

Screening neonatale esteso per la diagnosi precoce di malattie metaboliche e immunodeficienze ereditarie. Ulteriore sviluppo del programma di screening regionale

In Toscana dal 1983 sono stati introdotti lo screening per fenilchetonuria, ipotiroidismo congenito e, successivamente, per Fibrosi Cistica; tali screening sono stati resi obbligatori su tutto il territorio nazionale con l'articolo 6 della legge del 5 Febbraio 1992 n° 104.

Dal 1 novembre 2004 con DGR n. 800/2004, lo screening in Toscana è stato esteso ad circa altre 30 malattie metaboliche oltre la fenilchetonuria (PKU), mediante analisi in Tandem massa (LC/MS/MS).

Dal 1° Gennaio del 2006 la ASL 1 della Regione Umbria effettua lo screening allargato presso l'AOU Meyer e dal 1° gennaio 2010, secondo il Protocollo di intesa di cui alla DGR n.1277/2009, avente ad oggetto "DGR n. 236/2004 "Accordo quadro interregionale tra Regione Toscana e Regione Umbria per la gestione della mobilità sanitaria", le attività di screening neonatale sono state estese a tutto il territorio della Regione Umbria secondo una convenzione triennale rinnovabile.

La DGR n. 420/2018, avente ad oggetto "Sistema Screening neonatale esteso toscano. Aggiornamento sulla base del Decreto del Ministero della Salute 13/10/2016 e L. 127/2016 in materia di accertamenti diagnostici per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie", ha ribadito la funzione dell'AOU Meyer di coordinamento del sistema screening neonatale con il compito di governare e monitorare le attività del sistema screening neonatale regionale nel suo complesso e ha confermato che, con l'introduzione della galattosemia successivamente al DM 13/10/2016, il panel delle patologie che in Regione Toscana sono attualmente oggetto di screening neonatale esteso e obbligatorio, corrisponde all'elenco di cui all'allegato del sopra citato DM.

In linea con l'impegno che la Regione Toscana, con l'AOU Meyer e i punti nascita, hanno sostenuto in questi anni per rafforzare il sistema di screening neonatale su tutto il territorio regionale, avvalendosi delle evoluzioni scientifiche e delle nuove tecnologie, appare opportuno integrare il panel regolamentato delle patologie sottoposte a screening neonatale obbligatorio con alcune malattie da accumulo lisosomiale (LSD) quali la Malattia di Pompe, la Malattia di Fabry e la Mucopolisaccaridosi I. Si tratta di malattie progressive e, nelle forme con decorso clinico severo, determinano gravi disabilità o conducono a exitus più o meno precocemente.

Negli Stati Uniti, la Malattia di Pompe e la Mucopolisaccaridosi I sono state incluse nella lista delle malattie per le quali è consigliato lo screening neonatale, nota col nome di Recommended Uniform Screening Panel (RUSP).

Dal 1 Novembre del 2014, è stato avviato dall'AOU Meyer in Regione Toscana un progetto pilota di durata triennale dedicato a Malattia di Pompe, Malattia di Fabry e Mucopolisaccaridosi I in considerazione dei progressi della ricerca medica che ha reso disponibili nuove terapie - tra le quali la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) che si è dimostrata efficace quanto più viene iniziata in fase precoce - e della probabile sottostima della prevalenza di queste patologie nella popolazione. Il progetto pilota, conclusosi il 31 Ottobre 2017, è stato prorogato ed è attualmente in corso.

Il progetto è stato condotto presso l'AOU Meyer utilizzando i campioni DBS (spot neonatale) e la tecnologia LC-MS/MS e, nel triennio 1/11/2014 – 31/10/2017, ha prodotto i seguenti risultati: sono stati analizzati 63.153 neonati che hanno consentito di diagnosticare 9 casi di Malattia di Pompe, 15 casi di Malattia di Fabry, 0 casi di Mucopolisaccaridosi I e di effettuare le analisi genetiche sui familiari dei neonati con diagnosi positiva. Inoltre il progetto ha fornito ulteriori contributi per valutazioni epidemiologiche preliminari di incidenza, per sviluppare un protocollo di gestione dei falsi positivi allo screening, per definire il follow up più appropriato per i pazienti affetti da forme attenuate o ad esordio tardivo, con monitoraggio clinico dei pazienti asintomatici ed inizio della terapia specifica prima che si siano stabiliti danni irreversibili.

I risultati positivi ottenuti dal progetto pilota confermano pertanto l'opportunità di estendere il programma di screening neonatale anche alle seguenti malattie da accumulo lisosomiale: Malattia di Pompe, la Malattia di Fabry e Mucopolisaccaridosi I.

Coerentemente con l'impegno da sempre dimostrato nella prevenzione e nella diagnosi precoce delle gravi malattie e in parallelo con quanto stabilito per le malattie metaboliche, tenendo conto delle evoluzioni scientifiche di settore, delle numerose esperienze internazionali e dell'esperienza già maturata nella Regione Toscana, risulta inoltre opportuno integrare il panel delle malattie sottoposte a screening obbligatorio includendo anche le immunodeficienze congenite severe (SCID).

Le immunodeficienze severe sono un gruppo di malattie rare (se ne conoscono oggi oltre 200) tutte caratterizzate dalla mancanza del sistema immunitario. I bambini con immunodeficienza congenita severa (SCID) nascono apparentemente sani. Tuttavia, proprio per il grave difetto del sistema immunitario, che non consente loro di difendersi dalle malattie, possono subire precocemente danni gravi, irreversibili o addirittura andare incontro a morte a causa di infezioni che sarebbero banali per soggetti che possiedono un sistema immunitario normale. Se viene invece iniziata precocemente la terapia (che può essere un trapianto di cellule staminali o una terapia genica o una terapia sostitutiva enzimatica o con immunoglobuline) il bambino torna ad una aspettativa di vita normale.

La ricerca ha dimostrato, ormai da oltre 10 anni, che nelle SCID manca, nel sangue, un marcatore chiamato TREC che è indice dell'assenza o del mancato funzionamento dei linfociti T che coordinano l'attività di tutte le altre cellule di difesa. L'analisi quantitativa dei TREC su cartoncino prelevato alla nascita effettuata mediante polymerase chain reaction (PCR) è quindi un ottimo strumento per l'identificazione precoce di deficit associati ai linfociti T ed è oggi utilizzato, in molti paesi del mondo per lo screening neonatale delle immunodeficienze congenite. Negli Stati Uniti, già dal 2010, è stato approvato, dal Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in newborns and Children, lo screening per SCID e l'analisi quantitativa dei TREC è utilizzata come strumento diagnostico a questo scopo. Altri stati europei e sudamericani negli anni seguenti hanno introdotto lo screening con TREC con varie modalità e anche la Toscana lo ha introdotto dal 2011 come progetto pilota organizzato dall'Ospedale Meyer come studio indipendente no-profit (limitato alla sola area metropolitana fiorentina) approvato dal Comitato etico pediatrico.

Negli Stati Uniti d'America sono stati ad oggi sottoposti a screening milioni di bambini e questo ha consentito di dimostrare che le immunodeficienze congenite

severe sono molto più frequenti di quanto prima immaginato. Le sole SCID, senza contare tutti i casi di ipoCD4emia, le leaky SCID ed altre immunodeficienze, sono risultate 1:33.000. In uno studio svedese, paragonabile per grandezza alla popolazione della Regione Toscana, i valori di incidenza delle SCID riportati si attestano su 1:20.000. **Sulla base dei risultati positivi ottenuti nel mondo e nella nostra regione, si conferma l'opportunità di estendere il programma di screening neonatale anche alle immunodeficienze congenite severe (SCID).**

La ricerca condotta in Toscana ha consentito anche di dimostrare, nel 2010, che la diagnosi precoce delle immunodeficienze può essere ulteriormente migliorata utilizzando per 2 tipi di immunodeficienze, chiamate ADA_e PNP, anche la metodica TMS oltre che lo studio dei TREC. Infatti la TMS riesce ad evidenziare anche le forme che avranno insorgenza dei sintomi più tardiva con diagnosi clinica in età scolare o adolescenziale. Per questo gli Stati Uniti hanno incluso nelle linee guida per lo screening l'utilizzo di TMS per ADA e PNP accanto all'uso di TREC. Questo è un particolare vanto per l'Italia ed in particolare per la Regione Toscana, in quanto la tecnologia di TMS+ TREC è stata sviluppata e brevettata presso l'AOU Meyer.

In Toscana è stato attivato anche un progetto pilota, finanziato dal Ministero della Salute, per valutare se, contemporaneamente al marcatore TREC, possa essere individuato nello stesso momento, senza costi aggiuntivi, anche il marcatore KREC, che evidenzia i difetti dei linfociti B. Qualora, come già si evince dalle analisi intermedie, i risultati finali dello studio dimostrassero che l'utilizzo dei KREC pone vantaggi diagnostici aggiuntivi, potrà essere incluso successivamente, lo screening con marcatore KREC in contemporanea a quello con marcatore TREC.