



PROTOCOLLO TERAPEUTICO
CARENZA CONGENITA DI ALFA1-ANTITRIPSINA
Malattia Rara
codice RC0200

Revisione N.00 del 11/07/2023

ASSESSORATO ALLA SANITÀ DELLA REGIONE CAMPANIA
Direzione Generale per la Tutela della Salute
ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale

Il documento tecnico è stato elaborato dal Gruppo di lavoro:

- **UOD 06 Politica del farmaco e dei dispositivi medici:** *U. Trama, M. Galdo, G. De Marchi, A. Piscitelli;*
- **Tavolo tecnico regionale per le malattie rare – Malattie respiratorie:** *G. Fiorentino, A. Annunziata;*
- **Centro di Coordinamento Malattie Rare Regionale:** *G. Limongelli, M. Mazzella;*

Il documento è stato validato da:

- **Tavolo tecnico regionale per malattie rare (DD n. 270 del 21/07/2021)**
- **Associazione Alfa1 Antitripsina**

Sommario

1. DEFINIZIONE	4
2. EPIDEMIOLOGIA.....	5
3. TRATTAMENTO.....	5
3.1 Trattamento nei pazienti pediatrici.....	5
3.2 trattamento nei pazienti adulti.....	5
4. PERCORSO PRESCRITTIVO.....	6
4.1 Terapia ospedaliera.....	6
4.2 Uso off- label dei medicinali (Legge 94/98)	6
5. SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE	6
6. RIFERIMENTI NORMATIVI	6
7. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	6
Allegato 1.....	8

1. DEFINIZIONE

La carenza congenita di alfa-1-antitripsina (Alpha1-Antitrypsin Deficiency, AATd) è una malattia rara causata da mutazioni nel gene SERPINA1 che codifica per l'alfa-1-antitripsina (AAT), una proteasi endogena inibitrice (Pi) delle serin-proteasi che viene escretata nel circolo ematico principalmente dal fegato.

Sono state individuate molte varianti genetiche patologiche che possono essere così raggruppate:

- varianti che causano la deficienza di AAT, dovute a mutazioni puntiformi che comportano la ritenzione di AAT nel citoplasma dell'epatocita e scarsa secrezione nel torrente ematico;
- mutazioni che causano l'assenza di AAT nel plasma;
- varianti disfunzionali secondarie a mutazioni puntiformi che portano alla riduzione dell'attività di AAT.

Negli individui con AATd, la mancata inibizione delle serin-proteasi, in primis dell'elastasi neutrofila, determina degradazione del tessuto polmonare e, nei pazienti, nei quali vi è accumulo intraepatico di AAT, aumenta il rischio di sviluppare epatopatia.

Sebbene la patologia polmonare (enfisema polmonare) e quella epatica (epatopatia che può evolvere a cirrosi epatica) siano le manifestazioni maggiormente evidenti, ve ne possono essere ulteriori tra cui la formazione di panniculiti neutrofile, vasculiti associate ad ANCA (anticorpi anti citoplasma dei neutrofili), patologia renale cronica, diabete ed alterazioni metaboliche con riduzione dei livelli sierici di trigliceridi e delle lipoproteine VLDL.

Nei bambini, AATd si presenta con malattia cronica del fegato che può iniziare in epoca neonatale (10-20 % dei casi) con ittero prolungato e feci ipocoliche, oppure in età successiva con una malattia cronica ed evolutiva del fegato caratterizzata da livelli elevati di transaminasi e di bilirubina coniugata nel sangue con colestasi. Nel 4- 10% dei bambini con AATd, si sviluppa una malattia epatica clinicamente significativa durante i primi vent'anni di vita, rendendo il deficit di alfa-1-antitripsina la causa genetica più comune di malattia epatica pediatrica e l'indicazione più frequente al trapianto di fegato nella popolazione pediatrica. In genere nel bambino non vi è compromissione della funzione respiratoria.

Negli adulti, inizialmente si osserva la comparsa di dispnea solo durante lo svolgimento di esercizio fisico; tuttavia, con il progredire della malattia, la dispnea si presenta con sforzi di entità sempre minore fino a comparire anche a riposo. Altri sintomi importanti sono la tosse, il respiro con fischi e sibili, le infezioni polmonari ricorrenti, la produzione di catarro ed eventualmente una storia di sospette allergie e di asma. In relazione all'epatopatia, non esistono sintomi specifici se non il riscontro occasionale di alterazione della funzione epatica dopo l'esecuzione di indagini ematologiche mentre in fase avanzata (cirrosi epatica) vi è la comparsa di ittero, edema, ascite, emorragie e rallentamento psichico fino al coma.

2. EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza Stimata	1-5:10.000 ⁽⁹⁾
--------------------	---------------------------

3. TRATTAMENTO

Nei pazienti pediatrici, non esiste un trattamento specifico per la malattia epatica pediatrica associata a AATd. I pazienti devono essere seguiti per le complicanze della malattia epatica cronica tra cui ascite, prurito e colestasi per i quali viene utilizzato l'acido ursodesossicolico. In presenza di colestasi è indicata terapia con vitamine liposolubili (A, D, E, K).

Nei pazienti adulti, il trattamento per la patologia polmonare associata a AATd è lo stesso previsto per la broncopneumopatia ostruttiva cronica (BPCO) e ha lo scopo prioritario di indurre broncodilatazione. Per la terapia della BPCO si rimanda a quanto riportato nelle "Linee Guida GOLD per la BPCO".

Ad oggi la terapia sostitutiva per via endovenosa con AAT purificata da plasma umano è l'unica terapia autorizzata specificatamente in tale patologia. È una terapia cronica che può perdurare tutta la vita o fino al trapianto di fegato.

Sia nei pazienti pediatrici che adulti, con patologia epatica avanzata, è indicato il trapianto epatico che ripristina una secrezione di AAT fisiologica e conseguenti valori plasmatici nei limiti di norma.

3.1 Trattamento nei pazienti pediatrici

Trattamento	Posologia	Note
Acido ursodesossicolico	15-20 mg/kg/die per via orale.	Off-label. Prescrivibile ai sensi della Legge 94/98.
Vitamine A,D,E,K	Secondo Riassunto della Caratteristiche del Prodotto.	

3.2 trattamento nei pazienti adulti

Trattamento	Indicazioni e posologia	Note
Inibitore dell'alfa1-proteinasi umano	Terapia cronica sostitutiva in soggetti con carenza congenita di inibitore dell'alfa1-proteinasi e malattia polmonare progressiva. Posologia: 60 mg/kg di peso corporeo, una volta alla settimana per infusione endovenosa lenta.	Classe di rimborsabilità: H.

4. PERCORSO PRESCRITTIVO

4.1 Terapia ospedaliera

La prescrizione della terapia sostitutiva con AAT purificata viene effettuata dai soli Presidi di Riferimento per la malattia rara individuati dalla Regione mentre la somministrazione della stessa, può avvenire presso il PDR, ovvero presso il Presidio Ospedaliero di riferimento dell'ASL di appartenenza del paziente che attiva l'ambulatorio dedicato alla somministrazione.

Resta aperta la possibilità che il farmaco possa essere somministrato al domicilio dal paziente/caregiver, adeguatamente formati, dopo le prime infusioni.

4.2 Uso off- label dei medicinali (Legge 94/98)

La gestione dei farmaci off-label (Acido ursodesossilico), dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico del PDR, avverrà da parte del PDR o dell'Azienda Sanitaria Locale di Residenza del paziente, secondo le modalità interne previste.

5. SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE

Gli operatori sanitari e i cittadini possono segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa da medicinali secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione ed inviandola via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;
- direttamente on-line sul sito AIFA.

6. RIFERIMENTI NORMATIVI

1. DCA n. 48 del 27/10/2017 (Approvazione Piano Regionale Malattie Rare e del Documento Percorso Diagnostico Assistenziale del paziente raro).
2. DCA n. 61 del 05/07/2018 (Piano Regionale Malattie Rare e del Documento Percorso Diagnostico Assistenziale del paziente raro. Modifiche ed integrazioni al DCA n. 48 del 27/10/2018).

7. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, McElvaney NG, Parr D, Piitulainen E, Roche N, Stolk J, Thabut G, Turner A, Vogelmeier C, Stockley RA. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2017 Nov 30;50(5):1700610. doi: 10.1183/13993003.00610-2017. PMID: 29191952.

2. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. N Engl J Med. 2020 Apr 9;382(15):1443-1455. doi: 10.1056/NEJMra1910234. PMID: 32268028.
3. Annunziata A, Lanza M, Coppola A, Andreozzi P, Spinelli S, Fiorentino G. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Home Therapy. Front Pharmacol. 2021 Apr 15; 12:575402. doi: 10.3389/fphar.2021.575402. PMID: 33935692; PMCID: PMC8082418.
4. Annunziata A, Ferrarotti I, Coppola A, Lanza M, Imitazione P, Spinelli S, Micco PD, Fiorentino G. Alpha-1 Antitrypsin Screening in a Selected Cohort of Patients Affected by Chronic Pulmonary Diseases in Naples, Italy. J ClinMed. 2021 Apr 7;10(8):1546. doi: 10.3390/jcm10081546. PMID: 33916947; PMCID: PMC8067626.
5. Patel D, Teckman JH. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Liver Disease. Clin Liver Dis. 2018 Nov;22(4):643-655. doi: 10.1016/j.cld.2018.06.010. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30266154.
6. Chapman KR, Chorostowska-Wynimko J, Koczulla AR, Ferrarotti I, McElvaney NG. Alpha 1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Jan 31;13: 419-432. doi: 10.2147/COPD.S149429. PMID: 29430176; PMCID: PMC5797472.
7. Sanduzzi A. et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency and bronchiectasis: A concomitance or a real association? International Journal of Environmental Research and Public Health (2020); 17(7): 2294.
8. Feldman A. et al. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency: An Important Cause of Pediatric Liver Disease. LungHealth Prof Mag. (2013); 4(2): 8–11.
9. **www.orpha.net:** <https://www.orpha.net>
10. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
11. **www.ospedalebambinogesu.it** <http://www.ospedalebambinogesu.it/deficit-di-alfa-1-antitripsina>
12. **www.aifa.gov:** <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>
13. **www.ospedalideicolli.it:**
http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/wp-content/uploads/sites/2/2018/11/Approvazione-Piano-Regionale-Malattie-Rare-e-del-Documento-Percorso-Diagnostico-Assistenziale-del-paziente-raro-DECRETO-N.-48-DEL-27_10_2017.pdf

<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/wp-content/uploads/sites/2/2018/10/11.-DGRC-n.61-del-05.07.2018.pdf>

Allegato 1

Tabella 1. Presidi della Rete Regione Campania

Azienda	Dipartimento, Unità operativa
AO SAN GIUSEPPE MOSCATI, AVELLINO	U.O.C. Medicina Interna
	UOSD Broncopneumologia
AORN DEI COLLI - MONALDI, NAPOLI	U.O.C. Fisiopatologia e Riabilitazione Respiratoria
	U.O.C. Pneumotisiologia- (Federico II - Monaldi)
	U.O.S.D. Malattie Respiratorie (Federico II - Monaldi)
AOU S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA, SALERNO	Dipartimento Materno- Infantile - Pediatria Generale
	Dipartimento Scienze Mediche - Immunologia Clinica e Allergologia
	Dipartimento Scienze Mediche - Pneumologia
AOU UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II, NAPOLI	DAI Materno Infantile
AORN SANTOBONO - PAUSILIPON - ANNUNZIATA, NAPOLI	S.C. Pediatria 1
AORN A. CARDARELLI, NAPOLI	U.O.C. di Pneumologia
	U.O.C. Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria
	U.O.C. Servizio Pneumologia Interventistica
AOU UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA LUIGI VANVITELLI, NAPOLI	UOC epatogastroenterologia