



Alpha-1 antitrypsin deficiency in Romania - achievements and challenges

*Ruxandra Ulmeanu, Ana-Maria Zaharie,
Lavinia Davidescu, Marius Constantin Ene*

RARE DISEASES

a challenging activity for physicians

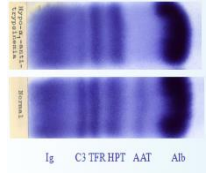


ALPHA-1 ANTITRIPSIN DEFICIENCY

one of the most challenging activity for chest physicians



AATD - a disease slowly investigated



Time between first symptoms and diagnosis

- **7.2 years \pm 8.3 years**

Before the diagnosis is established

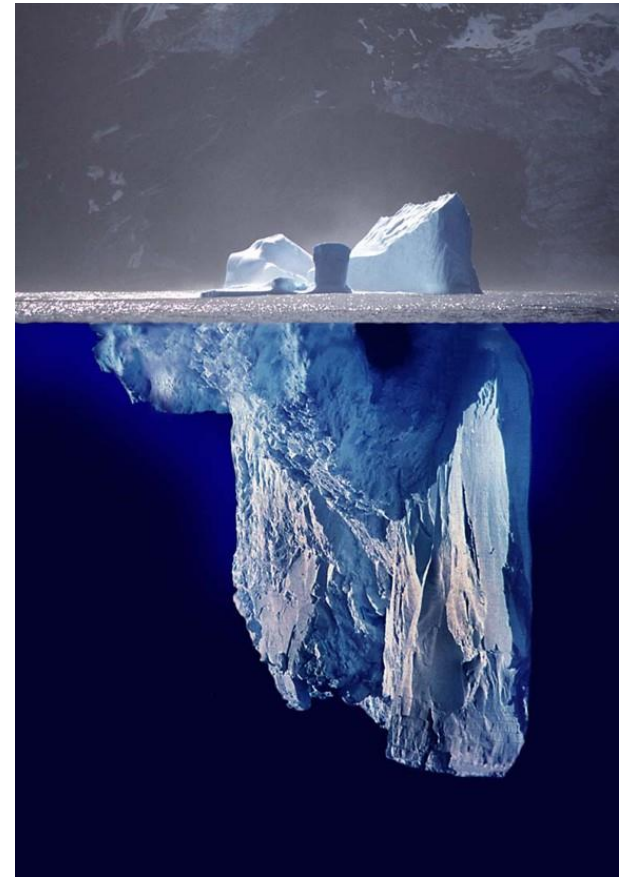
- **at least 3 doctors evaluation**



AATD in other countries

- represents an iceberg

5% of patients diagnosed



1. K. Stoller, A Review of α_1 -Antitrypsin Deficiency, Am J Respir Crit Care Med Vol 185, Iss. 3, pp 246–259, Feb 1, 2012
2. Darren N. Saunders, A Novel *SERPINA1* Mutation Causing Serum Alpha₁-Antitrypsin Deficiency, PLoS One. 2012; 7(12): e51762
3. Ruxandra Ulmeanu et al, Epidemiology of AADT in Central-Eastern Europe – where are we now?, First CEE -AATD Network Conference, Warsaw, 19th April 2013
4. <https://en.wikipedia.org/wiki/IcebergJames>

...before 2012

AATD in Romania



- frozen diagnosis



we just know ... that it exists

...before 2012

AATD in Romania



The disease was usually identified **only** by the plasmatic values

Genetic testing - only in the private practice

- with samples worked abroad
- and costs fully covered by the patient.

Genetic Screening for AATD in Romania



We start to introduce the standards of
the best medical practice for AATD patients in Romania
since 2012



It was a complex and extremely helpful activity for Romanian team

Trainings for doctors (6) biochemists (1) nurses (1) physiotherapists (1) in hospitals and laboratories from **Warsaw, Hanover, Vilnius, Leiden**

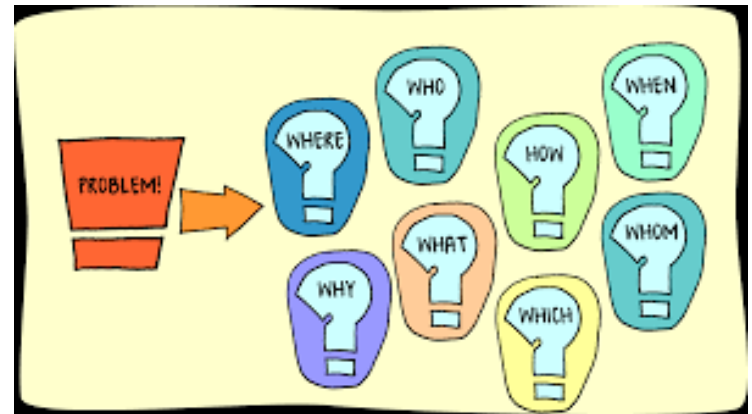


Education and Culture DG

Lifelong Learning Programme



Still in Romania ...



Genetic testing

- only in the private practice
- costs fully covered by the patient.



Genetic Screening for AATD in Romania goes on !!!



.... although Leonardo project came to an end

with the support of



The National Institute of Lung Diseases - Warsaw

Joanna Chorostowska-Wynimko

Head of Central-Eastern European Alpha-1 Antitrypsin Network

AATD in Romania ?



Certainly AATD in Romania

- is an under-diagnosed pathology in patients with COPD

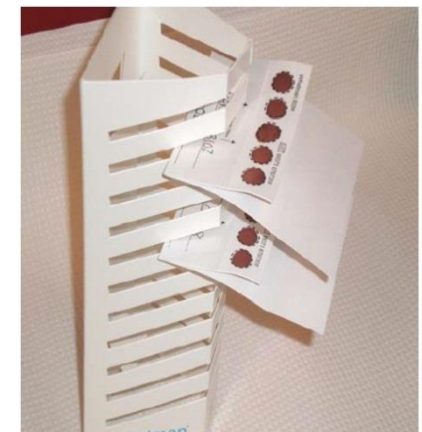
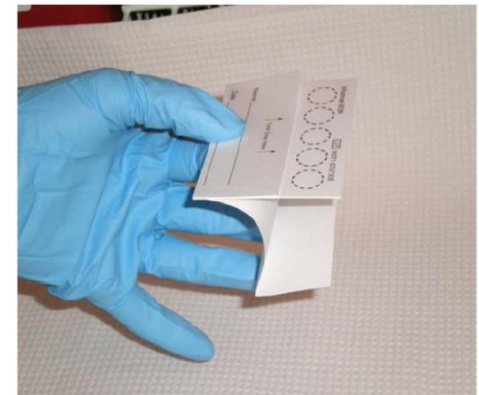
Preliminary results of Genetic Screening

Romania



Protocol

- October 2012-present
- Dry blood spots
- Testing in Warsaw
 - Plasmatic value
 - Isoelectric focusing
 - Genotyping
 - Sequencing (rare cases)

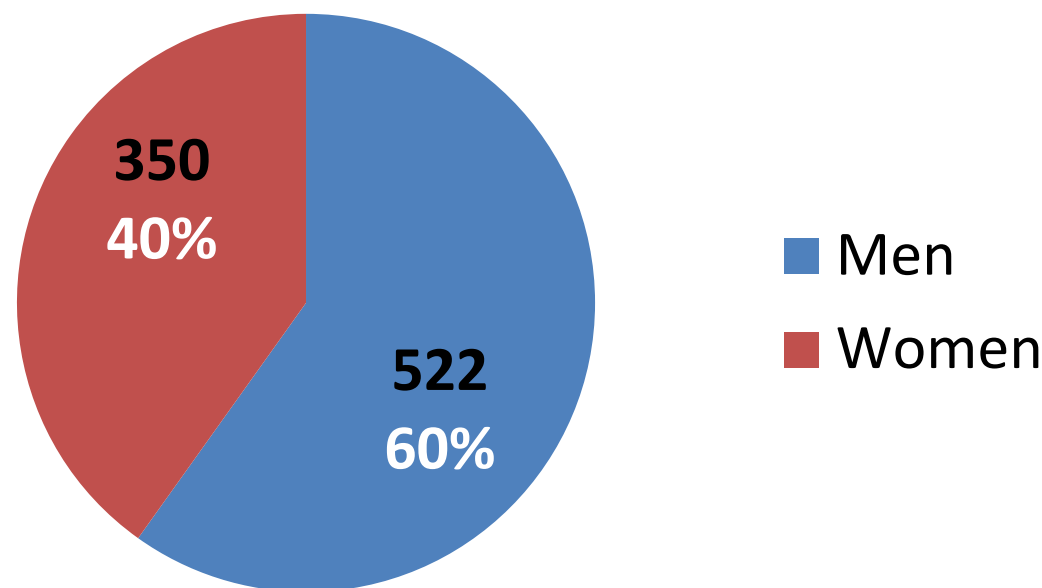


Gender distribution

872 patients have been tested

N=855 patients
with available
results

October 2012 – October 2018



AATD suspicion is higher among men

Sex ratio: 1.49:1

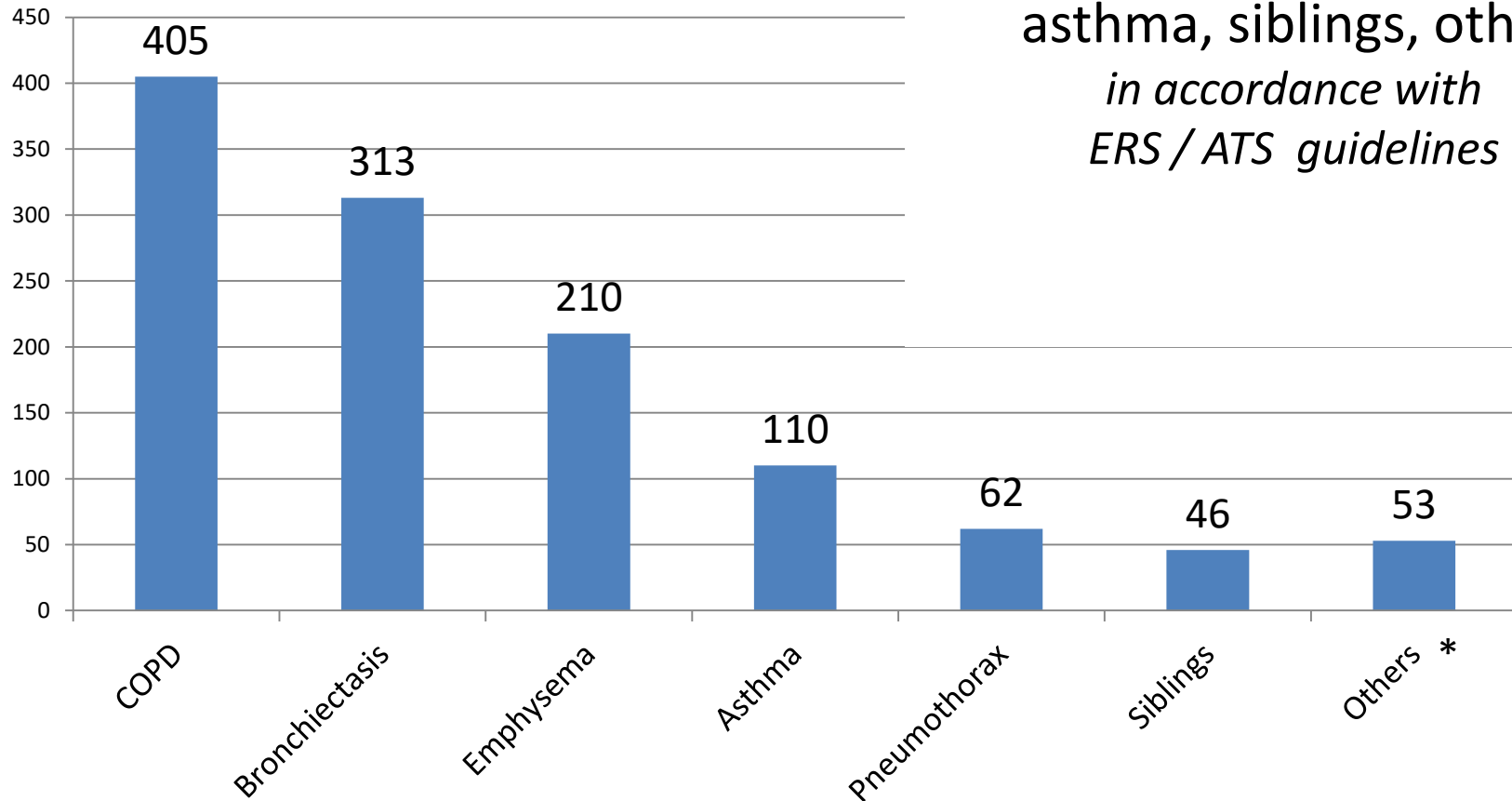
Reason for testing

N=855

**The main reason for testing
COPD (47%), bronchiectasis
(36%) or emphysema (25%)**

followed by

asthma, siblings, other
*in accordance with
ERS / ATS guidelines*

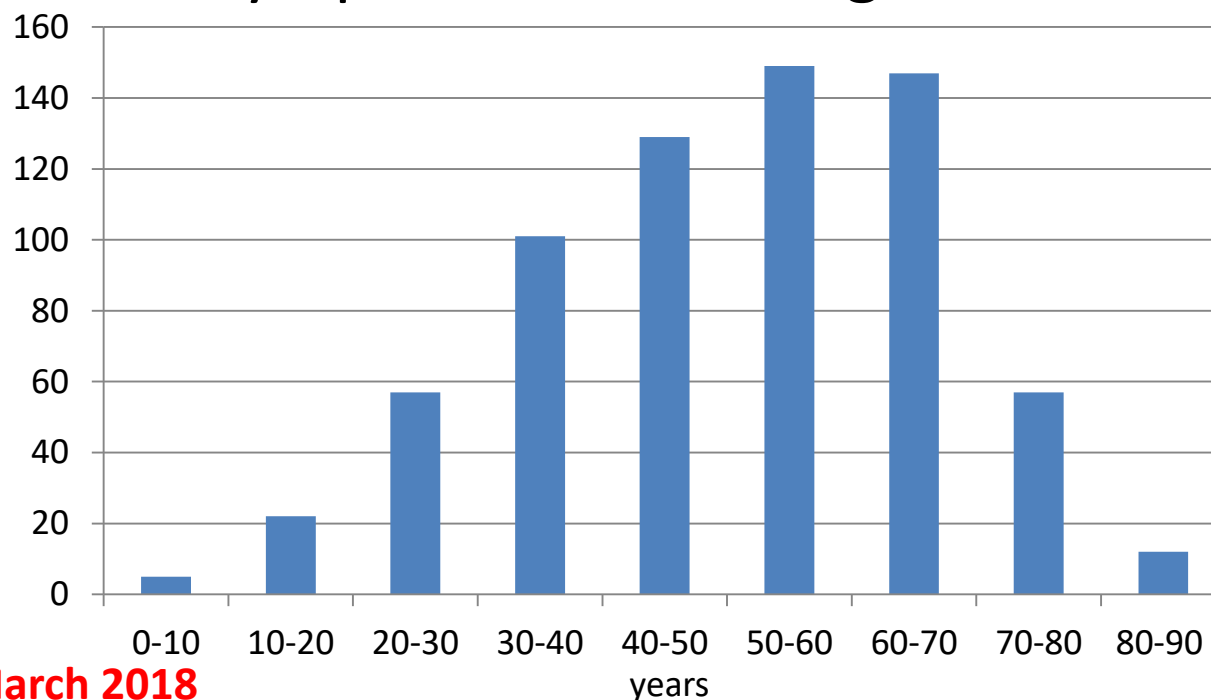


* Other: association of: lung cancer, pulmonary fibrosis, autoimmune cirrhosis, neonatal hepatitis syndrome history, ACO

Age distribution

The average age for testing fluctuated around 50 years, in accordance with the decade when commonly AATD is symptomatic and diagnosed

N=855



October 2012 – March 2018

8 % of screened patients were identified to have genetic modification

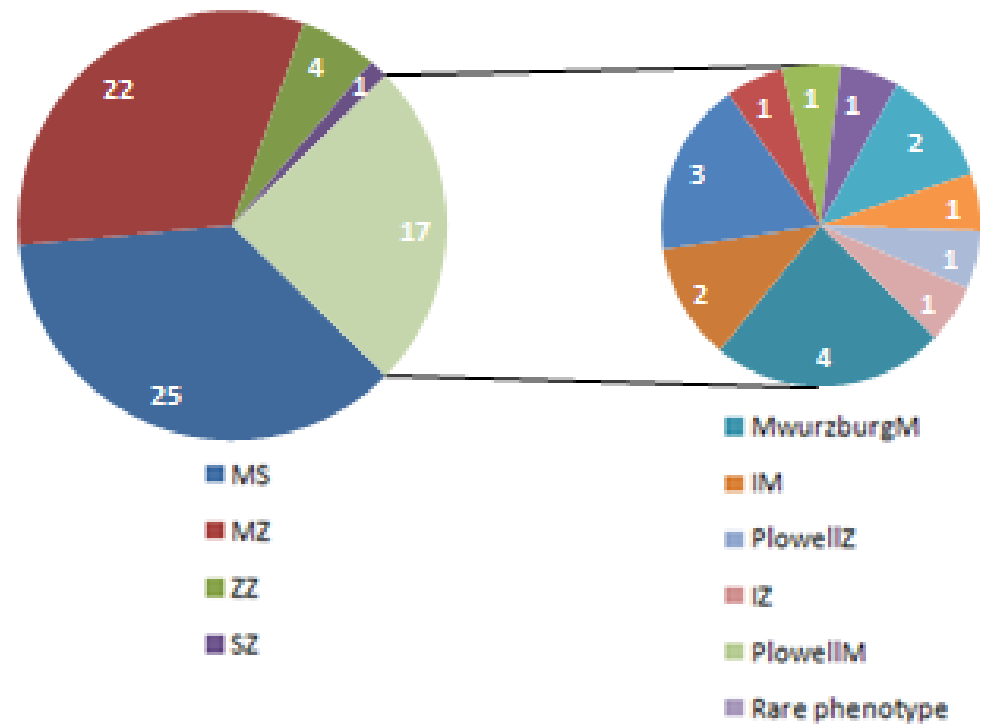
heterozygous, more rarely homozygous

N=855
available
results

October 2012 – October 2018

Normal genotype:
91.93%

Modified
genotype: 8.07%



Classical mutations (76.37%)

Rare mutations (24.63%)

Prevalence of main genotypes in selected (at risk) population

Pattern of Genotyping (n=620)	Prevalence (%) of detected genotypes in tested cases (n=620)	Estimated genotypes prevalences based on Hardy – Weinberg equilibrium
PIMM	91.93	1:1.08
PIMS	3.22	1:32
PIMZ	2.58	1:28
PIZZ	0.48	1:2770
PISZ	0.16	1:1000
PIMRare*	1.29	1:48
PIZRare*	0.32	1:12346
PISS	0	1:3906

*Legend: MRare includes the following genotypes: P_{lowell}M, IM, M_{wurzburg}M.

#ZRare includes the following genotypes: IZ, P_{lowell}Z.

Rare genotypes ~25% of mutations

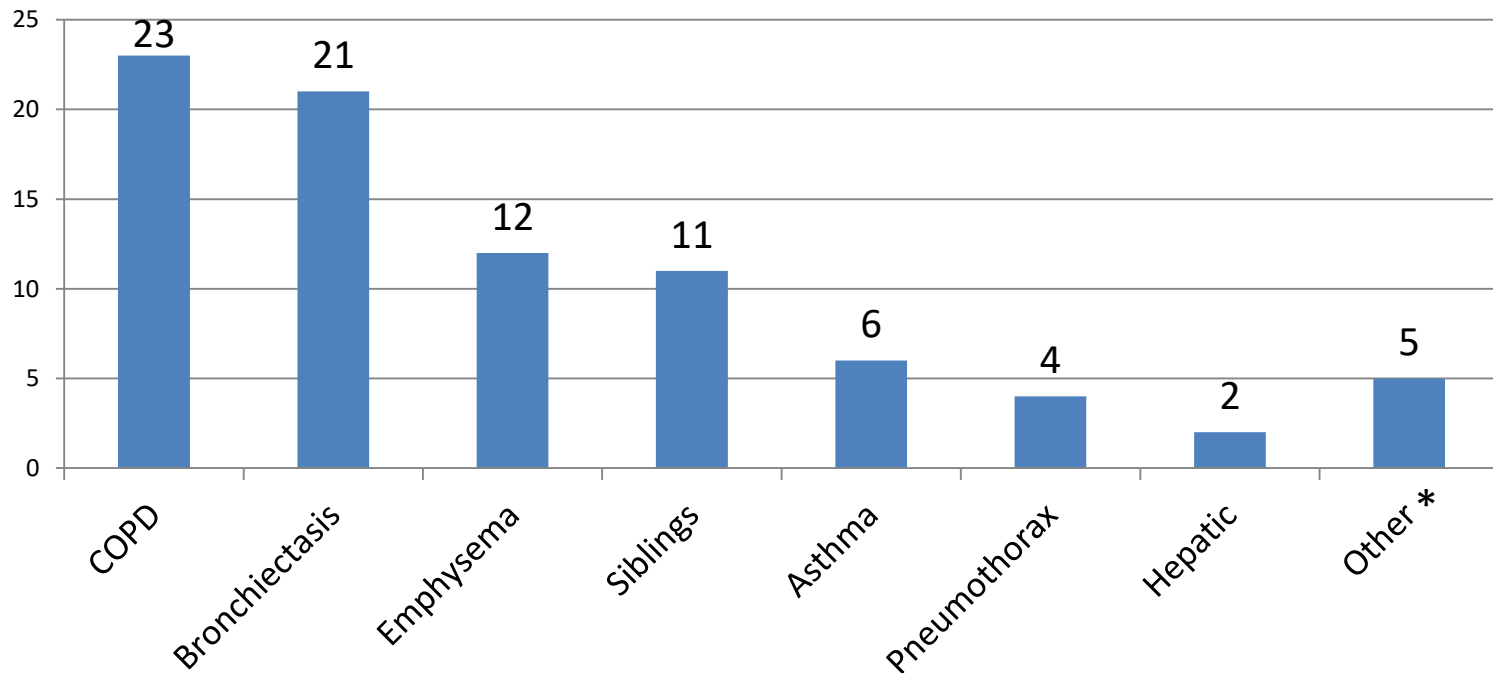
it may be a feature for this zone of Europe



Genotype	Number	Percent (%)	Median AAT level (mg/dl)	SD (mg/dl)	Average AAT level (mg/dl)
M _{wurzburg} M	4	0.47	85	36.54	88.75
IM	3	0.35	112	19.79	112
M _{procida} M	2	0.23	91	0	91
IZ	1	0.11	75	-	-
P _{lowell} Z	1	0.11	undetect	-	-
FM	1	0.11	134	-	-
M _{procida} M _{procida}	1	0.11	12	-	-
P _{lowell} M	1	0.11	87	-	-
M _{malton} M	1	0.11	85		
Very rare	3	0.35	NA	NA	NA

Reason for testing of modified genotype

N=71



*Others: Chronic bronchitis, interstitial fibrosis, vasculitis

COPD remains the main indication for testing at patients with modified genotype

- bronchiectasis in 2nd
- emphysema ranks in 3rd place
- siblings
- refractory asthma
- pneumothorax

until now

**6% of patients with COPD
are carriers of a modified gene**

Ruxandra Ulmeanu, Ana Zaharie et al, Alpha 1 antitrypsin deficiency in Romania: preliminary results from the genetic screening 2012-2018, unpublished data

Zaharie, Ulmeanu et al, STUDIU PILOT DE DETECTIE A DEFICITULUI DE ALFA-1 ANTITRIPSINA IN ROMANIA-FEZABILITATE SI PROVOCARI. REVCHIM(Bucharest) 2018;69:1152-5

What else have we done for AATD in
Romania ?



AATD Working Group of Romanian Society of Pneumology



Founded in 2013 June 17th Sibiu
32 founding members



Dr. Lavinia Davidescu
Coordinator



We kept increasing the AATD awareness in Romanian medical community

Creșterea constientizării deficitului de Alfa 1 ai

A 46-a Sesiune Științifică a Institutului de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” București,
11 aprilie 2014
Program

Vineri 11 aprilie, orele 8:30-9:00

5. Deficitul de alfa 1 antitripsină în România, Europa Centrală și de Est – ce știm și ce trebuie să știm? (Proiectul Leonardo da Vinci) – Ruxandra Ulmeanu, Ana-Maria Nebunoiu, Oana Claudia Deleanu



Nr. 5/2013



DEFICITUL DE ALFA-1 ANTITRIPSINĂ - REPERE PRACTICE PENTRU CLINICIAN

Ruxandra Ulmeanu^{1,2}, Ana-Maria Nebunoiu¹, Florin Dumitru Mihailan^{1,3}, Oana Claudia Deleanu¹
Institutul de Pneumologie "Marius Nasta" București
Facultatea de Medicină, Universitatea Oradea
UMF "Carol Davila" București
Autor corespondent: Ruxandra Ulmeanu, r_ulmeanu@yahoo.com

În cursul Simpozionului dedicat Deficitului de Alfa-1 Antitripsină Național de Pneumologie de la Sibiu, au fost prezentate rezultatele parțiale ale screeningului național. La acel moment, 337 de pacienți fuseseră screenați, principala indicație de testare fiind boala pulmonară obstructivă cronică, prezentă în cazul a 45% (152) dintre pacienții testați (figura 1).

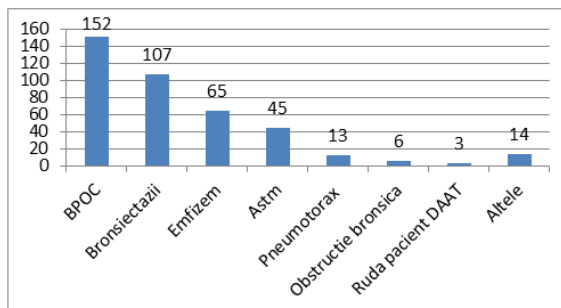


Figura 1: indicații de testare pentru deficitul de alfa-1 antitripsină (Date prezentate în cadrul Congresului Național de Pneumologie, Sibiu, 2014, Prof. Dr. R. Ulmeanu).

Alpha-1 antitrypsin deficiency in Romania and the screening of risk patients

Leonardo da Vinci Project
partner "Marius Nasta" Institute of Pneumology



Ruxandra Ulmeanu^{1,2}, Oana Claudia Deleanu^{2,3},
Ana-Maria Nebunoiu^{2,3}

¹ Faculty of Medicine, Oradea University

² „Marius Nasta” Institute of Pneumology, Bucharest

³ „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest



the version in Romanian language

Elaborarea Ghidului pentru Diagnosticul și Managementul DAAT în România

[illegible]



FIRST NATIONAL CONFERENCE FOR RARE LUNG DISEASES

April 2nd 2015, Oradea-Băile Felix, Romania



Lavinia Davidescu

Coordinator of AATD Working Group
of the Romanian Society of Pneumology



Ruxandra Ulmeanu

National representative Central- Eastern
European Alpha-1 Antitrypsin Network





Education and Culture DG

Lifelong Learning Programme



Accession to the European AATD organizations

*Under the auspices of
the Polish Respiratory Society and the National Consultant for Respiratory Diseases*

THE 1ST CENTRAL- EASTERN EUROPEAN ALPHA-1 ANTITRYPSIN NETWORK CONFERENCE

“ALPHA-1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY-ASTHMA-COPD”

Warsaw, April 19th 2013

Romania
become founding member of
AATD Network
of Central Eastern Europe





*Under the auspices of
the Polish Respiratory Society and the National Consultant for Respiratory Diseases*

THE 1ST CENTRAL- EASTERN EUROPEAN ALPHA-1 ANTITRYPSIN NETWORK CONFERENCE

“ALPHA-1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY-ASTHMA-COPD”

Warsaw, April 19th 2013



3. Many faces of AATD - interesting clinical cases

Joanna Chorostowska-Wynimko (Warsaw, Poland)

Oana Deleanu (Bucarest, Romania)

Rembert Koczulla (Marburg, Germany)

Jan Stolk (Leiden, Netherlands)

THE QUESTIONS

Chairs: Ruxandra Ulmeanu (Bucharest, Romania), Sabina Janciauskiene (Hanover, Germany), Ewa Nizankowska-Mogilnicka (Cracow, Poland),

1. Discovery of alpha-1 antitrypsin: role in health and disease

Sabina Janciauskiene (Hanover, Germany)

2. Epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency in Central-Eastern Europe-
what do we know?

Ruxandra Ulmeanu, Oana Deleanu (Bucharest, Romania)

3. Whom to screen for AATD- COPD, bronchial asthma, who else?

Maurizio Luisetti (Pavia, Italy)

4. How to build the alpha-1 antitrypsin deficiency screening program from a
scratch – the Polish experience.

Joanna Chorostowska-Wynimko (Warsaw, Poland)

5. Lithuanian National Plan of Rare Diseases and Leonardo da Vinci regional project
of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency

Arunas Valiulis (Vilnius, Lithuania)

The presence of Romanian team

2nd Central and Eastern European Alpha-1 Network Conference

October 16-17th, 2015, Warsaw, Poland



Relevant publications

2013 - 2016



EUROPEAN RESPIRATORY *journal*

OFFICIAL SCIENTIFIC JOURNAL OF THE ERS

- **The incidence of severe alpha-1-antitrypsin (AAT) deficiency alleles in COPD patients — Preliminary results from Central Eastern European (CEE) AAT NETWORK**

Joanna Chorostowska-Wynimko, Anna Kubincova, Nikolay Yanev, **Ruxandra Ulmeanu**, Radoslaw Struniawski, Pavol Pobeha, Nikolay Kyuchukov, **Oana Deleanu**, Beata Poplawska, Ruzena Tkacova, Yavor Ivanov, **Florin Dumitru Mihaltan**, Arunas Valiulis, ERJ September 1, 2013 vol. 42 no. Suppl 57 P541

- **The incidence of severe alpha-1-antitrypsin (AAT) deficiency alleles in COPD patients – Update from Central Eastern European (CEE) AAT Network**

*Joanna Chorostowska-Wynimko, Anna Kubincova, Nikolay Yanev, **Ruxandra Ulmeanu**, Radoslaw Struniawski, Pavol Pobeha, Nikolay Kyuchukov, **Oana Deleanu**, Beata Poplawska-Wisniewska, Ruzena Tkacova, Yavor Ivanov, **Florin Mihaltan**, Arunas Valiulis, ERJ September 2014 vol. 44 no. Suppl 58 2035;*

Relevant publications

2013 - 2016



- **Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in Romania – First Steps (Results of First Three Years of Screening)**

R. Ulmeanu, A.-M. Zaharie, J. Chorostowska Wynimko, O.C. Deleanu, F.D. Mihaltan, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2016;193:A1574**

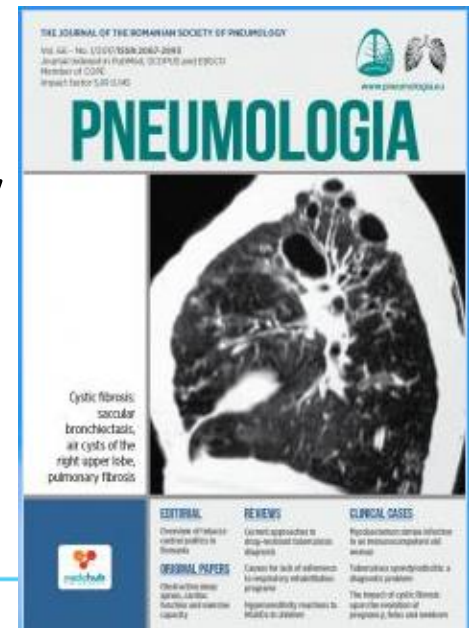
- **Alpha-1 antitrypsin deficiency – do we really understand it? Case presentations.**

Ana-Maria Zaharie, Florin Dumitru Mihaltan, Cristian Popa, Oana Claudia Deleanu, Ruxandra Ulmeanu, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2016;193:A1576**

Relevant publications

Journal of Romanian Society of Pneumology

2013 - 2016



CAZURI CLINICE

Alpha-1 antitrypsin deficiency, SZ phenotype: a rare type of a rare disease. Case report

Ana-Maria
Nebunoiu^{1,2}, Oana
Claudia Deleanu^{1,2},
Ileana Rohan¹,
Florin Mihăițan^{1,2},
Joanna Chorostowska-
Wynimko³,
Ruxandra Ulmeanu^{4,5}

Abstract

Alpha-1 antitrypsin deficiency is one of the genetic diseases with a clear impact on the structure and function of the lung, rarely diagnosed and treated. We present the case of a 51-year-old female patient, heavy smoker, known with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for 12 years, untreated, who was hospitalized for the first time in our clinic having symptoms of a severe COPD exacerbation. She has significant cardiac disease

Rezumat

Deficitul de alfa-1 antitripsină, fenotip SZ: un tip rar de boală rară. Prezentare de caz
Deficitul de alfa-1 antitripsină este una dintre bolile genetice cu impact clar asupra structurii și funcției pulmonare, încă foarte rar diagnosticată și tratată. Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 51 de ani, mare fumătoare, cunoscută cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) de 12 ani, netratată, care se prezintă la o primă internare în clinica

...and starting with 2015 Romania was represented at

The Biennial Alpha-1 Global Patient Congress and International Research Conference

2015,2016,2017



Simona Olteanu

Romanian patients representative

Lavinia Davidescu

Coordinator of Romanian AATD Working Group

Hillegonda Gutierrez

Alpha 1 Global Director

The Romanian stand



Alpha -1 Global website

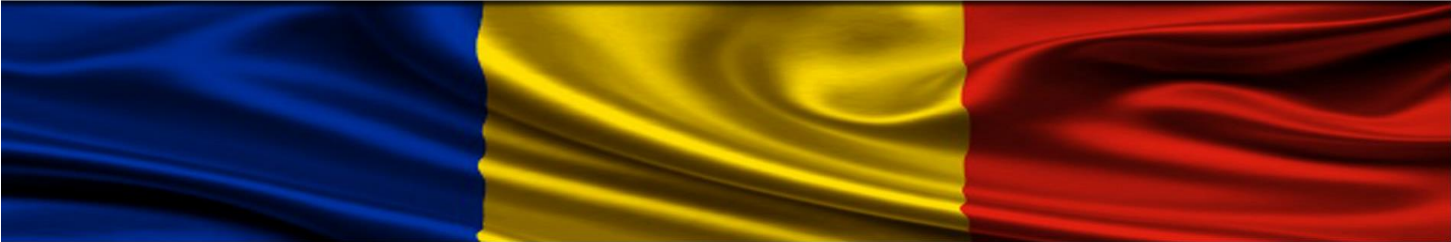
Romanian page

Browser tabs: Romania Landing Page, Google Traducere

Address bar: www.alpha-1global.org/Romania

Navigation bar: SELECT YOUR COUNTRY, ACCESS DISCUSSION PLATFORM

Menu: WELCOME, ABOUT US, NEWS, ACCESS TO CARE, STUDIES & RESEARCH, RESOURCES, PATIENT CONGRESS, CONTACT



ROMANIA

Bine ati venit la Pagina Romaniei –Deficitul de Alfa 1 Antitripsina

Ce este alfa-1 antitripsina?

Alfa-1 antitripsina (AAT) este o proteina sintetizată predominant de hepatocite si eliberată de ficat în fluxul sanguin. Proteina este prezenta în toate tesuturile organismului, dar principalul sau rol fiziologic pare sa se manifeste în plamani, unde protejeaza tesutul alveolar sanatos, dar fragil împotriva leziunilor proteolitice cauzate de enzime, cum ar fi elastaza neutrofila. Nivelul seric normal se situează între 90 și 175 mg/dL.

Ce este deficitul de alfa-1 antitripsina?

Deficitul de alfa1-antitripsina (DAAT) este o afectiune genetica, cu transmitere ereditara (codominanta), care determina manifestari pulmonare (emfizem panacinar) si manifestari hepatice (colestaza la nou-nascut, ciroza hepatica si neoplasm hepatic la adult). Simptome respiratorii determinate de DAAT

- Dispnee de efort
- Wheezing
- Tuse cronica si expectoratii persistente
- Infectii respiratorii repetate
- Reducerea capacitatii de efort

Simptome hepatice determinate de DAAT

- Cresteri inexplicabile ale enzimelor hepatice
- Icter sclera si tegumentar

Windows taskbar: 19:22

First flyer with information about AATD for romanian patients

Cine ar trebui testat?

Testarea pentru deficitul de alfa-1 antitripsină se face pentru pacienții simptomatici, în sensul uneia dintre manifestările descrise.

Datorită frecvenței scăzute a deficitului de alfa-1 antitripsină în populația generală, testarea se face la cei simptomatici în baza anumitor recomandări făcute de ghidurile internaționale.

Cea mai simplă metodă de a afla dacă aveți sau nu indicație de testare este să vă adresați unui medic specialist.

De asemenea, dacă o rudă de gradul I v-a fost diagnosticată cu deficit de alfa-1 antitripsină, chiar dacă sunteți asimptomatic, este bine să fiți testat.

De unde aflu mai multe?

- www.alpha-1global.org
- www.alpha1.org
- patient.info/health/alpha-1-antitrypsin-deficiency-leaflet
- rarediseases.org/rare-diseases/alpha-1-antitrypsin-deficiency/
- www.srp.ro/proiectleonardodavinci/Deficitul%20de%20alfa-1%20antitripsina.pdf

Deficitul de Alfa-1 Antitripsină



Cum se manifestă deficitul de alfa-1 antitripsină?

Cel mai frecvent, deficitul de alfa-1 antitripsină se manifestă ca boală pulmonară sau hepatică.

În cazul bolii pulmonare, acuzele obișnuite ale pacientului sunt tusea, uneori asociind sputa purulentă, respirația grea/dispneea (fie când pacientul face un efort sau în stare de repaus), șuierături resimțite în piept (uneori sesizate doar de membrii familiei, nu și de pacient), infecții respiratorii repetitive.

Simptomele sunt persistente, cu perioade “mai bune” și “mai rele”.

Unii pacienți sunt deja diagnosticați cu diverse boli pulmonare (precum BPOC, astm, emfizem pulmonar, bronșiectazii etc).

Purtarea acestui diagnostic nu înseamnă o eroare medicală; dacă pacientul prezintă deficit de alfa-1 antitripsină cele două boli sunt asociate, și nu se exclud.

De altfel, deficitul de alfa-1 antitripsină se caută printre purtătorii acestor afecțiuni.

Fumatul este principalul factor care duce la apariția simptomatologiei și la degradare pulmonară la pacientul cu deficit de alfa-1 antitripsină. De obicei, simptomele se manifestă după decada a 5-a de viață, atunci când distrucția pulmonară este suficient de severă pentru a nu mai face față cererilor organismului. Rareori pacienții copii sau foarte tineri sunt diagnosticați datorită simptomelor respiratorii.

Cea de-a doua manifestare ca frecvență este cea hepatică. Ea se manifestă de multe ori de la naștere, sub forma icterului prelungit al nou-născutului, hepatită severă sau simpla menținere a unor teste de laborator modificate (transaminaze).

Cel mai des, pacienții tineri sunt diagnosticați datorită acestor simptome.

După decada a 5-a de viață, riscul în ceea ce privește afectarea hepatică este de ciroză hepatică (deseori de cauză neprecizată), mult mai rar de neoplasm hepatic.

Alte simptome (precum manifestări dermatologice, reumatologice) sunt mult mai rare.

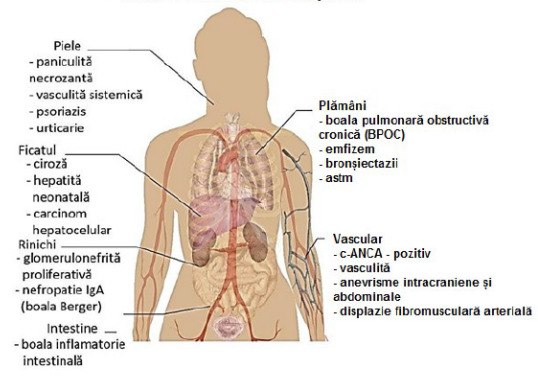
“Fumatul este principalul factor care duce la apariția simptomatologiei și la degradare pulmonară la pacientul cu deficit de alfa-1 antitripsină.”

Se consideră pacienți la risc

- Pacienții simptomatici cu emfizem, BPOC sau astm cu obstrucție incomplet reversibilă în ciuda unui tratament complet și corect;
- Pacienții asimptomatici, dar care prezintă obstrucție persistentă la testele funcționale (de obicei în prezența unor factori de risc, precum fumatul de țigarete sau expunere profesională sau ambientală la noxe respiratorii);
- Adulții cu bronșiectazii fără evidențierea unei cauze clare;
- Pacienții cu boală hepatică neexplicată (nou născuți, copii, adulți, bătrâni);
- Pacienții cu paniculită necrotizantă, vasculite c-ANCA pozitive (trebuie interpretați în context clinic).



Condiții asociate cu Deficitul de Alfa-1 Antitripsină



Association of Patients Alfa 1 Romania

I have to mention
the special activity
of Mr. Marius Ene ...



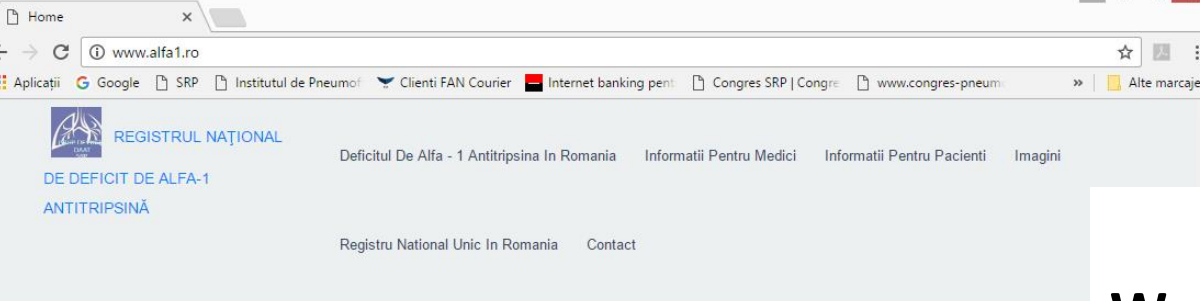
Marius Ene



Asociația
Alfa 1 România

The official Romanian website for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency

www.alfa1.ro



Was founded in 2016

- with the support of the Romanian Society of Pneumology



Despre deficitul de alfa-1 antitripsină în România



Deficitul de alfa-1 antitripsină reprezintă o patologie recent descoperită (în urmă cu aproximativ 50 de ani) și intrată în interesul internațional, o boală genetică rară (dar suficient de frecventă pentru a fi a treia boală genetică a caucazienilor) ce poate aduce însă o importanță dizabilitate pacienților.

Având în vedere frecvența redusă (1-2% în grupurile de pacienți la risc), a fost multă vreme ignorată la nivel mondial.



The National Register of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency

www.alfa1.ro/registru



www.alfa1.ro/registru.html

Registrul National Unic Deficit de Alfa-1 Antitripsină

Registrul Unic Pentru Deficitul de Alfa-1 Antitripsină

Registrul Unic de Deficit de Alfa-1 Antitripsină a luat ființă în 2016, cu sprijinul Societății Române de Pneumologie și este o bază de date ce cuprinde cazurile de deficit de alfa-1 antitripsină, precum și modificările genetice ce nu se însoțesc de scăderea semnificativă a valorii plasmatice a alfa-1 antitripsinei.

a. Ce este și ce scop are?

Registrul Unic de Deficit de Alfa-1 Antitripsină își propune să țină evidența tuturor cazurilor depistate în România cu modificări ale genei PI, fie că vorbim de purtători, fie de pacienți cu deficit dovedit de alfa-1 antitripsină (datele clinice și de laborator, evolutive etc.)

O astfel de abordare este utilă din câteva puncte de vedere:

- permite o descriere exactă a numărului de cazuri, dând informații despre povara bolii în țara noastră și, sperăm, implicit demararea finanțării unui program național pentru tratamentul pacienților cu boală activă
- abordarea purtătorilor va înlesni testarea rudelor: astfel se vor identifica precoce cazurile de deficit sever și se va putea acorda consiliere genetică părinților purtători, pentru evaluarea riscului pentru forme severe de boală pentru copii (homozigote)
- abordarea globală a tuturor pacienților ne va permite tuturor să învățăm, medici și pacienți deopotrivă – în contextul informației extrem de reduse privitor la această boală în România, medicii specialiști români au nevoie de creșterea experienței medicale privind deficitul de alfa-1 antitripsină în România.

În momentul actual datele raportate la nivel european despre evaluarea complexă, genetică, corectă, a deficitului de alfa-1 antitripsină în România sunt extrem de reduse - raportarea acestor date a început odată cu derularea [proiectului Leonardo daVinci](#).

Raportarea acestor date de screening la nivel național va permite cunoașterea exactă a situației României în context european, precum și o aliniere la standardele

Was founded in 2016, with the support of the Romanian Society of Pneumology



The National Register of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency

a unique code, date of birth, sex, age, county

Pacienti & Fise - Registrul National de deficit de alfa-1 antitripsina


PACIENTI

DOSAR PACIENT

Cautare pacient dupa CNP / Nume

Adauga pacient

Modifica date pacient



Nume	Prenume	CNP	Data nastere	Sex	Varsta	Judet
BRANDU	ELIZABETA	260400111998	1949	M	67	CV
BRANDU	ELIZABETA	260400111998	1943	F	73	IL
BRANDU	ELIZABETA	260400111998	1962	M	53	BU
BRANDU	ELIZABETA	260400111998	1998	M	18	BU
BRANDU	ELIZABETA	260400111998	1949	F	67	NT
BRANDU	ELIZABETA	260400111998	1961	F	55	IL
BRANDU	ELIZABETA	260400111998	1954	M	63	BU
BRANDU	ELIZABETA	260400111998	2000	M	15	BU
BRANDU	ELIZABETA	260400111998	1971	F	46	BU
BRANDU	ELIZABETA	260400111998	1976	F	39	BU
BRANDU	ELIZABETA	260400111998	1998	F	18	BU



The National Register of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency

the menu for the first data - the reason for testing, other members tested, spirometry, phenotype and plasma value

Detalii fisa pacient [redacted]

Data fisei : 12-07-2016 23:18:44 Nume pacient [redacted] Prenume pacient [redacted]

Inchide

Fisa Testare

Data testare: ZZ-LL-AAAA
13-10-2014

☐ Fenotip ☒ Genotip

Valoare plasmatica: 38.00

Indicatia de testare

BPOC ☐ Da ☒ Nu

astm ☐ Da ☒ Nu

Altele ☐ Da ☒ Nu

Va rugam introduceti detalii despre severitate si istoric

Hepatita neonatala
Hipoparatiroidism

emfizem ☐ Da ☒ Nu

bronsiectazii ☐ Da ☒ Nu

Spirometrie la momentul testarii

☒ Efectuat ☐ Neefectuat

	litri	procentual
FEV1	3.87	112.70
FVC	4.25	102.60
MEF50	5.02	118.13
IT	91.06	

ruda DAAT ☒ Da ☐ Nu

Va rugam introduceti detalii despre severitate si istoric

tatal - deficit de alfa-1 antitripsina genotip Znull
mama - deficit de alfa-1 antitripsina genotip MZ

boala hepatica neonatala ☒ Da ☐ Nu

Va rugam introduceti detalii despre severitate si istoric

diagnosticat cu alfa-1 antitripsina genotip ZZ (valori plasmactice persistente scazute)


READ ONLY

The National Register of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency

1st evaluation, last evaluation, current evaluation

Fise studiu & Net Reports Pro

System Rapoarte Pacienti Fise Teamviewer Edit Help Exit

 SRP
Societatea Romana de Pneumologie

Fise studiu & Net Reports Pro
Societatea Romana de Pneumologie
anali

Detalii fisa pacient [redacted]

Data fisei : 17-03-2017 22:37:13 Nume pacient [redacted] Prenume pacient [redacted]

Inchide

TESTARE	PRIMA FISA DE EVALUARE	ULTIMA EVALUARE INTRODUSA	EVALUAREA CURENTA
Data testare ZZ-LL-AAAA 18-06-2014	17-03-2017 22:37:13 Data primei evaluari 18-06-2014	-- -- -- Data ultimei evaluari -- -- --	17-03-2017 22:37:13 Data evaluare 18-06-2014
Genotip MS	Varsta primelor simptome 64	Varsta primelor simptome	Varsta primelor simptome 64
Valoare plasmatice 102.00	Antecedente personale patologice si comorbiditati	Antecedente personale patologice si comorbiditati	Antecedente personale patologice si comorbiditati <i>Rugam introduceti detalii despre patologia confirmata !</i>
Indicatia de testare BPOC <input checked="" type="radio"/> Da <input type="radio"/> Nu foist fumator, bpoc sever in trat cu symbicort si spirova	Specifice BPOC <input checked="" type="radio"/> Da <input type="radio"/> Nu bpoc sever, in trat csi/itaba+lama, foist fumator	Specifice BPOC <input type="radio"/> Da <input type="radio"/> Nu	Specifice BPOC <input checked="" type="radio"/> Da <input type="radio"/> Nu bpoc sever, in trat csi/itaba+lama, foist fumator
emfizem <input checked="" type="radio"/> Da <input type="radio"/> Nu multiple bule de emfizem subpleural bilateral, apical si superior	astm <input type="radio"/> Da <input checked="" type="radio"/> Nu	astm <input type="radio"/> Da <input type="radio"/> Nu	astm <input type="radio"/> Da <input checked="" type="radio"/> Nu
ruda DAAT <input type="radio"/> Da <input checked="" type="radio"/> Nu	emfizem <input checked="" type="radio"/> Da <input type="radio"/> Nu CT: bule de emfizem apical si superior bilateral, maxim 3 cm	emfizem <input type="radio"/> Da <input type="radio"/> Nu	emfizem <input checked="" type="radio"/> Da <input type="radio"/> Nu CT: bule de emfizem apical si superior bilateral, maxim 3 cm
	bronsiectazii <input type="radio"/> Da <input checked="" type="radio"/> Nu	bronsiectazii <input type="radio"/> Da <input type="radio"/> Nu	bronsiectazii <input type="radio"/> Da <input checked="" type="radio"/> Nu
	pneumotorax <input type="radio"/> Da <input checked="" type="radio"/> Nu	pneumotorax <input type="radio"/> Da <input type="radio"/> Nu	pneumotorax <input type="radio"/> Da <input checked="" type="radio"/> Nu
SaO2 - test de mers 6 minute	Analize hepatice	Electroforeza proteinelor plasmatice	Istoric exacerbari
Antecedente personale patologice si comorbiditati	Antecedente heredo-colaterale specifice	Rude testate	Simptome
	Tratament	Spirometrie	Pletismografie si TLCO
		Radiografii & CT	Gazometrie

Log

NUM 28 martie 2017


READ ONLY

The National Register of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency

spirometry and plethysmography - successive assessments

Fise studiu & Net Reports Pro

System Rapoarte Pacienti Fise Teamviewer Edit Help Exit

 **SRP**
Societatea Romana de Pneumologie

Fise studiu & Net Report
Societatea Romana de Pneumologie

Detalii fise pacient [REDACTED]

Data fisei : 03-04-2017 18:19:32 Nume pacient : [REDACTED] Prenume pacient : [REDACTED]

TESTARE **ZZ-LL-AAAA**

Data testare 16-06-2015

☒ Fenotip ☐ Genotip

Powelliz

Valoare plasmatica 36.00

Indicatia de testare

BPOC ☒ Da ☐ Nu

De 10 ani (de la 55 ani),
exacerbator frecvent, exacerbari
severe, indicatie OLD

emfizem ☒ Da ☐ Nu

examen CT

ruda DAAT ☐ Da ☒ Nu

PRIMA FISA DE EVALUARE

	litri	procentual
FEV1	1.09	33.60
FVC	2.32	55.70
MEF50	0.26	6.10
IT	46.98	

Pletismografie si TLCO ☒ Efectuata ☐ Neefectuata

Raw 21.00

	litri	procentual
FRC	0.00	0.00
TLC plet	0.00	0.00
TLC He	5.48	77.60
RV plet	0.00	0.00
RV He	3.06	121.60
TLCO	40.20	

ULTIMA EVALUARE INTRODUSA

Spirometrie ☒ Efectuata ☐ Neefectuata

Pletismografie si TLCO ☐ Efectuata ☐ Neefectuata

EVALUAREA CURENTA

	litri	procentual
FEV1	1.09	33.60
FVC	2.32	55.70
MEF50	0.26	6.10
IT	46.98	

Pletismografie si TLCO ☒ Efectuata ☐ Neefectuata

Raw 21.00

	litri	procentual
FRC	0.00	0.00
TLC plet	0.00	0.00
TLC He	5.48	77.60
RV plet	0.00	0.00
RV He	3.06	121.60
TLCO	40.20	

READ ONLY

SaO2 - test de mers 6 minute

Analize hepatice

Electroforeza proteinelor plasmatice

Istoric exacerbari

Antecedente personale patologice si comorbiditati

Antecedente heredo-colaterale specifice

Rude testate

Simptome

Tratament

Spirometrie

Pletismografie si TLCO

Radiografii & CT


Gazometrie

The National Register of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency

other important clinical data – arterial blood gases,
6 minutes walking test

Fise studiu & Net Reports Pro

System Rapoarte Pacienti Fise Teamviewer Edit Help Exit

 **SRP**
Societatea Romana de Pneumologie

Fise studiu & Net Reports
Societatea Romana de Pneumologie

Detalii fisa pacient [REDACTED]

Data fisei : 03-04-2017 18:19:32 Nume pacient [REDACTED] Prenume pacient [REDACTED]

PRIMA FISA DE EVALUARE **ULTIMA EVALUARE INTRODUSA** **EVALUAREA CURENTA**

TESTARE

Data testare: 22-LL-AAAA
16-06-2015

☒ Fenotip ☐ Genotip

PlasmaID: [REDACTED]

Valoare plasmatica: 36.00

Indicatia de testare:

BPOC: ☒ Da ☐ Nu

De 10 ani (de la 55 ani),
exacerbator frecvent, exacerbari
severe, indicatie OLD

emfizem: ☒ Da ☐ Nu

examen CT

ruda DAAT: ☐ Da ☒ Nu

PRIMA FISA DE EVALUARE	ULTIMA EVALUARE INTRODUSA	EVALUAREA CURENTA
PAO2: 58.00	PAO2: 59.00	PAO2: 59.00
PACO2: 32.00	PACO2: 32.00	PACO2: 32.00
pH: 7.47	pH: 7.47	pH: 7.47
HCO3: 23.30	HCO3: 23.30	HCO3: 23.30
EB: 0.20	EB: 0.20	EB: 0.20
SAO2: 94.00 %	SAO2: 0.00 %	SAO2: 94.00 %
Test de mers in 6 minute		
<input checked="" type="radio"/> Efectuat pretest <input type="radio"/> Neefectuat posttest	<input type="radio"/> Efectuat <input type="radio"/> Neefectuat	<input checked="" type="radio"/> Efectuat pretest <input type="radio"/> Neefectuat posttest
SAO2: 94 85	SAO2: 0 0	SAO2: 94 85
AV: 60 85	AV: 0 0	AV: 80 85
TA: 160 70	TA: 160 70	TA: 160 70
dispnee: 3 10	dispnee: 3 10	dispnee: 3 10

READ ONLY

SaO2 - test de mers 6 minute Analize hepatice Electroforeza proteinelor plasmatice Istoric exacerbari

Antecedente personale patologice si comorbiditati Antecedente heredo-colaterale specifice Rude testate Simptome Tratament Spirometrie Pletismografie si TLCO Radiografii & CT Gazometrie

Novelties

**The 24th National Congress of the
Romanian Society of Pneumology
5th - 8th Octombrie/October 2016**



Interactive Session with Patients Associations



Frank Willersinn

Alpha-1 Global & Alpha-1 Foundation
Bruxelles, Belgium



Alpha 1 Global - guest of honor of Romanian Society of Pneumology



**Indeed Alpha 1 Global is a model to follow
we hope that this model will be essential for alpha patients from Romania**



Alfa 1 GLOBAL PATIENT CONGRESS 2017

6TH ALPHA-1 GLOBAL PATIENT CONGRESS
& 3rd International Research Conference on Alpha-1 Antitrypsin

April 5-6 & 6-8, 2017



**We must say that there
is a significant problem
in Romania**



**Still does not exist associations for patients with lung
diseases due to**

- excessive bureaucracy
- fear of the authorities
- the feeling of hopelessness

**patients with chronic lung diseases
older than 50 years
lived under communism
when these mentalities were dominant**

Romanian Society of Pneumology attended for the 1st time
the International Conference of Patients with Rare Diseases
organized by
Romanian Patients Alliance For Rare Diseases 8th February 2017



Romanian Society of Pneumology attended the International Conference of Patients with Rare Diseases



Rare lung diseases in Romania *where are we and where we need to be?*

Ruxandra Ulmeanu

Visiting Professor, MD, PhD, FCCP

President of the Romanian Society of Pneumology

National representative GOLD, Central- Eastern European Alpha-1 Antitrypsin Network

Head of Pneumology Department – Faculty of Medicine Oradea

Institute of Pneumology "Marius Nasta" Bucharest

Patients Alliance For Rare Diseases Romania

accepted the invitation to be partner of

The 2nd National Conference of Rare Lung

Diseases 12-14 October 2017 Oradea Romania



Association of Patients Alfa 1 Romania

Workshop Rare Diseases - Zalau 2018



Marius Ene



Asociația
Alfa 1 România



Relevant publications

Journal of Romanian Society of Pneumology

2018



Alpha-1 antitrypsin deficiency: another COPD?

Deficitul de alfa-1 antitripsină – un alt BPOC?



Abstract

Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is an inherited disease related to the early onset of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), mostly in smoking patients. It consists of several genetic variations, each one with its own risks regarding COPD development and progression, but all of them highly dependent on tobacco habits and ambiental exposure to noxes. Although symptoms begin early, most of the patients are diagnosed as asthma patients and a delay in the

Rezumat

Deficitul de alfa-1 antitripsină (DAAT) este o boală genetică implicată în debutul precoce al bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC), mai ales la pacienții fumători. Are la bază mai multe variații genetice, fiecare dintre ele aducând propriul risc de dezvoltare și progresie a BPOC, dar toate dependente de consumul de tutun și de expunerea ambientală la noxe respiratorii. Deși simptomele apar precoce, mulți pacienți sunt diagnosticați ca astmatici, iar o întârziere în

Ana-Maria Zaharie^{1,2},
Florin Dumitru
Mihăiță^{1,2},
Ruxandra Ulmeanu^{2,3}

¹"Carol Davila" University
of Medicine and Pharmacy,
Bucharest

²"Marius Nasta" Institute of
Pneumophysiology, Bucharest

ORIGINAL PAPERS

Spirometry quality in
patients with COPD
exacerbation, related to
the "frequent exacerbator"
phenotype

Pilot project for remote
transfer of skills in thoracic
echography to residents in
pneumology

Characteristics and outcome
of acute respiratory failure
patients: a cross-sectional
study from the national
referral hospital for
respiratory diseases

CLINICAL CASES

A case of Kartagener
syndrome in
the newborn

Relevant publications

Revista de Chimie, ISI journal

2018

Romanian Pilot Study of Alpha-1 Antitrypsin Detection-Feasibility and Challenges

ANA MARIA ZAHARIE^{1,2*}, SABINA ANTONIU³, JOANNA CHOROSTOWSKA WYNIMKO⁴, FLORIN DUMITRU MIHALTAN^{1,2},
OANA CLAUDIA DELEANU^{1,2}, BEATRICE MAHLER^{1,2}, LAVINIA DAVIDESCU⁵, OANA CRISTINA ARGHIR⁶, RUXANDRA ULMEANU^{2,5}

Romanian Pilot Study of Alpha-1 Antitrypsin Detection-Feasibility and Challenges

ANA MARIA ZAHARIE^{1,2*}, SABINA ANTONIU³, JOANNA CHOROSTOWSKA WYNIMKO⁴, FLORIN DUMITRU MIHALTAN^{1,2},
OANA CLAUDIA DELEANU^{1,2}, BEATRICE MAHLER^{1,2}, LAVINIA DAVIDESCU⁵, OANA CRISTINA ARGHIR⁶, RUXANDRA ULMEANU^{2,5}

¹Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Medicine Faculty, 37 Dionisie Lupu Str., 030167, Bucharest, Romania

²Marius Nasta Institute of Pneumology, 90 Vitor Str., 050152 Bucharest, Romania

³University of Medicine and Pharmacy Grigore T Popa, 2nd Department of Medicine, Nursing/Palliative Care, 16 Universitatii Str, 700337, Iasi, Romania

⁴National Institute of Tuberculosis and Lung Diseases in Warsaw, Plocka 26 str, 01-138 Warsaw, Poland

⁵University of Medicine Oradea, 10, 1 Decembrie Sq., Oradea, Romania

⁶Ovidius University of Constanta, Medicine Faculty, 4th Clinical Department, 124 Mamaia Blvd, 900527 Constanta, Romania

Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is an underdiagnosed genetic disorder that manifests primarily through pulmonary and hepatic impairment. In Romania, a targeted detection program testing for AATD was implemented between October 2012 and October 2016. A cohort study enrolled all patients with indication for AATD screening (lung or liver disease, adults and children, index and non-index cases). Testing methods were mainly represented by isoelectric focusing, genotyping and/or sequencing. 620 patients (21 children) were tested (median age 50.0±16.4 years, 58.1% men), 91.9% of proved normal. A total of 50 patients were identified to be carrying a modified genotype (26 men). Hardy-Weinberg equilibrium was used for assessing the frequency of the genetic abnormalities: 1/1.08 PiMM, 1/32 PiMS, 1/28 PiMZ, 1/48 M-rare allele heterozygote, 1/3906 PiSS, 1/2770 PiZZ, 1/1000 PiSZ and 1/12346 for a Z-rare allele heterozygote. Severe AATD was present with a 1% frequency. Prevalence of abnormal genotypes estimated for each at risk category was greater in neonate hepatitis (100%), bronchitis (20%) and adult liver cirrhosis (33.3%). In conclusion, a targeted AATD detection program with this formula is feasible in Romania and will be continued with the implementation of a national registry.

Keywords: alpha-1 antitrypsin deficiency, targeted detection, scr

<http://www.revistadechimie.ro>

REV.CHIM.(Bucharest) ♦ 69 ♦ No. 5 ♦ 2018



Patients efforts



Ce este deficitul de Alfa 1 Antitripsină

Cum se transmite DAAT

Care sunt manifestările DAAT

Testarea pentru DAAT

Tratamente pentru DAAT

Cum se trăiește cu DAAT

RECOMANDĂRI PENTRU PACIENȚI

Ce faci când afli că ai DAAT

Stilul de viață Alfa 1

Viața după diagnosticare

Cine trebuie testat în familie

Copilul cu DAAT

RECOMANDĂRI PENTRU MEDICI

ASOCIAȚIA ALFA 1 ROMÂNIA

Contact

Știri și noutăți

Proiecte

Devino partener

Voluntariat

DONEAZA

International collaboration



- Specific aims
- To build a network of researchers and clinical experts in AATD to guide future clinical and research priorities in Europe
- To establish a consensus among patients and physicians on the main clinical and translational research priorities in the field of AATD
- To create the EARCO registry with a quality control system and with a self-learning system, a European AATD registry to facilitate patient recruitment for research and quality improvement initiatives across healthcare systems
- To facilitate applications to industry and European Union funding sources to support the EARCO registry
- To support and encourage early career researchers in the field of AATD through involvement in network activities (including short-term placements)
- To increase the number and quality of clinical trials performed in AATD across Europe

International collaboration



- Registry
- The overall goal is to grow to a network of more than 20 countries with 3,000 patients over 3 years.
- The aim of the pan-European AATD Registry is to collect prospective, standardised, longitudinal real-world data on a pan-European level in more than 20 countries necessary to understand:
 - The natural history of the disease
 - The influence of risk factors
 - The role of augmentation therapy in the prognosis of the disease elements

What else?

Efficacy and Safety of Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human), Modified Process (Alpha-1 MP) in Subjects With Pulmonary Emphysema Due to Alpha1 Antitrypsin Deficiency (AATD) (SPARTA)



The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. [Know the risks and potential benefits](#) of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01983241

[Recruitment Status](#) ⓘ : Recruiting

[First Posted](#) ⓘ : November 13, 2013

[Last Update Posted](#) ⓘ : October 2, 2018

See [Contacts and Locations](#)

Summarizing...



Screening for AATD in Romania goes on!

- More than 900 patients screened
- Mostly heterozygotes
- Rare genotypes
- Mostly in COPD patients

- Involved patients
- Increased awareness among doctors
- International collaboration and support
- Wish to do things better



**COMING TOGETHER IS A BEGINNING.
KEEPING TOGETHER IS PROGRESS.
WORKING TOGETHER IS SUCCESS.**

HENRY FORD



SRP

Societatea Română de PNEUMOLOGIE

<http://srp.ro/>

<http://www.alfa1.ro/>