

SNE – Prospettive di estensione del panel.

Sintesi degli esiti dei Tavoli di Lavoro: Un Documento 'OPEN'.

Documento a cura di Osservatorio Malattie Rare

INDICE

CAP. I INTRODUZIONE	1-4
IL QUADERNO	
IL DOCUMENTO DI SINTESI	
METODO	
RISULTATI	
CAP. II MALATTIE NEUROMUSCOLARI GENETICHE	5-6
SMA – ATROFIA MUSCOLARE SPINALE	
LA PRESA IN CARICO	
IL TEST GENETICO	
CONCLUSIONI	
CAP. III MALATTIE LISOSOMIALI	7-13
MALATTIA DI FABRY	
LA PRESA IN CARICO	
IL TEST	
L'ESPERIENZA IN ITALIA E NEL MONDO	
CONCLUSIONI	
MALATTIA DI GAUCHER	
LA PRESA IN CARICO	
IL TEST	
L'ESPERIENZA IN ITALIA E NEL MONDO	
CONCLUSIONI	
LA MALATTIA DI POMPE	
LA PRESA IN CARICO	
IL TEST	
L'ESPERIENZA IN ITALIA E NEL MONDO	
CONCLUSIONI	
MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO I (MPS I)	
LA PRESA IN CARICO	
IL TEST	
L'ESPERIENZA IN ITALIA E NEL MONDO	
CONCLUSIONI	
CAP. IV CONSIDERAZIONI RELATIVE ALLO SCREENING DELLE MALATTIE LISOSOMIALI	14

CAP. V IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE	15
CAP. VI LE SCID: ADA E PNP.....	16-17
ADA SCID O DEFICIT DI ADENOSINA DEAMINASI	
LA PRESA IN CARICO	
IL TEST	
L'ESPERIENZA IN ITALIA E NEL MONDO	
PNP SCID O DEFICIT DI PURINA NUCLEOSIDE FOSFORILASI	
LA PRESA IN CARICO	
IL TEST	
CAP. VII LE ALTRE IMMUNODEFICIENZE E LA QUESTIONE DEL TEST TREC/KREC.....	18
CAP. VIII MALATTIE METABOLICHE.....	19-20
ADRENOLEUCODISTROFIA X- LINKED (ALD)	
LA PRESA IN CARICO	
IL TEST	
L'ESPERIENZA IN ITALIA E NEL MONDO	
CONCLUSIONI	
CAP. IX CONSIDERAZIONI GENERALI PER IL PERCORSO DI SCREENING NEONATALE.....	21-22
RIGUARDO AI LABORATORI	
RIGUARDO AI TEST E LA CORRELAZIONE GENOTIPO/FENOTIPO.	
RIGUARDO AL FINANZIAMENTO DEL PERCORSO SCREENING.	
IMPORTANZA DEL SUPPORTO PSICOLOGICO	
UNIFORMITÀ DELLO SCREENING SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE	
CAP. X NOTA RELATIVA ALLO SCREENING NEONATALE PER LE EMOGLOBINOPATIE, LE MALATTIE ENDOCRINOLOGICHE ED ALTRE CATEGORIE NON INCLUSE NELL'ATTUALE FORMULAZIONE DELLA LEGGE 167	22-23
CAP. XI COMPONENTI DEI TAVOLI DI LAVORO.....	24-26

IL QUADERNO

Il Quaderno “**SNE, PROSPETTIVE DI ESTENSIONE DEL PANEL**” è promosso da Osservatorio Malattie Rare e realizzato in collaborazione con i rappresentanti designati delle società scientifiche di riferimento, i clinici, il personale esperto di laboratorio e le associazioni rappresentative dei malati rari.

Il Quaderno ha il patrocinio di Uniamo Fimr onlus e Fondazione Telethon.

Primo obiettivo del Quaderno è quello di fornire al Ministero della Salute, alle Istituzioni competenti – e in modo particolare al Gruppo di Lavoro per lo SNE nominato nel novembre 2020 – uno strumento che possa agevolare il lavoro al fine di giungere all’aggiornamento del panel nel più breve tempo possibile.

Nel corso dei lavori è stato proposto e accolto di rendere il Quaderno un documento ‘open’, ampliando la partecipazione ad altre società scientifiche, clinici e associazioni, così da avere un documento continuamente aggiornato che fotografi i progressi dello screening neonatale in Italia, in Europa e nel resto del mondo.

Per il linguaggio scelto il Quaderno potrà essere fruibile tanto dal mondo scientifico e degli stakeholder istituzionali, quanto da un pubblico meno specializzato, ma comunque interessato a conoscere la complessità, ma anche le enormi potenzialità e ricadute, dello screening neonatale.

La realizzazione di questo documento ad opera di un panel italiano è, inoltre, anche simbolico dell’eccellenza del nostro Paese in questo ambito, portata già più di una volta come esempio nel resto d’Europa e nel mondo.

Il documento di sintesi

Il documento qui presente è ‘di sintesi’ rispetto al Quaderno integrale – oltre 120 pagine di analisi patologia per patologia corredata di bibliografia – che verrà messo a disposizione a breve. Nel presente documento di sintesi vengono analizzate in maniera essenziale le sole le patologie per le quali i tavoli di lavoro hanno espresso parere favorevole ad un inserimento nel pannello italiano di screening neonatale già nel primo decreto di aggiornamento. Nella presente sintesi sono, inoltre, riportate alcune riflessioni relative a rilevanti aspetti del percorso di screening che si è ritenuto utile trasmettere in vista della costruzione dei nuovi protocolli.

Metodo

Il Quaderno “SNE, PROSPETTIVE DI ESTENSIONE DEL PANEL” è stato redatto tenendo conto del dettato della normativa italiana, delle raccomandazioni sullo screening neonatale contenute nella position paper predisposta da Uniamo Fimr Onlus nel 2019, dei requisiti minimi stabili dall’OMS nel 1995 – o criteri di Wilson e Jungner – nonché della letteratura scientifica, delle esperienze italiane specifiche condotte anche attraverso progetti pilota o leggi regionali (**TAB 2**) nonché delle ultime novità in ambito terapeutico.

Le patologie esaminate sono state suddivise seguendo la classificazione prevista dalla legge 167/2016 e dagli emendamenti approvati successivamente: **malattie metaboliche eredita-**

-rie, malattie neuromuscolari genetiche, malattie lisosomiali, immunodeficienze severe congenite.

Per ciascuno di questi gruppi sono stati identificati dei tavoli di lavoro composti da clinici, biologi, ricercatori ed associazioni pazienti con una specifica competenza ed esperienza in materia.

Ciascun tavolo si è riunito più volte attraverso incontri digitali e i componenti hanno valutato, per ciascuna patologia, lo stato dell'arte relativamente alle terapie disponibili o in avanzato stato di sviluppo, alla effettiva disponibilità ed efficacia di test utilizzabili per lo screening, all'esistenza di esperienze di SNE in Italia o in altre parti del mondo, questo ai fini di stabilire la rispondenza/non rispondenza ai criteri stabiliti sopra. A seguito dell'analisi sono stati chiamati ad esprimere un giudizio finale – favorevole/non favorevole/con riserva – all'inserimento immediato nel panel ufficiale stabilito dalla Legge 167/2016 e a redigere considerazioni e raccomandazioni. Gli esiti sintetici di questa analisi sono presentati nella **TAB 1**.

Ciascun componente del tavolo ha ricevuto, revisionato e approvato il presente documento. Il parere favorevole/non favorevole viene espresso alla luce dei requisiti e delle conoscenze **aggiornati al Novembre 2020**, nel Quaderno "SNE, PROSPETTIVE DI ESTENSIONE DEL PANEL" sono tuttavia

indicate anche le patologie per le quali alcuni fattori potrebbero mutare nel prossimo futuro e che andrebbero dunque rivalutate successivamente.

Risultati

Le patologie per le quali i tavoli di lavoro hanno espresso parere favorevole per un inserimento immediato nel panel di screening sono 7. A queste si aggiunge una ulteriore patologia per la quale esiste, però, una riserva relativa alla disponibilità del test.

Inoltre il tavolo esprime parere favorevole ad aggiungere un intero gruppo di immunodeficienze, tutte rilevabili con il medesimo test. In questo specifico caso, in considerazioni di alcune peculiarità tecniche del test stesso, si consiglia di prevedere una obbligatorietà differita, che diventi tale trascorso un lasso di tempo dalla data di entrata in vigore del nuovo panel, tempo da stabilire a cura degli organi competenti,

Le patologie per le quali viene espresso parere favorevole ad un immediato inserimento nel panel sono:

Le patologie per le quali viene espresso parere favorevole ad un immediato inserimento nel panel sono:

1. Atrofia Muscolare Spinale (SMA)
2. Malattia di Fabry
3. Malattia di Gaucher
4. Malattia di Pompe
5. Mucopolisaccaridosi tipo I (MPS I)
6. ADA Scid
7. PNP Scid (con riserva)
8. Adrenoleucodistrofia X Linked (X- ALD)
9. Immunodeficienze congenite rilevabili con test TREC, da rendere obbligatorie solo dopo un periodo da stabilire affinché vi sia adeguamento/accordi tra laboratori

TAB 1: PATOLOGIE VALUTATE ED ESITI

Criteri	Rilevanza e gravità malattia	TEST Accettabile	Trattamento precoce efficace	Esperienze in Italia	Panel RUSP	PARERE FINALE
MALATTIE NEUROMUSCOLARI						
SMA	Si	Si	Si	Si	Si	Favorevole
DUCHENNE	Si	Si	Da Rivalutare a breve	No	In Valutazione	Non favorevole, ma da rivalutare Si consiglia dosaggio CPK
MIOPATIA MIOTUBULARE CONGENITA	Si	Si	In fase di Valutazione	No	No	Non favorevole
MALATTIE LISOMINALI						
ALFA MANNOSIDOSI	Si	Si ma il kit è poco diffuso	Si	No	No	Non Favorevole
DEFICIT LIPASI ACIDA	Si	No	Si	No	No	Non Favorevole
FABRY	Si	Si	Si	Si	Si	Favorevole
GAUCHER	Si	Si	Si	Si	No	Favorevole
POMPE	Si	Si	Si	Si	Si	Favorevole
LEUCODISTROFIA METACROMATICA	Si	No	Parere positivo CHMP, autorizz. EMA della terapia genica attesa entro fine anno	Studi pilota in preparazione	No	Non Favorevole
MPS I	Si	Si	Si	Si	Si	Favorevole
MPS II	Si	No	Si (Parzialmente)	No	No	Non Favorevole
MPS III	Si	No	No	No	No	Non Favorevole

MPS IV	Si	No (Possibile prossimo arrivo)	Si	No	No	Non Favorevole
MPS VI	Si	No (Possibile prossimo arrivo)	Si	No	No	Non Favorevole
NIEMANN PICK FORME A e B	Si	Si	Possibile prossimo arrivo	No	No	Non Favorevole
NIEMANN PICK FORMA C	Si	No	Si Parzialmente	No	No	Non favorevole
KRABBE	Si	Si	No	No	No	Non Favorevole
IMMUNODEFICIENZE						
ADA SCID	Si	Si	Si	Si	Si	Favorevole
PNP SCID	Si	Test non a marchio CE	Si	Si	Si	Favorevole con Riserva
IMMUNODEFICIENZE RILEVABILI CON TEST TREC /KREC	Si	Si, test TREC/KREC	Si	Si	Si	Favorevole ma previo tempo di adeguamento dei laboratori
MALATTIE METABOLICHE						
ADRENOLEUCODI STROFIA X-ALD	Si	Si	Si terapia genica in arrivo	In Avvio	Si	Favorevole

PATOLOGIE PER L'IMMEDIATO INSERIMENTO NEL PANEL

Nelle pagine che seguono è riportata una sintesi relativa alle **sole patologie che hanno ricevuto parere favorevole** all'immediato inserimento nel panel, suddivise in conformità con i gruppi stabiliti dalla normativa italiana. Vengono tuttavia citate anche tutte le altre patologie esaminate.

MALATTIE NEUROMUSCOLARI GENETICHE

Il tavolo ha esaminato le caratteristiche e requisiti di tre patologie: SMA, malattia di Duchenne, Miopatia Miotubulare Congenita, ed ha espresso parere favorevole all'inserimento nel panel di screening di una sola delle tre: la SMA – Atrofia Muscolare Spinale

Criteri	Rilevanza e gravità malattia	TEST Accettabile	Trattamento precoce efficace	Esperienze in Italia	Panel USA (RUSP)	PARERE FINALE
MALATTIE						
SMA	Si	Si	Si	Si	Si	Favorevole
DUCHENNE	Si	Si	Da Rivalutare a breve	No	In Valutazione	Non favorevole, ma da rivalutare Si consiglia dosaggio CPK
MIOPATIA MIOTUBULARE CONGENITA	Si	Si	In fase di Valutazione	No	No	Non favorevole

SMA – ATROFIA MUSCOLARE SPINALE

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia neuromuscolare genetica rara che provoca grave e progressiva atrofia e debolezza muscolare e dunque un declino costante delle funzioni motorie acquisite. Si stimano in Italia tra 795 e 1.134 persone affette da SMA.

Nella SMA "early-onset" (tipo I), la forma più severa e che richiede il supporto terapeutico più elevato, i neonati non raggiungono la capacità di sedersi o girarsi in modo autonomo ed hanno un'aspettativa di vita molto ridotta, inferiore ai due anni senza supporto respiratorio.

Bambini ed adulti con SMA "late-onset" (tipo II o tipo III) hanno forme meno severe, ma che possono comunque comportare significativa debolezza muscolare e disabilità. In particolare, i pazienti affetti da SMA di tipo II possono sedersi in modo indipendente, ma mai stare in piedi o camminare. Nella forma di tipo III i pazienti sono in grado di stare in piedi, ma generalmente perdono la capacità di camminare intorno alla pubertà.

La presa in carico

Dal 2017 è disponibile in Italia un trattamento in grado di modificare il decorso della malattia. I trial clinici hanno mostrato che il trattamento precoce ha determinato il raggiungimento di capacità motorie non previste nella storia naturale della SMA ed impossibili da ottenere altrimenti.

La terapia genica è stata approvata da EMA e in Italia è disponibile attraverso il fondo 648. Si segnala, inoltre, che ulteriori trattamenti sono in avanzata fase di studio e/o approvazione da parte delle autorità regolatorie.

Il test genetico

La diagnosi molecolare di SMA può essere realizzata mediante test genetico. La ricerca della delezione del gene SMN1 consente di effettuare diagnosi di malattia mentre la determinazione del numero di copie SMN2 ne stabilisce la gravità. I test qualitativi ad oggi presenti hanno una sensibilità del 97-98% e specificità del 100%.

Conclusioni

Alla luce di queste considerazioni **il tavolo esprime parere favorevole** all'inserimento della SMA nel panel di screening neonatale, nel primo aggiornamento che sarà effettuato, anche in considerazione del fatto che esistono in Italia progetti sperimentali attivi che hanno già consentito la tempestiva presa in carico di diversi neonati.

Alcune considerazioni:

Il Test è di tipo genetico, una procedura differente rispetto a quella ad oggi seguita per le malattie metaboliche ereditarie, pertanto, affinché possa essere eseguito su scala nazionale, sarà necessario adottare soluzioni organizzative adeguate.

Tra le ipotesi emerse:

- che i laboratori non ancora attrezzati si adeguino, in dotazione tecnica e formazione, per eseguire questo tipo di test su tutti i nuovi nati.
- che si facciano accordi interregionali, anche in via provvisoria, per l'esecuzione del test (soluzione adottata in passato anche per lo screening metabolico).
- che vengano creati pochi laboratori di screening neonatale su territorio, capaci di eseguire tutte le tipologie di test su ampi bacini di nuovi nati, attuando economie di scala, e creando un sistema hub – spoke con i centri screening del territorio per la presa in carico dei neonati positivi.

MALATTIE LISOSOMIALI

Il tavolo ha esaminato le caratteristiche e requisiti di 13 patologie: Deficit di lipasi acida, malattia di Fabry, malattia di Gaucher, malattia di Pompe, Leucodistrofia Metacromatica, le forme I, II, III, IV, VI di Mucopolisaccaridosi, le forme A-B e C di malattia di Niemann Pick e la malattia di Krabbe.

A seguito dell'esame il tavolo ha espresso parere favorevole all'inserimento nel panel di screening di 4 patologie:

MALATTIA DI FABRY

MALATTIA DI GAUCHER

MALATTIA DI POMPE

MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO I (MPS I)

Criteri	Rilevanza e gravità malattia	TEST Accettabile	Trattamento precoce efficace	Esperienze in Italia	Panel USA (RUSP)	PARERE FINALE
MALATTIE						
DEFICIT LIPASI ACIDA	Si	No	Si	No	No	Non Favorevole
FABRY	Si	Si	Si	Si	Si	Favorevole
GAUCHER	Si	Si	Si	Si	No	Favorevole
POMPE	Si	Si	Si	Si	Si	Favorevole
LEUCODISTROFIA METACROMATICA	Si	No	Parere positivo CHMP, autorizz. EMA della terapia genica attesa entro fine anno	Studi pilota in preparazione	No	Non Favorevole
MPS I	Si	Si	Si	Si	Si	Favorevole
MPS II	Si	No	Si (Parzialmente)	No	No	Non Favorevole
MPS III	Si	No	No	No	No	Non Favorevole
MPS IV	Si	No (Possibile prossimo arrivo)	Si	No	No	Non Favorevole

MPS VI	Si	No (Possibile prossimo arrivo)	Si	No	No	Non Favorevole
NIEMANN PICK FORME A e B	Si	Si	Possibile prossimo arrivo	No	No	Non Favorevole
NIEMANN PICK FORMA C	Si	No	Si Parzialmente	No	No	Non favorevole
KRABBE	Si	Si	No	No	No	Non Favorevole

MALATTIA DI FABRY

La malattia, di tipo ereditario, è dovuta alla carenza dell'enzima alfa-galattosidasi A che porta all'accumulo di glicosfingolipidi nei tessuti viscerali e nell'endotelio vascolare di tutto l'organismo, con danni a livello renale, cardiaco e del sistema nervoso centrale tali da compromettere qualità e aspettativa di vita.

La patologia si manifesta spesso con dolori molto forti agli arti (acroparestesie dolorose), febbre, stanchezza e intolleranza agli sforzi, al caldo e al freddo eccessivi, talvolta anche disturbi dell'udito e della vista: si tratta di sintomi non specifici che rendono piuttosto difficile la diagnosi, che può arrivare in età adulta, e quindi con grande ritardo. Tra le più gravi conseguenze della malattia di Fabry ci sono il danno cerebrovascolare, con conseguenti ischemie prima dei 50 anni, cardiopatia ipertrofica, e una compromissione della funzionalità renale tale da rendere necessaria la dialisi o il trapianto.

Considerati i meccanismi di trasmissione della patologia una volta identificato un probando è possibile individuare molte persone a rischio nella famiglia, persone che possono già avere molti sintomi o nelle quali il danno, magari renale o cardiaco, si sta instaurando in maniera silente e che potrebbe portare ad eventi ischemici anche in età giovanile.

La presa in carico

Per la malattia di Fabry è disponibile sia la terapia di sostituzione enzimatica in infusione che una terapia chaperonica in forma orale. Le terapie hanno mostrato di migliorare la prognosi arrivando anche a bloccare la progressione del danno a livello cardiaco e renale, di limitare le manifestazioni dolorose e di migliorare la qualità di vita.

Il test

La malattia di Fabry può essere diagnosticata alla nascita attraverso un test commerciale ampiamente sperimentato e validato.

L'Esperienza in Italia e nel mondo

Attualmente lo screening neonatale per la malattia di Fabry viene fatto in **Toscana e nell'80% del territorio del Triveneto (*tutto il Friuli, la provincia di Trento e le province di Padova, Venezia, Treviso e Belluno)** ma per tre anni è stato effettuato anche sui neonati dell'Umbria, attraverso un progetto pilota condotto insieme alla Toscana.

Nel Triveneto* sono stati analizzati 163.837 neonati, 18 sono risultati affetti da Fabry, con una frequenza di malattia pari a 1: 9102 nati. Tutte le forme diagnosticate sono ad insorgenza tardiva e potranno interessare organi differenti, soprattutto cuore ma anche reni e cervello (oggi si parla di Fabry tipo 2).

Dal 1° Novembre 2014 al 31 Dicembre 2019 complessivamente in **Toscana e Umbria** sono stati sottoposti a screening per questa patologia 109.255 neonati. Tra questi 32 hanno avuto la diagnosi di malattia di Fabry, 3 nella forma classica, 13 nella forma ad esordio tardivo, 9 casi sono stati classificati come VUS, cioè varianti genetiche di significato sconosciuto, e 7 come Vus/Benigna.

Certamente ad oggi una criticità è rappresentata dalla possibilità di scoprire varianti VUS. Ciò che appare più complicato in questa patologia non è tanto la diagnosi attraverso lo screening neonatale e la presa in carico delle forme classiche quanto il follow up dei casi ad esordio tardivo o dubbi. Per questo il tavolo raccomanda un successivo lavoro di consensus su questo aspetto. Ciò non toglie che l'esperienza accumulata abbia chiaramente mostrato come **l'individuazione precoce di un neonato con malattia di Fabry e la tempestiva presa in carico abbia radicalmente cambiato la storia della malattia**, oltre che aver permesso di individuare altri casi a rischio nella stessa famiglia.

Nel mondo sono stati condotti diversi progetti pilota e studi epidemiologici di screening neonatale. Tra le esperienze più recenti relative allo screening neonatale per la malattia di Fabry ci sono: un progetto pilota di screening svolto in **Giappone** tra il 2018 e il 2019; un progetto pilota svolto per 4 anni nello **Stato di New York**; un progetto avviato nello **Stato dell'Illinois** su 5 diverse malattie lisosomiali, inclusa la Fabry, un progetto pilota svolto a fini epidemiologici nel nord **della Spagna**, nonché un progetto pilota svolto in **Messico** tra il 2012 e il 2016.

Conclusioni

Il tavolo esprime parere favorevole all'inserimento immediato nel panel di screening neonatale.

L'Associazione pazienti riconosce che sia necessario continuare ad approfondire il tema delle persone che hanno un esordio tardivo di malattia ed auspica un lavoro di consensus della comunità scientifica su questi temi, ma ritiene al tempo stesso che questo aspetto non possa essere motivo di esclusione della patologia dal pannello ufficiale dello screening neonatale in considerazione dei grandi benefici che si avrebbero da una diagnosi precoce, sia in termini di presa in carico per 'evitare lunghi iter alla ricerca di una causa dei propri dolori' e, anche, ai fini di una corretta e consapevole pianificazione familiare.

MALATTIA DI GAUCHER

La malattia di Gaucher è una malattia genetica lisosomiale causata dalla carenza di un enzima (glucocerebrosidasi) deputato a trasformare il glucocerebroside in zuccheri (glucosio) e grassi (ceramide) riutilizzabili. Come risultato di questa carenza il glucocerebroside si accumula nei lisosomi dei macrofagi, che quindi crescono di dimensioni e prendono il nome di Cellule di Gaucher. Le cellule di Gaucher si concentrano nella milza, nel fegato e nel midollo osseo, alterando le normali funzioni di questi organi. In genere si riscontra anemia, piastrinopenia, splenomegalia e una patologia ossea con fratture spontanee anche gravi che possono portare a danni irreversibili.

Esistono tre tipologie di questa malattia:

Tipo 1, che non presenta interessamento di tipo neurologico;

Tipo 2, con interessamento neurologico.

Queste prime due forme, più frequenti, insorgono precocemente e in assenza di trattamento **l'esito è fatale per entrambe le forme nei primi anni di vita.**

Tipo 3, dall'insorgenza tardiva e con sintomi neurologici che è detta anche 'cronica'.

La presa in carico

La malattia di Gaucher ha beneficiato della prima terapia enzimatica sostitutiva al mondo per una malattia genetica. Più recentemente è stata messa a disposizione **anche una terapia orale** per la patologia, per alcune categorie di pazienti, con un ulteriore miglioramento per la qualità di vita.

La disponibilità di diverse opzioni terapeutiche ha trasformato il decorso naturale della malattia. Poiché la gravità della malattia prima del trattamento influisce sui risultati della terapia, la diagnosi precoce e l'inizio del trattamento, specialmente nella popolazione pediatrica, sono le chiavi per ottenere un risultato ottimale e possono quindi prevenire alcune complicanze irreversibili e migliorare la qualità della vita del paziente.

Il Test

Il test per la malattia di Gaucher è di tipo enzimatico e viene utilizzato da diversi anni anche nel nostro Paese, ed è pertanto da ritenersi ampiamente validato.

L'esperienza in Italia e nel mondo

Nell'80% del territorio del Triveneto (*tutto il Friuli, la provincia di Trento e le province di Padova, Venezia, Treviso e Belluno) sono stati analizzati 163.837 neonati, 8 sono risultati positivi con una frequenza di malattia pari a 1: 20.000 nati. Tutte le forme diagnosticate sono di tipo 1.

Esistono diversi esempi di programmi di screening per questa patologia: a titolo di esempio si cita un progetto pilota svolto per 4 anni nello **stato di New York** e un progetto avviato nello stato **dell'Illinois** su 5 diverse malattie lisosomiali inclusa la malattia di Gaucher.

Conclusioni

Il tavolo esprime parere favorevole all'inserimento immediato nel panel di screening neonatale.

LA MALATTIA DI POMPE

La malattia di Pompe, o glicogenosi di tipo II, è una patologia neuromuscolare rara, cronica e debilitante, spesso mortale, che colpisce circa 10.000 individui – tra neonati, bambini e adulti – nel mondo e circa 300 persone stimate in Italia. La malattia di Pompe appartiene alla famiglia delle malattie rare da accumulo lisosomiale ed è caratterizzata dal mancato smaltimento del glicogeno, la riserva energetica dei muscoli. A causa del difetto di un enzima (alfa-glucosidasi acida – GAA), il glicogeno si accumula e danneggia il cuore, i muscoli di gambe e braccia e quelli della respirazione. **I bambini colpiti dalla malattia sono caratterizzati principalmente da ipotonia muscolare e ingrossamento del cuore: la morte in genere sopraggiunge entro il primo anno di vita** per insufficienza cardiaca. I malati che superano i due anni sono invece costretti in carrozzina e, nei casi più gravi, devono usare un supporto meccanico per respirare. La progressione della malattia si caratterizza diversamente in base all'età di esordio.

Pur essendo il difetto genetico e dunque la patologia presenti fin dalla nascita l'esordio clinico più evidente può avvenire in tempi diversi, che comportano anche una diversa progressione della patologia. Da qui viene la classificazione della malattia in:

- **forma classica, la più grave.** Si manifesta subito dopo la nascita. Il quadro clinico è caratterizzato da cardiomiopatia ipertrofica, cardiomegalia, insufficienza cardiorespiratoria, e ritardo nell'acquisizione o regressione delle tappe motorie. I bambini affetti da malattia di Pompe presentano un'ipotonia grave e progressiva. Se non trattata precocemente i neonati sopravvivono raramente oltre il primo anno di vita;
- **forma non classica, con esordio tra il primo e il secondo anno di vita,** è caratterizzata da una prognosi variabile;
- **forma a esordio tardivo,** che può manifestarsi a qualsiasi età dopo il primo anno di vita, è caratterizzata da una progressione lenta e da esiti meno sfavorevoli di quelli della forma classica. Questa forma colpisce prevalentemente i muscoli e risparmia generalmente il cuore. I pazienti perdono progressivamente la capacità di deambulare autonomamente e può essere necessario il ricorso a una ventilazione assistita.

La presa in carico

Attualmente esiste un'unica terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con autorizzazione al commercio in Italia fin dal 2007; la terapia ha mostrato di agire efficacemente, in particolare sul danno cardiaco, e di migliorare sensibilmente la qualità di vita dei pazienti soprattutto se avviata precocemente, prima che si instauri un danno muscolare irreversibile. **L'efficacia della ERT nella cura della forma infantile della malattia di Pompe è stata ampiamente dimostrata**, infatti molti bambini curati sono ora in grado di sopravvivere senza ventilazione assistita, di alzarsi o camminare senza aiuto e la terapia ha dimostrato anche di aumentare la sopravvivenza. Sul piano terapeutico per la malattia di Pompe sono anche attese delle ulteriori novità: dal 2021 dovrebbe essere disponibile una seconda terapia enzimatica, i cui dati degli studi mostrano una maggiore efficacia.

Il test

Per la malattia di Pompe è possibile effettuare lo screening neonatale utilizzando un kit commerciale disponibile e ampiamente validato

L'esperienza in Italia e nel Mondo

Dal 1° Novembre 2014 al 31 Dicembre 2019 complessivamente in **Toscana e Umbria** sono stati sottoposti a screening per questa patologia 109.255 neonati. Di questi 11 hanno avuto diagnosi di malattia di Pompe.

Nell'80% del territorio del Triveneto (tutto il Friuli, la provincia di Trento, e le province di Padova, Venezia, Treviso e Belluno) sono stati analizzati 163.837 neonati, 26 sono risultati affetti dalla malattia di Pompe.

Dal marzo 2015 la malattia di Pompe è inserita nel **RUSP – Recommended Uniform Screening Panel** ed è quindi raccomandata in tutti gli Stati Americani. Alla data di Aprile 2020 programmi di screening per questa patologia erano stati attivi in 15 diversi Stati.

Conclusioni

Il tavolo esprime parere favorevole all'inserimento immediato nel panel di screening neonatale

MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO I (MPS I)

La **mucopolisaccaridosi di tipo I (MPS I)** è una malattia rara multisistemica e progressiva causata dalla carenza dell'enzima alfa-L-iduronidasi, che provoca l'accumulo graduale di glicosaminoglicani (GAG) in tutti gli organi e tessuti. Tale accumulo conduce a manifestazioni cliniche multisistemiche di gravità variabile.

Storicamente si riconoscono tre forme principali che rappresentano l'intero spettro della malattia:

Hurler (fenotipo clinico più grave neuronopatico)

Hurler-Scheie (fenotipo clinico intermedio non neuronopatico)

Scheie (fenotipo clinico meno grave non neuronopatico)

Queste distinzioni sono state poste sulla base dell'età di comparsa dei primi sintomi, della rapidità di progressione della patologia e della presenza o meno del coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale.

La presa in carico

Per la MPS I oggi esistono delle opzioni terapeutiche che sono considerate assolutamente efficaci dalla comunità scientifica e sono:

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (provenienti dal midollo osseo o dal sangue del cordone ombelicale di un donatore sano) nei casi più severi. Per il trapianto è essenziale intervenire entro i primi due anni di vita per garantire i migliori risultati, anche sulle manifestazioni neurologiche, anche se non corregge sempre tutte le manifestazioni della malattia.

La terapia enzimatica sostitutiva nelle forme senza coinvolgimento neurologico.

Rilevare la malattia in tempi utili significa poter scegliere l'opzione terapeutica migliore a seconda della gravità della malattia.

L'esperienza ha ormai dimostrato che più la diagnosi è precoce maggiori sono le probabilità che gli interventi terapeutici disponibili siano efficaci: il trapianto, ad esempio, è in grado di modificare la progressione neurologica della malattia solo se effettuato entro i due anni di vita.

Attualmente **sono in corso di sviluppo clinico farmaci di terapia genica** che potrebbero rappresentare un ulteriore avanzamento nelle prospettive terapeutiche, visti anche i risultati incoraggianti.

Il test

Esiste un test commerciale specifico ampiamente validato attraverso diversi programmi di screening svolti in Italia e nel mondo

L'esperienza in Italia e nel Mondo

Lo screening neonatale per la MPS I viene attualmente effettuato **nell'80% del territorio del Triveneto (tutto il Friuli, la provincia di Trento e le province di Padova, Venezia, Treviso e Belluno)**. Uno studio pubblico nel Novembre 2020 sull'International Journal of Neonatal Screening rende noti i risultati ottenuti negli ultimi 5 anni dal Centro regionale per lo screening neonatale allargato dell'Ospedale universitario di Padova. Lo studio ha riguardato **160.011 bimbi del Triveneto nati tra il settembre 2015 e il settembre 2020**. A seguito dello screening, condotto con kit commerciale ed allargato anche alle patologie lisosomiali Fabry, Gaucher e Pompe, **sono stati diagnosticati due neonati affetti da MPS I (incidenza 1:80.005)**. I due bambini sono stati trattati precocemente, con la terapia enzimatica sostitutiva e il trapianto di midollo osseo, e per entrambi i dati del follow up sono all'interno dell'intervallo di normalità. Secondo gli autori dello studio tale esperienza conferma che lo screening neonatale per la MPS I è possibile e determinante per il riconoscimento precoce del neonato affetto e per il successivo trattamento.

Dal **1° Novembre 2014 al 31 Dicembre 2019** complessivamente in **Toscana e Umbria** sono stati sottoposti a screening per questa patologia 109.255 neonati, senza rilevare casi di malattia: ad oggi il test viene effettuato ai soli nati della Toscana.

Oggi la MPS I è inserita nel pannello delle malattie oggetto di screening neonatale in diversi Paesi e negli USA questa **è inserita nel RUSP dal 2015**, a seguito di alcune positive esperienze pilota.

Conclusioni

Il tavolo esprime parere favorevole all' inserimento della MPS I nel panel italiano dello screening neonatale.

CONSIDERAZIONI RELATIVE ALLO SCREENING DELLE MALATTIE LISOSOMIALI

Il tavolo ha ritenuto di dare il via libera all'inserimento di 4 patologie lisosomiali (Fabry, Gaucher, Pompe, MPS I) nel panel dello screening neonatale pur sentendosi in dovere di trasmettere le seguenti considerazioni.

Esistono degli aspetti che posso rappresentare una complessità, e sono i seguenti:

- **La questione dei casi late-onset:** Viene fatto notare che il test di screening non è in grado di individuare fenotipo ed età di insorgenza della malattia, e **pertanto ci si trova nella necessità di stabilire protocolli chiari di presa in carico dei casi ad insorgenza tardiva e delle relative famiglie**, attraverso supporto psicologico e attraverso percorsi preventivamente definitivi. Tali protocolli potranno essere elaborati parallelamente all'implementazione dello screening per queste patologie.
- **La variabilità del fenotipo:** non in tutte le sue manifestazioni la malattia può essere considerata grave, vi sono persone che la sviluppano in forma molto lieve, per questo si ravvisa la necessità di potenziare la presa in carico di tipo psicologico per il paziente e per tutta la famiglia.

Anche tenendo conto delle questioni sopra esposte il tavolo esprime parere positivo in quanto:

- Le patologie in oggetto hanno una discreta incidenza (con particolare riguardo per la malattia di Fabry).
- l'individuazione di un caso positivo permette di individuare famiglie a rischio e nelle quali possono esserci casi sintomatici che non hanno ancora avuto una diagnosi ed avviare opportuni percorsi evitando disabilità ed esiti fatali.
- Esistono terapie efficaci disponibili da anni ed altre sono in via di sviluppo.
- Nel panel delle malattie metaboliche da sottoporre a screening ad oggi in vigore esistono altre patologie con insorgenza tardiva che, nonostante questo, sono state ritenute idonee all'inclusione: si ritiene pertanto di inserire le suddette patologie per uniformità con i criteri adottati fino ad oggi in Italia. Si tratta infatti di un indirizzo peculiare dell'Italia, che tuttavia è stato anche riconosciuto come paese all'avanguardia nello screening neonatale.
- In merito all'impatto psicologico di una diagnosi precoce anche nei casi ad esordio tardivo vi è una netta divisione tra la valutazione clinica e la valutazione delle associazioni pazienti, le quali ritengono comunque il beneficio superiore al disagio psicologico iniziale.

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

Le malattie da immunodeficienza primaria (PID) sono un gruppo eterogeneo di errori congeniti dell'immunità: se ne contano circa 400. I pazienti soffrono di infezioni frequenti e ricorrenti, nonché sintomi di disregolazione immunitaria come autoimmunità, linfoproliferazione, granulomi, malattie polmonari croniche e suscettibilità alle neoplasie. In assenza di screening la diagnosi è sempre tardiva e spesso successiva a gravi manifestazioni della patologia, danno d'organo e ripetuti trattamenti.

Il tavolo di lavoro ha ritenuto di operare una **distinzione tra due gruppi** di malattie:

LE SCID, cioè le immunodeficienze combinate severe, le forme più gravi di patologia, con particolare riferimento alla forma **ADA SCID (la più frequente)** che ad oggi ha una terapia specifica efficace e test commerciale disponibile.

LE altre immunodeficienze congenite che possono essere individuate attraverso un test diverso dagli altri – il Test TREC/KREC– e per le quali una presa in carico tempestiva porterebbe comunque benefici significativi pur in assenza di una terapia risolutiva.

Il gruppo di esperti che si è occupato di immunodeficienze ha **dato parere favorevole all'inserimento immediato dell'ADA SCID** nel panel di screening, e – con riserva, previa disponibilità di test a marchio CE – per la forma **PNP SCID**.

Il tavolo **richiede inoltre che venga inserita nel panel la categoria “altre immunodeficienze congenite sensibili ai test di tipo TREC/KREK”, ma con obbligatorietà differita**. Al momento il test potrebbe essere effettuato solo da alcuni laboratori, anche all'interno di progetti sperimentali. Perché possa essere offerto in maniera uniforme a tutti i neonati occorre che venga previsto un congruo tempo per l'adeguamento dei laboratori e per la formazione o – come alternativa preferibile – per far confluire il test di screening in un numero ridotto di laboratori.

A seguire vengono sintetizzate le motivazioni che hanno portato all'espressione di questo parere:

Criteri	Rilevanza e gravità malattia	TEST Accettabile	Trattamento precoce efficace	Esperienze in Italia	Panel RUSP	PARERE FINALE
MALATTIE						
ADA SCID	Si	Si	Si	Si	Si	Favorevole
PNP SCID	Si	I Test con marcatura CE non contengono PNP	Si	Si	Si	Favorevole con Riserva
IMMUNODEFICIENZE RILEVABILI CON TEST TREC/KREC	Si	Si, test TREC/KREC	Si	Si	Si	Favorevole ma previo tempo di adeguamento dei laboratori

LE SCID: ADA E PNP

ADA SCID o Deficit di adenosina deaminasi

L'ADA-SCID è una rara patologia che appartiene al gruppo delle immunodeficienze severe combinate (SCID), malattie in cui il sistema immunitario è gravemente compromesso, al punto che l'organismo è incapace di difendersi dagli agenti infettivi. Nella maggior parte dei casi, l'ADA-SCID si manifesta già a partire dai primi mesi di vita con infezioni ricorrenti, anche dovute a germi normalmente innocui per l'uomo, e caratterizzate da un decorso particolarmente aggressivo. In passato questi bambini erano costretti a vivere isolati dal mondo e in ambienti con aria filtrata per sopravvivere (da qui la definizione di "bambini bolla", oggi superata). In assenza di un trattamento efficace, la malattia può risultare fatale entro i primi anni di vita. Questa forma rappresenta dal 15 al 20% di tutte le SCID.

La presa in carico

Fino a pochi anni fa l'unico trattamento curativo era il trapianto di midollo osseo, effettuabile soltanto in presenza di un donatore compatibile. **Dal 2016 è invece stata approvata dall'EMA, e poi commercializzata in Italia, la prima terapia genica al mondo**, messa a punto dai ricercatori dell'Istituto San Raffaele-Telethon di Milano (SR-Tiget). Ad oggi il trattamento è indicato per i pazienti con ADA-SCID per i quali non sia disponibile un donatore compatibile. Il trattamento cambia completamente il decorso della malattia rendendo la vita dei bambini del tutto simile a quella dei soggetti sani.

Diversi studi pubblicati (es: Usa, Francia) dimostrano che tra i bambini diagnosticati alla nascita e presi in carico precocemente il tasso di sopravvivenza supera il 90%.

Il Test

Lo screening neonatale per ADA SCID può essere effettuato con la spettrometria di massa tandem (MS), comunemente utilizzata in tutti i laboratori, ed è disponibile all'interno di un kit commerciale economico e semplice da utilizzare. L'utilizzo di tale test non comporta significativi aggravii di spesa o difficoltà tecniche. Anche il test TREC/KREC è in grado di rilevare la patologia nei casi ad esordio precoce.

Le esperienze in Italia e nel Mondo

Al momento la Toscana è la prima – e per ora l'unica – regione italiana ad effettuare lo screening per le immunodeficienze congenite severe (SCID). Grazie ad una delibera approvata dalla giunta regionale nell'agosto 2018, a partire dal 10 Ottobre 2018 tutti i bimbi che nascono in Toscana hanno diritto al test per le immunodeficienze e al relativo eventuale percorso di presa in carico.

Dal 2011 al 2018 sono stati sottoposti a screening attraverso il test con tandem mass 350.000 neonati, 2 dei quali sono risultati affetti da ADA SCID, a partire dal 2018 a questa metodica è stato affiancato il Test TREC/KREC: da allora sono stati esaminati i campioni di 54.000 neonati e questo ha portato ad individuare 3 casi di SCID.

Altre regioni italiane, quali ad esempio Campania e Liguria, hanno condotto dei programmi di screening a scopo di ricerca.

Nel mondo sono diversi i Paesi che hanno introdotto lo screening per questa patologia.

La prima regione spagnola ed europea a includere universalmente questo test è stata la Catalogna, che lo ha avviato nel gennaio 2017. Studi pilota sono stati condotti in molte parti nel mondo, si citano a solo titolo di esempio **Israele, Brasile, India, Paesi Bassi, Svezia**.

L'ADA SCID e tutte le forme di SCID sono state inserite nel panel di screening americano (RUSP) e il test viene effettuato in tutti gli Stati.

PNP SCID o Deficit di Purina Nucleoside Fosforilasi

Il deficit di fosforilasi dei nucleosidi urinari (PNP) è una forma di SCID molto più rara della forma ADA ma ugualmente grave e rischiosa per la sopravvivenza. Il deficit causa immunodeficienza combinata e ritardo dello sviluppo, ipotonia e spasticità.

La presa in carico

Oltre al trattamento sintomatico e alla prevenzione delle infezioni, la terapia consiste nel trapianto del midollo e nelle trasfusioni continue di sangue irradiato.

Il Test

Lo screening neonatale per PNP SCID può essere effettuato con la spettrometria di massa tandem ed il test è disponibile all'interno di un kit commerciale, che tuttavia non ha marcatura CE IVD. L'utilizzo di tale test non comporta significativi aggravii di spesa o difficoltà tecniche. **La PNP SCID e tutte le forme di SCID sono state inserite nel panel di screening americano (RUSP) e viene effettuato in tutti gli Stati.** Tuttavia la mancanza di certificazione CE per il kit diagnostico rappresenta un problema ai fini dell'inserimento immediato nel panel.

LE ALTRE IMMUNODEFICIENZE E LA QUESTIONE DEL TEST TREC/KREC

Al di fuori dell'Italia, nei Paesi che effettuano lo screening neonatale per le forme di immunodeficienze primitive ad esordio precoce, e quindi ad esempio in tutti gli Stati Uniti, la metodica che viene più spesso utilizzata per il test si chiama TREC/KREC e va a misurare lo sviluppo dei linfociti T e dei linfociti B nei neonati: in base a dei precisi parametri è in grado di segnalare se il neonato ha un difetto di queste popolazioni cellulari correlabile ad una possibile immunodeficienza congenita. Il vantaggio di questo test è il fatto di saper individuare diverse forme di immunodeficienza, anche se potrebbe rilevare tanto una forma gravemente patologica quanto una forma meno grave, come ad esempio il deficit di cellule T non-SCID. **Questa sua caratteristica non ha impedito che il test ad oggi venga utilizzato in tutto il mondo.** Questo perché tutte le forme di immunodeficienza possono avere un beneficio dalla diagnosi precoce in quanto, se solo per poche sono presenti terapie geniche, terapie enzimatiche o trapianto, per la maggior parte un significativo beneficio può venire dall'utilizzo di terapie a base di immunoglobuline, come ad esempio nel caso dell'Agammaglobulinemia o malattia di Bruton, o come la SCID X-linked che già oggi dispone di una efficace presa in carico attraverso il trapianto e che un domani potrebbero avere anche nella terapia genica una cura risolutiva, ma per le quali non esiste un test specifico per lo screening che possa essere utilizzato ai fini dello screening: l'introduzione del test TREC/KREC, come già fatto dalla Regione Toscana, andrebbe ad assolvere questa funzione.

Pur essendo ampiamente validato e disponibile sotto forma di kit commerciale questo test richiede una strumentazione e delle competenze differenti da quelle presente ad oggi nella maggior parte dei laboratori di screening italiani.

E' sulla base di queste considerazioni che il tavolo esprime il parere sopra riportato, che cerca di mettere insieme da una parte l'urgenza di dare subito una efficace diagnosi e presa in carico ad alcune forme di patologia per le quali tutti i laboratori sarebbero immediatamente pronti ad entrare a regime, ma al tempo stesso indica una strada più avanza, che può senza dubbio essere perseguita, ma che necessita di un tempo tecnico di adeguamento.

MALATTIE METABOLICHE

La norma prevede un aggiornamento costante anche per l'elenco delle malattie metaboliche ereditarie, partendo da presupposto che novità nei test di screening o nella disponibilità di terapie possano rendere necessari degli adeguamenti.

Il tavolo di lavoro ha individuato che questi requisiti esistono almeno per una patologia metabolica: l'ALD

ADRENOLEUCODISTROFIA X- LINKED (ALD)

L'Adrenoleucodistrofia è una grave malattia genetica degenerativa che colpisce il sistema nervoso del bambino ed è caratterizzata da un progressivo deterioramento neurologico dovuto alla distruzione graduale della mielina, la sostanza che riveste le cellule nervose. Il danno alle ghiandole surrenali, che spesso precede quello neurologico, può causare problemi ormonali o forme di insufficienza surrenalica di difficile inquadramento diagnostico. L'Adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD) **ha un'incidenza stimata in 1 caso ogni 20.000 persone** (sia maschi che femmine) e non conosce differenze razziali, etniche o geografiche: solo i maschi risultano affetti dalla patologia, mentre le femmine sono portatrici sane oppure sviluppano tardivamente una forma di neuropatia periferica più lieve. Tale patologia si può manifestare con **tre fenotipi principali: forma cerebrale (CALD), Adrenomieloneuropatia (AMN) e Insufficienza corticosurrenalica- Sindrome di Addison isolata (AI).**

La forma più comune e grave della patologia, con coinvolgimento neurologico ed esordio precoce, è la forma cerebrale CALD infantile. **La CALD** si presenta con problemi neurologici severi e progressivamente ingravescenti ed esordisce intorno ai 3-12 anni. In genere i sintomi esordiscono in modo subdolo ed evolvono in gravi difficoltà di apprendimento, disfagia, sordità, perdita della vista, convulsioni e atassia, portando fino allo stato neurovegetativo nella fase terminale della malattia; inoltre si associa nella maggioranza dei casi una ridotta attività surrenalica (sindrome di Addison).

La presa in carico

L'unico trattamento attualmente disponibile per arrestare l'evoluzione della forma CALD è rappresentato dal trapianto di cellule staminali ematopoietiche, eseguibile solo con un donatore compatibile. Tale trattamento trapiantologico deve essere effettuato all'esordio dei sintomi neurologici, prima che questi divengano marcati o vi sia un'importante diffusione della demielinizzazione a livello cerebrale. E' infatti documentato che **il trapianto non è in grado di dare esito favorevole quando effettuato tardivamente, ragione per cui è determinante porre una diagnosi precoce di Adrenoleucodistrofia.** Laddove invece il trapianto venga fatto nella fase iniziale di insorgenza del danno neurologico è dimostrato che la storia della malattia cambia radicalmente, e questo è stato osservato soprattutto nei casi in cui la diagnosi sia stata precoce per la presenza di un altro caso diagnosticato nella famiglia.

In caso di diagnosi neonatale è necessario che i bambini vengano inseriti in un percorso di monitoraggio che prevede risonanze magnetiche semestrali per cogliere l'inizio del danno cerebrale.

Il limite del trapianto è nella possibilità di trovare donatori compatibili: è in questo frangente che una strategia terapeutica innovativa come la terapia genica potrebbe essere utile per salvare delle vite. I trial clinici avviati ai fini dell'approvazione si sono conclusi e, **nell'Ottobre 2020, l'Ema ha iniziato il percorso di valutazione per l'autorizzazione** in commercio. I risultati fino ad ora ottenuti nella sperimentazione clinica sono buoni e paragonabili con quelli del trapianto da donatore.

Il Test

Oggi è possibile effettuare, senza significativi aggravii di costi e senza alcuna difficoltà tecnica, la diagnosi precoce attraverso il test di screening neonatale, ampiamente validato ed inserito su kit commerciale disponibile.

L'esperienza in Italia e nel mondo

Fino ad oggi in Italia non è mai stato fatto un progetto di screening per la ALD ma un progetto pilota è stato recentemente presentato dall'Ospedale Meyer di Firenze ed è in attesa di approvazione.

Nel mondo sono stati fatti diversi progetti pilota a programmi di screening, il più noto dei quali è il 'progetto **SCAN**' **olandese** (Screening for ALD in the Netherlands).

Nel febbraio 2016 l'Adrenoleucodistrofia è stata aggiunta al RUSP sulla base di alcune precedenti esperienze positive, come quella dello Stato di New York, che aveva avviato questo screening già dal 30 dicembre 2013, esempio poi seguito da altri Stati.

Conclusioni

Il tavolo esprime parere favorevole all'inserimento della patologia nel panel dello screening neonatale.

CONSIDERAZIONI GENERALI PER IL PERCORSO DI SCREENING NEONATALE

Riguardo ai laboratori

Il test di screening per le malattie lisosomiali presenta delle differenze rispetto a quello effettuato per le malattie metaboliche. Attualmente solo una parte dei laboratori di screening presenti sul territorio italiano sono in grado di effettuarlo in maniera precisa ed efficiente. Per quanto riguarda invece il test per la SMA al momento non tutti i laboratori di screening attivi hanno capacità tecnologiche e professionali (specialisti in biologia molecolare) in linea con le necessità, per adeguare i laboratori esistenti: potrebbero essere necessarie risorse aggiuntive. Tuttavia, qualora si arrivasse ad introdurre il test TREC/KREC, questo potrebbe essere utilizzato anche per la SMA efficientando il costo.

Al fine di evitare o limitare al massimo la necessità di fondi aggiuntivi necessari per l'adeguamento tecnico e di personale si consiglia di implementare il processo di riduzione del numero dei laboratori di screening, processo a cui si è assistito già in questi anni, **proseguendo di conseguenza con l'efficientamento dei costi, e andando così verso il rispetto del bacino di utenza ottimale di almeno 60.000 neonati.**

Riguardo ai Test e la correlazione genotipo/fenotipo.

Al di là della necessità di sviluppare test affidabili non si ravvisa un problema di sostenibilità in quanto le tecnologie esistenti vanno comunque nella direzione di utilizzare kit commerciali i cui costi, nell'economia generale dello screening, non sono rilevanti. Rimane ad oggi il limite che per alcune patologie dal fenotipo variabile né il test di screening, e a volte nemmeno il successivo test di conferma e la caratterizzazione genetica, possono dire con certezza quando la patologia insorgerà e con quale gravità.

Riguardo al finanziamento del percorso screening.

Si evidenzia che la maggior parte delle regioni non ha ancora adottato delle procedure chiare con cui destinare e vincolare i fondi nazionali al percorso di screening e alla successiva presa in carico del paziente, se necessaria. Per questa ragione sarebbe opportuno, per il futuro, identificare un meccanismo che garantisca la specifica destinazione dei fondi al percorso di screening neonatale. **L'istituzione di un apposito fondo vincolato, o una qualsiasi simile soluzione normativa che preservi la presenza dello screening nei LEA, insieme a regole uniformi di gestione,** rappresentano presupposti importanti e necessari per garantire un livello di screening qualitativamente soddisfacente, con personale dedicato, e un servizio uniforme su tutto il territorio, sia per quanto attualmente previsto e sia per quello che sarà in seguito ad ampliamento del panel.

Importanza del supporto psicologico

Si ritiene necessario che nei percorsi di screening venga sempre previsto il supporto psicologico, essenziale soprattutto nei casi di patologie con possibile esordio tardivo, e nei casi in cui la diagnosi effettuata in un neonato possa andare ad individuare una intera famiglia a rischio. Tale figura va quindi prevista in modo organico all'interno dei percorsi di screening, a partire dalla prima comunicazione che per tutta la fase del follow up del paziente, con particolare riguardo a quello non ancora sintomatico.

Uniformità dello screening su tutto il territorio nazionale

Questo è l'elemento più critico sia per gli screening neonatali attualmente obbligatori che per quelli di futura introduzione e tutto il percorso: dall'esatta esecuzione del test al follow up. E' evidente che il percorso di screening necessita di una progressiva e costante implementazione, nonché di un effettivo monitoraggio, volto a creare nel tempo una uniformità nazionale quantitativa e qualitativa. In tal senso i tavoli di lavoro consigliano che si faccia uno sforzo in termini di formazione del personale, tanto dei laboratori di screening quanto dei centri di riferimento per la presa in carico, affinché si applichino protocolli uniformi.

Nota relativa allo screening neonatale per le Emoglobinopatie, le malattie Endocrinologiche ed altre categorie non incluse nell'attuale formulazione della Legge 167

La legge 167/2016 nella sua formulazione ordinaria aveva ad oggetto le sole 'malattie metaboliche ereditarie', che furono infatti in gran numero inserite nel panel ad oggi in vigore. Le successive modifiche di legge avvenute tramite emendamenti hanno introdotto nuove categorie di malattie: le malattie neuromuscolari genetiche, le malattie lisosomiali, le immunodeficienze, questo anche in coerenza con gli sviluppi della scienza sia per quello che riguarda le terapie sia per la possibilità di eseguire test affidabili.

Esistono tuttavia altre patologie – che non rientrano nelle categorie oggi incluse dalla Legge – che hanno insorgenza precoce e che oggi potrebbero essere diagnosticate grazie allo screening neonatale e trattate efficacemente. I tavoli di lavoro hanno individuato alcuni esempi di patologie che attualmente si trovano in questa situazione:

Le emoglobinopatie sono un gruppo di patologie causate da mutazioni genetiche che interferiscono con la sintesi dell'emoglobina. Di questo gruppo fa parte, a titolo di esempio, l'**Anemia Falciforme (SCD) e la Beta Talassemia**. Le emoglobinopatie non rientrano in nessuno dei gruppi di patologie identificati dalla legge 167/2016 e successive modifiche, si tratta tuttavia di malattie rare, di origine genetica e dunque presenti alla nascita, di cui si conosce la storia naturale e per le quali una presa in carico precoce cambia la storia naturale della patologia. Entrambe queste patologie sono presenti nel nostro Paese, che dispone di una buona rete di presa in carico.

Se per la Talassemia, per la specifica distribuzione geografica e per alcune politiche di identificazione dei portatori sani messe in atto, la diagnosi arriva quasi sempre precocemente o anche in fase prenatale, diversa è la situazione dell'Anemia Falciforme, che viene invece spesso diagnosticata solo al presentarsi di una crisi. Negli Stati Uniti entrambe queste patologie sono inserite nel pannello RUSP.

Iperplasia Congenita dei Surreni (CAH).

La CAH è una **malattia endocrina ereditaria** da deficit degli enzimi steroidogenici; è caratterizzata da insufficienza surrenalica con segni variabili di iper- o ipo-androgenismo, a seconda del tipo e della gravità. Nel 90-95% dei casi, la CAH è causata da una mutazione nel gene CYP21A2, localizzato sul cromosoma 6p21.3, che codifica per un enzima che controlla il cortisolo e la produzione di aldosterone. Gli altri geni sono coinvolti meno di frequente e determinano le seguenti varianti: CAH da deficit di 17-alfa-idrossilasi, deficit di 3-beta-idrossisteroide deidrogenasi, deficit di 11-beta-idrossilasi, deficit di citocromo P450 ossidoreduttasi e iperplasia surrenalica lipoide congenita. La forma più frequente è la CAH classica da deficit di 21-idrossilasi, che comprende la forma virilizzante semplice e la forma con perdita di sale. Le femmine presentano alla nascita genitali ambigui e livelli variabili di virilizzazione. Hanno un utero normale, mentre lo sviluppo vaginale è alterato. I genitali esterni nei maschi sono normali. Le forme con perdita di sale comportano disidratazione e ipotensione nelle prime settimane di vita e possono essere potenzialmente letali. Si può osservare pubarca prematuro nei maschi ed accelerazione della velocità di crescita e della maturazione scheletrica (con bassa statura in età adulta). La CAH non classica (NCAH) non viene spesso diagnosticata fino all'adolescenza, quando compaiono i primi sintomi. Le femmine presentano irsutismo, acne, anovulazione e irregolarità mestruali. I maschi (e alcune femmine) sono asintomatici. L'irsutismo permane nell'età adulta e le donne possono presentare anovulazione cronica e problemi di fertilità. Altre forme rare possono manifestarsi con ipertensione arteriosa, malformazioni craniofacciali e ambiguità sessuale in entrambi i sessi. I neonati potrebbero essere sottoposti a screening per identificare le forme classiche, misurando i livelli di 17-idrossi-progesterone (17-OHP).

Per questa patologia è possibile una efficace presa in carico attraverso la terapia ormonale sostitutiva permanente per trattare l'insufficienza surrenalica e ridurre i livelli degli ormoni androgeni utilizzando l'idrocortisone e l'9 alfa-fludrocortisone acetato: con un trattamento adeguato, i pazienti possono avere un'aspettativa di vita normale.

In molti paesi europei, esistono programmi nazionali di screening sistematici per la diagnosi di CAH alla nascita e negli USA questa patologia è inserita nel panel RUSP.

Si è dunque ritenuto di trattare in calce queste patologie, pur nella consapevolezza che per un futuro inserimento nel panel **sarebbe necessaria una modifica – o almeno una diversa interpretazione – delle norme che in Italia regolano lo screening neonatale**, non potendo allo stato attuale far rientrare né le emoglobinopatie né le malattie endocrine ereditarie in nessuno dei gruppi di patologie esplicitamente citati.

Componenti dei tavoli di lavoro

Il Quaderno è stato promosso e coordinato da Osservatorio Malattie Rare che lo ha realizzato in collaborazione con le società scientifiche di riferimento, i clinici, il personale esperto di laboratorio, le associazioni rappresentative dei malati rari.

A seguire l'elenco di tutti i soggetti che hanno partecipato ai tavoli di lavoro e che ne sottoscrivono gli esiti.

COMPONENTE CLINICA E DI LABORATORIO

Prof. Alessandro Aiuti – Vicedirettore dell'Istituto San Raffaele-Telethon per la terapia genica (SR-Tiget) e professore ordinario di Pediatria all'Università-Vita Salute San Raffaele di Milano

Prof.ssa Maria Alice Donati – Direttore Unità Operativa Complessa Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie dell'Ospedale Meyer di Firenze

Dott.ssa Federica Barzaghi – pediatra dell'Unità di Immunoematologia Pediatrica dell'Ospedale San Raffaele

Prof.ssa Maria Ester Bernardo – Pediatra, Responsabile dell'Unità funzionale di Trapianto del midollo osseo pediatrico presso l'Ospedale San Raffaele di Milano e Project leader presso l'Istituto San Raffaele-Telethon per la terapia genica di Milano

Prof. Alberto Burlina – Direttore dell'Unità Operativa Complessa Malattie Metaboliche Ereditarie presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

Prof. Nicola Brunetti Pierri – Associate Investigator Molecular Therapy Program Associate Professor of Pediatrics, Dept. of Translational Medicine, University of Napoli "Federico II"

Dott.ssa Valeria Calbi – Ematologa, Dirigente medico oncoematologia pediatrica dell'Istituto San Raffaele-Telethon per la terapia genica (SR-Tiget)

Prof.ssa Maria Pia Cicalese – pediatra dell'Unità di Immunoematologia Pediatrica dell'Ospedale San Raffaele e professoressa a contratto dell'Università Vita-Salute San Raffaele

Dott.ssa Francesca Fumagalli – Neurologa, Immunoematologia pediatrica dell'Istituto San Raffaele- Tiget

Prof. Massimo Gennarelli – Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale dell'Università di Brescia, Consigliere SIGU– Società Italiana di genetica Umana

Prof. Giancarlo la Marca – Direttore del Laboratorio Screening Neonatale Allargato dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer di Firenze, Presidente SIMMESN

Prof. Eugenio Mercuri – Direttore Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile Policlinico Gemelli

Prof. Carlo Minetti – Direttore Scientifico f.f. dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova, Presidente Associazione Italiana di Miologia

Dott.ssa Isabella Moroni – Responsabile Malattie Metaboliche, Degenerative e Neuromuscolari, UOC Neuropsichiatria Infantile, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta

Prof. Fabio Mosca – Presidente SIN – Società Italiana Neonatologia, Direttore U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento di Scienze cliniche e salute della comunità, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Dott. Ermanno Rizzi – Responsabile per lo screening neonatale, Fondazione Telethon

Prof. Maurizio Scarpa – Direttore Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia

Dott. Danilo Tiziano – Istituto di Medicina Genomica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Campus di Roma

PER LE ASSOCIAZIONI

Annalisa Scopinaro – Presidente Uniamo Fimr

Fabio Amanti – Responsabile relazioni istituzionali Parent Project

Valentina Baldini – Presidente Asamsi – Associazione per lo Studio delle Atrofie Muscolari Spinali Infantili

Anna Paola Bianchi – Direttivo Associazione AIG Glicogenosi

Annalisa Bisconti – Presidente Associazione Italiana Niemann Pick

Francesco Beretta – presidente associazione DADA2 Ets

Flavio Bertoglio – Presidente AIMPS

Filippo Cristoferi – Responsabile relazioni istituzionali AIP – Ass. Immunodeficienze Primitive OdV

Fernanda De Angelis – Responsabile Ufficio scientifico, Parent Project

Erasmus Di Nucci – Presidente Associazione Ailu – Ass. Italiana Leucodistrofie Unite e Malattie Rare

Guido De Barros – Presidente VoaVoa

Valentina Fasano – Presidente Associazione Aiald

Daniela Lauro – Presidente Famiglie SMA

Marco Rasconi – Presidente Uildm – Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

Viviana Rosati – Presidente Associazione Ela Italia onlus

Alessandro Segato – Presidente AIP – Associazione Immunodeficienze Primitive OdV

Stefania Tobaldini – Presidente Aiaf – Associazione Italiana Anderson Fabry

Fernanda Torquati – Presidente Associazione Italiana Gaucher

Manuela Vaccarotto – Vicepr. Aismme – Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie

TABELLE DI SINTESI

Tab 2 La situazione in Italia: progetti pilota e leggi regionali

Ad oggi diverse Regioni offrono a tutti i nati sul loro territorio dei test e dei percorsi di screening neonatale ulteriori rispetto a quelli indicati nel panel nazionale: alcune hanno inserito ulteriori patologie da ricercare alla nascita tramite una norma di livello regionale, spesso seguita al successo di alcuni progetti sperimentali svolti in passato, altre offrono questa ulteriore prevenzione secondaria attraverso progetti sperimentali (c.d. 'progetti pilota'). Quella che segue è una breve sintesi di queste esperienze, concluse, in corso o di prossima probabile partenza.

	SMA	FABRY	GAUCHER	POMPE	MPS I	SCID	MLD	X-ALD
TRIVENETO (FVG, PROV. DI TRENTO, PROV. DI PADOVA, VENEZIA, TREVISO E BELLUNO)		Si, con norma regionale	Si, con norma regionale	Si, con norma regionale	Si, con norma regionale	Si, con norma regionale		
LOMBARDIA							Progetto pilota di prossimo avvio (per i nati al San Raffaele)	
TOSCANA	Si, progetto pilota attivo	Si, per legge regionale		Si, per legge regionale		Si, per legge regionale	Progetto pilota di prossimo avvio	Progetto pilota di prossimo avvio
LAZIO	Si, progetto pilota attivo							