CSL Behring. Fondamentale la presenza del dr. Zanichelli che ha condiviso l'esperienza di autosomministrazione nell'Angioedema Ereditario (HAE), rispondendo a vari dubbi/domande e portando l'esempio del Centro di riferimento HAE di Milano, molto utile anche il contributo del dr. Corda che ha esternato la sua convinzione a mettere in atto questa nuova pratica, non appena verrà approvato il Protocollo ospedaliero sull'auto-infusione a Brescia.





L'AUTOSOMMINISTRAZIONE DELLA TERAPIA: NUOVO PASSO VERSO L' "EMPOWERMENT" DEL PAZIENTE CON DEFICIT DI ALFA1 ANTITRIPSINA

Luciano Corda

Convinti che la lingua italiana possa esprimere ogni sentimento, ogni concetto e ogni passione con una parola, si capitola immediatamente cercando il corrispettivo del termine inglese "empowerment": senza eccessivi giri di parole, esso significa "rendersi autonomi", "acquisire potere e responsabilizzazione". L'empowerment è sempre stato un cavallo di battaglia della statunitense "Alpha One Foundation", fondazione attivissima in America da decenni, gestita dai pazienti o soggetti affetti da Deficit di alfa1 antitripsina (AATD), che tratta direttamente con le case farmaceutiche, organizza congressi, finanzia e suggerisce temi di ricerca e, in particolare, è attenta a ogni dettaglio dell'assistenza dei soggetti o pazienti affetti da AATD (detti confidenzialmente "Alphas").

L'AATD, ricordiamo è un fattore genetico di rischio per lo sviluppo, in particolare, di epatopatie ed enfisema polmonare con BPCO: più precocemente si riconoscono i soggetti che ne sono portatori, meglio è, soprattutto per evitare che si sviluppino le patologie correlate e i soggetti divengano, appunto, pazienti. In particolare, nei confronti dei portatori si devono mettere a punto tutte le strategie di igiene di vita possibili (astensione dal fumo di sigaretta, dieta equilibrata, attività fisica, allontanamento da inquinanti ambientali e atmosferici) e programmare un periodico monitoraggio clinico, laboratoristico e strumentale. Nel recente Congresso annuale svoltosi a Parigi nel settembre scorso a cura della European Respiratory Society (ERS), il più frequentato al mondo, circa 18.000 partecipanti, è stata presentata un'interessante relazione, proveniente proprio dall'ambiente dell'Alpha One Foundation nella persona del dr. Robert Sandhaus, riguardante l'autosomministrazione per via endovenosa (EV) della terapia sostitutiva con alfa1 antitripsina ricavata da donatori sani. Sandhaus ha dimostrato che proporre e attivare l'autosomministrazione EV della terapia negli alphas che ne hanno bisogno (e cioè quelli affetti da enfisema e BPCO) permette l'avvio più precoce della terapia e una migliore aderenza (i pazienti, cioè, dimenticano molto meno le somministrazioni settimanali del farmaco, divenendo per l'appunto più autonomi e responsabilizzati, più padroni del loro destino e del loro stato di salute). Per questo motivo, a breve, anche in diverse nazioni europee sarà sviluppata la possibilità dell'autosomministrazione.



Luciano Corda

Dall'alto a sinistra:
Guido Levi, Cristina Pani
Lara Piozzini, Luciano Corda





A cura della ditta farmaceutica CSL-Behring, si è svolto nei primi giorni di novembre scorso a Francoforte un cosiddetto “Summit” di presentazione delle modalità di autosomministrazione e di formazione a cui hanno partecipato, oltre ai funzionari della CSL, medici e infermieri provenienti da Germania, Italia, Repubblica Ceca, Portogallo e Spagna; dall'Italia erano presenti sanitari provenienti da Cagliari, Napoli, Villafranca, Padova e Brescia. Nei due giorni trascorsi sulle rive del fiume Meno sono state dapprima presentate delle esperienze di autosomministrazione in altre patologie. Piuttosto interessanti sono risultati i contributi di Andreas Tiede, ematologo esperto di Emofilia di Hannover, che ha raggiunto risultati estremamente importanti nell'autosomministrazione di fattori della coagulazione anche nei bambini oltre i sette anni d'età, sia come profilassi che come terapia di urgenza, e di Andrea Zanichelli, internista milanese dell'Ospedale Sacco, esperto di edema angioneurotico ereditario (HAE) che ha dimostrato l'efficacia della tempestiva somministrazione del fattore inibitore di cui i pazienti sono carenti, descrivendo anche tutta la rete assistenziale e telefonica disponibile.

Nei gruppi di lavoro svoltisi nel pomeriggio a Francoforte quasi tutti i partecipanti hanno partecipato alle esercitazioni di autosomministrazione del farmaco derivato da alfa1 antitripsina ricavata da donatori sani verificando di persona come sia semplice autoinfondersi EV (Endo Vena) una fleboclisi.

La conclusione migliore è stata quindi quella di convincere i partecipanti che l'autosomministrazione è molto più agevole di quanto si possa pensare e alla portata della maggioranza dei pazienti alphas. Passi successivi del programma saranno rappresentati da simili iniziative in ambito nazionale anche in collaborazione con le Associazioni dei pazienti.

I Centri più forniti di casistica a breve individueranno anche i pazienti candidabili ai corsi di autosomministrazione previsti e al conseguente rilascio di certificato

della capacità di autosomministrarsi il farmaco, anche se nulla impedirà che a casa del paziente un familiare o un amico possa intervenire in aiuto. In conclusione, se l'autosomministrazione per l'AATD si diffonderà anche in Europa e in Italia, un altro passo verso l'empowerment dell'alphas sarà percorso, in una logica estremamente avanzata di collaborazione tra medico, infermiere e paziente, col paziente sempre più protagonista e più attivo in un reciproco rapporto di fiducia.

Da sinistra Cristina De Pani,
Lara Piozzini, Luciano Corda
e Andrea Zanichelli





APPROVATO A BRESCIA IL PROGETTO PER LA DOMICILIAZIONE DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA PER IL DEFICIT CONGENITO DI AAT

Simonetta Di Meo - Annarita Fracassi

Dopo un anno di confronto e di lavoro congiunto, è stata approvata all'Azienda Socio Sanitaria Territoriale Spedali Civili di Brescia la **“Procedura terapeutico-assistenziale per il trattamento domiciliare dell'assistito affetto da carenza congenita di alfa1 antitripsina con terapia sostitutiva ricavata da donatori sani”**. Il risultato è frutto della collaborazione tra Azienda e Associazione e, più nel dettaglio, tra tutti i professionisti coinvolti nel processo clinico-assistenziale: medici specialisti e infermieri del day hospital, servizio infermieristico rete territoriale, centro malattie rare, farmacisti ospedalieri, unità di gestione del rischio e presidente dell'Associazione Nazionale Alfa1.

Sono stati inoltre determinanti il sostegno delle Direzioni Sanitaria e Socio-Sanitaria dell'ASST e la disponibilità espressa dai Medici di Medicina Generale che hanno in cura gli assistiti. Si tratta di un progetto pilota a livello nazionale (e forse europeo), che ha trovato spazio in una realtà che da anni sta investendo sullo sviluppo di servizi territoriali anche innovativi e sull'integrazione tra ospedale e territorio per garantire continuità nella presa in carico degli assistiti fragili.

Il progetto prevede la somministrazione della terapia a domicilio sia per gli assistiti fragili in regime di **ADI**, sia per assistiti candidabili all'**auto-somministrazione**.

Oltre a diminuire i disagi e a migliorare la qualità della vita delle persone malate e dei loro familiari, consentirà di ridurre l'esposizione ad ambienti a rischio d'infezione e di ottimizzare l'uso delle risorse ospedaliere e specialistiche, che potranno così focalizzarsi, più appropriatamente, sul follow up della malattia.

La procedura è disponibile sul portale della SST Spedali Civili di Brescia Centro Malattie Rare al link:

<http://www.territorio.asst-spedalicivili.it/contenuto/contenuti--ecm/1centro-per-le-malattie-rare.ashx>

L'applicazione della procedura è stata presentata in un incontro formativo con tutti i professionisti operativamente coinvolti: UCAM e ADI territoriale. *(ndr)*



Ecco le principali attività del 2018 sul territorio nazionale.

CORRI CON ALFA 1-AT

Davide Pruneri



Davide Pruneri

Abbiamo iniziato l'anno "di corsa" il 28 gennaio in una giornata fredda ma limpida quando si è svolta a Prevalle una corsa podistica. Tra i partecipanti Davide Pruneri, portatore di DAAT e trapiantato di fegato, che da questa gara ha iniziato a portare sulla testa e sul cuore il nostro logo, nelle sue innumerevoli performance. Grazie Davide!

Per conoscerlo meglio trovate un suo articolo su AlfaSport e la sua storia completa sul nostro sito web.

INCONTRO ASSOCIAZIONI AMICHE DI TELETHON

Fabio Ferrini



Fabio Ferrini

Il 17 marzo 2018 si è tenuto a Firenze il 3° Incontro di Primavera con le Associazioni Amiche di Telethon a cui ho partecipato rappresentando, come membro del Consiglio Direttivo, la nostra fantastica Associazione.

L'incontro sponsorizzato ed organizzato dalla **Fondazione Telethon** ha visto la partecipazione attiva di oltre 200 associazioni.

Una sala stracolma che ha assistito con vero interesse ad un evento partecipativo che mira, sempre di più, nel corso delle sue edizioni, a centrare l'obiettivo di essere voce delle associazioni ed esserne strumento estremamente utile e maggiormente pratico per il loro sviluppo.

Gli interventi che ritengo più interessanti e pratici sono stati quelli dedicati agli





strumenti di comunicazione e advocacy ed all'empowerment dei pazienti per costruire insieme una sfida possibile. Dobbiamo renderci sempre più conto che fondamentale per il nostro sviluppo a livello associativo e sul territorio è la strategia di comunicazione dei nostri messaggi e gli interventi dell'incontro sono stati molto efficaci per aprire gli occhi su questa tematica, spesso trascurata o, chiaramente, non sviluppata appieno vista la volontarietà delle nostre associazioni e, soprattutto, la possibilità che ora la Fondazione Telethon intende fornire alle associazioni un supporto in questo ambito, che noi dovremmo sfruttare al meglio. L'empowerment dei pazienti, il loro grado di comprendere la malattia ed i processi decisionali che ruotano intorno alla gestione ed allo sviluppo della stessa in ambito nazionale ed europeo è di fondamentale importanza per crescere. In tal senso sono stati portati esempi di scuole di formazione, implementazione di metodi formativi ecc..

REZZATO (BS) 27 MARZO

“ASMA GRAVE E DEFICIT DI ALFA1 ANTITRIPSINA: LA GESTIONE DEL PAZIENTE RESPIRATORIO TRA OSPEDALE E TERRITORIO”

Grazie alla collaborazione di GSK e Grifols nella suggestiva cornice di Villa Fenaroli a Rezzato (BS) i nostri specialisti, Prof. Tantucci, dr. Corda, Prof.ssa Pini, hanno fatto il punto sui complessi aspetti clinici e organizzativi dei pazienti con maggiore compromissione respiratoria. L'evento, valido per la formazione ECM ha visto la interessata partecipazione di numerosi medici di Medicina Generale che sempre più devono essere coinvolti nella gestione quotidiana del paziente con deficit di AAT anche alla luce delle nuove possibilità di terapia domiciliare, accoratamente espresso nell'intervento della nostra presidente portando il salute dell'Associazione.

GRIFOLS





TRIESTE 16-18 APRILE PNEUMOTRIESTE

Il tradizionale e prestigioso appuntamento degli pneumologi Italiani “e non”; sulla riva del mare, grazie alla sensibilità e amicizia del direttore scientifico Prof. Confalonieri, che ringraziamo di cuore, offre sempre uno spazio dedicato al deficit di Alfa1 antitripsina. Il dr. Luciano Corda ha infatti approfondito alcuni aspetti specifici per la diagnosi: “Malattia da Deficit di AAT: quando dobbiamo sospettarla”. Possiamo già annunciare che nella prossima edizione, il Prof. Tantucci tratterà il tema degli “Aspetti Clinici non comuni nella malattia da Deficit di Alfa1 antitripsina”.



BRESCIA 12 MAGGIO BRESCIA PNEUMOLOGICA

La IX Edizione di Brescia Pneumologica ha trattato “La gestione del malato cronico in Medicina Respiratoria: il PAI come sfida operativa tra MMG (medico di medicina generale) e specialista”. Ha portato i saluti dell’Associazione il dr. Giancarlo Magri, focalizzando ancora una volta, quanto sia sempre più importante e fondamentale il ruolo del Medico di Medicina Generale, nella gestione del paziente con deficit di AAT, chiedendo “aiuto” per l’attuazione della terapia domiciliare nel paziente respiratorio fragile. Un appello che fortunatamente sembra essere stato accolto. Ringraziamo a nome di tutti i pazienti, i medici di medicina generale che con la loro disponibilità, rendono possibile la domiciliare della terapia sostitutiva.



VERCELLI 27-28 GIUGNO RESPI-RARE INSIEME

Nel prestigioso Seminario Arcivescovile di Vercelli si sono tenute due giornate di approfondimento pneumologico su due condizioni rare: Respi-Rare Insieme. La giornata del 28 Giugno è stata interamente dedicata agli approfondimenti sul deficit di Alfa1 antitripsina che ha visto schierati, oltre alla nostra presidente, tutti i nostri specialisti del Gruppo IDA e amici dr. Balbi, dr. Corda, Prof. Corsico, dr.ssa Ferrarotti e l’organizzatore dell’evento Prof. Mario Malerba che da Brescia a Vercelli tiene sempre alta l’attenzione sul DAAT e che ringraziamo di cuore.



SAREZZO (BS) 19 MAGGIO ASSEMBLEA ORDINARIA DEI SOCI

Il 19 maggio presso la nostra sede di Sarezzo, si è tenuta l'assemblea ordinaria dei soci, il momento più importante della vita associativa, dove il confronto diretto permette di focalizzarsi sempre più sugli obiettivi da perseguire nonché occasione imperdibile di approfondimenti scientifici con l'opportunità di interagire con i nostri specialisti. Il ritrovarsi tutti permette sempre più di consolidare il gruppo e le amicizie che vanno oltre il deficit di Alfa1 Antitripsina!

Riportiamo qui di seguito il verbale dell'assemblea.

La riunione è iniziata alle 9.15 con i saluti della Presidente, Nuccia Gatta, che ha ringraziato i presenti venuti anche da fuori provincia e fuori regione e al Consiglio Direttivo, per il grande impegno con cui costantemente persegue gli obiettivi dell'associazione e che si avvia alla conclusione del mandato triennale ricordando quanto sia importante il coinvolgimento attivo nell'associazione, di quanto ci sia bisogno dell'aiuto di tutti per continuare e sollecitando un coinvolgimento anche nel consiglio direttivo.

Sono stati salutati e ringraziati alcuni ospiti: l'assessore ai servizi sociali del comune di Sarezzo Donatella Ongaro, il caro Angelo Prandelli nostro infaticabile e insostituibile fotoreporter che come ogni anno documenta visivamente le nostre varie attività, nonché Consigliere dell'A.N.T.O. (Associazione Nazionale Trapiantati d'Organo), l'amico Stefano Pavanello presidente dell'associazione trapiantati di polmone di Padova, la dr.ssa Deborah Cocorullo e la dr.ssa Barbara Pisani della ditta CSL Behring, due grandi atleti e soci trapiantati Davide ed Alan e il nostro già presidente del comitato scientifico Prof. Francesco Callea al quale si è chiesto di intervenire nella sessione scientifica insieme alla Prof.ssa Fra per ragguagli sulle ultime novità della ricerca e sul progetto "Out of Africa". Si è ringraziato il tecnico di fisiopatologia respiratoria sig. Leonardo Pedroni che come negli anni scorsi ha eseguito a chi lo desiderava spirometrie semplici, poi valutate dai nostri esperti pneumologi.

La sessione scientifica, introdotta dal presidente del Comitato Scientifico dr. Bruno Balbi che ci ha ragguagliati sulle evidenze dello studio "Sputum" e sulla possibilità di un'ulteriore estensione, ha visto come prima relazione l'intervento, con slide e audio del dr. Corda, impossibilitato a partecipare, sulla terapia sostitutiva ed in particolare sulla terapia domiciliare che vede come vantaggi una miglior aderenza, la ridotta preoccupazione sulla sicurezza, la migliore qualità della vita e non da ultimo un minor costo e nessun svantaggio. Come problematiche evidenziate la scarsità di risorse, la gestione dell'emergenza, la copertura assicurativa e la scarsa disponibilità di infermieri. Sono stati portati



Foto di gruppo dell'Assemblea

Bruno Balbi





esempi di gestione della terapia domiciliare in altri Paesi e in patologie simili con evidenza di beneficio per il paziente.



L'Assemblea

Altra strada che si sta aprendo è l'autosomministrazione per pazienti selezionati anch'essa con notevoli vantaggi. A tal proposito il dr. Corda parteciperà ad un corso a Francoforte il 30 maggio 2018.

Il secondo intervento del dr. Guido Levi ha riportato l'esperienza ventennale del Centro di riferimento di Brescia con i dettagli su Diagnosi (Kit su goccia secca da inviare al laboratorio Centralizzato di Pavia), Prima visita (anamnesi familiare per patologie polmonari ed epatiche, fumo e alcool, occupazione, attività fisica, patologia remota e prossima, Esame Obiettivo, SPO2, Spirometria semplice, DLCO, AST, ALT, GGT, fosfatasi alcalina, ecc.), accertamenti di secondo livello

(HRCT, EAB, 6 minute walking test, saturimetria notturna e/o polisonnografia, Eco, Fibroscan e ABE in casi selezionati) e Follow-Up. La terapia sostitutiva, autorizzata solo per omozigoti ed eterozigoti composti, riduce la velocità di progressione della malattia (studio Rapid), Dopo 4 anni di terapia, ci sono 6 anni in più di conservazione del tessuto polmonare residuo (anni in cui si può aspettare per l'eventuale trapianto polmonare). Importante monitorare il dosaggio dell'Alfa1 antitripsina circolante che può variare con un decremento per una dieta vegana stretta, sindromi epatiche, disidratazione e con un incremento in caso di infiammazione, gravidanza, terapie ormonali.

I bimbi di madri MZ hanno AAT nel latte materno: protegge dall'ittero neonatale. L'intervento della dr.ssa Enrica Bertella verteva sui principi della dieta antiinfiammatoria, non come moda ma come regime alimentare sano, supportato da vari studi scientifici (Prof. Berrino, Martin Hasley, ecc).

Presentate le Piramidi dieta mediterranea e giapponese.

Gli alimenti acidi, latte e latticini, sono da evitare, preferire alimenti del territorio e stagionali (pochi cibi tropicali).

Eccesso di tossine: stanchezza, dolori, rigidità, eliminazioni (cefalea, dermatite, malattie degenerative e tumori).

Consigli: dieta sana, creare ordine: 2 o 3 pasti/die, stesso orario, seduti, tranquilli, masticare bene, cereale e verdura ad ogni pasto, almeno 20 minuti ad ogni pasto (1 zuppa o legumi ogni giorno).

Tutto ciò porta ad un miglioramento della qualità della vita e ad una maggiore longevità.

Sulle novità in ambito della ricerca di Laboratorio sono intervenuti la Prof.ssa Annamaria Fra e il Prof. Francesco Callea.

La Prof.ssa Fra ha riportato alcuni recenti studi del dr. Riccardo Ronzoni e del dr. Mattia Laffranchi attualmente a Londra dal Prof. Lomas che hanno trovato un predittore matematico di patogenicità REVEL ed evidenziato che gli MZ e

Enrica Bertella





SZ polimerizzano un po' nel fegato. I Polimeri nel sangue sono inattivi (quindi vorrebbero fare un saggio di attività per capire non solo la quota presente, ma quella realmente attiva). 3400 ZZ stimati in Italia. In Italia 22% di varianti rare.

188 varianti nel mondo, non si sa se tutte patologiche.

Il Prof. Francesco Callea ha parlato dell'ultimo studio pubblicato su Mmalton evidenziando quanto la presenza di calcio nell'epatocita possa indicare già al microscopio la presenza della variante Mmalton.

Il calcio è il maggior effettore della morte degli epatociti.

Ha poi illustrato il progetto migrazioni delle mutazioni patogenetiche del gene dell'Alfa1 antitripsina "Out of africa" che sosteniamo insieme all'associazione "Friends Raising Onlus" con cui siamo gemellati. Il razionale del progetto parte dalla considerazione che il primo uomo comparve in Tanzania e poi a seguito di 3 grandi migrazioni si diffuse in tutto il mondo. Gli afro-americani (ex schiavi) portarono la mutazione dall'Africa e visto che l'origine della razza umana è avvenuta in Tanzania, lo studio fornirebbe un importante contributo antropologico. Inoltre permetterà di indagare le cause di cirrosi e HCC in Africa, patologie gravate da un'alta incidenza in Tanzania e per ora spesso senza cause riconosciute; si faranno almeno 5000 test genetici.

Ci sono già Fondazioni importanti che supportano il progetto. Numerose le domande dalla platea che si è dimostrata molto interessata ai vari argomenti.

La sessione associativa introdotta dalla Presidente che, dopo aver ringraziato i relatori scientifici per le utilissime presentazioni, ha introdotto:

- l'amico Stefano Pavanello dell'associazione trapiantati di polmone di Padova, e membro della FIMARP (Federazione Malattie Rare Polmonari), conosciuto a Treviso in occasione dell'inaugurazione del Centro Malattie Rare, che ha caldeggiato la nostra adesione alla federazione delle malattie rare polmonari e per la quale si è dato parere favorevole.

- la dr.ssa Deborah Cocorullo della ditta CSL Behring, che ha riconfermato il sostegno alle nostre attività istituzionali (InfoAlfaDay, progetti di ricerca e di advocacy, ecc), e che ha definito alcune note sulla possibilità dell'autosomministrazione della terapia sostitutiva, della domiciliazione e dell'efficacia della terapia con l'estensione dello studio RapidOle.

Dopo aver ragguagliato sulle varie riunioni volte all'ottenimento della terapia sostitutiva domiciliare che è stata avviata anche nelle Regioni Veneto e Lazio, la partecipazione ai vari meeting e convegni in ambito locale e nazionale, la Presidente ha presentato l'opuscolo "E' tempo di migliorare" redatto dalla Global Alliance, in collaborazione con le varie associazioni internazionali, che può essere utile a supporto di medici e pazienti. Sempre per quanto riguarda l'attività promozionale educativa è stato segnalato un Convegno a Vercelli il 27 e 28 giugno dove ci sarà un focus sul deficit e interverremo come associazione, oltre ai nostri specialisti (Bruno, Luciano, Ilaria, Federica, Angelo, lo zoccolo duro dell'alfa1 italiana). Si pensa di organizzare un INFO ALFA DAY in Emilia Romagna a Parma o Modena in collaborazione con il nostro consigliere Fabio Ferrini e la dr.ssa Aiello, che in via ufficiosa si è accreditata come Centro di



Francesco Callea



Annamaria Fra





Dubrovnik



Stefano Guerini

Riferimento per la Regione Emilia Romagna. Sempre Fabio, che non ha potuto essere presente, ha seguito per noi gli eventi di Telethon, e in collaborazione con il Lions Club Terre del Panaro con coinvolgimento di testimonial e associazioni amiche di Telethon, sta organizzando un evento divulgativo per il 14 dicembre a Modena. Sono stati poi introdotti i soci che ci hanno rappresentato a vario titolo in ambito internazionale:

- Cristina Barbiero, nostra delegata per i rapporti con la Global Alliance e le altre associazioni internazionali, ci ha ragguagliato primo su tutti sull'importante incontro di Bruxelles 24 aprile 2018 durante il "1° Awareness Day" e dove ha incontrato il giorno successivo l'europarlamentare on.le Elena Gentile, impegnata a favore delle malattie rare, che si è resa disponibile a supportarci sia in ambito nazionale che internazionale e alla quale è stato inviato del materiale di approfondimento con le nostre richieste.

Durante l'incontro della Global Alliance ci si è confrontati come associazioni e è emerso che la nostra è una delle più numerose e attive. Il Prossimo Convegno internazionale si terrà a Dubrovnik (Croazia) il 3-6 aprile 2019.

Ha poi partecipato anche all'assemblea dell'Associazione Svizzera portando la nostra testimonianza per confrontarsi con altre realtà, fra cui la terapia del canto lì praticata che dà buoni risultati per il respiro.

Cristina ha proposto di prolungare la assemblea ad 1 giornata intera, o un week end.

- Il dr. Stefano Guerini che ci ha relazionato sugli eventi riguardanti il suo coinvolgimento negli ePag e ERN lung (collegamento esperti per malattie polmonari), ai meeting di Eurordis che riunisce le associazioni di malattie rare a livello Europeo) a Vienna e a Francoforte e al prossimo appuntamento di luglio a Barcellona.

Sono stati illustrati i vari progetti in corso e in previsione:

- il progetto sulla determinazione delle varianti rare della Dr.ssa Anna Fra,
- il progetto sull'analisi retrospettiva dell'elettroforesi e valutazione di farmacoeconomia in regione Toscana del dr. Lena che dovrebbe essere nella fase finale.
- il coinvolgimento nel progetto tedesco per ERN epatici, di cui la dr.ssa Benini è responsabile per l'Italia è al vaglio del comitato etico
- il progetto del Prof. Callea descritto sopra
- la programmazione per il 2019 del II meeting dei ricercatori.

Molto toccante infine la testimonianza dei nostri due soci, i nostri atleti eccezionali, che dopo il trapianto epatico compiono imprese sportive straordinarie: Davide che ci fa da portabandiera nelle sue varie gare e Alan che ci porta in cima a vette bellissime.

In chiusura la Signora Emiliana Bonera dopo aver ricordato l'importanza del rinnovo iscrizioni, l'adesione al 5 per mille e ha illustrato i bilanci consuntivi e quelli preventivi, visionati dalla platea che ha approvato all'unanimità.

La riunione si è conclusa alle ore 14.00 con lo scambio di saluti tra i presenti e un ricco buffet.



PISTOIA 22-23 SETTEMBRE PRIMA GIORNATA ITALIANA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

Guido Levi

L'unione fa la forza: è questo il riassunto della "Prima giornata italiana IPF (Fibrosi Polmonare Idiopatica,) e Malattie Rare Polmonari".

L'evento, che si è svolto a Pistoia gli scorsi 22-23 settembre, nella bellissima cornice dell'Auditorium Terzani presso la biblioteca comunale San Giorgio ed inserito all'interno del progetto Fitness for Breath, aveva lo scopo di far conoscere le malattie rare polmonari, coinvolgendo medici, pazienti ed associazioni.

Cari amici dell'Associazione, mi chiamo Guido Levi, sono un medico specializzando presso la scuola di specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio dell'Università degli Studi di Brescia, diretta dal Prof. Claudio Tantucci. Ho avuto il piacere di partecipare a questo evento non solo come uditore, ma anche e soprattutto in qualità di "ambasciatore" dell'Associazione, neo-entrata a far parte della grande famiglia FIMARP (Federazione Italiana IPF e Malattie Rare Polmonari). Proprio FIMARP è stata organizzatrice dell'iniziativa, collocata all'interno del progetto Fitness for Breath. Una ricca "due giorni" a cui hanno partecipato medici e pazienti provenienti da tutta la penisola, in rappresentanza e non delle numerose associazioni facenti parti della rete FIMARP.

La giornata di sabato, dedicata principalmente all'aspetto divulgativo, è stata suddivisa in due parti: una prima sessione mattutina, incentrata sull'IPF, e una seconda sessione pomeridiana sul rapporto medici-pazienti-associazioni, che ha visto gli interventi non solo delle Autorità, ma anche tra gli altri della presidentessa della Lega Italiana Fibrosi Cistica Gianna Puppo Fornaro e di Achille Abbondanza, affetto da IPF e testimonial dell'iniziativa "Pedalando l'Italia senza perdere un respiro".

Proprio in questa sessione è rientrato il mio breve intervento, volto a presentare il deficit di alfa1 antitripsina e soprattutto l'Associazione e le sue innumerevoli attività.

La giornata si è conclusa col concerto Music for Breath, tenutosi nella magnifica Piazza della Sala, in memoria del primo presidente di FIMARP Alessandro Giordani.

La giornata di domenica è stata invece una vetrina per lo sport: si è infatti svolto un triangolare di calcio tra le rappresentative trapiantati italiana, spagnola e una selezione di "all stars", composta da personaggi sportivi, del mondo dello spettacolo e della politica locale. Colgo l'opportunità di queste righe per ringraziare Nuccia Gatta



Guido Levi





per aver pensato a me come rappresentante dell'Associazione, il presidente FIMARP Fabrizio Andreotti, il vicepresidente Matteo Buccioli, il tesoriere Stefano Pavanello (nonché presidente dell'Unione Trapiantati Polmone di Padova) e tutte le magnifiche persone che ho avuto la fortuna di conoscere e che hanno partecipato ad una iniziativa tanto lodevole. Una bellissima esperienza che mi ha permesso di portare alta la bandiera dell'Associazione in un contesto così importante. Spero di non avervi deluso!

VENEZIA 26-27 OTTOBRE LE MALATTIE RESPIRATORIE E LA COMORBIDITÀ



Il tema centrale delle due giornate di corso “Le malattie respiratorie e la comorbidity”, nella splendida Venezia è stato sulla collaborazione clinica multispecialistica per la gestione ottimale del paziente respiratorio cronico che è spesso caratterizzato da compromissione di altri apparati e sistemi. Tra i tanti relatori il Prof. Tantucci e il dr. Corda che nello specifico ha approfondito il tema a noi caro: “Epidemiologia screenig e terapia del deficit di Alfa1 AT: a che punto siamo?”.

LIONS CLUB TERRE DEL PANARO IL SOSTEGNO AD ALFA1



Anche quest'anno le varie attività del “Lions Club Terre del Panaro” sono state occasione preziosa per far conoscere la nostra Associazione nonché sostenere economicamente le attività statutarie. Un grazie particolare all'amico e consigliere Fabio Ferrini portavoce e riferimento dell'Associazione sul territorio emiliano e a tutto il Lions Club Terre del Panaro che ha dedicato la serata di apertura dell'anno sociale 2018/2019 a AISM e Alfa1-AT con uno splendido concerto del maestro Claudio Ughetti.





Connecting Our Community



Ed eccoci ai principali appuntamenti internazionali .

ATTIVITÀ INTERNAZIONALE 2018

Cristina Barbiero

Da un po' di anni a questa parte, sono portavoce delle attività della nostra associazione a livello europeo e internazionale. Quest'anno sono stata invitata da Renate Shashoua a partecipare all'Assemblea Nazionale Svizzera a Berna il 24 Marzo. In Svizzera stanno lavorando molto bene perché in soli due anni hanno portato l'associazione da 15 a 60 soci. Hanno 6 persone nel direttivo. All'assemblea erano presenti anche Ella Geiblinger, presidente dell'associazione austriaca e Frank Willersin presidente dell'associazione belga. I lavori si sono svolti tutti in tedesco (che io non conosco) e Frank si è gentilmente prestato a tradurre in inglese per me. Riassumo le informazioni più interessanti che ho colto dalle attività degli altri paesi. C'è una tendenza ad invitare rappresentanti delle altre associazioni europee alle proprie attività assembleari o di advocacy, per creare contaminazione e coesione a livello europeo. A questo proposito siamo stati ufficialmente invitati anche alla due giorni di InfoAlpha Day austriaca a Salisburgo il 23 e 24 giugno, dove purtroppo non siamo riusciti a partecipare. Per loro questa attività coincide con i lavori assembleari uniti a momenti educativi e ludici di riunione delle famiglie.

In Francia la riunione annuale consiste in un weekend di 3 gg organizzato in un camping a maggio (la domenica dell'Assunzione) dove circa 60 famiglie, più o meno 200 persone, partecipano oramai da anni ad attività ricreative ed assembleari. Durante l'assemblea svizzera c'è stata una relazione da parte dei membri del direttivo sulle attività e "best practices" delle associazioni degli altri paesi, come stimolo per la comunità. Renate ha relazionato anche sulla sua partecipazione alla nostra assemblea del 2017.

Un altro argomento che ho trovato interessante è la terapia del canto, diffusa in molte associazioni del centro Europa.

E' accertato scientificamente che cantare aiuta il respiro e per questo vengono organizzati veri e propri workshops per i pazienti. Non importa se intonati o



Cristina Barbiero





meno, la terapia del canto sembra avere grandi effetti sui pazienti. In Austria, in Germania e in Svizzera si organizzano gruppi di self-help regionali, gestiti da leader locali, almeno 2 l'anno, oltre alla riunione plenaria annuale. Durante l'assemblea svizzera c'è stata la presenza della equipe del dr. Karim Hamesch di Aachen, che ha eseguito 32 fibroscan. Il dr. Hamesch ha già raccolto campioni in 7 paesi europei e sta realizzando un grosso studio a livello europeo.

GIORNATA EUROPEA PER L'ALPHA 1 EUROPEAN ALPHA-1 AWARENESS DAY

Cristina Barbiero



Il 24 e 25 Aprile si è celebrata la prima Giornata Europea per l'Alpha 1 (European Alpha-1 Awareness Day), con un evento presso il Parlamento Europeo al quale siamo stati invitati a presentare la situazione e l'attività dell'associazione italiana. Abbiamo anche avuto la possibilità di selezionare una serie di richieste da porre ai parlamentari europei, tra cui la richiesta di creare dei Centri di Eccellenza regionali con reali competenze sulla patologia, la richiesta di avviare un sistema standardizzato di diagnosi con protocolli centralizzati e facente capo ad un

unico Registro, la standardizzazione degli attacchi per l'ossigeno a livello sia nazionale che transnazionale, una battaglia avviata già anni fa da mio marito Mario, e la possibilità di accedere alle terapie anche in viaggio tra un paese e l'altro. Il 25 Aprile ho avuto la possibilità di presentare personalmente queste richieste alla nostra parlamentare europea Elena Gentile, medico pediatrico, molto impegnata a favore delle malattie rare, tanto da vincere il prestigioso premio Eurordis Black Pearl Award 2018. Il

dialogo con la deputata Gentile è aperto, sta a noi cercare di concretizzare un suo intervento anche a livello nazionale, soprattutto in questo nuovo anno, in vista delle votazioni per il nuovo parlamento.



SAVE THE DATE: 3-6 APRILE 2019 - DUBROVNIK - CROAZIA

alpha-1 GLOBAL

4th International Research Conference 3-4 on Alpha 1 Antitrypsin 3-4 April
7th Alpha 1- Global Patient Congress 5-6 April



PARTECIPAZIONE A “EUROPEAN CONFERENCE ON RARE DISEASES AND ORPHAN PRODUCTS” E EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY

Stefano Guerini

Nel corso di quest’anno l’associazione ha avuto l’occasione di partecipare a diversi incontri internazionali. A Vienna dal 10 al 12 maggio si è tenuto l’incontro “European Conference on Rare Diseases and Orphan products”.

È un evento che si svolge con lo scopo di riunire associazioni di pazienti, case farmaceutiche ma anche politici e in generale responsabili delle scelte che influenzano il mondo di chi è affetto da una patologia rara. In particolare l’evento è organizzato da EURORDIS, associazione che riunisce a livello europeo alcune delle associazioni di pazienti. EURORDIS fornisce a chi lo desidera supporto organizzativo e consigli utili su come portare avanti le proprie istanze. In particolare hanno costituito gli EPAGs (European Patient Advocacy Group) che consistono in gruppi organizzati di pazienti con lo scopo di garantire la corretta rappresentanza all’interno delle reti ERN. Le presentazioni a cui era possibile partecipare erano numerosissime, ma ho apprezzato con interesse principalmente due tematiche. Più presentazioni hanno riguardato la tematica dell’”Health Assessment” supportata dall’Unione Europea, si tratta di un strategia per raccogliere informazioni funzionali poi a prendere decisioni su un particolare argomento. Si struttura quindi come un canale dove anche le associazioni possono far sentire la propria voce riguardo ai propri principali bisogni, cercando quindi una risposta per i pazienti che rappresenta.

Altro tema molto sentito è stato quello dei registri delle varie patologie. Per ogni patologia rara, avere a disposizione un registro europeo permette una visione chiara del quadro e aiuta a quantificare i bisogni espressi. È stato sicuramente un tema dibattuto in tutti gli incontri senza però che si vedessero chiare prospettive, al momento inoltre l’UE stessa non ha dato direttive.

L’associazione pneumologica europea si sta però muovendo in quest’ottica e a luglio si sono poste le basi per strutturare un primo grande registro di pazienti con deficit di Alfa1 antitripsina, che dovrebbe garantire sinergia e collaborazione tra gli esperti del settore.



Stefano Guerini





Nel mese di settembre è stato poi organizzato l'annuale incontro della Società Respiratoria Europea. Accanto agli incontri specialistici è sempre un'occasione aperta anche ai pazienti che possono confrontarsi con i produttori dei farmaci ma anche incontrarsi e confrontarsi.

Era presente Alpha1 Global nella figura di Gonny Gutierrez, che la nostra associazione conosce da tempo. Non ha nascosto il fermento per l'incontro mondiale che l'Alpha Global Alliance organizzerà nella prossima primavera a Dubrovnick dove l'attenzione sarà esclusiva sul deficit di Alfa1 dando quindi ampio spazio alle novità riguardanti questa patologia.

Connecting Our Community



PROGETTO EARCO: SIAMO IN EUROPA

Ilaria Ferrarotti



Per chi si occupa di scienza e ricerca sanitaria è impensabile essere avulsi da un contesto Europeo. Un chiaro esempio è il progetto EARCO (European Alpha-1 Clinical Research Collaboration), supportato dalla Rete Europea delle Malattie Rare Polmonari (ERN-LUNG) e da ERS (European Respiratory Society).

Il progetto è finalizzato a creare una rete di ricercatori e clinici europei con l'obiettivo principale di creare un database standardizzato che includa dati clinici e biologici dei pazienti con Deficit Severo di Alfa1 antitripsina, per studiarne la storia clinica e la prognosi e, di conseguenza, creare, validare e rendere disponibili strumenti prognostici di supporto alle decisioni cliniche.

Altri obiettivi sono la possibilità di determinare l'effetto della terapia sostitutiva nella progressione di enfisema e il suo impatto su outcome clinici e funzionali in una popolazione europea "real life". Il progetto EARCO è stato ufficialmente lanciato nel luglio 2018 ed è in attiva fase di organizzazione.

La rappresentanza Italiana in EARCO è notevole: ben tre membri attivamente coinvolti nelle varie commissioni (Corda, Corsico, Ferrarotti).

CONTROLLO DI QUALITÀ TRA LABORATORI

Ilaria Ferrarotti



Ilaria Ferrarotti

La diagnosi del deficit di Alfa1 antitripsina consiste sia nell'analisi biochimica della proteina per valutarne un eventuale carenza e le anomalie elettroforetiche, sia nell'analisi genetica per identificare le varianti del gene SERPINA1 che codifica la proteina. L'accurata e completa identificazione del genotipo/fenotipo di AAT è la base delle decisioni cliniche riguardanti le scelte terapeutiche del singolo paziente, compresa la terapia sostitutiva. Di conseguenza, è molto importante poter disporre di un sistema di controllo di qualità esterno che controlli il corretto



processamento diagnostico del campione e l'aderenza dei risultati finali.

A questo scopo, è stato istituito un programma triennale di controllo di qualità dei test biochimici e genetici per la diagnosi di AATD, chiamato AATD-LAB NET, che è ufficialmente partito a Novembre 2018.

Il programma coinvolge 6 laboratori europei, leader nella diagnosi dell'AATD: Pavia (Italia), Varsavia (Polonia), Barcellona (Spagna), Dublino (Irlanda), Lille (Francia), Marburg (Germania). Pavia e Varsavia sono i laboratori di riferimento che distribuiranno a turno agli altri laboratori coinvolti il materiale di riferimento per i test biochimici e genetici, per poi controllare i risultati.

Questo progetto è finanziato da CSL Behring.

STUDIO MULTICENTRICO SULLA EPATOPATIA DA DAAT: C'È ANCHE BRESCIA

Stefano Guerini - Federica Benini

La ricerca riguardo il deficit di Alfa1-AT si sta muovendo, e Brescia partecipa attivamente in questi lavori. All'interno del gruppo ERN (Network Europeo per le Malattie Rare) per le patologie epatiche rare, esiste una sezione che si occupa specificamente di approfondire e studiare la patologia di quest'organo correlata al deficit di alfa1-AT. Il centro di riferimento è in Germania, ad Aquisgrana, ed è gestito dal dr. Pavel Strnad e dalla sua equipe.

Questo Centro si è fatto promotore di uno studio di ricerca coinvolgente numerosi Paesi europei; in Italia il Centro identificato è Brescia ed ha coinvolto nella sua gestione tutto il gruppo di lavoro coordinato dal dr. Corda con particolare attenzione da parte della sezione epatologica (dr.ssa Benini, dr. Guerini, dr.ssa Lanzani) e del gruppo di lavoro della Prof.ssa Fra.

Lo scopo del lavoro è quello di approfondire le conoscenze riguardo alle caratteristiche genetiche e cliniche della malattia epatica correlata al deficit, in particolar modo per quanto riguarda la storia naturale della stessa: ciò permetterebbe di capire quali pazienti sono più suscettibili allo sviluppo della malattia epatica, e di identificarli precocemente.

Il progetto si articola in una visita ambulatoriale, durante la quale ai pazienti vengono chieste alcune informazioni inerenti la propria storia clinica personale e familiare; successivamente vengono effettuati approfondimenti clinici tramite esami ematici ed indagini strumentali (ecografia addominale, fibroscan), che hanno lo scopo di valutare lo stato di salute del fegato.

Il lavoro è articolato, ed i colleghi tedeschi (nella figura della dr.ssa Leonie Dieterich) hanno anche effettuato un sopralluogo a Brescia per verificare il nostro metodo di lavoro e per offrirci supporto con i primi reclutamenti.

A ora un discreto numero di pazienti si è dimostrato disponibile e volenteroso nel collaborare. Con il tempo avremo modo di vedere i risultati di questa innovativa ricerca che sicuramente porterà beneficio a tutti.



Gli Spedali Civili
di Brescia



Federica Benini



ALFALAB

Tre articoli per iniziare a conoscere il lavoro oscuro ma prezioso del laboratorio impegnato “dietro le quinte” a fornirci diagnosi sempre più precise ed accurate.



Annamaria Fra

IL CONTRIBUTO DEI NOSTRI STUDENTI ALLE RICERCHE SUL DEFICIT DI ALFA1 ANTITRIPSINA

Gruppo di ricerca della Prof.ssa Annamaria Fra - Università degli studi di Brescia

Da alcuni anni lo studio dei meccanismi molecolari alla base del deficit di alfa1 antitripsina (DAAT) è la nostra principale tematica di ricerca. Gran parte dei risultati ottenuti deriva dall'impegno e dal lavoro di studenti dei corsi di laurea di Biotecnologie e Tecniche di laboratorio biomedico dell'Università degli Studi di Brescia, che hanno svolto il tirocinio di tesi presso il mio laboratorio. Con questo articolo vorrei brevemente presentarvi il contenuto delle tesi dei miei ultimi allievi, ormai Dottori, e ringraziarli per il contributo alle nostre ricerche.



Marco Lancini

CARATTERIZZAZIONE DI NUOVE VARIANTI DI ALFA1 ANTITRIPSINA IDENTIFICATE “IN SILICO”

Marco Lancini - Laurea Triennale in Tecniche di laboratorio biomedico

Lo scopo di questa tesi è stata la caratterizzazione, in un modello cellulare, di un pannello di varianti di alfa1 antitripsina identificate nella banca dati ExAC (in silico), al fine di verificare sperimentalmente la possibile patogenicità da noi predetta con metodi bioinformatici. In particolare, sono state valutate per ciascuna nuova variante l'efficienza di secrezione e la tendenza a formare polimeri, due meccanismi patogenetici fondamentali del DAAT. Abbiamo così identificato 3 nuove varianti polimerogeniche e 6 nuove varianti moderatamente deficitarie. Alcuni dei dati sono stati recentemente pubblicati (3).



Sherash Ghaus

STUDIO DEI POLIMERI DELLA VARIANTE PATOLOGICA E75V DI ALFA1 ANTITRIPSINA ESPRESSA IN MODELLI CELLULARI

Sherash Ghaus - Laurea in Biotecnologie

L'obiettivo di questa tesi è stato comparare i piccoli polimeri formati dalla variante di Alfa1 antitripsina patologica Trento (E75V) con quelli prodotti dalla variante più comune Z. Inoltre, il pattern di polimeri della variante Trento è stato comparato con quello di polimeri di Alfa1 antitripsina prodotti in vitro



mediante riscaldamento o in presenza di agenti chimici denaturanti. I risultati ottenuti hanno dimostrato che la variante Trento presenta un meccanismo di polimerizzazione diverso da quello sinora descritto ed una particolare instabilità strutturale Z. I dati qui prodotti sono stati pubblicati (6).

STUDIO DELL'ATTIVITÀ ANTI-ELASTASICA DI UNA NUOVA VARIANTE DI ALFA1 ANTITRIPSINA

Leonardo Lanfranchi - Laurea in Tecniche di laboratorio biomedico

Leonardo ha studiato il deficit di secrezione e l'attività antielastastica di una nuova variante di Alfa1 antitripsina (G349R) identificata nella banca dati ExAC, contribuendo a dimostrare che questa mutazione inattiva completamente la proteina. La nuova variante, da noi denominata Iners, rappresenta la prima variante completamente disfunzionale descritta in letteratura. Il saggio di attività messo a punto durante questo studio potrà essere utile in futuro per il dosaggio dell'attività antielastastica in campioni di plasma. Alcuni dati di questa tesi sono stati recentemente pubblicati (1).



Leonardo Lanfranchi

DOSAGGIO DI POLIMERI E ATTIVITÀ ANTI-ELASTASICA NEL PLASMA DI PAZIENTI CON DEFICIT DI ALFA 1 ANTITRIPSINA

Giovanni Sgrò - Laurea in Tecniche di laboratorio biomedico

Scopo di questa tesi è stato mettere a punto un saggio per la quantificazione di polimeri di alfa1 antitripsina mutata in campioni di plasma o DBS (Dried Blood Spot) ottenuti da pazienti omozigoti ZZ. La metodica sviluppata potrà essere applicata alla quantificazione di polimeri di AAT plasmatici come indice della gravità della malattia epatica o polmonare in pazienti con DAAT.



Giovanni Sgrò

CARATTERIZZAZIONE DEI POLIMERI EXTRACELLULARI DI VARIANTI PATOLOGICHE DI ALFA1 ANTITRIPSINA

Annamaria Fra - Romina Berardelli - Laurea Magistrale in Biotecnologie Mediche

Scopo di questa tesi è stato caratterizzare, mediante l'uso di modelli cellulari, la biogenesi dei polimeri plasmatici della variante Z di alfa1 antitripsina.

Lo studio ha permesso di dimostrare che i polimeri extracellulari di Z vengono secreti dalle cellule epatiche. Romina ha inoltre messo a punto la tecnica elettroforetica per visualizzare i polimeri direttamente in campioni di plasma di soggetti omozigoti ZZ. Infine, utilizzando le metodologie sviluppate sulle varianti di AAT, lo studio è stato esteso ad un mutante di un'altra serpin plasmatica, il



C1-Inibitore, il cui deficit causa l'angioedema ereditario, per il quale non erano disponibili modelli cellulari adatti allo studio delle mutazioni.

I risultati hanno contribuito a diverse pubblicazioni scientifiche (1-7). Romina non è solo stata uno studente, ma nei suoi sette anni di lavoro nel mio laboratorio ha dato un importante contributo a tutte le principali linee di ricerca sul deficit di alfa1 antitripsina. In fotografia, oltre a me e Romina, anche i due giovani ricercatori del mio gruppo, Riccardo Ronzoni (ora nel laboratorio del Prof. Lomas a Londra) e Mattia Laffranchi, che approfitto per ringraziare per il loro paziente lavoro di tutor nei confronti dei numerosi giovani studenti che hanno frequentato il mio laboratorio. Concludo con un sentito ringraziamento all'Associazione per il continuo sostegno alle mie ricerche e ai miei giovani collaboratori.



Da sinistra:
Riccardo Ronzoni
Annamaria Fra
Romina Berardelli
Mattia Laffranchi

Pubblicazioni recenti del gruppo di ricerca:

1. M. Laffranchi, E.L.K. Elliston, F.Gangemi, R. Berardelli, D.A Lomas, J A Irving, A. Fra. Characterisation of a type II functionally-deficient variant of alpha-1-antitrypsin discovered in the general population. Pre-print in BioRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/452375>; PlosOne, in press.
2. Annamaria Fra, Emanuela D'Acunto, Mattia Laffranchi, Elena Miranda. (2018) Cellular Models for the Serpinopathies Contributo in volume in *Methods Mol Biol.* 1826:109-121.
3. Giacomuzzi,E., Laffranchi,M., Berardelli,R., Ravasio,V., Ferrarotti,I., Gooptu,B., Borsani,G. and Fra,A. (2018) Real-world clinical applicability of pathogenicity predictors assessed on SERPINA1 mutations in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Hum. Mutat.* 39(9):1203..
4. Laffranchi M, Berardelli R, Ronzoni R, Lomas DA, Fra A. (2018) Heteropolymerization of Alfa-1-antitrypsin mutants in cell models mimicking heterozygosity. *Hum Mol Genet* 27:1785.
5. Caccia Sonia, Suffritti Chiara, Carzaniga Thomas, Berardelli Romina, Berra Silvia, Martorana Vincenzo, Fra Annamaria, Drouet Christian, Cicardi Marco. (2018) Intermittent C1-Inhibitor Deficiency Associated with Recessive Inheritance: Functional and Structural Insight. *Sci Rep.* 8:977.
6. Elena Miranda, Ilaria Ferrarotti, Romina Berardelli, Mattia Laffranchi, Marta Cerea, Fabrizio Gangemi, Imran Haq, Stefania Ottaviani, David A. Lomas, James A. Irving, Annamaria Fra (2017). The pathological Trento variant of alpha-1-antitrypsin (E75V) shows nonclassical behaviour during polymerization. *FEBS J.* 284:2110.
7. Fra A, Cosmi F, Ordoñez A, Berardelli R, Perez J, Guadagno NA, Corda L, Marciniak SJ, Lomas DA, Miranda E (2016). Polymers of Z alpha1-antitrypsin are secreted in cell models of disease. *Eur Respir J.* 47:1005. Corresponding author.



DEFICIT EREDITARIO DI ALFA1 ANTITRIPSINA: LA NOSTRA ESPERIENZA

Alice Maria Balderacchi e Valentina Barzon

La nostra esperienza lavorativa presso il Centro per la Diagnosi del Deficit ereditario di Alfa1 Antitripsina ha inizio a Gennaio 2016 e da subito siamo state trasportate in una realtà lavorativa e di studio caratterizzata da grande professionalità e sostegno reciproco che ci ha permesso di crescere non solo professionalmente ma anche da un punto di vista umano. Il costante impegno giornaliero ci ha permesso di acquisire sicurezza e indipendenza lavorativa con la consapevolezza di far parte di un Team pronto a guidarci e sostenerci in ogni occasione.

Il 18 Novembre 2017 abbiamo preso parte al convegno “I geni ereditari dalla storia della valle” presso la città di Sondrio, un’intensa giornata scandita da presentazioni e interventi volti a descrivere il deficit sia da un punto di vista tecnico-scientifico che attraverso l’esperienza diretta dei pazienti affetti da tale condizione genetica.

In questa occasione abbiamo avuto modo di valutare in prima persona ciò che fino a quel momento avevamo vissuto solo attraverso i racconti delle nostre colleghe, ovvero una grande collaborazione tra le diverse figure professionali finalizzata alla tutela del paziente e al progresso della ricerca scientifica. Durante la sessione presentata dalla Sig.ra Nuccia Gatta, riguardante la testimonianza diretta dei pazienti e dei loro familiari, abbiamo raggiunto una maggiore consapevolezza dell’importanza del nostro lavoro, trovando la giusta motivazione per un costante miglioramento.

Sotto la guida del Prof. Angelo Guido Corsico e della dr.ssa Ilaria Ferrarotti e con l’aiuto delle dr.sse Stefania Ottaviani e Marina Gorrini abbiamo acquisito negli anni l’indipendenza necessaria per svolgere al meglio il nostro lavoro.

In conclusione rivolgiamo il nostro ringraziamento a tutto il personale del centro per la diagnosi del deficit ereditario di alfa1 antitripsina di Pavia e a tutti i collaboratori coinvolti. Un doveroso ricordo è rivolto al Prof. Maurizio Luisetti il cui lavoro e dedizione hanno permesso di porre basi solide sulle quali costruire il nostro futuro.



Alice Maria Balderacchi
e Valentina Barzon



Maurizio Luisetti

DIAGNOSI MOLECOLARE DEL DEFICIT DI ALFA1 ANTITRIPSINA: UN NUOVO METODO BASATO SULLA TECNOLOGIA LUMINEX

Stefania Ottaviani

Come sappiamo, i due alleli deficitari che più comunemente troviamo nei pazienti con il deficit di alfa1 antitripsina (DAAT) sono S e Z. Oltre ad essi, è stato scoperto e caratterizzato un numero sempre maggiore di varianti “rare” dell’alfa1 antitripsina (AAT). Per identificare queste varianti è necessario il sequenziamento delle regioni codificanti del gene dell’AAT, il gene SERPINA1. Poiché il sequenziamento è costoso e richiede tempo, abbiamo valutato



Stefania Ottaviani



GRIFOLS

l'accuratezza di un nuovo kit diagnostico, chiamato A1AT Genotyping Test (Progenika, Grifols), che consente di identificare e genotipizzare simultaneamente 14 varianti deficitarie del gene SERPINA1 (incluse le mutazioni S e Z) utilizzando la tecnologia Luminex (tabella 1).

Nel laboratorio per la diagnosi del deficit di AAT di Pavia, Centro di Riferimento Nazionale, abbiamo analizzato 418 campioni, arrivati nel periodo gennaio-aprile del 2016, con questa nuova metodica.

Il nuovo kit ha dato questi risultati: 101 campioni (24.2%) positivi per almeno una delle 14 varianti deficitarie, 316 (75.6%) negativi per tutte le varianti analizzate, mentre un campione ha dato un risultato non valido. Alcune varianti rilevabili con il kit, come Siyama e Q0west, sono assenti nella popolazione europea, mentre altre mutazioni che sono frequentemente riscontrate nelle popolazioni caucasiche, non sono incluse nel pannello. Per questo, 17 campioni (4%) risultati negativi per il test, sono stati sequenziati per identificare altre varianti deficitarie rare. In conclusione, l'A1AT Genotyping test è risultato essere altamente affidabile e robusto.

Inoltre, abbiamo calcolato che il test potrebbe consentirci di ridurre il numero di campioni da sequenziare, consentendo tempi di refertazione più brevi.

Il kit verrà utilizzato a partire dal 2019 per la diagnosi presso il nostro centro grazie al contributo di Grifols Italia.

Tabella 1. Descrizione delle varianti alleliche e degli alleli associati testati dal kit.

Varianti alleliche	Alleli associati
c.187C>T	PI*I
c.194C>T	PI*Mprocida
c.226_228delTTC	PI*Mmalton, PI*Mpalermo, PI*Mnichinan
c.230C>T	PI*Siyama
c.551_552delC	PI*Q0granite falls
c.647G>T	PI*Q0west
c.721A>T	PI*Q0bellingham
c.739C>T	PI*F
c.839A>T	PI*Plowell, PI*Pduarte, PI*Q0cardiff, PI*Ybarcelona
c.863A>T	PI*S
c.1096G>A	PI*Z
c.1130_1131insT	PI*Q0mattawa, PI*Q0ourem
c.1156_1157insC	PI*Q0clayton, PI*Q0Saarbruecken
c.1178C>T	PI*Mheerlen



ALFA1 FAPPROFONDIMENTI

I NUOVI MESSAGGI DEL RECENTE PDTA DELLA REGIONE LOMBARDIA

Luciano Corda

Grazie all'amico Giancarlo ho la possibilità di confrontare, nonostante la presbiopia galoppante, la vecchia versione del **Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale** (PDTA) sul Deficit di Alfa1 antitripsina (AATD) della Regione Lombardia con la nuova versione, sfornata di recente.

Non se ne vuole ovviamente proporre una descrizione esauriente, il documento è peraltro recuperabile su internet http://www.alfa1at.it/wp-content/uploads/2016/08/PDPA_18.pdf, ma di seguito si cercherà di evidenziare i contenuti più innovativi, utili per gli operatori della sanità, i pazienti e i familiari coinvolti.

Si chiarisce che il AATD rispetta una trasmissione codominante, e cioè che i due alleli del gene sono entrambi espressi, nel senso che se un soggetto ha un genotipo SZ, per esempio, nel suo sangue si identifica alfa1 antitripsina (AAT) sia di tipo S che di tipo Z.

È importante la segnalazione che in caso di enfisema precoce, *“l'unica e precoce alterazione funzionale rilevabile sia una riduzione della diffusione alveolo-capillare di monossido di carbonio (DLCO) con valori di spirometria nella norma”*.

Primo avviso ai naviganti (tanti sono medici...): *“La tecnica di elezione per l'analisi quantitativa è rappresentata dalla nefelometria, i cui intervalli di riferimento sono, in genere, 90-200 mg/dl; tuttavia, una concentrazione plasmatica di AAT inferiore a 110 mg/dl è indicativa per una valutazione genetica (vedi paragrafo successivo). E' invece sconsigliato l'utilizzo di tecniche ormai obsolete quali immunodiffusione radiale e immunoelettroforesi quantitativa (o rocket immunoelettroforesi).*

Dal momento che AAT 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 AAT 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.”

Secondo avviso ai naviganti: *“Per una diagnosi corretta il dato genetico non dovrebbe mai essere svincolato dal dato biochimico volto a valutare la concentrazione plasmatica effettiva di AAT e dalla fenotipizzazione dell'espressione proteica a conferma del deficit.”*



Luciano Corda





Per evidenziare una gloria della ricerca sull'AATD italiana si insiste sulle varianti rare che da un po' di tempo sono diagnosticate anche in altre nazioni, che hanno compreso la nostra lezione: *“Tali varianti più rare possono comportare lo sviluppo di quadri clinici patologici simili, o in alcuni casi anche più gravi, rispetto alle varianti deficitarie più comuni. In Italia la frequenza di varianti patologiche rare è molto elevata; mediamente le varianti rare comprendono il 2-4% dei casi AATD nei Registri Europei; il Registro Italiano ne conta il 20%. Di conseguenza, un approccio diagnostico valido e completo non deve omettere la valutazione di mutazioni patologiche rare, diverse dalle più comuni S e Z.*

In Italia sono responsabili dell'11% dei casi di deficit severo di Alfa 1 antitripsina.”
“La fenotipizzazione deve invece seguire la genotipizzazione per dirimere casi dubbi e confermare i risultati patologici ottenuti.”

Alcuni parametri funzionali respiratori come quelli ricavati dal test del cammino per 6 minuti (6'WT) sono utili sia per fare diagnosi iniziale che per seguire l'eventuale progressione dell'enfisema polmonare.

Nel paziente con diagnosi di AATD causato da varianti patologiche polimerogeniche (e quindi potenzialmente dannose per il fegato) deve essere eseguita una funzionalità epatica completa e un'ecografia epatica o fibroscan. La biopsia epatica è indicata in casi particolari.

Nella terapia polmonare *“la priorità nella terapia farmacologica è rappresentata dalla broncodilatazione. I farmaci broncodilatatori inalatori (beta2 stimolanti o anticolinergici) somministrati per via inalatoria sono la prima scelta per la terapia regolare. Nel caso di risultato giudicato insoddisfacente in termini di sintomatologia e/o funzionalità polmonare vanno considerati: l'aumento della dose del singolo broncodilatatore (se previsto nella scheda tecnica del farmaco), l'associazione di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione con meccanismo d'azione differente, l'aggiunta di un corticosteroide per via inalatoria, da riservare a pazienti con frequenti riacutizzazioni.”*

Per quanto riguarda le vaccinazioni: *“Al fine di ridurre gli episodi di riacutizzazione e le relative complicanze, annualmente il paziente deve essere sottoposto alla vaccinazione anti-influenzale e alla vaccinazione antipneumococcica.*

E' inoltre consigliabile proporre la vaccinazione anti-HBV (virus epatie B) e anti-HAV (virus epatite A) al paziente, se non è già immune.”

Per chi è affetto da enfisema polmonare fondamentale prendere in considerazione cicli di Riabilitazione Respiratoria in Centri adeguati.

- E' possibile, in situazioni particolari, in base alle esigenze di gestione del paziente e al genotipo che determina la carenza genetica di proteina, la **somministrazione della terapia sostitutiva al dosaggio di 120 mg/Kg a cadenza bisettimanale**, secondo le modalità per l'impiego off-label di un trattamento per pazienti affetti da malattia rara condivise a livello regionale.

- La domiciliazione della terapia dopo un adeguato periodo di controllo (almeno tre dosi) e monitoraggio del paziente nel Presidio di Rete e l'auto-somministrazione domiciliare del trattamento sono una realtà!





GRAVIDANZA E RESPIRO: SOSTENIAMO LA VENTILAZIONE!

Andrea Vianello - Alessia Achilli

Nel corso della gravidanza si verificano fisiologicamente una serie di adattamenti fisici che influenzano la meccanica respiratoria e la funzione polmonare, determinando non raramente l'insorgenza di dispnea, cioè di una sensazione di "mancanza di fiato". Le modificazioni della funzione respiratoria avvengono per effetto di cambiamenti ormonali ed anatomico-strutturali, nonché in seguito all'incremento delle richieste metaboliche da parte dell'organismo.

Il cambiamento più rilevante della funzione respiratoria in gravidanza è rappresentato dall'aumento della ventilazione polmonare, dovuto ad un incremento del volume corrente (ampiezza del respiro) ad ogni singolo atto respiratorio, mentre la frequenza respiratoria rimane sostanzialmente invariata. L'aumento della ventilazione polmonare è prevalentemente riconducibile ad una causa ormonale, cioè all'incremento della produzione di progesterone, una sostanza i cui livelli aumentano nel corso della gravidanza. Infatti, l'accresciuto tasso ematico di progesterone si associa ad una maggiore sensibilità alle variazioni di concentrazione ematica di ossigeno e anidride carbonica (CO₂) da parte di alcuni recettori, i cosiddetti "chemocettori". A loro volta, i chemocettori "sovrastimolano" i centri nervosi di controllo della respirazione, i quali regolano la ventilazione polmonare a livelli più elevati rispetto alla norma. L'aumento della ventilazione polmonare comporta una maggiore eliminazione di CO₂ e la conseguente diminuzione della sua concentrazione nel sangue, con la possibile, transitoria comparsa di sintomi quali formicolio, crampi, palpitazioni, vertigini.

Dal punto di vista anatomico, durante la gravidanza le variazioni più rilevanti consistono nello spostamento verso l'alto del muscolo diaframma, dovuto all'ingrandimento dell'utero e all'esteriorizzazione delle coste, che si accompagna ad un aumento del diametro toracico antero-posteriore e trasversale (fig.1). Tali fenomeni riducono l'espansibilità polmonare anche del 30% rispetto alla norma, provocando una sensazione di difficoltà di ingresso dell'aria nei polmoni. Si potrebbe dire che nella gestante i polmoni sono più "svuotati" del normale, come documentato dalla riduzione della Capacità Funzionale Residua (CFR), ossia del volume d'aria che rimane nei polmoni alla fine di un'espirazione tranquilla. A causa dei cambiamenti descritti, il 60-70% delle donne riferisce sensazione di mancanza d'aria (dispnea) durante la gravidanza: questa si manifesta a partire dal primo secondo trimestre, cresce gradualmente e non si accompagna di solito ad altri sintomi respiratori.

Nel caso in cui i cambiamenti fisiologici legati alla gravidanza si instaurino in una persona che sia portatrice di una malattia del polmone e/o della gabbia toracica, essi possono provocare l'insorgenza di insufficienza respiratoria (condizione caratterizzata da scarsa ossigenazione e inadeguata eliminazione di CO₂), con conseguenze pericolose sia per la madre che per il feto.

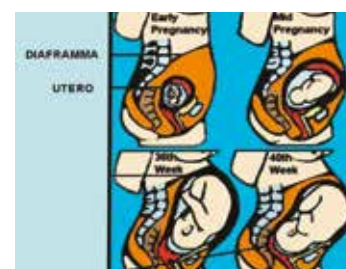


Andrea Vianello



Policlinico di Padova

Figura 1



Dispnea ed insufficienza respiratoria acuta possono comparire nelle gestanti che siano portatrici di affezioni quali asma bronchiale, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), grave cifoscoliosi, obesità, malattie neuro-muscolari. Le donne affette da enfisema polmonare dovuto a deficit di Alfa1 antitripsina rientrano nella categoria dei soggetti a rischio di complicanze respiratorie in gravidanza, nel caso in cui la malattia sia in stadio avanzato. L'insufficienza respiratoria acuta si manifesta raramente nelle gestanti (0.1% dei casi), ma, qualora insorga, è frequentemente causa di ricovero in Terapia Intensiva. Anche se mancano studi su larga scala e linee guida specifiche per trattamento dell'insufficienza respiratoria nelle donne in gravidanza, risulta fondamentale mantenere un'adeguata ossigenazione della madre e del feto; frequenti episodi di ipossia (abbassamento dell'ossigenazione) conducono infatti a basso peso del feto alla nascita, ritardo di crescita intrauterino, parto pretermine, aumento di morbilità e mortalità perinatale.

Figura 2



Allo scopo di mantenere soddisfacenti scambi gassosi (normale ossigenazione ed eliminazione di CO₂) nei soggetti a rischio di sviluppare insufficienza respiratoria, in anni recenti si è affermato l'utilizzo della cosiddetta Ventilazione Meccanica Non Invasiva (NIV) domiciliare, i cui benefici sono sempre più largamente riconosciuti. Si tratta dell'impiego a domicilio di un ventilatore portatile che viene applicato tramite una maschera nasale, generalmente nelle ore notturne (fig.2). Tale dispositivo è in grado di sostenere la ventilazione e mettere a riposo la muscolatura respiratoria durante il sonno. Le prime osservazioni sull'efficacia della NIV sono state effettuate in gestanti con insufficienza respiratoria associata ad affezioni neuromuscolari (poliomielite, miopatia).

Studi più recenti hanno evidenziato risultati soddisfacenti anche in pazienti affette da insufficienza respiratoria secondaria ad asma, anemia falciforme, edema polmonare indotto da farmaci tocolitici, polmoniti acquisite in comunità, infezioni da virus influenzale.

Nella nostra esperienza, abbiamo trattato con successo fino al termine della gravidanza una gestante affetta da deficit di alfa1 antitripsina che presentava una severa riduzione dei volumi polmonari.



L'utilizzo di NIV può essere pertanto preso in considerazione quale soluzione efficace a sostenere la ventilazione nelle gestanti che siano portatrici di deficit di Alfa1 antitripsina e presentino una rilevante compromissione della funzione respiratoria, così da consentire di condurre a termine la gravidanza in relativa sicurezza. In queste pazienti, l'uso della ventilazione meccanica deve essere associato alla prosecuzione del trattamento sostitutivo enzimatico, allo scopo di preservare l'integrità del tessuto polmonare.



TRAPIANTO POLMONARE: UNA REALTA' IN GRANDE ESPANSIONE

Stefano Pavanello

Molte persone ci chiedono: “ma esiste davvero?”

Questa è la domanda che noi ci sentiamo spesso rivolgere quando affermiamo di essere stati sottoposti ad un trapianto polmonare. In effetti da più di vent'anni ormai questa è una pratica molto diffusa nel nostro paese, anche se ovviamente non si tratta di grandi numeri come per quello di reni o di cuore. Ci sono purtroppo un certo numero di patologie, molto spesso rare, cioè per cui non esistono ancora cure risolutive, che vedono come unica via di sbocco il trapianto polmonare. Si tratta perlopiù di malattie come la fibrosi cistica, la fibrosi polmonare idiopatica, la LAM (Linfangiomiomatosi), il deficit di alfa1 antitripsina, ma anche forme gravi di enfisema e bronchiectasie, per cui, quando il polmone raggiunge uno stato che non garantisce più lo scambio di ossigeno tra ambiente e sangue, non vi è altra possibilità di sopravvivenza se non sostituendo l'organo malato.

I centri di riferimento in Italia sono poco meno di una decina, su tutti il Policlinico di Padova, l'ospedale Le Molinette di Torino e il Policlinico di Milano giocano un ruolo primario per il numero di trapianti effettuati e gli anni di operatività.

Proprio nell'ambito della struttura padovana opera dal 2008 l'Unione Trapiantati Polmone di Padova - Ass.ne Onlus. La nostra associazione nasce per volontà di un gruppo di trapiantati che, in accordo con alcuni medici del reparto di Chirurgia Toracica del Policlinico, decidono che ormai i tempi sono maturi per riunirsi e cercare di affrontare insieme tutte le tematiche del pre e post trapianto. Da subito, grazie alle grandi capacità e alla volontà del presidente fondatore Massimiliano Difilippo, si sono intraviste tutte le potenzialità di questo tipo di associazione. Senza mai ricorrere a nessun tipo di finanziamento esterno da parte di istituzioni ed enti, ma solo con la forza delle donazioni nostre, dei nostri familiari e di amici sostenitori, siamo riusciti ad ottenere grandi obiettivi: donazioni di apparecchiature mediche e per la riabilitazione, televisori per le stanzette dei trapiantati, organizzazione di incontri di approfondimento sulle varie patologie, fino ad arrivare nel 2012 all'attribuzione di due borse di studio destinate a giovani medici ricercatori dell'Università di Padova.

Dal gennaio del 2014 mi trovo a guidare la nostra associazione, insieme ad un



Stefano Pavanello



Policlinico di Padova,
Ospedale "Le Molinette" di Torino
Policlinico di Milano





comitato direttivo formato quasi interamente da trapiantati di polmone. Si tratta di una grande responsabilità ma al tempo stesso una grande soddisfazione che solo le attività di volontariato sanno dare.

I tagli alle spese nella Sanità fanno sì che il nostro ruolo diventi sempre più determinante e a volte necessario affinché le strutture ospedaliere possano mantenere uno standard a livello dell'eccezionale professionalità dell'equipe medica che in quasi vent'anni ha effettuato circa 300 trapianti polmonari contribuendo all'avanzamento della ricerca in questo settore considerato ancora, purtroppo, di nicchia rispetto ad altre pratiche mediche.

La nostra opinione è che quando è in gioco la vita di migliaia di persone non si può ragionare per numeri e per convenienza, bensì mettere al primo posto la salute ed il futuro del paziente. E per questo noi continueremo a lottare con tutte le nostre forze, cercando di dare alla nostra associazione una struttura sempre più organizzata e se possibile allargata, non dimenticando la collaborazione con tutte le altre associazioni collegate, a partire dall'AIDO, che non ringrazieremo

mai abbastanza per il suo contributo nello sviluppare la cultura della donazione organi in Italia. E sempre a proposito di collaborazione con altre associazioni mi piace ricordare la fondazione di FIMARP, la federazione italiana per le malattie rare polmonari in cui è approdata da poco anche Alfa1-AT. Affrontare un trapianto polmonare non è una passeggiata ma è comunque l'unico modo per sopravvivere ad alcune gravi malattie polmonari. Certo sorgono nei pazienti un mare di dubbi e di domande, sia prima che dopo il trapianto, per questo motivo vi consiglio di parlarne, con i medici ma anche tra di voi o con chi già ci è passato. Spesso la paura impedisce di affrontare il trapianto nelle condizioni ideali, quindi noi e le altre

associazioni siamo a disposizione di tutti per facilitarvi il cammino verso la vostra rinascita. Per ulteriori notizie sulla nostra associazione o per avere informazioni più approfondite sul trapianto di polmone potete consultare il nostro sito internet www.unitp-pd.it o inviarci una mail a info@unitp-pd.it.





NUOVI OBIETTIVI TERAPEUTICI PER IL DEFICIT DI ALFA1 ANTITRIPSINA

Bruno Balbi

Cosa interessa ai pazienti che soffrono di una malattia? La cura, ovviamente! Ai medici ed agli studiosi interessa anche il modo in cui la malattia si sviluppa (la chiamiamo patogenesi) e nel caso del Deficit la catena delle cause parte direttamente dai geni del paziente. Poi ci interessa anche come “gestire” il malato, ovvero come guidarlo nello slalom tra le diverse parti del sistema sanitario, tra i diversi esami ed accertamenti da fare, quando farli, perché farli.

Ma al malato ciò che preme è sapere come può curarsi, come può guarire o almeno stare meglio. Giusto così. Allora per questo numero di Alfabello 2018 ho pensato di tradurre o meglio parafrasare un recente articolo centrato proprio su questo argomento: **la terapia**.

New therapeutic targets for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Lomas DA. COPD 2018; 5 (4):233-243.

Prima di tutto alcune informazioni sull'Autore: il Prof. David Lomas dell'University College di Londra, un'autorità nel campo. E' colui che ha scoperto la teoria del ripiegamento delle proteine dell'alfa1 una sull'altra che crea aggregati proteici. Questi aggregati oltre a non permettere il funzionamento dell'alfa1 causano molti altri problemi come l'accumulo nelle cellule del fegato.

Tutto ciò nei pazienti con deficit ZZ e pochi altri tipi di deficit molto più rari. Di più. La

scoperta di Lomas è stata così importante che è andata oltre il deficit, ha generato la teoria che alcune malattie, apparentemente senza alcun legame tra di loro (come ad esempio il deficit e l'Alzheimer), hanno in realtà una patogenesi comune: appunto il ripiegamento e l'aggregazione delle proteine tra di loro. Vediamo allora cosa ci dice il Prof. Lomas.

Per quanto riguarda la terapia delle forme polmonari non ci sono novità. La terapia sostitutiva è discussa ancora una volta dalla prospettiva del Regno Unito, Paese dove non è autorizzata la terapia sostitutiva.

La agenzia del farmaco britannica sta infatti esaminando la possibile autorizzazione della terapia sostitutiva alla luce appunto dei dati dello studio RAPID, basato sulla terapia prodotta dalla CSL Behring (Respreeza).

Oltre a ricordare il ruolo della riabilitazione, della riduzione volumetrica polmonare sia durante broncoscopia che con intervento chirurgico e, nei casi più gravi, del



David Lomas

trapianto polmonare, Lomas illustra i possibili miglioramenti nella conduzione della terapia sostitutiva, come una personalizzazione del dosaggio, l'impiego di forme ricombinanti della proteina e la ormai "mitica", nel senso che non si è mai riuscito a farla in maniera efficace, terapia per via aerosolica.

In realtà la parte più interessante dell'articolo è quella dedicata alle possibili nuove terapie dell'epatopatia associata al Deficit.

Per prima cosa l'Autore esamina i possibili mezzi farmacologici per stimolare la secrezione dell'alfa1 fuori dalle cellule epatiche, in modo che il suo accumulo non crei danni alle cellule stesse. Molti farmaci, come l'acido fenilbarbiturico e l'acido suberoilamide, potenzialmente avrebbero questa capacità ma entrambi non hanno ancora dato risultati soddisfacenti. La carbamazepina invece, farmaco

utilizzato nell'epilessia, avrebbe l'effetto di stimolare l'autodistruzione degli aggregati di alfa1, così come il litio o la rapamicina, ma gli studi sono ancora in corso con esito tutto da verificare. Se non si riesce a favorire la secrezione degli aggregati di alfa1 fuori dalle cellule epatiche forse se ne può ridurre la sintesi, ottenendo il medesimo risultato: la riduzione dell'accumulo negli epatociti.

E' questo l'approccio che si tenta con molecole di acido ribodesossinucleico (RNA). I primi due studi su pazienti con deficit di tipo ZZ ed epatopatia sono stati purtroppo gravati da gravi effetti collaterali, ma la ricerca continua con nuovi composti. Ulteriori tentativi condotti in collaborazione con la casa farmaceutica di dimensioni

mondiali GSK sono indirizzati alla individuazione di piccole molecole proteiche che possano bloccare l'aggregazione intracellulare di alfa1, ma sull'efficacia di questi composti l'Autore per il momento non si pronuncia.

Ma la ricerca si è rivolta anche ad un'altra potenziale arma contro l'aggregazione dell'alfa1: gli anticorpi monoclonali. Si tratta di "lontani cugini" degli anticorpi che ognuno di noi possiede e che sono fondamentali per le nostre difese immunitarie. Disegnati al computer per avere come obiettivo proprio la proteina dell'Alfa1, essi potrebbero interferire nel processo di aggregazione e quindi in qualche modo modularlo. Per il momento tuttavia si tratta di una intuizione scientifica o meglio di un'ipotesi di lavoro da verificare.

Infine dove non riesce la farmacologia o la immunofarmacologia forse può riuscire il trapianto, non di un organo intero, ma di cellule sane, senza cioè il gene Z che porta il deficit, siano esse cellule del fegato o cellule staminali.

Questa affascinante ipotesi di lavoro è l'ultima descritta dal Prof. Lomas, ma



University College di Londra



ancora una volta, a parte risultati incoraggianti su modelli animali (topi da laboratorio) non vi sono al momento dati ufficiali di studi su pazienti. Come concludere quindi questo mio riassunto? Il bicchiere è mezzo pieno o mezzo vuoto? Il fatto stesso che il deficit sia così di interesse per centri di ricerca prestigiosi come quello di Lomas è incoraggiante. Come ho cercato di spiegare non si trascura alcuna possibile strada per arrivare ad una cura sia della forma polmonare che di quella epatica.

Non dobbiamo poi dimenticare che oltre al

Prof. Lomas, molti altri gruppi di ricercatori anche molto vicini a noi qui in Italia stanno lavorando sui medesimi obiettivi. Se guardate o meglio riguardate il programma del convegno che l'associazione ha organizzato l'anno scorso a Brescia vedrete che sul deficit lavorano gruppi dell'Università di Brescia, dell'Istituto TIGEM di Napoli e molti altri. Solo la ricerca può portare a miglioramenti della condizione dei pazienti, se non alla cura definitiva del deficit.

Sostenendo l'Associazione sostenete anche la Ricerca.

Fate la vostra parte allora!



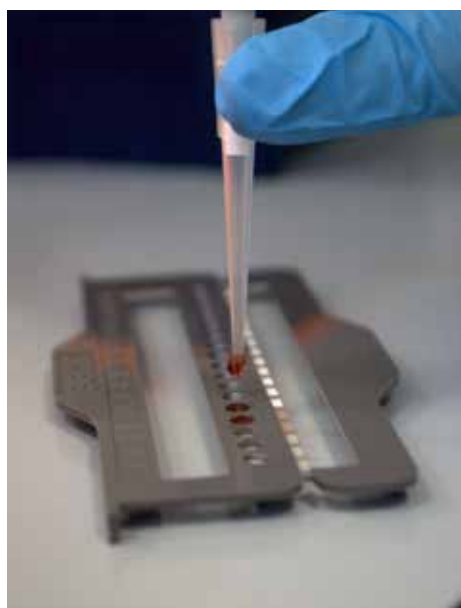
DEFICIT DI ALFA1 ANTITRIPSINA: L'ESEMPIO ITALIANO, LE LINEE GUIDA EUROPEE

Ilaria Ferrarotti

Ai più, medici compresi, il Deficit di Alfa1 antitripsina (AATD) è poco noto, come spesso accade per le quasi 8000 malattie rare riconosciute, ma chi segue questo disordine sa perfettamente che si tratta di un fattore di rischio su base genetica, a espressione codominante e non di una vera e propria malattia rara. Se non si riconosce tempestivamente il AATD, il rischio consiste di sviluppare a varie età patologie epatiche causate dall'accumulo nel fegato della proteina alterata e soffrire di enfisema polmonare se, in particolare, si è prona al vizio del fumo di sigaretta. La storia degli ultimi vent'anni in Italia è ricca di soddisfazioni per il AATD perché in questo lasso di tempo si è sviluppata una affiatata comunità composta da un'associazione di pazienti guidata con lungimiranza ed equilibrio, da un gruppo di medici e biologi dotati di mentalità aperta e collaborativa e, infine, da alcune ditte farmaceutiche consapevoli del profilo peculiare delle



Ilaria Ferrarotti





malattie rare e del loro rilievo clinico e sociale. Come si conviene, in Italia esiste un unico laboratorio di riferimento per la diagnosi del AATD a Pavia e pochissimi centri clinici esperti nella gestione della diagnosi e della terapia (tra tutti, quello di Brescia): vista l'esiguità della casistica i pazienti devono essere concentrati per trovare esperienza, competenza e risorse.

Alla fine del 2017 è comparso nel giornale europeo di malattie respiratorie lo **“Statement”** europeo sull'AATD, che ne riconosce e rinforza l'importanza.

Si tratta di un testo essenziale redatto da esperti europei che da tempo “sul campo” gestiscono la diagnosi, la terapia e il monitoraggio dell'AATD. Il ruolo degli italiani, sia come autori che come contributo di ricerca bibliografico, non è indifferente. Si rimanda al testo completo per maggior approfondimenti: [Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha1- antitrypsin deficiency. Eur Respir J 2017.](#)

Dallo **“Statement”** si evince, tra l'altro, che:

- l'AATD è clinicamente assai variabile nella sua presentazione, da tutto a niente, e deve essere sempre ricercato non appena si pone diagnosi di BPCO e asma;
- Il livello di AAT plasmatica circolante è cruciale per la diagnosi;
- l'invio dei campioni a laboratori esperti e autorevoli sull'AATD è essenziale;
- ricercare l'AATD tra tutti i parenti di 1° grado di un caso diagnosticato è altamente consigliato;
- è utile assicurare l'assistenza genetica e psicologica nei casi critici;
- se si è affetti da AATD, si deve evitare il fumo di sigaretta ad ogni costo;
- la valutazione funzionale spirometrica e con la diffusione alveolo capillare del monossido di carbonio (DLco) nel corso del tempo (almeno ogni anno) fondamentale;
- gli eterozigoti semplici (ad esempio MZ) non sono a particolare rischio di BPCO se non fumano;

- ogni screening, pur con varie limitazioni, è benvenuto;

- la terapia sostitutiva endovena con AAT ricavata da donatori sani rallenta la progressione dell'enfisema negli omozigoti o negli eterozigoti composti (es di genotipi: ZZ, NullNull, ZNull) ma non negli eterozigoti (es. MZ) o nei fumatori attivi di qualsiasi genotipo.

In conclusione molto, in Italia e altrove, è stato fatto, moltissimo c'è ancora da fare: in particolare portare a livello domiciliare la terapia sostitutiva endovena, anche in modalità di autosomministrazione.





ALFA+RESPIRO

Dal 2018 la rivista "RESPIRO" ha chiesto alla nostra associazione di avviare una collaborazione con l'invio di articoli da parte dei nostri soci ed esperti in ambito scientifico. Riportiamo qui, con il permesso dell'editore, gli articoli apparsi quest'anno a firma dei nostri soci. Consigliamo inoltre a tutti la lettura abituale di questa rivista (scaricabile anche online, previa registrazione GRATUITA al sito <http://www.sintexservizi.it/registrazione.html>)

COME NASCE UNA ASSOCIAZIONE DI PAZIENTI?

Bruno Balbi

La stagione attuale vede crescere praticamente ogni giorno nuove associazioni di pazienti e federazioni di associazioni di pazienti.

Ma come nasce una associazione di pazienti?. Mi pare un momento "magico" molto importante sia per le persone affette da questa malattia o condizione che in generale per tutto il mondo sanitario e direi anche per la nostra società.

Si tratta di una genesi - quasi in senso biblico- di un qualcosa che non c'era prima. Vi debbono essere tuttavia alcune condizioni necessarie, condizioni che formano una specie di "brodo primordiale" che favorisce la genesi della nuova entità. In primo luogo è necessaria una aggregazione, una massa critica di persone che vivano la medesima problematica, possibilmente vicini da un punto di vista logistico o meglio ancora legati da amicizia, o parentela.

Inoltre è molto utile la sensazione che sia un momento importante nello sviluppo della storia della malattia, un "giro di boa", un momento irripetibile.

Infine ci vuole una miccia, un detonatore che faccia scoppiare la bomba, per così dire, che dia il via ad una catena di eventi irripetibili ed inarrestabili, da cui non si può tornare indietro. Questo più o meno è ciò che è successo nel 2001 a Brescia per quanto riguarda il deficit di Alfa1 Antitripsina (DAAT).

Vi era infatti una aggregazione di pazienti e familiari ed amici, sostenitori nell'area Bresciana. Il nucleo storico di pazienti con il DAAT infatti è proprio stato identificato a Brescia, negli Spedali Civili per opera della scuola del compianto Prof. Vittorio Grassi e dei suoi Allievi. Per la gran parte erano e sono originari della Val Trompia che dalla periferia di Brescia si dipana verso il Monte Maniva. Tra questi la "storica" Presidente dalla Associazione Nazionale Alfa1 AT, Sig.ra Nuccia



Bruno Balbi





Veduta della Valle Trompia dal Monte Guglielmo



Vittorio Grassi

Gatta che all'epoca lavorava proprio agli Spedali Civili e che fa parte di una famiglia in cui il DAAT è molto presente.

Che momento era il 2001 per il DAAT? Un momento molto importante. Da poco era stata approvata la Legge sulle Malattie Rare che dava impulso e risalto alle situazioni cliniche come il DAAT. Da pochi anni era attivo il Gruppo di Studio sul DAAT, il Gruppo IDA, Identificazione del deficit di Alfa1 Antitripsina.

Si tratta di un Gruppo Inter-societario in quanto

formato da persone delle due principali Società Scientifiche Pneumologiche, AIPO (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri) e SIMR (Società Italiana di Malattie Respiratorie), ancora oggi unico esempio in tal senso che negli anni ha lavorato per migliorare le conoscenze del DAAT e soprattutto per favorire l'identificazione dei pazienti DAAT. Inoltre era ormai alle porte la autorizzazione anche in Italia della "terapia sostitutiva", la terapia infusiva di Alfa1 Antitripsina estratta da pool di sangue di donatori che ripristina il livello normale di Alfa1 nel sangue e nei tessuti compreso quello polmonare, favorendo il corretto bilancio tra fattori lesivi e fattori protettivi polmonari.

Infine ci fu la miccia rappresentata dal sottoscritto. Avevo il DAAT in testa da quando ero stato al NIH (National Institutes of Health) di Bethesda, l'Istituto in cui fu provata l'efficacia biologica della terapia sostitutiva per il DAAT.

In una riunione tenutasi agli Spedali Civili a cui parteciparono molti pazienti con DAAT spiegai la terapia sostitutiva e illustrai la situazione degli USA in cui la potente (ancora oggi!) Alpha-1 Foundation, la Associazione dei pazienti americani, finanziava la ricerca e teneva corsi in tutti gli Stati Uniti d'America a favore dei pazienti.

Così nacque l'Associazione Nazionale Alfa1-AT, una realtà che dopo quasi 17 anni è viva e vitale e lotta assieme ai pazienti per migliorare le condizioni dei pazienti con DAAT. Ricordiamo che il dr. Bruno Balbi è Presidente del Comitato Scientifico della Associazione Nazionale Alfa1-AT (*ndr*).

DEFICIT DI ALFA1 ANTITRIPSINA: L'IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI CENTRALIZZATA

Ilaria Ferrarotti

Il deficit di Alfa1 antitripsina (AATD) è un disordine autosomico co-dominante, che aumenta il rischio di sviluppare alcune patologie tra le quali, di maggior rilievo sociale, quella polmonare (broncopneumopatia cronico ostruttiva, enfisema) e quella epatica (cirrosi, carcinoma epatico).

In linea generale, i soggetti con concentrazioni di AAT <0,5 g/L vengono definiti come affetti da carenza severa di AAT e, in genere, sono rispettivamente



omozigoti o eterozigoti composti da uno o due alleli patologici.

Soggetti con concentrazioni superiori, ma che non superano il limite inferiore di riferimento (1 g/L), sono definiti come affetti da carenza intermedia di AAT e sono in genere eterozigoti per un allele patologico

Sia la forma severa dell'AATD, riconosciuta come malattia rara con l'esenzione **RC0200**, che la forma intermedia, sono considerate altamente sotto-diagnosticate. Si stima che in Europa l'intervallo tra la comparsa dei primi sintomi respiratori e la diagnosi di AATD sia di 6-8 anni. In Italia, i dati più recenti, indicano un ritardo diagnostico di 5 anni nei casi di AATD severo e di oltre 10 anni nei pazienti con AATD intermedio.

Tra le varie cause che rendono questa patologia sotto-diagnosticata, la principale è senza dubbio la sua classificazione come BPCO che, confondendosi per ciò che attiene il fenotipo clinico nella grande maggioranza di soggetti BPCO con livelli normali di AAT, ritarda la diagnosi di AATD.

Il parametro più importante per la dimostrazione della presenza di AATD, ed in particolare della presenza del rischio di un danno polmonare, è la misurazione delle concentrazioni plasmatiche della proteina, che può essere effettuato in qualsiasi laboratorio di analisi ma, attenzione: è solo l'inizio! Una diagnosi completa di AATD deve necessariamente essere il risultato dell'integrazione di conoscenze biochimiche, genetiche e cliniche specifiche per questa malattia che non sono comuni nei laboratori generalisti. Ci si deve quindi affidare ad un Laboratorio dedicato a questa condizione. Diagnosi parziali (ma non facilmente identificabili come tali) sono spesso fuorvianti sia per i clinici che per i pazienti.

Infatti, la caratterizzazione accurata degli alleli deficitari di cui i pazienti AATD sono portatori (esame qualitativo) può facilitare la valutazione del rischio di patologia epatica e la prognosi del quadro polmonare. Tra gli alleli deficitari più comuni che causano una carenza congenita di AAT, le varianti alleliche S e Z sono le più diffuse nelle popolazioni di origine caucasoidi, anche se esistono e altre mutazioni più rare, che possono comportare lo sviluppo di quadri clinici patologici simili, o in alcuni casi anche più gravi, rispetto alle varianti deficitarie più comuni. In Italia la frequenza di mutazioni patologiche rare è molto elevata; mediamente le varianti rare comprendono il 2-4% dei casi AATD nei Registri Europei, il Registro Italiano ne conta ben il 20%. Di conseguenza, un approccio diagnostico valido e completo non deve omettere la valutazione di mutazioni patologiche rare, diverse dalle più comuni S e Z.

A partire dal 1996, in Italia è stato istituito il Programma Nazionale per lo screening di AATD severo, per il quale il Centro per la Diagnosi e il Coordinamento del Registro del Deficit di AAT di Pavia (IRCCS Policlinico San Matteo, e Università degli Studi di Pavia) è dal 2003 Centro di Riferimento sul territorio nazionale, e dal 2017 Centro di Riferimento per l'Europa occidentale per European Reference Network delle le malattie rare polmonari (ERN-LUNG).

Poche gocce di sangue sono sufficienti per eseguire tutti i test biochimici e genetici necessari per una diagnosi completa ed accurata di un eventuale Deficit di Alfa1 antitripsina! Per saperne di più: www.alfa1antitripsina.it



Policlinico San Matteo,
Pavia





ALFASTORIE&SPORT



Davide Pruneri

BREVE RESOCONTO DELLA STAGIONE 2018

Davide Pruneri

In questo 2018 le soddisfazioni non sono mancate e soprattutto dopo la seconda metà dell'anno ci siamo concentrati per cercare di inseguire obiettivi importanti e riuscendo a centrare le migliori prestazioni assolute da quando ho iniziato a correre su distanza 5000 m in pista e 10 km strada.

Nella mezza maratona abbiamo invece ottenuto il migliore risultato da quando corriamo in due, ... cioè dopo il trapianto di fegato del 10/07/15.

Il nostro cappellino azzurro di A1 AT ci ha fatto spesso compagnia partendo da Prevalle (BS), per giungere a Brescia per la BAM, proseguendo per Vigevano con la mezza maratona, continuando sui gradini del Vertical Tube Race a Montagna in Valtellina, seguendo poi ancora tanti altri appuntamenti. Il mio impegno per ribadire il messaggio: che essendo la mia una condizione fortunata, spesso chi ha la mia stessa patologia non lo è altrettanto, quindi il supporto di un'Associazione è fondamentale. Grazie e alla prossima!



Alan De Slucca

PIÙ TEMPO CON “LORO” CHE CON I “MIEI”

Alan De Slucca

E' straordinario pensare che da quest'anno ho passato più tempo con “loro” che con i “miei”. Se me l'avessero detto a 15 anni che questi due mi avrebbero portato fin qui, difficilmente ci avrei creduto.

E' forse anche per questo che ho iniziato a fidarmi più dall'istinto invece che dalla ragione, lo stesso istinto che mi ha reso forte fino a quel giorno tanto atteso, quello del Trapianto.

Sì, perché a 15 anni ho dovuto affrontare una bella sfida, soprattutto perché a quei tempi sentir parlare di trapianto era davvero un tabù.

Nei mesi successivi alla mia nascita si accorsero che in me c'era qualcosa che non andava, il colorito giallo preoccupava i medici qui a Trento, tanto che dopo qualche mese di indagini mi trasferirono a Padova, in un centro pediatrico all'avanguardia. Mi diagnosticarono una malattia rara, il deficit di alfa1 antitripsina. Le notizie non erano confortanti, tanto che alla mia famiglia dissero che l'aspettativa di vita era piuttosto breve, “probabilmente Alan raggiungerà la prima adolescenza a fatica”.

Ovviamente io non ne sapevo nulla, continuai a vivere la mia vita, cercando di essere normale ma sapendo di essere diverso, i frequenti controlli ospedalieri, le

limitazioni nella dieta e non solo, anche nelle attività sportive mi hanno sempre un po' fatto sentire "fuori dal coro". Una domanda era solita accompagnarli durante i periodi più difficili... "Perché a me?" Arrivato alla soglia dell'adolescenza le prime avvisaglie del peggioramento calarono come una mannaia sul mio stato di salute.

Un giorno di febbraio mi accorsi che nel mio corpo qualcosa stava andando storto, urinavo sangue, o almeno, a me sembrava, perché il colorito era davvero rosso scuro... Ai tempi pensai ad una emorragia interna, perché soffrendo anche di una importante piastrinopenia il mio corpo aveva molte difficoltà a coagulare e "riparare" le ferite e gli ematomi. Di fretta corsi in ospedale e mi diagnosticarono una glomerulonefrite membranoproliferativa, una malattia che portava al rapido cedimento dei miei reni, tanto che venni subito inserito in lista dialisi e iniziai i trattamenti già qualche settimana più tardi. Interminabili ore passate nel letto attaccato ad una macchina che non fa altro che filtrarti il sangue e ridonartelo più pulito e "detossinato".

Da questo episodio, iniziò quello che potrei definire il mio piccolo calvario...

Sì, perché il mio deficit di Alfa1 stava iniziando a presentare il conto, una malattia che solitamente colpisce fegato e polmone, ora oltre che il fegato si stavano prepotentemente distruggendo anche i reni. I medici dell'ospedale di Trento capirono che si era arrivati al limite, quando un giorno entrai in coma. Il coma, che nel mio caso era coma epatico o anche encefalopatia, era il segno tangibile che la "sporcizia" che si accumulava nel mio sangue non veniva più filtrata neanche dal fegato e per tanto era necessario intervenire immediatamente.

Il mese successivo, ad aprile ero a Padova nuovamente, per una visita speciale, quella fatta con la dr.ssa Burra che mi fece successivamente ricoverare nel suo reparto di Gastroenterologia dove per un mese e mezzo fui sottoposto ad ogni tipo di esame d'indagine, il tutto propedeutico ad una sola cosa: Il trapianto.

Lui era la soluzione, ed andava fatto subito, tanto che fui inserito nella lista Italiana nelle prime posizioni. Passato un altro mese

il 22 maggio mi telefonarono chiedendomi di recarmi con urgenza a Padova perché c'era la possibilità di avere due organi per me. Il 23 maggio dopo circa 17 ore di sala operatoria ne uscivo con due nuovi organi. Il mio risveglio fu molto confuso, ma per nulla ansiogeno, come invece lo era stato tutto il tempo passato. Aprire gli occhi, sapere di averli aperti, sapere di essere ancora lì mi ha dato una forza enorme.

Non mi accorgevo di nulla di quello che stava intorno a me, ma l'unico pensiero



Canalone Neri Gruppo di Brenta
Cima del Monte Cevedale



che avevo era, uscire al più presto da un reparto, per approdare ad un altro, perché già conoscevo la “cavalcata” verso la vittoria, verso casa.

Rianimazione, Chirurgia dei Trapianti, Gastroenterologia, e dopo appena 20 giorni ero fuori dall’ospedale, leggero, più di una piuma, con una gioia che non si può descrivere a parole.

Salgo sull’auto, la Peugeot 107 XN di mia madre e ricordo benissimo la frase che le dissi quando imboccammo l’autostrada A4 verso Trento... “Mamma, ce l’abbiamo fatta!!!” I giorni successivi sono stati difficili, hai presente quando hai la Ferrari in garage e non la puoi guidare? 6 mesi di mascherina, 6 mesi di ristretti contatti con le persone, la voglia di uscire, di guardare il mondo con occhi diversi.

Ora che il destino ha deciso diversamente per me inizio una nuova vita, una vita che però non avevo programmato, non avevo mai pensato “Alan, cosa vuoi fare da grande?!” , questo no, mai... Mi devo reinventare, ma non ci riesco, comunque resto sempre legato alla condizione di malato, anche se sto vivendo a 1 metro sopra terra. Qualche anno per capire, qualche anno per “tornare al mondo”.

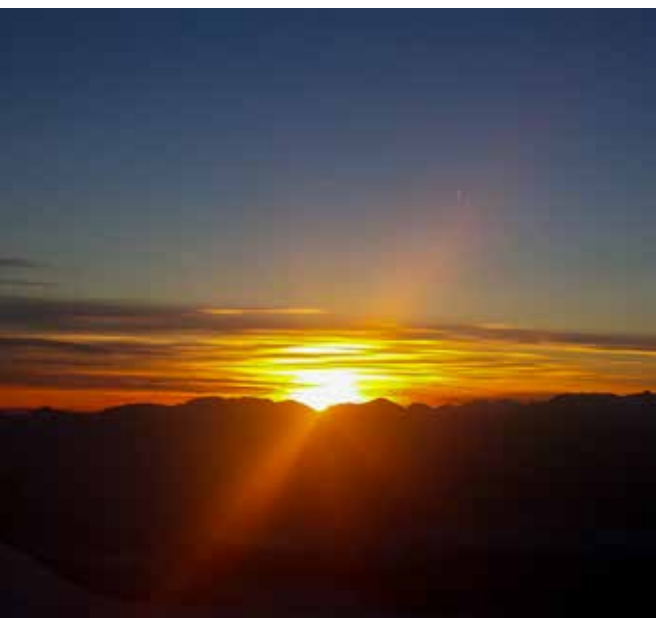
Poi un giorno, decisi che dovevo fare di più, dovevo farmi un regalo, un qualcosa da conquistare da me, una sorta di “adolescenza non vissuta”, così ho iniziato a camminare in montagna, a scoprire questo fantastico mondo che mi circonda. Ho iniziato davvero con poco, la salita sulla montagna di casa, che all’inizio era una corsa contro il tempo, ogni volta volevo metterci di meno, volevo arrivare lassù più presto possibile per fermarmi e ammirare, quello che non avevo mai visto fino a quel momento, nonostante io sia uno nato tra i monti.

Da quelle salite poi si aperto un mondo incredibile, quasi impossibile da immaginare da laggiù, è qualcosa a parte, è quasi divino. Ho subito pensato che dovevo iniziare a conoscerla in tutte le modalità questa montagna. Iniziai con le ferrate, poi l’arrampicata, ma questo non mi dava sufficiente entusiasmo, io volevo viaggiare, con la mente, con l’anima e così ho iniziato ad allenarmi di più, perché volevo durante i week end stare in

montagna il più tempo possibile, senza dover tornare a casa.

Acquisito un giusto allenamento e una giusta conoscenza della montagna ho iniziato a fare quello che appagava di più i miei desideri, correre in montagna, passare le giornate a fare su e giù per cime, laghi e creste, tutto questo mi ha portato in un periodo di vita che ha toccato senz’altro l’apice.

Le ferie? A fare trekking, traversate, il tutto esclusivamente in solitaria o al massimo con un amico. Ho conosciuto la fatica dello scialpinismo e con lei ho



Salita al Carè Alto
Tramonto sulle Dolomiti
del Brenta



passato grandi ed indimenticabili giornate. Ascensioni a cime che mi immaginavo raggiungere a piedi le ho fatte con gli sci, e per chi sa di montagna questo è una gran soddisfazione. Sono riuscito a darmi buoni obiettivi e con la dedizione mi sono preso ottime soddisfazioni. Le ho perse per un solo ed unico scopo, l'amore per la montagna e far vedere a chi ancora vive in una situazione di malattia, che se ci si crede, le cose si possono fare, con dedizione e sì, anche un pizzico di fortuna.

Per conoscermi meglio vi invito a visitare il mio blog:

<https://trapiantalan.wordpress.com/>



PUBBLICAZIONI

Balbi B

Case finding of Alpha-1 antitrypsin deficiency: never wasted time!

Multidiscip Respir Med.. Jan 20;13:3. doi: 10.1186/s40248-017-0115-2. Ecollection (2018)

Bazzan E, Tinè M, Biondini D, Benetti R, Baraldo S, Turato G, Faggioli S, Sonzogni A, Rigobello C, Rea F, Calabrese F, Foschino-Barbaro MP, Miranda E, Lomas DA, Saetta M, Cosio MG **Alpha1-antitrypsin polymerizes in alveolar macrophages of smokers with and without alpha1-antitrypsin deficiency.**

Chest, 154(3):607-616 (2018).

Callea F, Giovannoni I, Francalanci P, Boldrini R, Faa G, Medicina D, Nobili V, Desmet VJ, Ishak K, Seyama K, Bellacchio E.

Mineralization of alpha-1-antitrypsin inclusion bodies in Mmalton alpha-1-antitrypsin deficiency.

Orphanet J Rare Dis. 2018 May 16;13(1):79. doi: 10.1186/s13023-018-0821-7. (2018)
Chapmann KR, Chorostowska-Wynimko J, Koczulla AR, Ferrarotti I, McElvaney NG.

Alpha1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications.

International Journal of COPD 2018:13 419–432 (2018)

Curjuric I, Imboden M, Bettschart R, Caviezel S, Dratva J, Pons M, Rothe T, Schmidt-Trucksass A, Stolz D, Thun GA, von Eckardstein A, Kronenber F, Ferrarotti I, Probst-Hensch N. Alpha-1 **antitrypsin deficiency: From the lung to the heart?**

Atherosclerosis 2018;270: 166e172 (2018)

Fra A, D'Acunto E, Laffranchi M, Miranda E.

Cellular models for the serpinopathies.

In: Serpins: methods and protocols. Methods in Molecular Biology, 1826:109-121 (2018)

Fra A, D'Acunto E, Laffranchi M, Elena Miranda E.

Cellular Models for the Serpinopathies.

Contributo in volume in .Methods Mol Biol. 1826:109-121.(2018)



Connecting Our Community



Ferrarotti I, Ottaviani S, De Silvestri A, Corsico AG.

Update on Alpha1-antitrypsin deficiency.

Breathe 2018. 14:e17-e24. (2018)

Giacopuzzi E, Laffranchi M, Berardelli R, Ravasio V, Ferrarotti I, Gooptu B, Borsani G, Fra AM. **Real-world clinical applicability of pathogenicity predictors assessed on SERPINA1 mutations in alpha-1-antitrypsin deficiency.**

Human Mutation. 2018;1-11. (2018)

Giacopuzzi,E., Laffranchi,M., Berardelli,R., Ravasio,V., Ferrarotti,I., Gooptu,B., Borsani,G. and Fra,A.

Real-world clinical applicability of pathogenicity predictors assessed on SERPINA1 mutations in alpha-1-antitrypsin deficiency.

Human Mutatation. 39(9):1203 (2018)

Laffranchi M, EllistonE.L.K, Gangemi F, Berardelli R, Lomas Irving D.A, Fra A

Characterisation of a type II functionally-deficient variant of alpha-1-antitrypsin discovered in the general population.

PlosOne, 2019 Jan 11;14(1):e0206955. (2019)

Laffranchi M, Berardelli R, Ronzoni R, Lomas DA, Fra A.

Heteropolymerization of Alpha-1-antitrypsin mutants in cell models mimicking heterozygosity.

Hum Mol Genet 27:1785 (2018)

Trobiani L, Favalaro FL, Di Castro MA, Di Mattia M, Cariello M, Miranda E, Canterini S, De Stefano ME, Comoletti D, Limatola C, De Jaco A (2018).

UPR activation specifically modulates glutamate neurotransmission in the cerebellum of a mouse model of autism.

Neurobiology of Disease, 120:139-150

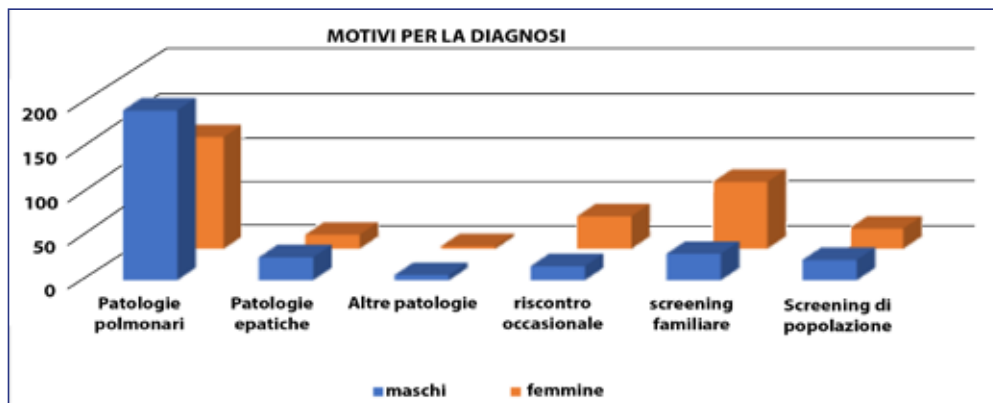
GLI AUTORI DELLA RIVISTA

Alessia Achilli: UO Fisiopatologia Respiratoria Azienda Ospedaliera Padova - **Bruno Balbi:** Direttore Scientifico dell'Associazione Alfa1 AT - IRCCS Maugeri Veruno (NO) - **Alice Maria Balderacchi:** IRCCS S.Matteo Pavia - **Cristina Barbiero:** Associazione Alfa1AT - **Valentina Barzon:** IRCCS S.Matteo Pavia - **Federica Benini:** SSVD Gastroenterologia ASST Spedali Civili di Brescia - **Enrica Bertella:** IRCCS Maugeri Lumezzane (BS) - **Luciano Corda:** Medicina Respiratoria- Seconda Medicina Interna - ASST Spedali Civili Brescia - **Simonetta Di Meo:** SITRA Rete Territoriale ASST Spedali Civili di Brescia - **Ilaria Ferrarotti:** Centro per la diagnosi del Deficit Alfa1AT Policlinico San Matteo Pavia - **Fabio Ferrini:** Associazione Alfa1AT - **Annamaria Fra:** Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale Sezione di Oncologia e Immunologia Università di Brescia - **Annarita Fracassi:** Centro Malattie Rare ASST Spedali Civili Brescia - **Nuccia Gatta:** Associazione Alfa1AT - **Stefano Guerini:** MMG - **Guido Levi:** Specializzando in Malattie dell'Apparato Respiratorio dell'Università degli Studi di Brescia, - **Stefania Ottaviani:** IRCCS S.Matteo Pavia - **Stefano Pavanello:** Unione Trapiantati Polmone Padova - **Andrea Vianello:** UO Fisiopatologia Respiratoria Azienda Ospedaliera Padova .



REGISTRO ITALIANO DEFICIT SEVERO DI ALFA1 ANTITRIPSINA MOTIVI PER LA DIAGNOSI

Fondato nel 1996 da Maurizio Luisetti e dal Gruppo IDA, è stato uno dei primi registri Italiani dedicato ad una malattia rara. Il registro comprende i dati demografici e clinici di soggetti adulti con Deficit severo di AAT, in particolare: abitudini tabagiche ed esposizione lavorativa, motivi che hanno indotto alla diagnosi, sintomi ed età di insorgenza degli stessi, genotipo e dosaggio di AAT, dati funzionali polmonari ed epatici, dati radiologici polmonari ed ecografici epatici, terapie farmacologiche, qualità di vita. A dicembre 2018 comprende 600 pazienti, prevalentemente diagnosticati per problemi respiratori (55%) e per screening familiare (18%).



SAVE THE DATE

Importantissimo APPUNTAMENTO SCIENTIFICO INTERNAZIONALE
al Tigem di Napoli sulle terapie molecolari nella patologia epatica

**Molecular therapies for liver disease
in alpha-1 antitrypsin deficiency**

**20th-21st September, 2019
Pozzuoli, Italy**

igem aatd2019.tigem.it

Organizers:
Nicola Brunetti-Pierri
TIGEM, IT
Pasquale Piccolo
TIGEM, IT
Pavel Strnad
RWTH Aachen, DE

Speakers:
Nedim Hadzic
King's College London, UK
Ron Kopito
Stanford University, US
David Lomas
University College London, UK
Christian Mueller
University of Massachusetts, US
Jeffrey Teckman
Saint Louis University, US

Application period:
May 1 – July 15, 2019

Abstract submission period:
May 1 – June 30, 2019

Participation fees:
Academics/PIs: 100€
Students/Post-docs: 50€

Contact:
zimbaridi@tigem.it

... qualcuno di noi ... **GRAZIE !**



“Le erogazioni liberali in denaro o in natura erogate a favore degli enti del Terzo settore non commerciali di cui all’articolo 79, comma 5, del D.lgs 3/7/17 n. 117 da persone fisiche, enti e società sono deducibili dal reddito del soggetto erogatore nel limite del 10 per cento del reddito complessivo dichiarato. In alternativa le persone fisiche potranno detrarre le donazioni effettuate in denaro o in natura per un importo pari al 30 per cento degli oneri sostenuti per un importo complessivo in ciascun periodo d’imposta non superiore a 30.000 euro. La detrazione è consentita, per le erogazioni in denaro, a condizione che il versamento sia eseguito tramite banche o uffici postali ovvero mediante altri sistemi di pagamento previsti dall’articolo 23 del decreto legislativo 9 luglio 1997, n. 241”

Per la devoluzione del 5x1000 indicare il codice fiscale dell’Associazione: 9 2 0 0 8 8 9 0 1 7 7



Associazione Nazionale Alfa1-AT

Sede Legale: Via Galilei, 24 - 25068 SAREZZO (Brescia) ITALY

Sede Operativa: Via Puccini, 24/a - 25068 SAREZZO (Brescia) ITALY

Tel. (+39) 335 7867955 (+39) 335 7599026 Fax (+39) 030 8907455

C.C. Postale: 30986210

UBI Banca *iban*: IT 73M0311155220000000010001

BPM *iban*: IT 88O0333655220000000002101

**e.mail: info@alfa1at.org - www.alfa1at.it
skype: [alfa1.italia.generico](https://www.skype.com/name/alfa1.italia.generico)**

Si richiede inoltre di inviare all’indirizzo sopra i Vostri indirizzi e.mail ai quali spediremo eventuali comunicazioni e l’Alfabello in formato Elettronico