Regione Lombardia: Programma di Screening Neonatale

"…una goccia di sangue per una migliore qualità di vita…."

Lo screening neonatale nella nostra regione: informazioni per i genitori

Che cos'è lo screening neonatale.

Lo Screening Neonatale (SN) è un programma di prevenzione obbligatorio ed è eseguito in tutto il territorio nazionale. Ha come scopo la diagnosi precoce di alcune malattie ereditarie per cui è previsto un intervento terapeutico che possa modificare lo stato di salute del neonato affetto. Nella nostra regione, tutti i neonati, prima del ritorno a casa dal Nido dell'Ospedale di nascita, sono sottoposti ad un piccolo prelievo di sangue capillare, necessario per l'esecuzione gratuita di alcuni esami di laboratorio, utili per l'individuazione precoce di alcune rare malattie congenite.

Le malattie inserite nello SN sono:

- la diagnosi di Ipotiroidismo Congenito, Fibrosi Cistica, Fenilchetonuria e, in Regione Lombardia, anche per l'Iperplasia Surrenalica Congenita ai sensi della Legge 104/1992 (art. 6) e dal DPCM 9.7.1999;
- la diagnosi delle malattie metaboliche ereditarie contenute nelle tabelle 1 e 2 del D. M. Salute 13.10.2016;
- la diagnosi della Atrofia Muscolare Spinale (SMA) ai sensi della Legge n. 167/2016, e sue successive modifiche ed integrazioni e della L.R. n. 34/2022.

Le malattie oggetto di Screening Neonatale sono malattie rare, di origine genetica, estremamente variabili nella loro incidenza, espressione biochimica, molecolare e clinica. La diagnosi precoce di queste malattie è molto importante, perché consente di iniziare tempestivamente terapie e diete specifiche, prima che si possano determinare gravi danni all'organismo del neonato affetto.

Perché è importante lo screening neonatale.

Lo screening neonatale è la tappa fondamentale di un percorso di prevenzione che consente d'individuare rapidamente, dopo la nascita, bambini affetti da alcune malattie congenite e permette di iniziare precocemente, nei centri clinici di riferimento, ad alta specializzazione, le specifiche terapie con i farmaci o le diete speciali che consentono uno sviluppo normale e/o migliorano notevolmente lo stato di salute del bambino malato. **L'esecuzione dello screening è quindi molto importante per prevenire o limitare i danni, tipici di queste malattie, ed assicurare, al maggior numero di bambini affetti, una buona qualità di vita. Il Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale (LRRSN) dell'Ospedale dei Bambini V. Buzzi (**ASST Fatebenefratelli- Sacco) di Milano è il laboratorio regionale a cui vengono inviati, per le analisi, tutti i campioni dei neonati lombardi, ovunque essi siano nati (ospedali pubblici e privati, case di cura private, domicili privati ecc.).

Le malattie oggetto di screening neonatale.

Nella nostra Regione, lo screening neonatale è oggi attivato, in accordo con gli obblighi di legge, per le seguenti malattie.

a) FIBROSI CISTICA (sigla: FC)
chiamata anche Mucoviscidosi, è una delle più comuni malattie ereditarie presenti nella nostra popolazione ed in Italia si presenta in un bambino ogni 3.500 nati circa. I sintomi, in funzione della diversa espressione del difetto genetico del gene CFTR,

possono manifestarsi anche alcuni anni dopo la nascita. La diagnosi precoce di questa malattia consente oggi di applicare tempestivamente le cure specialistiche più adeguate ad assicurare la migliore qualità di vita ai soggetti ammalati. Da un punto di vista laboratoristico, lo screening prevede la misura nel campione neonatale dell'enzima Tripsina (b-IRT); in tutti i neonati con ipertripsinemia (ossia con elevata concentrazione ematica di b-IRT) viene eseguita l'analisi molecolare del gene CFTR, con ricerca di un pannello di mutazioni a più alta frequenza, che consente d'individuare con più sicurezza e tempestività i neonati a maggior rischio di FC (vedi oltre).

b) FENILCHETONURIA (sigla: FCT)

è una malattia ereditaria e nelle regioni italiane si presenta, considerando anche le sue varianti minori (Iperfenilalaninemie-HPA), in un bambino ogni 4.000 nati circa. Dovuta all'accumulo di un aminoacido [Fenilalanina (Phe)], può provocare in alcuni casi danni cerebrali gravi ed irreversibili, se individuata tardivamente. Una dieta particolare, iniziata precocemente dopo la nascita nei pazienti con alte concentrazioni ematiche di PHE e condotta sotto attento controllo medico, permette di evitare questi danni, consentendo uno sviluppo fisico e mentale normale. Da un punto di vista laboratoristico, lo screening prevede la misura nel campione ematico neonatale degli aminoacidi Fenilalanina (b-Phe), Tirosina ed il calcolo del loro rapporto (Fenilalanina/Tirosina).

c) MALATTIE ENDOCRINOLOGICHE

- *Ipotiroidismo Congenito* (sigla: IC)

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) primario è la più' frequente malattia endocrina dell'età infantile e pediatrica, è dovuta ad un'alterata o assente funzione della ghiandola tiroidea e si presenta in un bambino ogni 2.500 nati circa. La mancata o insufficiente produzione d'ormoni tiroidei può determinare, se protratta nel tempo, gravi danni, cerebrali e fisici, evitabili con la somministrazione farmacologica precoce e giornaliera d'ormone tiroideo, sotto attento controllo medico. Da un punto di vista laboratoristico, lo screening prevede la misura nel campione neonatale dell'ormone Tireotropina (b-TSH). L'utilizzazione del solo marker biochimico TSH (considerato oggi il marker più sensibile per lo screening neonatale delle forme primarie d'IC) non consente d'individuare le forme, più rare, di IC cosiddetto "centrale".

- *Iperplasia Surrenalica Congenita da deficit di 21-idrossilasi* (sigla: ISC)

il termine descrive un gruppo di disordini endocrini ereditari che colpiscono entrambi i sessi con un'incidenza intorno a 1 su 15.000 individui circa. Sono causati da un difetto enzimatico trasmesso geneticamente, che riguarda la sintesi degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenaliche. I segni clinici possono essere molto variabili. La diagnosi precoce di questa malattia consente oggi di iniziare un trattamento terapeutico adeguato che evita i danni derivanti dalle disfunzioni ormonali associate a questa condizione. Da un punto di vista laboratoristico, lo screening prevede la misura nel campione neonatale dell'ormone 17 -a- idrossiprogesterone (b-17OHP).

d) MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE (MME)

Complessivamente, dai dati italiani oggi disponibili riferiti all'anno 2016, si stima che un neonato ogni 2.500 nati sottoposti a Screening Neonatale possa essere individuato come potenzialmente affetto da una delle MME oggetto di screening.

Nello specifico, si evidenziano di seguito i principali gruppi di MME oggetto di SN:

- *AminoAcidopatie* (sigla: AA)
  In questo gruppo di nove MME (che include anche la Fenilchetonuria) una specifica carenza enzimatica ereditaria può determinare l'incapacità di "processare" correttamente gli aminoacidi introdotti con l'alimentazione e/o derivanti dal processo fisiologico di cosiddetto "catabolismo proteico". Si determina quindi nell'organismo l'abnorme accumulo di questi aminoacidi e/o di loro metaboliti, che possono avere conseguenze tossiche, anche severe, per alcuni organi in particolare, ma non solo, per il Sistema Nervoso Centrale.
- *Acidemie Organiche* (sigla: AO)
  In questo gruppo di tredici MME, analogamente alle aminoacidopatie, una specifica carenza enzimatica ereditaria può determinare l'accumulo nel sangue di alcuni "acidi" che alterano l'equilibrio "acido-base" dell'organismo, anche in questo caso con effetti tossici anche importanti per alcuni organi e funzioni corporee vitali.
- *Difetti dell'Ossidazione degli Acidi Grassi* (sigla: FAO, dall'inglese "Fatty Acid Oxidation")
  In questo gruppo di dieci MME, gli enzimi utilizzati per il corretto uso di acidi grassi non sono ereditariamente disponibili o presentano un'attività ridotta. Questa condizione determina una riduzione anche importante della produzione d'energia da parte del nostro organismo, in particolare quando la concentrazione di glucosio (il principale "combustibile" del nostro organismo) tende – anche fisiologicamente - a ridursi. Le conseguenze di una condizione di ridotta disponibilità di componenti energetiche può alterare la funzione di numerosi organi e distretti corporei e, se non individuata e corretta, comporta l'insorgenza di danni d'organo e sistemici sia acuti (in particolare correlati alla condizione di associata ipoglicemia) sia cronici.
- *Difetti del Ciclo dell'Urea* (sigla: UCD, dall'inglese "Urea Cycle Defects)
  I difetti del ciclo dell'urea (UCD) sono tra i più comuni difetti ereditari del metabolismo, le cui manifestazioni cliniche (ad esordio sia nell'età neonatale che più tardivo) sono principalmente legate all'effetto tossico multi organo dell'ammonio accumulato in eccesso nel soggetto affetto, a causa del difetto enzimatico presente. Fra tutti i possibili UCD, il Programma SNE oggi è in grado di individuare solo quattro difetti: Citrullinemia di tipo I e di tipo II, Argininosuccinico aciduria, Argininemia. L'intervento terapeutico (farmacologico e dietetico) è finalizzato ad evitare l'accumulo di ammonio nei tessuti e negli organi.
- *Difetto di Biotinidasi* (sigla: BTD)
  È una patologia ereditaria che determina un difetto congenito del metabolismo della biotina che, in assenza di trattamento, è caratterizzato da quadri clinici variabili ed anche severi a carico di molti organi.
- *Galattosemia* (sigla: GAL)
  Con il temine di Galattosemia si identificano tre MME, caratterizzate da un difetto del metabolismo del galattosio (zucchero presente naturalmente nel latte, anche materno); in questo gruppo sono incluse una malattia grave potenzialmente fatale se non trattata precocemente dopo la nascita (galattosemia classica da deficit dell'enzima galattosio-1- fostato uridiltransferasi), una forma lieve rara con cataratta (deficit di galattochinasi) ed una forma molto rara di gravità variabile (deficit di galattosio epimerasi). Lo screening della Galattosemia è principalmente indirizzato ad individuare i neonati a rischio per la forma classica severa, ma nel processo di screening possono essere selezionati anche neonati con le altre due forme prima descritte.

Avvertenza importante: per eseguire correttamente lo SNE vengono misurati molti analiti ematici (aminoacidi, acilcarnitine) che, oltre alle MME sopramenzionate, possono rilevare altre condizioni, anche non ereditarie, (ad esempio deficit vitaminici) che possono avere rilievo clinico sia per il neonato sia per la madre. Alcune di queste condizioni sono elencate nella Tabella 3 del D.M. Salute 13.10.2016. Anche per tutte queste condizioni, se individuate, sono previste azioni di segnalazione e controllo.

Modalità di esecuzione dello Screening Neonatale.

Il personale addetto del Punto Nascita esegue la raccolta, tra le 48 e le 72 ore di vita del neonato, di poche gocce di sangue ottenute con prelievo eseguito dal tallone del neonato. Il campione ottenuto viene inviato dal Punto Nascita al Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale con sede all'Ospedale dei Bambini V. Buzzi di Milano ed è utilizzato per l'esecuzione delle analisi di laboratorio per tutte le patologie oggetto di Screening Neonatale.
I campioni sono analizzati tempestivamente all'arrivo in laboratorio e i risultati delle analisi sono inviati all'Ospedale di nascita: se **negativi** (normali), i genitori non riceveranno nessuna comunicazione. In alcuni casi può accadere che il campione di sangue sia **insufficiente** o il risultato delle analisi sia **dubbio**, per cui è necessaria l'esecuzione di un secondo prelievo. In caso di risultato "**non negativo**", sono previste azioni successive di controllo laboratoristico (biochimico e molecolare), per la cui esecuzione sarete contattati dal personale sanitario del Punto Nascita. In caso di **positività confermata** dei test di laboratorio, il neonato viene tempestivamente segnalato al Centro Clinico di Riferimento Regionale per la patologia in oggetto al fine di:

- proseguire il percorso diagnostico (azioni integrate di controllo clinico, laboratoristico e di consulenza genetica) sino alla corretta identificazione o esclusione di una condizione di malattia ereditaria oggetto di Screening Neonatale;
- attivare, ove necessario, di un mirato intervento terapeutico.

Un risultato positivo di un test di screening non significa "malattia", è solo **un segnale d'allarme** che rende necessaria l'esecuzione di esami d'approfondimento diagnostico. **Solo pochi neonati, richiamati per un test di screening positivo, risulteranno, alla fine, effettivamente ammalati.** Il Personale dell'Ospedale di nascita provvederà a fornire tempestivamente alla famiglia ogni informazione relativa all'esecuzione dei test di controllo ed al loro significato.

Ambito di comunicazione dei dati.

La realizzazione dello Screening Neonatale richiede, per l'esecuzione e l'interpretazione corretta delle procedure analitiche, la comunicazione di dati personali del neonato (identificativi, sanitari ed anamnestici) fra le strutture della Rete Regionale di Screening Neonatale (Punto Nascita, Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale e di conferma diagnostica, Centri Clinici di Riferimento).
I casi positivi allo SN, per i quali sia stata confermata la diagnosi, sono comunicati al Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) presso l'Istituto Superiore di Sanità attraverso il Registro Regionale Malattie Rare (ReLMaR), nel rispetto di adeguate misure e accorgimenti di sicurezza per il trattamento dei dati personali sensibili, come previsto dalla normativa vigente.

Tempi di conservazione dei campioni.

Una volta eseguito lo Screening Neonatale, il campione ematico viene precauzionalmente conservato per un periodo di cinque anni presso il Laboratorio di Riferimento Regionale di Screening Neonatale, periodo ritenuto necessario per l'assolvimento di eventuali azioni di controllo e verifica dello stato di salute del neonato. In seguito, su espressione di consenso, viene conservato in modo anonimizzato per possibili analisi epidemiologiche e/o di ricerca sulle malattie oggetto di Screening Neonatale o su altre patologie che dovranno entrare nello Screening Neonatale.

L'analisi genetica per lo Screening Neonatale come test di secondo livello.

Per poter individuare, con maggiore sicurezza, i possibili neonati ammalati, il programma di screening neonatale richiede, l'esecuzione di un test aggiuntivo (secondo livello) rappresentato dall'analisi del DNA del neonato per la ricerca di mutazioni. Questo secondo test, eseguito solo nel neonato con una positività al primo livello, consente di individuare, più rapidamente e con maggiore sensibilità, i neonati ammalati ma identifica, in alcuni casi, anche neonati, non ammalati, semplici portatori sani di una mutazione per la patologia d'indagine. Ai genitori è inoltre offerta (e fortemente consigliata) la possibilità d'eseguire una consulenza genetica e lo studio molecolare per meglio definire gli assetti genetici individuali ed il cosiddetto rischio di coppia (rischio d'avere, in future gravidanze, figli affetti dalla malattia) nel caso la mutazione sia portata anche dai genitori.

I genitori che nonostante l'importanza di questo test aggiuntivo siano contrari all'esecuzione del test genetico nel campione del proprio figlio, possono esprimere questa volontà al personale medico di reparto, che provvederà ad informare il Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale: in tal caso, però, essi devono essere responsabilmente consapevoli di **diminuire fortemente, con tale azione di dissenso, la possibilità che il proprio figlio, se ammalato, sia individuato correttamente dal programma di Screening Neonatale**, in quanto l'impossibilità ad eseguire il test genetico previsto dal programma, riduce fortemente la sensibilità (-15% circa) e la sicurezza dello screening. Per tale ragione sarà richiesto ai genitori di sottoscrivere un apposito modulo. In ogni caso, lo screening neonatale, obbligatorio per legge, viene comunque eseguito con i soli test biochimici.

Test del sudore per la Fibrosi Cistica.

Ogni qualvolta viene individuato un neonato portatore di una mutazione nel gene CFTR, viene richiesta l'esecuzione, presso il Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, di un test di approfondimento funzionale definitivo (test del sudore), affiancato da un colloquio informativo con i genitori, effettuato da personale qualificato del Laboratorio di Riferimento regionale di Screening Neonatale.

Alcune informazioni importanti da ricordare.

Lo screening è un'importante attività di **medicina preventiva** che può evitare, o ridurre fortemente, i danni d'alcune malattie congenite.

Pur utilizzando metodi di laboratorio molto sensibili, nessun programma di screening può individuare tutti i neonati ammalati, presenti nella popolazione esaminata.

I programmi di screening sono studiati per **ridurre al minimo** il disturbo arrecato al neonato ed il disagio per la famiglia: in meno del 5.0% di tutti i neonati si rende necessario l'avvio di procedure (diversamente graduate) di controllo.

Alcuni neonati sono richiamati solo per eseguire un controllo di sicurezza del primo test con risultati "dubbi" oppure perché per ragioni tecniche il prelievo ematico è risultato insufficiente per analisi accurate.

La **positività di un test di screening neonatale** non vuole dire che il bambino sia ammalato, ma significa solo che è necessario fare ulteriori controlli. È tuttavia molto importante che tutti i neonati con risultati positivi facciano i controlli previsti dal programma di screening.

Attestazione di avvenuta informazione sullo "Screening Neonatale"

Il/la sottoscritto/a (Cognome e nome dei genitori o di chi esercita la patria podestà)

……..……

nato/a il ……..... esercente la potestà parentale del neonato/a (Cognome, Nome del neonato/a) …….. nato/a il ……..…presso l'Ospedale/Casa di Cura ……. Città…….

dichiara

di aver ricevuto il documento informativo "Lo screening neonatale nella nostra regione: informazioni per i genitori" in data.....e di averne compresi i contenuti.

In particolare dichiara di esser stato/a informato/a che:

- ✓ *lo Screening Neonatale è un'importante attività di medicina preventiva, obbligatoria per legge, che può evitare, o ridurre fortemente, i danni di alcune malattie congenite;*
- ✓ *pur utilizzando metodi e tecnologie di laboratorio molto sensibili, nessun programma di screening può individuare tutti i neonati ammalati, presenti nella popolazione esaminata;*
- ✓ *i programmi di screening, pur studiati per ridurre al minimo il disturbo arrecato al neonato ed il disagio per la famiglia, richiedono in alcuni casi (test di screening positivo) l'attivazione di specifici esami di controllo (evento che si realizza in meno del 5.0 % della popolazione neonatale totale);*
- ✓ *alcuni neonati sono richiamati solo per eseguire un controllo di sicurezza del primo test con risultati "dubbi" o per "campione insufficiente";*
- ✓ *è molto importante che tutti i neonati con risultati positivi facciano i controlli previsti dal programma di Screening Neonatale;*
- ✓ *la positività di un test di Screening Neonatale non vuole dire che il bambino sia ammalato, ma significa solo che è necessario fare ulteriori controlli.*

Dichiara inoltre di esser stato/a informato/a che:

- ✓ *in alcuni casi, il protocollo di screening neonatale richiede l'esecuzione di test genetici, per il quale tuttavia può essere richiesto dai genitori il dissenso all'esecuzione (con riduzione però importante della sensibilità del programma).*

  ☐CONSENSO ☐DISSENSO
- ✓ *Il campione viene conservato in modo anonimizzato per possibili analisi epidemiologiche e/o di ricerca sulle malattie oggetto di Screening Neonatale o su altre patologie che dovranno entrare nello Screening Neonatale.*

  ☐CONSENSO ☐DISSENSO

Dichiara inoltre che il Personale Sanitario (Medico Neonatologo e/o Personale Infermieristico autorizzato) ha risposto in maniera esauriente ad ogni domanda o dubbio riguardante l'informativa di cui sopra. Data ……..……

Firma della Madre……..

Firma del Padre……..

Firma del Medico Neonatologo/Personale Sanitario referente.....

Ospedale/Casa di Cura e Reparto (denominazione).....