

# QUADERNO SNE

## PROSPETTIVE DI ESTENSIONE DEL PANEL

Sintesi degli esiti dei tavoli di lavoro:  
un documento 'open'



# Edito da

---



Editore: **Rarelab Srl**

Coordinamento editoriale: **Ilaria Ciancaleoni Bartoli, Francesco Fuggetta, Alessandra Babetto, Roberta Venturi**

Editing e grafica: **Puntoventi s.n.c.**

Il presente documento, finito di stampare nel mese di gennaio 2023, non ha alcun valore legale. Le informazioni in esso contenute non hanno la pretesa di essere esaustive. I contenuti sono di proprietà di Rarelab Srl e possono essere utilizzati esclusivamente ad uso personale e NON commerciale previa richiesta scritta a [bartoli@rarelab.eu](mailto:bartoli@rarelab.eu) e citazione della fonte.

© **Rarelab**

# INDICE

<b>EXECUTIVE SUMMARY: IL QUADERNO SNE 2023</b> .....	8
Introduzione .....	8
Il documento .....	12
Il metodo .....	13
I risultati .....	14
<b>SEZIONE I – LO SCREENING NEONATALE SUL TERRITORIO ITALIANO</b> .....	19
<b>CAP. I – IL PANNELLO DELLO SCREENING NEONATALE ESTESO OGGI IN ITALIA</b> .....	19
<b>CAP. II – LA SITUAZIONE REALE IN ITALIA: PROGETTI PILOTA E LEGGI REGIONALI</b> .....	22
<b>SEZIONE II – NUOVE PATOLOGIE CANDIDATE ALLO SNE: ESITI DEL LAVORO</b> .....	24
<b>CAP. III – MALATTIE NEUROMUSCOLARI GENETICHE</b> .....	24
<b>ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA)</b> .....	25
La presa in carico .....	25
Il test .....	25
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	26
Conclusioni .....	28
<b>DISTROFIA DI DUCHENNE</b> .....	29
La presa in carico .....	30
Il test .....	31
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	31
Conclusioni .....	32
<b>MIOPATIA MIOTUBULARE CONGENITA</b> .....	32
La presa in carico .....	33
Il test .....	34
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	34
Conclusioni .....	34

<b>CAP. IV – MALATTIE METABOLICHE</b> .....	35
<b>ADRENOLEUCODISTROFIA X-LINKED (X-ALD)</b> .....	40
La presa in carico .....	40
Il test .....	41
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	41
Conclusioni .....	43
<b>ALFA-MANNOSIDOSI</b> .....	44
La presa in carico .....	45
Il test .....	45
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	45
Conclusioni .....	45
<b>DEFICIT DI DECARBOSSILASI DEGLI L-AMINOACIDI AROMATICI (DEFICIT DI AADC)</b> .....	46
La presa in carico .....	46
Il test .....	47
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	47
Conclusioni .....	48
<b>DEFICIT DI CHETOACIL-COA TIOLASI A CATENA MEDIA (MCKAT)</b> ...	48
La presa in carico .....	49
Il test .....	49
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	49
Conclusioni .....	49
<b>DIFETTI PROSSIMALI DEL CICLO DELL'UREA</b> .....	49
La presa in carico .....	50
Il test .....	50
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	52
Conclusioni .....	52
<b>DEFICIT DI LIPASI ACIDA LISOSOMIALE (LAL-D)</b> .....	52
La presa in carico .....	53
Il test .....	54
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	54
Conclusioni .....	54
<b>DEFICIT DI OLOCARBOSSILASI SINTETASI (HCS)</b> .....	55
La presa in carico .....	55
Il test .....	55
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	56
Conclusioni .....	56
<b>GANGLIOSIDOSI</b> .....	56
La presa in carico .....	57
Il test .....	57
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	58
Conclusioni .....	58
<b>LEUCODISTROFIA METACROMATICA</b> .....	58
La presa in carico .....	59
Il test .....	59
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	60
Conclusioni .....	60

<b>MALATTIA DI BATTEN (CEROIDOLIPOFUSCINOSI NEURONALI)</b> .....	61
La presa in carico .....	61
Il test .....	61
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	62
Conclusioni .....	62
<b>MALATTIA DI FABRY</b> .....	62
La presa in carico .....	63
Il test .....	63
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	63
Conclusioni .....	64
<b>MALATTIA DI FARBER</b> .....	65
La presa in carico .....	66
Il test .....	66
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	66
Conclusioni .....	66
<b>MALATTIA DI GAUCHER</b> .....	66
La presa in carico .....	67
Il test .....	67
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	67
Conclusioni .....	68
<b>MALATTIA DI KRABBE</b> .....	68
La presa in carico .....	68
Il test .....	69
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	69
Conclusioni .....	70
<b>MALATTIA DI POMPE</b> .....	70
La presa in carico .....	71
Il test .....	71
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	71
Conclusioni .....	72
<b>MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO I (MPS I)</b> .....	72
La presa in carico .....	73
Il test .....	74
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	74
Conclusioni .....	74
<b>MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO II (MPS II)</b> .....	75
La presa in carico .....	75
Il test .....	76
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	76
Conclusioni .....	77
<b>MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO III (MPS III)</b> .....	77
La presa in carico .....	78
Il test .....	80
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	80
Conclusioni .....	80
<b>MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO IV (MPS IV)</b> .....	80
La presa in carico .....	81
Il test .....	82
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	82
Conclusioni .....	82

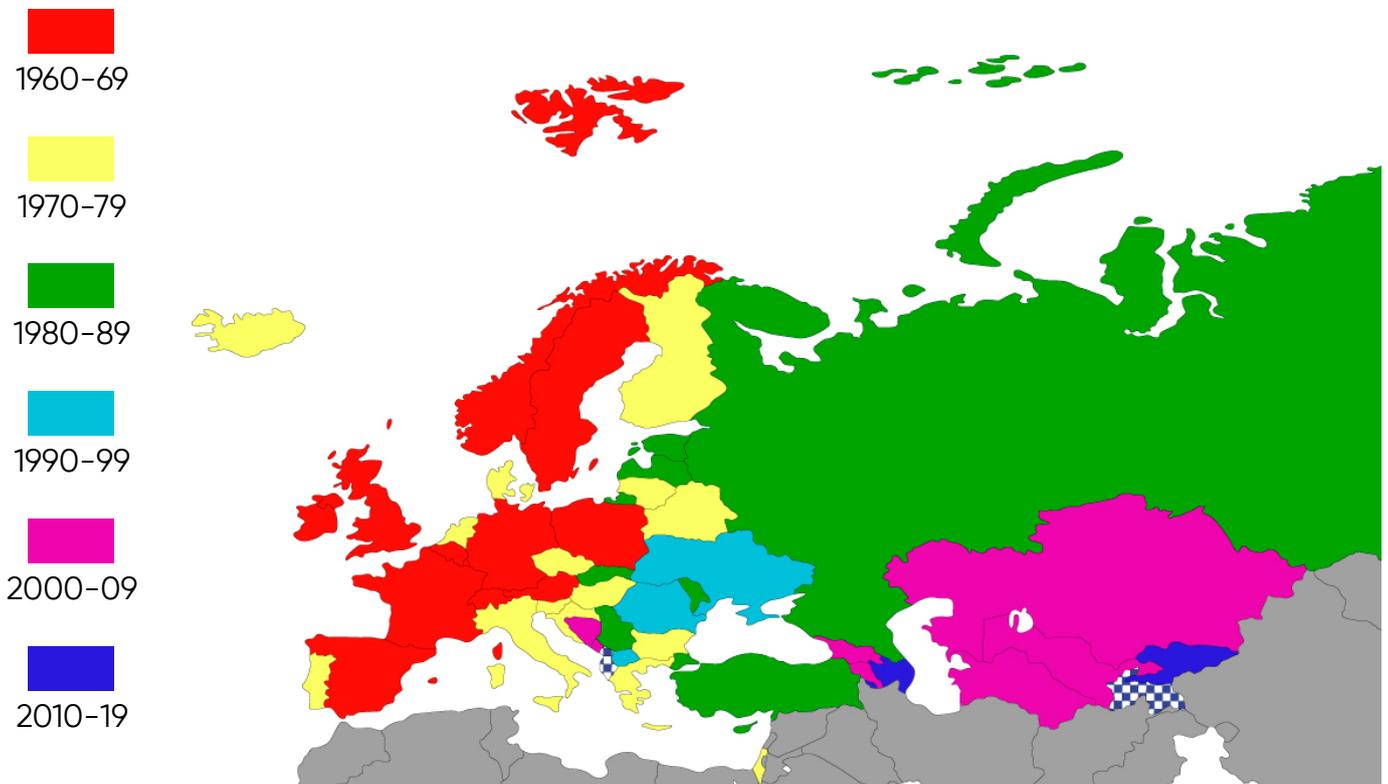
<b>MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO VI (MPS VI)</b> .....	82
La presa in carico .....	83
Il test .....	83
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	83
Conclusioni .....	84
<b>MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO VII (MPS VII)</b> .....	84
La presa in carico .....	84
Il test .....	85
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	85
Conclusioni .....	85
<b>MALATTIA DI NIEMANN-PICK DI TIPO A E B</b> .....	85
La presa in carico .....	86
Il test .....	86
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	87
Conclusioni .....	87
<b>MALATTIA DI NIEMANN-PICK DI TIPO C</b> .....	87
La presa in carico .....	88
Il test .....	88
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	89
Conclusioni .....	89
<b>CONSIDERAZIONI RELATIVE ALLO SCREENING DELLE MALATTIE CON FENOTIPO VARIABILE E/O LATE ONSET</b> .....	89
<b>CAP. V – IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE</b> .....	91
<b>ADA-SCID O DEFICIT DI ADENOSINA DEAMINASI</b> .....	93
La presa in carico .....	93
Il test .....	94
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	94
Conclusioni .....	94
<b>PNP-SCID O DEFICIT DI PURINA NUCLEOSIDE FOSFORILASI</b> .....	95
La presa in carico .....	95
Il test .....	95
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	95
Conclusioni .....	95
<b>CAP. VI – MALATTIE ENDOCRINOLOGICHE</b> .....	97
<b>IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA (CAH) O SINDROME ADRENOGENITALE</b> .....	97
La presa in carico .....	98
Il test .....	98
L'esperienza in Italia e nel mondo .....	98
Conclusioni .....	98
<b>CAP VII – LE EMOGLOBINOPATIE</b> .....	99
<b>MALATTIA DREPANOCITICA</b> .....	100
La presa in carico .....	101

<b>TALASSEMIE</b> .....	104
La presa in carico .....	105
Il test per talassemie e malattia drepanocitica .....	107
L'esperienza in Italia e nel mondo per talassemie e malattia drepanocitica .....	107
Individuazione del portatore e diagnosi prenatale: la peculiare situazione italiana .....	110
Conclusioni .....	111
<b>SEZIONE III – ALRE TEMATICHE E CONSIDERAZIONI A MARGINE</b> .....	114
<b>CAP. VIII – I CRITERI DI WILSON E JUNGNER, UNA RIFLESSIONE SU UN POSSIBILE AGGIORNAMENTO</b> .....	114
<b>CAP. IX – CONSIDERAZIONI GENERALI PER IL PERCORSO DI SCREENING NEONATALE</b> .....	116
Riguardo ai laboratori .....	116
Riguardo ai test e alla correlazione genotipo/fenotipo .....	117
Riguardo allo screening a cascata .....	117
Riguardo al finanziamento del percorso screening .....	117
Importanza del supporto psicologico .....	118
Uniformità dello screening su tutto il territorio nazionale .....	118
<b>SEZIONE IV – SCREENING GENETICO E PROSPETTIVE FUTURE</b> .....	119
Premesse .....	119
Il dibattito a livello europeo e il progetto Screen4Care .....	121
Il progetto di Telethon e Regione Lombardia .....	1
Il dibattito negli Stati Uniti .....	123
<b>COMPONENTI DEI TAVOLI DI LAVORO</b> .....	126
Componente clinica e di laboratorio coinvolta nella II edizione .....	126
Le associazioni (coinvolte nella I edizione per la definizione dei bisogni) ...	129
<b>ABBREVIAZIONI</b> .....	130

# EXECUTIVE SUMMARY: IL QUADERNO SNE 2023

## INTRODUZIONE

Anno d'inizio dello screening neonatale



\* fonte <https://www.mdpi.com/2409-515X/7/1/15>



## Screening neonatale in Europa: una fotografia sui diritti di 11 milioni di neonati

Il panorama dello screening neonatale in soli dieci anni è mutato considerevolmente in molti Paesi europei, sia in termini di modernizzazione della metodologia, sia per quanto riguarda l'ampliamento dei pannelli, ovvero il numero delle condizioni indagate. Lo certifica uno studio dell'International Society for Neonatal Screening (ISNS), che ha raccolto i dati relativi all'implementazione del test in 51 Paesi europei, registrando i progressi compiuti nel periodo tra il 2010 e il 2020. In Europa il record è proprio dell'Italia, che con 49 malattie previste dal panel è anche la seconda a livello mondiale: solo gli Stati Uniti ricercano un numero superiore di patologie, 62 in tutto, di cui 35 principali e 27 secondarie.

### Dieci anni di progressi e innovazione

Nel contesto di questa indagine, pubblicata nel 2021 sull'International Journal of Neonatal Screening, l'Europa è intesa come un'area geografica costituita da tutti i Paesi situati a est dell'Oceano Atlantico, a nord o nel Mar Mediterraneo e a ovest dei monti Urali. L'ISNS ha deciso di considerare parte dell'Europa anche Israele, la Russia e cinque ex repubbliche sovietiche, posizionate a est degli Urali (Kazakistan, Kirghizistan, Tagikistan, Turkmenistan e Uzbekistan). Nel 2019, la popolazione di questi territori era di circa 915 milioni di abitanti, il che significa – con un tasso di natalità medio annuo di 11,9 nati ogni 1.000 persone – un totale di circa 10,9 milioni di neonati.

In Europa, lo screening neonatale è stato introdotto nella parte occidentale del continente durante gli anni '60, e nel corso dei successivi quattro decenni si è diffuso come un'onda che si propaga da ovest verso est. Oggi praticamente in tutti i Paesi esiste una sorta di screening neonatale istituzionalizzato; alcune nazioni sono così piccole che i test vengono eseguiti in un Paese vicino più grande (il Liechtenstein è coperto dalla Svizzera, Andorra e Monaco dalla Francia, San Marino dall'Italia, il Kosovo in parte dalla Serbia). In Albania, nella maggior parte del Kosovo e nel Tagikistan non esiste ancora un programma ufficiale, ma in Albania ci sono delle iniziative locali in singoli ospedali. In alcuni casi, inoltre, il programma viene svolto sotto la responsabilità di parti autonome del Paese, come in Italia, Spagna, Germania, Regno Unito, Belgio e Bosnia-Erzegovina.

### I laboratori e la copertura

Secondo i dati raccolti nello studio dell'ISNS – al quale ha partecipato anche il prof. Giancarlo la Marca dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer di Firenze – la maggior parte dei Paesi ha solo uno o due laboratori di screening, mentre quelli con una popolazione più numerosa generalmente ne hanno di più (come la Russia che ne ha 78). Non esiste però una relazione evidente tra il numero di laboratori e il numero di nascite, il che porta a carichi di lavoro annuali per laboratorio molto variabili. Negli ultimi anni, a causa dei cambiamenti nella struttura dei programmi



di screening neonatale, in Italia e in Francia il numero dei laboratori è notevolmente diminuito, arrivando rispettivamente a 15 e 16. La Finlandia nel 2015 ha introdotto lo screening con dried blood spot (campione di sangue essiccato) e ha preso in considerazione l'idea di abbandonare lo screening con prelievo di sangue dal cordone ombelicale, e anche Malta, recentemente, ha deciso di adottare questo metodo. Infine, alcune delle patologie aggiunte più di recente ai programmi di screening – in particolare atrofia muscolare spinale (SMA) e immunodeficienza combinata grave – sono state realizzate anche attraverso l'introduzione di tecnologie molecolari.

Nella maggior parte dei Paesi la copertura, definita come la percentuale di neonati inclusi nel programma, è superiore al 90%, e in molti casi è addirittura superiore al 99%, nonostante il fatto che – fatta eccezione per l'Italia – lo screening non sia obbligatorio in alcuno Stato. In Italia, negli ultimi anni, il valore di copertura ha raggiunto il 97,5%. Le coperture segnalate al 99,9% o al 100%, però, devono essere considerate con cautela: anche con i migliori registri delle nascite e registri di screening neonatale, infatti, un certo numero di neonati idonei non sarà sottoposto al test; inoltre va ricordato che le cifre citate per la copertura includono anche le famiglie che rifiutano l'esame nei Paesi in cui è facoltativo. In Kirghizistan e Turkmenistan la copertura del 30% è dovuta al fatto che i programmi di screening sono iniziati solo di recente.

Per quanto riguarda invece il materiale informativo per i genitori, è oggi disponibile nel 94% degli Stati sotto forma di opuscoli scritti o tramite siti web, e si tratta di un miglioramento significativo rispetto al 66% del 2010. In Italia esiste ad esempio il portale giornalistico dedicato **Osservatorio Screening Neonatale**.

Circa il 64% dei Paesi, prima di eseguire il test, richiede il consenso ai genitori: una percentuale quasi uguale a quella del 2010. Il consenso per la conservazione a lungo termine dei dried blood spot, invece, è richiesto solo nel 30% delle nazioni.

## La logistica e la comunicazione dei risultati

Quasi tutti gli Stati effettuano lo screening utilizzando il sangue prelevato dal tallone dei neonati. Il tempo consigliato per il prelievo dopo la nascita è variabile: il 13% dei Paesi lo raccomanda dopo 24 ore, il 67% dopo 48 ore, il 18% dopo 72 ore e il 2% in seguito. La media è di 48-72 ore dopo la nascita, molto più tardi rispetto a quanto avviene, ad esempio, negli Stati Uniti. Queste differenze sono dovute principalmente alla diversa organizzazione del programma di screening e dell'assistenza alla maternità: alcuni Paesi eseguono il test in ospedale prima che la madre e il bambino vengano dimessi, mentre in altri, ad esempio nel Regno Unito, il campione viene prelevato dall'ostetrica o dall'assistente sanitario quando sono già tornati a casa.



Diversi Paesi mettono a disposizione dei genitori tutti i risultati dello screening, online (ad esempio attraverso un portale digitale riservato a pazienti e genitori) o via mail. Altri riportano i risultati dello screening esclusivamente agli operatori sanitari, e i genitori vengono informati solo se sono necessari ulteriori accertamenti, come una visita specialistica o un secondo campione.

Così avviene anche in Italia: nel caso in cui il risultato del test fosse positivo i genitori vengono richiamati dal punto nascita o dal centro screening per eseguire ulteriori accertamenti, chiamati test di conferma diagnostica. Questi accertamenti possono comprendere ulteriori esami del sangue, delle urine, ma anche test genetici. Nel caso in cui si arrivi alla conferma della diagnosi di una delle patologie sottoposte a screening, sarà necessario procedere immediatamente alla presa in carico del piccolo nel Centro Clinico di Riferimento, esperto nella cura delle malattie metaboliche, che provvederà a iniziare il trattamento per la specifica patologia (potrebbe essere necessario un trattamento dietetico specifico, una terapia farmacologica o anche solo un'attenta sorveglianza).

## Le condizioni sottoposte a screening

Storicamente, lo screening per la fenilchetonuria (PKU) è stato il primo a essere introdotto, negli anni '60, seguito da quello per l'ipotiroidismo congenito. Intorno al 2005-2010, l'iperplasia surrenalica congenita (CAH) e la fibrosi cistica sono state incluse in diversi Paesi.

Il pannello delle condizioni sottoposte a screening si è poi gradualmente ampliato, con un aumento alla fine degli anni '90 con l'introduzione della spettrometria di massa tandem in molti laboratori in tutta Europa. L'avvento di questa nuova tecnologia ha reso possibile lo screening di 40-50 patologie (principalmente errori congeniti del metabolismo e in particolare aminoacidopatie, acidemie organiche e difetti dell'ossidazione degli acidi grassi) utilizzando un singolo campione di sangue essiccato.

Oggi, come detto, è l'Italia a guidare la classifica per il pannello più ampio, seguita da Polonia, Islanda, Ungheria, Austria, Slovacchia, Macedonia del Nord e Svezia. Scendendo nei dettagli, dall'analisi dell'ISNS è emerso che tutti i Paesi tranne il Montenegro hanno introdotto la fenilchetonuria, e tutti tranne la Moldavia hanno incluso l'ipotiroidismo congenito. Attualmente, lo screening per fibrosi cistica e iperplasia surrenalica congenita viene eseguito in circa il 50% dei Paesi, quasi il doppio rispetto al 2010. Per le altre condizioni rilevabili dalla spettrometria di massa tandem, lo stato attuale è meno chiaro. La scelta delle patologie da sottoporre a screening dipende spesso dalle conoscenze mediche e tecniche, dall'interesse personale di scienziati, clinici e operatori di sanità pubblica coinvolti nel processo decisionale, dalla disponibilità di finanziamenti e dall'autorizzazione delle relative terapie sul territorio nazionale. La scelta, a volte, può anche essere influenzata da gruppi di pazienti che esprimono il proprio sostegno allo screening.



## La collaborazione fra gli stati europei

Una delle principali ragioni per cui è stato possibile compiere questi progressi è lo scambio di conoscenze e l'apprendimento dalle esperienze dei Paesi vicini. Da questo punto di vista l'International Society for Neonatal Screening (ISNS) ha fatto la sua parte: promuove i contatti personali tra i responsabili dei programmi nel corso di conferenze e seminari e sta creando una banca dati disponibile per la consultazione pubblica. Inoltre, ha recentemente stabilito stretti legami con l'Organizzazione internazionale dei pazienti affetti da immunodeficienze primarie (IPOPI), le Reti di riferimento europee per le malattie metaboliche ereditarie (MetabERN), le malattie endocrine rare (Endo-ERN) e le malattie ematologiche rare, (EuroBloodNet) e con l'Organizzazione europea per le malattie rare (EURORDIS). Infine, l'ISNS, l'IPOPI e la Società europea per le immunodeficienze (ESID) stanno istituendo, nell'ambito della piattaforma della politica sanitaria dell'UE, un progetto che sarà utile a tutte le parti interessate allo screening neonatale, chiamato Screen4Rare.

Sarà da vedere nel prossimo futuro se questa collaborazione porterà, per esempio, alla pubblicazione di un elenco di priorità per lo screening neonatale delle varie condizioni, che tenga conto delle linee guida internazionali e che aiuti i responsabili politici a prendere le migliori decisioni, o se l'Europa sceglierà un altro percorso.

## IL DOCUMENTO

Il "Quaderno SNE 2023 – 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 Fondazione Telethon.

SNE è l'acronimo di "screening neonatale esteso". Obiettivo principale del Quaderno, nella sua prima edizione del 2020, è stato 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 potesse agevolare il lavoro al fine di giungere all'aggiornamento del panel nel più breve tempo possibile. Ad oggi il lavoro del gruppo ministeriale risulta quasi giunto al termine: si è in attesa di conoscerne i risultati e di vedere la sua trasposizione in un primo decreto di aggiornamento del panel. Questa seconda edizione, rivista e ampliata in alcune parti e per alcune patologie, ha lo scopo di raccogliere le diverse esperienze regionali di screening, aggiornare i dati e raccogliere ulteriori spunti che siano utili soprattutto in vista di successivi aggiornamenti. Proprio per questo il Quaderno deve essere considerato un 'Documento Open', che attraverso il dialogo con clinici e pazienti può essere costantemente arricchito di esperienze, nuovi punti di vista



e spunti di discussione, così da avere un documento continuamente aggiornato che mostri i progressi fatti e delinei le prospettive future dello screening neonatale in Italia, in Europa e nel resto del mondo, e i relativi dibattiti in corso.

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.

Nel Quaderno vengono riportati gli esiti della discussione dei tavoli, con maggiori dettagli per le patologie per le quali siano emerse indicazioni favorevoli a una valutazione per l'inserimento nel pannello italiano di screening neonatale, indicazioni 'favorevoli con riserva' o vi sia indicazione favorevole a una rivalutazione a breve per la possibilità che alcuni requisiti possano cambiare.

Nel Quaderno 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 e una riflessione finale sulla prospettiva sempre più discussa di introdurre lo screening di tipo genetico.

## IL METODO

Il "Quaderno SNE 2023 – Prospettive di estensione del panel" è stato redatto tenendo conto del dettato della normativa italiana, delle raccomandazioni sullo screening neonatale contenute nel position paper predisposto da Uniamo FIMR Onlus nel 2019, dei requisiti minimi stabiliti dall'OMS (criteri di Wilson e Jungner, vedi Capitolo IX), della letteratura scientifica, delle esperienze italiane specifiche condotte anche attraverso progetti pilota o leggi regionali (**TAB. 5**), nonché delle ultime novità in ambito terapeutico. Le patologie esaminate sono state inizialmente suddivise seguendo la classificazione prevista dalla legge 167/2016 e dagli emendamenti approvati successivamente: **malattie metaboliche ereditarie, malattie neuromuscolari genetiche, malattie lisosomiali, immunodeficienze severe congenite.**

Successivamente, nella presente II edizione, a seguito del dibattito con il panel di esperti, le malattie lisosomiali sono state ricomprese nel gruppo delle **malattie metaboliche**. A queste vengono poi aggiunte due categorie, non espressamente previste dalla legge nella sua interpretazione letterale, ma pienamente corrispondenti alla ratio della stessa: **le malattie endocrinologiche e le emoglobinopatie.**



Per ciascuno di questi gruppi sono stati identificati dei tavoli di lavoro composti da clinici, biologi, genetisti, rappresentanti delle società scientifiche e associazioni dei pazienti con una specifica competenza ed esperienza in materia. Ciascun tavolo ha valutato, per ciascuna patologia, lo stato dell'arte relativamente alle terapie disponibili o in avanzato stato di sviluppo, all'effettiva disponibilità ed efficacia di test utilizzabili per lo screening, all'esistenza di esperienze di SNE in Italia o in altre parti del mondo, ai fini di stabilire la rispondenza o non rispondenza ai criteri stabiliti sopra. A seguito dell'analisi sono stati chiamati a esprimere un giudizio finale – **favorevole/favorevole con riserva/non favorevole** – 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. Le associazioni pazienti hanno espresso i loro pareri e bisogni nel corso della I Edizione e nella presente sono state presi in considerazione alcuni spunti ed esperienze comunicate dalle stesse nel corso del periodo 2020-2022.

Il parere favorevole/favorevole con riserva/non favorevole è stato espresso alla luce dei requisiti e delle conoscenze **aggiornati al gennaio 2023**.

Pertanto nel presente Quaderno si possono trovare alcune patologie che hanno un parere favorevole all'immediato inserimento, altre per le quali vengono stabilite delle pre-condizioni per l'inserimento e una lista di altre patologie che hanno avuto parere negativo per un inserimento immediato ma che sono considerate meritevoli di monitoraggio per i prossimi anni, in attesa di sviluppi sul fronte diagnostico e/o terapeutico.

## I RISULTATI

Per ciascuna patologia i tavoli hanno espresso un parere finale per quanto riguarda l'inserimento nel panel nazionale di screening. I pareri sono di tre tipi:

**Parere favorevole:** viene dato per tutte quelle patologie che già ad oggi, nelle attuali condizioni, in Italia, possono essere inserite nel panel dello screening neonatale. Sono patologie per le quali una presa in carico precoce è possibile ed efficace, che possono essere diagnosticate utilizzando metodiche disponibili e validate e per le quali esistono esperienze di screening di rilievo tramite programmi nazionali – italiani o di altri Paesi – anche sotto forma di progetti sperimentali. Sono dunque rispettati tutti i criteri in maniera piena.

**Parere favorevole con riserva:** viene dato per tutte quelle patologie che trarrebbero giovamento dallo screening neonatale e che avrebbero alcune caratteristiche per essere inserite ma che, in questo momento, in Italia, mancano di uno o più requisiti o presentano delle specifiche difficoltà da superare. Per ciascun parere vengono indicate le condizioni che dovrebbero mutare, o le condizioni che dovrebbero



essere rispettate, per poter permettere un inserimento nel panel nazionale, che evidentemente non può essere immediato ma che deve essere rivalutato in un tempo non eccessivamente lungo.

**Parere non favorevole:** viene dato per le patologie che ad oggi mancano di troppi requisiti per poter valutare in tempi brevi un inserimento nel panel nazionale di screening. Tutte quelle prese in considerazione sono tuttavia patologie che, anche se in tempi più lunghi, potrebbero avere sviluppi che le renderanno candidabili a un futuro inserimento.

Le patologie per le quali i tavoli di lavoro hanno espresso parere favorevole per un inserimento immediato nel panel di screening sono 10.

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

1. **Adrenoleucodistrofia X-linked (X-ALD)**
2. **Atrofia muscolare spinale (SMA)**
3. **Malattia di Fabry**
4. **Malattia di Gaucher**
5. **Malattia di Pompe**
6. **Mucopolisaccaridosi tipo I (MPS I)**
7. **ADA-SCID**
8. **PNP-SCID**
9. **Immunodeficienze congenite rilevabili con test TREC/KREK, da rendere obbligatorie solo dopo un periodo da stabilire affinché vi sia un adeguamento e accordi tra i laboratori**
10. **Iperplasia surrenalica congenita o sindrome adrenogenitale (CAH).**

Tra i diversi componenti del tavolo lavoro si sono rilevati pareri divergenti riguardo l'inserimento nel panel di screening di talassemie e malattia drepanocitica (o anemia falciforme)<sup>1</sup>.

I tavoli hanno inoltre espresso parere **favorevole ma condizionato** all'ottenimento di alcuni requisiti, per 8 patologie. Tra queste, alcune mancano di un test validato o a marchio CE, che ragionevolmente potrà essere disponibile in un prossimo futuro, mentre per altre condizioni mancano terapie approvate, anche queste in fase avanzata di studio, o esperienze di screening considerevoli. Per altre mancano entrambi i requisiti e sono dunque da monitorare, ma più lontane dall'obiettivo.

1. **Malattia di Niemann-Pick forme A e B (ASMD)**
2. **Deficit di AADC**
3. **Leucodistrofia metacromatica**
4. **Mucopolisaccaridosi tipo II (MPS II)**
5. **Mucopolisaccaridosi tipo III (MPS III)**
6. **Mucopolisaccaridosi tipo IV (MPS IV)**

<sup>1</sup> Per ulteriori dettagli si veda il capitolo VII.



7. **Mucopolisaccaridosi tipo VI (MPS VI)**  
 8. **Mucopolisaccaridosi tipo VII (MPS VII)**

Nelle pagine che seguono sono descritti gli esiti e le considerazioni emerse dai tavoli di lavoro.

**TAB. 1 – PATOLOGIE VALUTATE ED ESITI**

MALATTIE NEUROMUSCOLARI GENETICHE						
CRITERI	Rilevanza e gravità malattia	Test disponibile	Trattamento precoce ed efficace	Esperienze in Italia	Panel RUSP	PARERE FINALE
SMA	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	<b>Favorevole</b>
DUCHENNE	Sì	Parzialmente	Parzialmente	Sì	In valutazione	Non favorevole
MIOPATIA MIOTUBULARE CONGENITA	Sì	Sì	NO	NO	NO	Non favorevole
MALATTIE METABOLICHE						
ADRENOLEUCODISTROFIA X-LINKED (X-ALD)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	<b>Favorevole</b>
ALFA-MANNOSIDOSI	Sì	NO	Sì	NO	NO	Non favorevole
DEFICIT DI AADC	Sì	Sì	NO (in approvazione)	Sì	NO	<b>Favorevole condizionato</b> a disponibilità della terapia
DEFICIT DI CHETOACIL-COATIOLASI A CATENA MEDIA (MCKAT)	Sì	NO	NO	NO	Sì	Non favorevole
DEFICIT DI CARBAMIL-FOSFATO SINTASI (CPS)	Sì	NO	NO	NO	NO	Non favorevole
DEFICIT DI LIPASI ACIDA LISOSOMIALE (LAL-D)	Sì	NO	Sì	NO	NO	Non favorevole
DEFICIT DI N-ACETILGLUTAMMATO SINTASI (NAGS)	Sì	NO	NO	NO	NO	Non favorevole
DEFICIT DI OLOCARBOSSILASI SINTETASI (HCS)	Sì	NO	Sì	NO	Sì	Non favorevole
DEFICIT DI ORNITINA-TRANSCARBAMILASI (OTC)	Sì	NO	NO	NO	NO	Non favorevole
LEUCODISTROFIA METACROMATICA	Sì	NO (in studio)	Sì	Studi pilota in preparazione (Toscana e Lombardia)	NO	<b>Favorevole ma condizionato</b> alla validazione di un test e ai progetti pilota



CRITERI	Rilevanza e gravità malattia	Test disponibile	Trattamento precoce ed efficace	Esperienze in Italia	Panel RUSP	PARERE FINALE
<b>MALATTIA DI BATTEN (CEROIDOLIPOFUSCINOSI NEURONALI)</b>	Sì	NO	Sì (per alcune forme)	NO	NO	Non favorevole. Da valutare quando sarà disponibile il test
<b>MALATTIA DI FABRY</b>	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	<b>Favorevole</b>
<b>MALATTIA DI FARBER</b>	Sì	NO	NO (ancora in fase sperimentale)	NO	NO	Non favorevole
<b>MALATTIA DI GAUCHER</b>	Sì	Sì	Sì	Sì	NO	<b>Favorevole</b>
<b>MALATTIA DI KRABBE</b>	Sì	Sì	NO (in via di sviluppo)	PARZIALMENTE	NO	Non favorevole
<b>MALATTIE DI POMPE</b>	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	<b>Favorevole</b>
<b>MALATTIA DI SANDHOFF (GANGLIOSIDOSI GM2, TIPO II)</b>	Sì	NO	NO	NO	NO	Non favorevole
<b>MALATTIA DI TAY-SACHS (GANGLIOSIDOSI GM2, TIPO I)</b>	Sì	NO	NO (in avanzata fase di sviluppo)	NO	NO	Non favorevole
<b>MPS I</b>	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	<b>Favorevole</b>
<b>MPS II</b>	Sì	Sì, ma non a marchio CE	Sì (parzialmente)	NO	Sì	<b>Favorevole ma condizionato</b> a test commerciale
<b>MPS III</b>	Sì	Sì, ma non a marchio CE	NO (in avanzata fase di sperimentazione)	NO	NO	<b>Favorevole ma condizionato</b> a test commerciale e approvazione della terapia
<b>MPS IV</b>	Sì	Sì, ma non a marchio CE	Sì	NO	NO	<b>Favorevole ma condizionato</b> a test commerciale e previo progetto pilota
<b>MPS VI</b>	Sì	Sì, ma non a marchio CE	Sì	NO	NO	<b>Favorevole ma condizionato</b> a test commerciale e previo progetto pilota
<b>MPS VII</b>	Sì	Sì, ma non a marchio CE	Sì	NO	NO	<b>Favorevole ma condizionato</b> a test commerciale
<b>NIEMANN-PICK FORME A e B (ASMD)</b>	Sì	Sì	Sì (in fase di commercializzazione)	PARZIALMENTE	NO	<b>Favorevole ma condizionato</b> ad approvazione della terapia e progetti pilota
<b>NIEMANN-PICK FORMA C</b>	Sì	NO	Sì (parzialmente)	NO	NO	Non favorevole



IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE						
ADA-SCID	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Favorevole
IMMUNODEFICIENZE RILEVABILI CON TEST TREC/KREC	Sì	Sì, test TREC/KREC	Sì	Sì	Sì	Favorevole ma condizionato, previo tempo di adeguamento dei laboratori
PNP-SCID	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Favorevole
MALATTIE ENDOCRINOLOGICHE						
IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA (CAH)	Sì	Sì	Sì	Sì <sup>2</sup>	Sì	Favorevole
EMOGLOBINOPATIE						
MALATTIA DREPANOCITICA	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Opinioni divergenti <sup>3</sup>
TALASSEMIE	Sì	Sì	Sì	Sì (limitata)	Sì	Opinioni divergenti <sup>4</sup>

Per approfondire:

[Screening neonatale: le 35 malattie più adatte ad essere inserite nei pannelli europei](#) (6 settembre 2022)

[Stati Uniti, la mucopolisaccaridosi di tipo II entrerà nel panel nazionale di screening](#) (23 marzo 2022)

[Screening neonatale per la Duchenne, completato il progetto pilota di Parent Project negli Stati Uniti](#) (13 ottobre 2021)

In Italia, con lo screening neonatale esteso, oggi si ricerca la possibile presenza di

<sup>2</sup> Gli esperti di EuroBloodNet hanno pubblicato nel 2019 lo Special Issue [“Newborn Screening for Sickle Cell Disease and other Haemoglobinopathies”](#)

<sup>3</sup> Per ulteriori dettagli si veda il capitolo VII.

<sup>4</sup> Per ulteriori dettagli si veda il capitolo VII.



# LO SCREENING NEONATALE SUL TERRITORIO ITALIANO

## CAP. I – IL PANNELLO DELLO SCREENING NEONATALE ESTESO OGGI IN ITALIA

49 diverse malattie metaboliche. Le tabelle sottostanti elencano tutte le patologie incluse nel pannello nazionale, come prevede l'Allegato al Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016, "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie"

### Note:

- La fenilchetonuria era già oggetto di screening neonatale obbligatorio.
- In queste tabelle non figurano fibrosi cistica e ipotiroidismo congenito, già oggetto di screening neonatale obbligatorio.
- Si segnala la possibilità, per alcune condizioni e per cause fisiologiche, di normali concentrazioni del biomarcatore in epoca neonatale pur in presenza di patologia (falso negativo).

### Acronimi gruppi di malattie:

AA = aminoacidopatie

OA = organico acidemie

UCD = disturbi del ciclo dell'urea

FAO = disturbi dell'ossidazione degli acidi grassi



**TAB. 2 – MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE OGGETTO DI SCREENING NEONATALE CON METODICA DI MASSA TANDEM**

MALATTIA	ACRONIMO	GRUPPO
Fenilchetonuria	PKU	AA
Iperfenilalaninemia benigna	HPA	AA
Deficit della biosintesi del cofattore biopterina	BIOPT (BS)	AA
Deficit della rigenerazione del cofattore biopterina	BIOPT (REG)	AA
Tirosinemia tipo I	TYR I	AA
Tirosinemia tipo II	TYR II	AA
Malattia delle urine a sciroppo d'acero	MSUD	AA
Omocistinuria (difetto di CBS)	HCY	AA
Omocistinuria (difetto severo di MTHFR)	MTHFR	AA
Acidemia glutarica tipo I	GA I	OA
Acidemia isovalerica	IVA	OA
Deficit di beta-chetotilasi	BKT	OA
Acidemia 3-idrossi 3-metilglutarica	HMG	OA
Acidemia propionica	PA	OA
Acidemia metilmalonica (Mut)	MUT	OA
Acidemia metilmalonica (Cbl-A)	Cbl A	OA
Acidemia metilmalonica (Cbl-B)	Cbl B	OA
Acidemia metilmalonica con omocistinuria (deficit Cbl C)	Cbl C	OA
Acidemia metilmalonica con omocistinuria (deficit Cbl D)	Cbl D	OA
Deficit di 2-metilbutiril-CoA deidrogenasi	2MBG	OA
Aciduria malonica	MAL	OA
Deficit multiplo di carbossilasi	MCD	OA
Citrullinemia tipo I	CIT I	UCD
Citrullinemia tipo II (deficit di citrina)	CIT II	UCD
Acidemia argininosuccinica	ASA	UCD
Argininemia	ARG	UCD
Deficit del trasporto della carnitina	CUD	FAO
Deficit di carnitina palmitoil-transferasi I	CPT Ia	FAO
Deficit di carnitina-acilcarnitina traslocasi	CACT	FAO
Deficit di carnitina palmitoil-transferasi II	CPT II	FAO
Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga	VLCAD	FAO
Deficit della proteina trifunzionale mitocondriale	TFP	FAO
Deficit di 3-idrossi-acil-CoA deidrogenasi a catena lunga	LCHAD	FAO
Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media	MCAD	FAO
Deficit di 3-idrossi-acil-CoA deidrogenasi a catena media/corta	M/SCHAD	FAO
Acidemia glutarica tipo II	GA II/MADD	FAO



### TAB. 3 – MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE OGGETTO DI SCREENING NEONATALE CON METODICHE DIVERSE DALLA SPETTROMETRIA DI MASSA TANDEM

MALATTIA	ACRONIMO	GRUPPO
Galattosemia	GALT	Disturbi del metabolismo e del trasporto dei carboidrati
Difetto di biotinidasi	BTD	Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi

### TAB. 4 – MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE CHE ENTRANO IN DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON LE MALATTIE OGGETTO DI SCREENING NEONATALE CON METODICA DI MASSA TANDEM ELENCAE IN TAB. 2, IN QUANTO CONDIVIDONO I BIOMARCATORI PRIMARI

MALATTIA	ACRONIMO	GRUPPO
Tirosinemia tipo III	TYR III	AA
Deficit di glicina N-metiltransferasi	GNMT	AA
Deficit di metionina adenosiltransferasi	MAT	AA
Deficit di S-adenosilomocisteina idrolasi	SAHH	AA
Acidurie 3-metil glutaconiche	3MGCA	OA
Alfa-mannosidosi	3MCC	OA
Deficit di 2-metil 3-idrossibutiril-CoA deidrogenasi	2M3HBA	OA
Deficit di isobutiril-CoA deidrogenasi	IBG	OA
Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta	SCAD	FAO



# CAP. II – LA SITUAZIONE REALE IN ITALIA: PROGETTI PILOTA E LEGGI REGIONALI

Diverse Regioni, attualmente, offrono a tutti i nati sul proprio territorio dei test e dei percorsi di screening neonatale ulteriori rispetto alle 49 condizioni indicate nel panel nazionale: in alcune, queste patologie da ricercare alla nascita sono state inserite tramite una norma di livello regionale, spesso in seguito al successo di alcuni progetti sperimentali svolti in passato; in altre, questa prevenzione secondaria aggiuntiva viene offerta attraverso progetti sperimentali (i cosiddetti "progetti pilota"). Quella che segue è una **breve sintesi delle esperienze condotte al momento sul territorio**, o di imminente attivazione, aggiornata al mese di gennaio del 2023.



## TAB. 5 – LA SITUAZIONE IN ITALIA: PROGETTI PILOTA E LEGGI REGIONALI

	SMA	DUC HENNE	FA BRY	GAUCHER	POMPE	MPS I	SCID	CAH	MLD	X-ALD	XLA <sup>5</sup>	AADC
<b>TRIVENETO (FVG, PROV. DI TN, PD, VE, TV, BL)</b>	Sì, pilota in prov. UD		Sì, legge regionale	Sì, legge regionale	Sì, legge regionale	Sì, legge regionale	Sì, pilota AOU PD					
<b>LOMBARDIA</b>	Pilota prossimo avvio <sup>6</sup>		Pilota prossimo avvio	Sì, legge regionale	Pilota prossimo avvio (San Raffaele)	Sì, pilota attivo						
<b>PIEMONTE E VALLE D'AOSTA</b>	Sì, pilota attivo											
<b>LIGURIA</b>	Sì, pilota attivo						Sì, pilota attivo					
<b>TOSCANA</b>	Sì, delibera regionale		Sì, legge regionale		Sì, legge regionale	Sì, legge regionale	Sì, legge regionale		Pilota prossimo avvio	Pilota prossimo avvio		
<b>MARCHE</b>	Pilota prossimo avvio											
<b>ABRUZZO<sup>7</sup></b>	Sì, pilota attivo		Sì, pilota attivo	Sì, pilota attivo		Sì, pilota attivo	Sì, pilota attivo	Sì, pilota attivo				Sì, pilota attivo
<b>LAZIO</b>	Sì, determina regionale											
<b>CAMPANIA</b>	Pilota prossimo avvio						Sì, pilota attivo					
<b>PUGLIA<sup>8</sup></b>	Sì, legge regionale	Sì, legge regionale	Sì, legge regionale	Sì, legge regionale	Sì, legge regionale	Sì, legge regionale	Sì, legge regionale		Sì, legge regionale		Sì, legge regionale	Sì, legge regionale
<b>SICILIA</b>							Sì, pilota attivo a PA					
<b>BASILICATA<sup>9</sup></b>	Pilota prossimo avvio											
<b>EMILIA ROMAGNA</b>								Sì, pilota attivo				

5 XLA: agammaglobulinemia legata all'X

6 [Screening Neonatale Esteso in Lombardia: previsto uno stanziamento di 2 milioni nella bozza della Legge di stabilità](#) (7 dicembre 2022)

7 [ADA-SCID, deficit di AADC e sindrome adrenogenitale: in Abruzzo quasi 5.000 neonati già sottoposti a screening](#) (21 dicembre 2022)

[Screening neonatale, l'Abruzzo fra le regioni leader in Italia](#) (21 dicembre 2022)

8 [Puglia: arriva lo screening super esteso per immunodeficienze e malattie lisosomiali](#) (8 novembre 2022)

9 [Screening neonatale per la SMA: la Basilicata approva una mozione per l'inclusione del panel SNE](#) (8 febbraio 2023)

# NUOVE PATOLOGIE CANDIDATE ALLO SNE: ESITI DEL LAVORO

## CAP. III – MALATTIE NEUROMUSCOLARI GENETICHE

Il tavolo ha esaminato le caratteristiche e i requisiti di tre patologie: SMA, distrofia di Duchenne, miopatia miotubulare congenita, e 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 disponibile	Trattamento precoce ed efficace	Esperienze in Italia	Panel RUSP	PARERE FINALE
<b>ATROFIA MUSCOLARE SPI-NALE (SMA)</b>	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	<b>Favorevole</b>
<b>DISTROFIA DI DUCHENNE</b>	Sì	Parzialmente	Parzialmente	Sì	In valutazione	Non favorevole
<b>MIOPATIA MIOTUBULARE CONGENITA</b>	Sì	Sì	NO	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 fra 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 e hanno un'aspettativa di vita molto ridotta, inferiore ai due anni senza supporto respiratorio. Bambini e 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

**Sono già tre le terapie specifiche disponibili per l'atrofia muscolare spinale (SMA),** in grado di modificare il decorso della malattia: un traguardo importante, ma c'è ancora da fare per raggiungere tutti i pazienti in modo efficace. Il primo farmaco in grado di cambiare la storia naturale della SMA è stato **Nusinersen** (nome commerciale **Spinraza**), arrivato negli Stati Uniti nel 2016 e in Europa l'anno dopo. I trial clinici hanno mostrato che il trattamento precoce con questo farmaco ha determinato il raggiungimento di capacità motorie non previste nella storia naturale della SMA e impossibili da ottenere altrimenti. Il secondo è stato un farmaco di terapia genica, **Onasemnogene Apeparvovec** (nome commerciale **Zolgensma**), arrivato in Italia nel marzo 2021. Il primo aprile dello stesso anno, infine, la Commissione Europea ha approvato un nuovo farmaco che può essere assunto per via orale, **Risdiplam** (nome commerciale **Evrysdi**), entrato in commercio in Italia nel febbraio 2022. Una successione di nuovi trattamenti, tutti utilizzabili dalle prime settimane di vita, che testimoniano quanto sia feconda la rivoluzione terapeutica che sta riguardando i pazienti con questa grave malattia neuromuscolare e che rendono sempre più opportuna una diagnosi estremamente precoce.

Alla luce dei dati emersi si ritiene opportuno che al momento della diagnosi venga fatta una valutazione clinica – e quando possibile neurofisiologica – anche nei neonati apparentemente asintomatici al fine di far emergere eventuali sintomi minori. Tali sintomi, quando rilevati all'analisi clinica, devono essere considerati come un segno di urgenza al trattamento.

## Il test

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 una specificità del 100%.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

In Italia le prime due Regioni che hanno attivato un progetto pilota per lo screening neonatale della SMA sono state il **Lazio** e la **Toscana**. Il progetto, promosso dall'Università Cattolica del Sacro Cuore e denominato "Screening Neonatale per l'Atrofia Muscolare Spinale", è stato avviato, con il primo test eseguito nel Lazio, il 1° settembre 2019. La Toscana ha invece eseguito i test a partire da marzo 2020. L'avvio del progetto è stato preceduto da diversi mesi di preparazione per formare sia gli operatori sanitari che i singoli punti nascita, durante i quali, in collaborazione con le associazioni dei pazienti, sono state promosse delle campagne di informazione sulla popolazione. Già alla data del 9 luglio 2020 le due Regioni avevano eseguito il test di screening su circa 30.000 neonati: di questi, 6 sono risultati positivi, hanno avuto conferma diagnostica e sono stati immediatamente presi in carico nelle Regioni di residenza. Alla data del 27 ottobre 2021, invece, oltre 92mila neonati nel Lazio e in Toscana sono stati sottoposti a screening per la SMA, con l'identificazione di 15 bambini affetti. Alla data ultima di aggiornamento del presente documento (gennaio 2023), il numero di diagnosi confermate tramite screening neonatale è salito a 18, tra bambini sintomatici e asintomatici. Il dato conferma l'incidenza attesa della malattia e, soprattutto, mette in evidenza come questo programma di prevenzione secondaria abbia avuto efficacia nel salvare la vita e la salute di 18 neonati che, in assenza di questo, avrebbero velocemente sviluppato i sintomi della malattia andando incontro a disabilità gravissime e morte precoce.

L'andamento del progetto, che ha anche visto un'adesione dei genitori molto vicina al 100% (il progetto, essendo sperimentale, ha la necessità del consenso informato), dimostra la fattibilità tecnica e gestionale dello screening per la SMA. Il flusso dei DBS (i campioni di sangue su cartoncino) del progetto pilota segue parzialmente quello dello SNE e non si sono evidenziati problemi di coordinamento tra i due laboratori coinvolti. Nel Lazio, ogni Punto Nascita raccoglie i campioni di sangue e, seguendo lo stesso flusso logistico del sistema SNE, invia il materiale al Policlinico Umberto I che rimane il punto di riferimento regionale per gli screening. I soli campioni relativi allo screening SMA vengono trasferiti al Policlinico Gemelli, che effettua fisicamente il test genetico e si occupa di eventuali follow-up. Analogo flusso si registra in Toscana, dove l'AOU Meyer continua a raccogliere tutti i campioni provenienti dai Punti Nascita del territorio per inviarli al Policlinico Gemelli, occupandosi poi della presa in carico dei neonati positivi.

Il progetto è coordinato dall'Istituto di Medicina Genomica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, realizzato grazie alla collaborazione con la Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS di Roma, l'Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" di Roma, l'Università Sapienza di Roma, l'Azienda Ospedaliera Universitaria



“Meyer” di Firenze, i Governi Regionali di **Lazio** e **Toscana**, i Centri Nascita di Lazio e Toscana e l'associazione di pazienti Famiglie SMA. Alla conclusione dei due anni di sperimentazione, entrambe le regioni hanno rinnovato e mantenuto attivi i protocolli già testati per lo screening neonatale della SMA.

Per dare continuità a quanto già avviato, il 30 agosto 2021 la Regione Lazio ha prodotto una Determina che stabilisce che, dal 5 settembre 2021, lo screening SMA viene erogato a tutti i nati nel territorio della Regione Lazio parimenti allo screening SNE e che il test viene eseguito al Laboratorio di Screening del Policlinico Umberto I. Operativamente, se fino al 4 settembre 2021 lo screening per la SMA era svolto su apposito cartoncino, dal 5 settembre 2021 esso viene incluso nel prelievo utilizzato per lo Screening Neonatale Esteso (SNE), previa raccolta del consenso informato tramite apposita modulistica, resa parte integrante della comunicazione stessa. Questo passaggio consente di processare SMA con le stesse tempistiche previste per lo SNE.

Così come il Lazio, a seguito della conclusione del progetto sperimentale, con la DGR n°796 del 2/8/2021 anche la Toscana ha inserito nello screening offerto a tutti i neonati della regione anche il test per Atrofia Muscolare Spinale (SMA).

Lo screening per la SMA è una realtà anche in **Puglia**. Il test è stato reso obbligatorio con Legge Regionale per cui tutti i nati nei 26 punti nascita della Puglia sono sottoposti a screening presso la UOC Genetica Medica del Di Venere di Bari diretta dal Dr. Mattia Gentile. A fine 2022 sono stati esaminati 28.261 neonati, con evidenza di 3 affetti, tutti confermati al test di II livello e sottoposti a terapia genica nelle prime settimane di vita (ultimo caso dopo soli 20 giorni). L'esperienza pugliese conferma gli elevati livelli di affidabilità e specificità dello screening: non vi è stato alcun falso negativo e in nessun caso si è resa necessaria la ripetizione del prelievo.

Anche in **Liguria** è attivo un programma di screening neonatale della durata di due anni, che è iniziato nei primi mesi del 2021 in collaborazione con il punto nascita del Gaslini e di seguito con tutti i punti nascita della Liguria. Lo screening è attivo anche in **Piemonte, Valle d'Aosta e provincia di Udine**, e a breve lo sarà in **Lombardia, Veneto, Marche, Abruzzo, Campania e Basilicata**. Alla fine di gennaio 2023 anche la **Basilicata** ha avviato il percorso d'introduzione dello screening neonatale per la SMA all'interno del proprio panel, a partire dall'approvazione unanime in consiglio Regionale di una mozione sul tema. Complessivamente, la metà delle Regioni italiane ha avviato o sta avviando autonomamente lo screening per la SMA.

Nel mondo si contano già diverse esperienze di screening in ambito SMA. Negli Stati Uniti sono 23 gli Stati che l'hanno adottato; dal 2018 la SMA è stata inserita nel pannello RUSP di malattie da testare. Particolarmente positiva è stata l'esperienza nello stato di New York in cui, nel primo anno di screening (dal 1° ottobre 2018 al 1° ottobre 2019) sono stati testati 225.093 neonati con il riconoscimento e la presa in carico di 8 bambini con SMA. In Australia, dal 1° agosto 2018 al 31 luglio 2019, nel



New South Wales e nell’Australian Capital Territory, sono stati sottoposti al test 103.903 bambini, con 9 diagnosi confermate.

Proprio dall’Australia arriva un nuovo studio, pubblicato sulla rivista The Lancet Child & Adolescent Health nel gennaio 2023, il quale dimostra che lo screening neonatale per la SMA porta a un accesso precoce alle terapie e permette di avere un maggior numero di bambini in grado di camminare a 2 anni dalla diagnosi. La differenza rilevata tra i piccoli che scoprono la malattia in presenza di sintomi e quelli che invece vengono intercettati tramite screening appena venuti al mondo è importante: i ricercatori della University of New South Wales (Sydney) riportano che 11 bambini su 14 con SMA diagnosticata tramite screening neonatale, e con successivo accesso precoce al trattamento, camminavano autonomamente o con assistenza 2 anni dopo la diagnosi, rispetto a solo 1 bambino su 16 di quelli diagnosticati sulla base dei sintomi clinici, che si presentavano in media a circa 4 mesi di vita.

Si tratta del primo studio che fornisce prove dell’efficacia clinica dello screening neonatale per la SMA rispetto ai percorsi tradizionali di diagnosi e gestione. A 2 anni dalla diagnosi, è stata valutata la capacità dei bambini di sedersi, gattonare, stare in piedi e camminare. I diagnosticati con screening hanno ottenuto punteggi migliori in media anche in altre misure di capacità di movimento e indipendenza nelle attività quotidiane rispetto ai bambini diagnosticati dai sintomi; questo nonostante i bambini del gruppo screening siano tutti più giovani dell’altro gruppo. Ciò nonostante, solo un piccolo numero di Paesi ha introdotto completamente lo screening neonatale per la SMA, con meno del 2% dei neonati in tutto il mondo attualmente sottoposti all’esame.

## 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 si stabilisca, in ambito nazionale, un bacino minimo di utenza per ottimizzare costi e performance
- 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 sul territorio, capaci di eseguire tutte le tipologie di test su ampi bacini di nuovi nati, attuando economie di scala, creando al tempo stesso percorsi condivisi e finalizzati tra i laboratori di screening e conferma diagnostica e i centri clinici di riferimento per la malattia sul territorio

## [Approfondimento sull'atrofia muscolare spinale \(SMA\)](#)

### **Articoli correlati:**

[SMA: con lo screening neonatale la maggior parte dei bambini cammina due anni dopo la diagnosi](#) (20 gennaio 2023)

[Screening neonatale SMA: già attivo in sette regioni italiane e in via di introduzione in altre quattro](#) (30 novembre 2022)

[Puglia: arriva lo screening super esteso per immunodeficienze e malattie lisosomiali](#) (8 novembre 2022)

[In Puglia lo screening neonatale per la SMA è legge](#) (8 aprile 2022)

[SMA, lo screening neonatale in Lazio e Toscana ha cambiato la storia di malattia per 15 bambini](#) (27 ottobre 2021)

[SMA e SCID, in Liguria parte un progetto pilota per lo screening neonatale](#) (27 gennaio 2021)

[Atrofia muscolare spinale, parte lo screening neonatale in Lazio e in Toscana](#) (11 giugno 2019)

## **DISTROFIA DI DUCHENNE**

La distrofia muscolare di Duchenne (o DMD) è una patologia neuromuscolare a trasmissione recessiva legata al cromosoma X, che **si stima colpisca 1 bambino maschio ogni 3.500-5.000 nati** vivi ed è caratterizzata da una degenerazione progressiva dei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci, che genera debolezza muscolare diffusa. Colpisce prevalentemente i maschi, mentre le femmine sono di solito asintomatiche (dette portatrici sane). **Si manifesta nella prima infanzia con problemi nella deambulazione** che progrediscono fino alla perdita dell'autonomia. È la più grave tra le distrofie muscolari: conduce alla completa immobilità e l'aspettativa di vita, pur raddoppiata negli ultimi anni, non supera mediamente il terzo decennio.

La DMD colpisce infatti in modo specifico il tessuto muscolare scheletrico, compresi i muscoli respiratori e il cuore, ed è caratterizzata da una distruzione del tessuto muscolare che viene progressivamente sostituito da tessuto fibrotico e adiposo. Attualmente, ancora non esiste una cura definitiva, ma la presa in carico, dalla



diagnosi alle raccomandazioni cliniche di trattamento, permette di raddoppiare l'aspettativa di vita.

I primi sintomi della patologia si manifestano intorno ai tre anni: il bambino ha difficoltà nel correre, salire le scale, saltare, e mostra il cosiddetto "segno di Gowers", un modo particolare di utilizzare le mani poggiate sulle cosce per alzarsi da terra o dalla posizione seduta. Con il progredire dell'età, le difficoltà motorie diventano evidenti e al momento dell'ingresso nella scuola elementare il quadro clinico è chiaro: l'andatura è oramai anomala e con frequenti cadute, la camminata avviene spesso in punta di piedi. La capacità di camminare viene mantenuta solitamente fino ai 10-14 anni, dopo di che si ha il passaggio alla sedia a rotelle che diverrà l'unico mezzo per la deambulazione. Da questo momento il bambino comincia a fare un uso intensivo dei muscoli degli arti superiori con una conseguente accelerazione della degenerazione di queste fasce muscolari. I ragazzi perdono così l'uso delle braccia prima dei vent'anni. La Duchenne colpisce tutti i muscoli scheletrici, i muscoli respiratori (diaframma e muscoli intercostali) e il cuore, che con il tempo si indeboliscono.

## La presa in carico

Fin da piccoli, i pazienti Duchenne devono effettuare periodici monitoraggi; con l'avanzare dell'adolescenza la funzionalità respiratoria e quella cardiaca vengono compromesse e diventa necessario ricorrere ad apparecchi di ventilazione assistita e a farmaci per il trattamento degli scompensi cardiaci. **Ad oggi non esiste ancora una cura risolutiva per la distrofia di Duchenne**, ma la messa a punto di un **approccio multidisciplinare**, che comprende la farmacologia, la fisioterapia, la chirurgia ortopedica, la prevenzione cardiologica e l'assistenza respiratoria, ha permesso di limitare gli effetti della malattia e di migliorare le condizioni di vita. In un decennio, le aspettative di vita sono raddoppiate. Pur non essendoci ancora una terapia risolutiva, né una terapia farmacologica ad oggi effettuabile in fase molto precoce – e pur non essendo le terapie disponibili valide per tutte le mutazioni – tuttavia la comunità scientifica si interroga sul valore aggiunto che una diagnosi neonatale potrebbe avere per la qualità della vita dei bambini e delle famiglie, grazie al valore positivo della presa in carico non farmacologica che può, invece, essere attuata immediatamente.

Un dibattito che è sostenuto anche dal progresso nella ricerca di nuove terapie farmacologiche. Nel 2021 in Italia, ad esempio, è stato approvato l'utilizzo del farmaco **ataluren (Translarna)** per i pazienti con mutazione nonsense di età pari o superiore ai due anni, invece dei cinque indicati in precedenza. Si tratta al momento dell'unico farmaco specifico in commercio in Italia.

La ricerca in campo per questa malattia però è moltissima e spesso si tratta di molecole anche in fase avanzata di sperimentazione. Si va da terapie in Fase III che vengono studiate per la riduzione della fibrosi ad altre, anche queste in Fase



III, mirate però a ridurre l'infiammazione. Un altro filone di ricerca mira invece a rinforzare il muscolo tramite differenti approcci: lo skipping dell'esone e la terapia genica.

Per quanto riguarda l'approccio "exon skipping" ci sono diverse terapie di questo tipo in fase di studio, che agiscono su segmenti diversi: questo perché, se si prende di mira un preciso esone, potrà funzionare solo nei pazienti che hanno la mutazione in quel punto. Se ne citano alcuni senza pretesa di esaustività. Lo studio di skipping dell'esone 53, farmaco chiamato golodirsen, si è concluso e si sta iniziando l'uso compassionevole su alcuni pazienti. Attivo, con arruolamenti chiusi, anche il trial di Fase III per valutare sicurezza e tollerabilità a lungo termine di golodirsen o casimersen, farmaco che agisce sull'esone 45. Concluso invece lo studio su eteplirsen, anch'esso dedicato allo skipping dell'esone 51.

Per quanto riguarda la **terapia genica**, ce ne sono **4 in fase di studio**. In Fase III lo studio della terapia genica fordadistrogene movaparvovec (nota anche come PF-06939926), anche se lo studio ha avuto alcune problematiche che hanno portato ad un momentaneo periodo di stop. Vi sono poi sempre in fase di studio la terapia con delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001), quella con SGT-001 e quella con RGX-202.

Esiste infine un filone di ricerca dedicato alle strategie terapeutiche che puntano a trasferire nelle cellule muscolari dei pazienti dei geni che permettono di produrre in modo continuativo delle molecole antisenso progettate per indurre uno skipping duraturo di specifici esoni. Inoltre, non va dimenticata la terapia genica ex-vivo per la DMD, sviluppata dal gruppo di ricerca coordinato da Giulio Cossu (Università di Manchester). La terapia sperimentale prevede il trapianto di cellule chiamate mesoangioblasti, prelevate dal paziente e modificate in laboratorio, capaci di differenziare in cellule muscolari.

## Il test

Il test per la DMD è di tipo **molecolare (genetico)**. La sua esecuzione tuttavia comporta complessità maggiori rispetto al test per la SMA.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

Fino a poco tempo fa un limite all'inserimento nei pannelli di screening era rappresentato dal fatto che non ci fossero ampie esperienze alle quali rifarsi, ma recentemente le cose sono cambiate: sono stati infatti resi noti i risultati di un **progetto sperimentale di screening** condotto su più di 36.000 bambini nati nello **Stato di New York**. In due anni, quattro bambini hanno avuto la conferma di malattia e una bimba è stata identificata come portatrice: anche per questo gli Stati Uniti stanno valutando l'inserimento nel panel nazionale (RUSP).



Nel frattempo in diversi Paesi del mondo di sono svolti o sono in corso di svolgimento progetti pilota volti a testare la metodica migliore per lo screening. Si tratta senza dubbio di esperienze limitate ma delle quali tener conto. Per quanto riguarda l'Italia, recentemente la **Regione Puglia** ha deciso di iniziare lo screening anche per questa patologia, ma il percorso è ancora da avviare.

## Conclusioni

Attualmente, soprattutto per le difficoltà legate al test e per le limitate esperienze di screening esistenti, il tavolo esprime un **parere non favorevole** all'immediato inserimento ma raccomanda di tenere sotto osservazione le evoluzioni relative a questa patologia. Vi è infatti attualmente un progetto di screening della Regione Puglia in procinto di partire su questa patologia e potrà essere utile nei prossimi anni valutarne metodiche e risultati.

Un metodo di cui si discute ampiamente nella comunità scientifica per favorire una diagnosi precoce, se pur non neonatale, è il dosaggio del CPK, un semplice esame di laboratorio che può essere indice della distrofia di Duchenne e anche di altre patologie neuromuscolari. Tale dosaggio andrebbe eseguito non in tutti i bambini ma solo in quelli che al 18esimo mese di vita presentino alcuni tipici campanelli d'allarme come un ritardo nella deambulazione, la camminata sulle punte e un ritardo nel linguaggio.

## Approfondimento sulla distrofia di Duchenne

### Articoli correlati:

[Screening neonatale per la Duchenne, completato il progetto pilota di Parent Project negli Stati Uniti](#) (13 ottobre 2021)

[Duchenne, ataluren rimborsabile in Italia per pazienti a partire da due anni di età](#) (19 luglio 2021)

[Duchenne: dopo Pompe e SMA, potrebbe entrare nel panel USA dello screening](#) (18 marzo 2020)

## MIOPATIA MIOTUBULARE CONGENITA

La miopatia miotubulare congenita, chiamata anche miopatia centronucleare legata all'X (XLMTM), è una rara malattia neuromuscolare ereditaria caratterizzata da numerosi nuclei localizzati centralmente sulle biopsie muscolari e dai segni clinici della miopatia congenita. L'XLMTM è dovuta a mutazioni del gene della miotubularina (MTM1; Xq27.3-q28). L'incidenza è stimata in **1 caso ogni 50.000 nati maschi**. La malattia è caratterizzata da un fenotipo grave nei maschi, che presentano alla nascita marcata debolezza, ipotonia e insufficienza respiratoria.



Sono **frequenti i segni di insorgenza prenatale**, come la riduzione dei movimenti fetali e il polidramnios; le radiografie del torace nei neonati rivelano l'assottigliamento delle costole. Il primo sintomo è l'asfissia alla nascita: è comune nella storia familiare la ricorrenza di aborti spontanei o di morti neonatali in soggetti di sesso maschile. I neonati affetti sono spesso macrosomici, con una lunghezza del corpo superiore al 90° percentile e macrocrania. È presente spesso oftalmoplegia esterna ed è comune il criptorchidismo. Nei pazienti che sopravvivono più a lungo sono stati osservati emangiomi cavernosi del fegato e la stenosi del piloro. La maggior parte delle portatrici della malattia è asintomatica oppure presenta solo i segni della debolezza muscolare. La malattia può evidenziarsi in alcune femmine, in concomitanza con altre anomalie genetiche, come la non casualità dell'inattivazione dell'X. Nelle femmine l'incontinenza urinaria è un ulteriore segno clinico, che suggerisce il coinvolgimento della muscolatura liscia.

## La presa in carico

Al momento **non esiste alcun trattamento risolutivo**. La presa in carico è sintomatica e si basa su un approccio multidisciplinare. Nella maggior parte dei casi, il decorso è fatale nei primi mesi di vita, ma una parte dei maschi affetti può sopravvivere fino all'adolescenza o addirittura più a lungo. In questi casi, **la sopravvivenza dipende dagli interventi medici e dall'ausilio costante della ventilazione**.

Attualmente la medicina sta cercando risposte terapeutiche per la malattia rivolgendosi in modo particolare verso **soluzioni di terapia genica**. È infatti in fase di sviluppo una terapia genica (AT132) che ha dimostrato la sua efficacia nel trattamento di questa patologia. Un trial clinico multicentrico in corso, attualmente in Fase I/II e sponsorizzato dalla Audentes Therapeutics (ora Astellas Gene Therapies), ha coinvolto 9 ragazzi di età compresa tra gli 8 mesi e i 6 anni con diagnosi di miopatia miotubulare legata all'X.

Le biopsie muscolari, fatte a 48 settimane dall'infusione sui primi sei bambini sottoposti al trattamento, hanno mostrato una produzione di miotubularina in quantità pari all'85% di quella prodotta in condizioni normali e le fibre muscolari risultavano più grosse. I miglioramenti visibili sono stati notevoli: quattro possono sedersi, tre fanno qualche passo se aiutati, alcuni hanno iniziato a mangiare e vocalizzare suoni per la prima volta. I risultati, anche corredati da video, sono stati presentati al 22° Convegno dell'American Society of Gene & Cell Therapy (ASGCT) che si è tenuto nel 2019 a Washington. Le sperimentazioni precliniche su modelli animali sono a favore di un risultato a lungo termine. Tre pazienti sono stati trattati con una dose maggiore e mostrano miglioramenti dopo soli 6 mesi, con cambiamenti più rapidi e maggiori anche a livello delle cellule muscolari. Tre pazienti hanno avuto gravi effetti collaterali che potrebbero essere collegati alla malattia, ma tutti curabili. Negli ultimi anni non sono stati resi noti altri risultati della sperimentazione.



## Il test

**La diagnosi si basa sui reperti istopatologici tipici della biopsia muscolare** in associazione agli altri segni clinici suggestivi, e i test genetici confermano la diagnosi. Le principali diagnosi differenziali si pongono con la distrofia miotonica congenita e con le altre malattie caratterizzate da ipotonia neonatale grave. La diagnosi prenatale è possibile se la mutazione è stata precedentemente identificata in un membro della famiglia. Al momento non esiste un test biochimico commerciale per lo screening e l'unica possibilità sarebbe quella di effettuare un più complesso test genetico.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

Non esistono esperienze di screening neonatale per la malattia, che non è inserita nemmeno nel pannello RUSP.

## Conclusioni

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

## Articoli correlati:

[Malattie genetiche muscolari: la terapia genica non si ferma](#) (13 maggio 2019)



# CAP. IV – MALATTIE METABOLICHE

Le malattie metaboliche ereditarie, chiamate anche errori congeniti del metabolismo, costituiscono una categoria ben definita delle malattie rare: si tratta di **un gruppo eterogeneo di malattie genetiche causate dall'alterato funzionamento di una via metabolica**. La maggior parte delle persone colpite da queste patologie possiede un gene difettoso che provoca una carenza di enzimi. Esistono centinaia di malattie metaboliche genetiche diverse e i loro sintomi, prognosi e terapie variano ampiamente.

Il metabolismo è quell'insieme di trasformazioni che normalmente avvengono nel corpo umano su composti assunti con l'alimentazione o su altri prodotti nelle nostre cellule. Attraverso complesse reazioni biochimiche, il metabolismo li rende utilizzabili e ne impedisce l'accumulo. Questi processi di trasformazione sono indispensabili per la vita in quanto permettono di produrre e utilizzare sostanze essenziali, forniscono l'energia necessaria alla funzione delle cellule e favoriscono l'eliminazione di composti tossici. Il metabolismo rappresenta l'insieme di tutte queste reazioni chimiche che avvengono nell'organismo: è come una catena di



montaggio complessa e organizzata. Le materie prime, i prodotti semilavorati e i materiali di scarto vengono costantemente utilizzati, prodotti, trasportati ed eliminati. Trasformare carboidrati, proteine e grassi presenti nel cibo per rilasciare energia, per costruire i tessuti o trasformare l'eccesso di azoto in prodotti di rifiuto escreti nelle urine sono esempi di processi metabolici. I "lavoratori" di questa catena di montaggio sono delle proteine chiamate enzimi che, insieme ad altre chiamate trasportatori, consentono l'attuazione delle reazioni metaboliche.

Nella maggior parte delle malattie metaboliche ereditarie, **l'organismo non è in grado di produrre un enzima o lo produce in forma non funzionante**. L'enzima mancante è come un lavoratore assenteista nella catena di montaggio. Ciò significa che, a seconda del lavoro svolto da quell'enzima e della sua conseguente assenza, potrebbe non essere prodotto un composto essenziale o potrebbero accumularsi sostanze tossiche. L'informazione per produrre un enzima è contenuta nei geni, presenti nei cromosomi: ogni gene è responsabile dell'invio di un messaggio che dice alle cellule come realizzare un determinato prodotto. Quando i geni sono difettosi (mutazioni) interrompono questi messaggi e possono causare problemi di salute anche molto gravi. Questi possono essere presenti alla nascita o comparire più avanti nel corso della vita. La maggior parte delle persone con disturbi metabolici eredita due copie difettose del gene, una da ciascun genitore. Entrambi i genitori sono detti "portatori sani" del gene malato, nel senso che trasportano una copia difettosa e una copia funzionante.

Nei genitori (portatori sani), la copia funzionante del gene compensa la copia difettosa. Il loro organismo riesce a produrre, pertanto, livelli adeguati di enzimi e, di conseguenza, non manifestano i sintomi di una malattia metabolica genetica. Il bambino che eredita da ciascun genitore una copia del gene difettoso non può fornire alle proprie cellule l'informazione per produrre enzimi efficaci e sviluppa quindi i sintomi della malattia metabolica. Questa forma di trasmissione genetica è chiamata ereditarietà autosomica recessiva.

Se presa singolarmente, ogni malattia metabolica ereditaria è rara nella popolazione generale ma **quando vengono considerate tutte insieme possono interessare circa 300 neonati italiani ogni anno**. Sono stati identificati più di 1.400 disordini metabolici ereditari e ne sono stati scoperti di nuovi. Sono presenti alla nascita e alcuni possono essere identificati tramite lo screening neonatale, anche prima della comparsa della sintomatologia. **La diagnosi precoce è fondamentale**: un trattamento tempestivo può prevenire i sintomi di molte patologie metaboliche, e in alcuni casi può fare la differenza tra la vita e la morte.

Il tavolo ha esaminato le caratteristiche e i requisiti di **25 malattie metaboliche**: adrenoleucodistrofia X-linked (X-ALD), alfa-mannosidosi, deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (deficit di AADC), deficit di chetoacil-coa tiolasi a



catena media (MCKAT), deficit di N-acetilglutammato sintasi (NAGS), deficit di carbamil-fosfato sintasi (CPS), deficit di ornitina-transcarbamilasi (OTC), deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL-D), malattia di Batten, malattia di Fabry, malattia di Gaucher, malattia di Pompe, leucodistrofia metacromatica, malattia di Farber, gangliosidosi GM2 di tipo I (malattia di Tay-Sachs) e tipo II (malattia di Sandhoff), le forme I, II, III, IV, VI e VII di mucopolisaccaridosi, ASMD (malattia di Niemann-Pick tipo A e B), malattia di Niemann-Pick tipo C, malattia di Krabbe.

A seguito dell'esame, i tavoli hanno espresso parere favorevole all'inserimento nel panel di screening di cinque patologie, una in più – l'adrenoleucodistrofia – rispetto alla precedente edizione del 2020:

- **ADRENOLEUCODISTROFIA X-LINKED (X-ALD)**
- **MALATTIA DI FABRY**
- **MALATTIA DI GAUCHER**
- **MALATTIA DI POMPE**
- **MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO I (MPS I)**

I tavoli hanno espresso inoltre parere favorevole con riserva per altre otto patologie:

- **DEFICIT DI AADC**
- **LEUCODISTROFIA METACROMATICA**
- **MALATTIA DI NIEMANN-PICK TIPO A e B (ASMD)**
- **MPS II**
- **MPS III**
- **MPS IV**
- **MPS VI**
- **MPS VII**



CRITERI	Rilevanza e gravità malattia	Test disponibile	Trattamento precoce ed efficace	Esperienze in Italia	Panel RUSP	PARERE FINALE
<b>ADRENOLEUCODISTROFIA X-LINKED (X-ALD)</b>	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	<b>Favorevole</b>
<b>ALFA-MANNOSIDOSI</b>	Sì	NO	Sì	NO	NO	Non favorevole
<b>DEFICIT DI AADC</b>	Sì	Sì	NO (in approvazione)	Sì	NO	<b>Favorevole ma condizionato</b> a disponibilità della terapia
<b>DEFICIT DI CHETOACIL-COA TIOLASI A CATENA MEDIA (MCKAT)</b>	Sì	NO	NO	NO	Sì	Non favorevole
<b>DEFICIT DI CARBAMIL-FOSFATO SINTASI (CPS)</b>	Sì	NO	NO	NO	NO	Non favorevole
<b>DEFICIT DI LIPASI ACIDA LISOSOMIALE (LAL-D)</b>	Sì	NO	Sì	NO	NO	Non favorevole
<b>DEFICIT DI N-ACETILGLUTAMMATO SINTASI (NAGS)</b>	Sì	NO	NO	NO	NO	Non favorevole
<b>DEFICIT DI ORNITINA-TRANSCARBAMILASI (OTC)</b>	Sì	NO	NO	NO	NO	Non favorevole
<b>DEFICIT DI OLOCARBOSSILASI SINTETASI (HCS)</b>	Sì	NO	Sì	NO	Sì	Non favorevole
<b>LEUCODISTROFIA METACROMATICA</b>	Sì	NO (in studio)	Sì	NO (studi pilota in preparazione)	NO	<b>Favorevole ma condizionato</b> alla validazione di un test e agli esiti dei progetti pilota
<b>MALATTIA DI BATTEN (CEROIDOLIPOFUSCINOSI NEURONALI)</b>	Sì	NO	Sì (per alcune forme)	NO	NO	Non favorevole. Da valutare quando sarà disponibile il test
<b>MALATTIA DI FABRY</b>	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	<b>Favorevole</b>
<b>MALATTIA DI FARBER</b>	Sì	NO	NO (ancora in fase sperimentale)	NO	NO	Non favorevole
<b>MALATTIE DI GAUCHER</b>	Sì	Sì	Sì	Sì	NO	<b>Favorevole</b>
<b>MALATTIA DI KRABBE</b>	Sì	Sì	NO (in via di sviluppo)	PARZIALMENTE	NO	Non favorevole
<b>MALATTIE DI POMPE</b>	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	<b>Favorevole</b>

CRITERI	Rilevanza e gravità malattia	Test disponibile	Trattamento precoce ed efficace	Esperienze in Italia	Panel RUSP	PARERE FINALE
<b>MALATTIA DI SANDHOFF (GANGLIOSIDOSI GM2, TIPO II)</b>	Sì	NO	NO	NO	NO	Non favorevole
<b>MALATTIA DI TAY-SACHS (GANGLIOSIDOSI GM2, TIPO I)</b>	Sì	NO	NO (in avanzata fase di sviluppo)	NO	NO	Non favorevole
<b>MPS I</b>	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	<b>Favorevole</b>
<b>MPS II</b>	Sì	Sì, ma non a marchio CE	Sì (parzialmente)	NO	Sì	<b>Favorevole ma condizionato</b> a test commerciale
<b>MPS III</b>	Sì	Sì, ma non a marchio CE	NO (in avanzata fase di sperimentazione)	NO	NO	<b>Favorevole ma condizionato</b> a test commerciale e approvazione della terapia
<b>MPS IV</b>	Sì	Sì, ma non a marchio CE	Sì	NO	NO	<b>Favorevole ma condizionato</b> a test commerciale e previo progetto pilota
<b>MPS VI</b>	Sì	Sì, ma non a marchio CE	Sì	NO	NO	<b>Favorevole ma condizionato</b> a test commerciale e previo progetto pilota
<b>MPS VII</b>	Sì	Sì, ma non a marchio CE	Sì	NO	NO	<b>Favorevole ma condizionato</b> a test commerciale
<b>NIEMANN-PICK FORME A e B (ASMD)</b>	Sì	Sì	Sì (in fase di commercializzazione)	PARZIALMENTE	NO	<b>Favorevole ma condizionato</b> ad approvazione della terapia e progetti pilota
<b>NIEMANN-PICK FORMA C</b>	Sì	NO	Sì (parzialmente)	NO	NO	Non favorevole

# ADRENOLEUCODISTROFIA X- LINKED (X-ALD)

L'Adrenoleucodistrofia (ALD) è una **rara e complessa malattia metabolica a trasmissione X- linked** recessiva, dovuta a mutazioni nel gene ABCD1. Nei pazienti affetti il difetto genetico provoca accumulo di acidi grassi (VLCFA) che causano danni in particolare a livello sia del sistema nervoso centrale con processi di demielinizzazione, sia del midollo spinale, dei nervi periferici e delle ghiandole surrenaliche.

Essendo una patologia X-linked recessiva i maschi risultano affetti, sviluppando quadri clinici molto diversi, che possono evolvere nel corso della vita. **Le forme cliniche principali sono 3:** la forma ad esordio in età giovanile/adulta, **adrenomieloneuropatia (AMN); l'insufficienza surrenalica o Sindrome di Addison isolata (AI); la forma cerebrale infantile (CALD)**. Le femmine portatrici possono sviluppare sintomi lievi di mieloneuropatia in età avanzata. L'ALD ha una **prevalenza stimata di 1:21.000 nati maschi**.

La CALD è la forma più grave e rapidamente progressiva: l'età di esordio è compresa più frequentemente tra i 4-8 anni di età, con sintomi e segni subdoli come deficit comportamentali e/o di apprendimento, disturbi visivi e uditivi, deficit motori acuti, crisi epilettiche e successivo deterioramento cognitivo. Se non riconosciuta e trattata tempestivamente la malattia è inesorabilmente progressiva con evoluzione a stato vegetativo ed exitus in pochi anni. Sempre in età infantile l'insufficienza surrenalica si manifesta in elevata percentuale di casi. I soggetti maschi con ALD sono asintomatici alla nascita; poiché non esiste una correlazione genotipo-fenotipo e non sono disponibili altri biomarcatori in grado di predire quale forma presenteranno i maschi portatori della mutazione nel gene ABCD1, essi sono da considerare ad elevato rischio di sviluppare la forma cerebrale infantile.

## La presa in carico

**L'unico trattamento attualmente disponibile per arrestare l'evoluzione della forma CALD è rappresentato dal trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT, da donatore compatibile).**

Poiché questo trattamento è gravato da potenziali significativi effetti collaterali e complicanze, e non è predicibile se un soggetto portatore di mutazione del gene ABCD1 svilupperà la forma CALD, questa terapia **deve essere riservata ai casi in cui si osservi l'iniziale sviluppo del coinvolgimento del sistema nervoso centrale**. Pertanto la selezione dei pazienti candidati a HSCT è estremamente delicata e deve essere stabilita in una fase temporale ristretta: prima che vi sia un'importante diffusione della demielinizzazione a livello cerebrale e quando i sintomi neurologici non si sono ancora resi evidenti o sono in fase molto iniziale. È infatti documentato che se HSCT viene effettuato tardivamente l'evoluzione nel tempo è sfavorevole, per cui è determinante porre una diagnosi precoce.



In caso di diagnosi neonatale è indispensabile che i bambini vengano inseriti in un **percorso di monitoraggio presso centri di riferimento altamente specializzati**, e che vengano valutati sia dal punto di vista clinico che con esami di risonanza magnetica semestrali per cogliere l'eventuale sviluppo di iniziale 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 indispensabile.

Nel luglio 2021 la Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio di **elivaldogene autotemcel** (eli-cel, nome commerciale **Skysona**), terapia **genica una tantum** per il trattamento dell'adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD) precoce in pazienti di età inferiore ai 18 anni con una mutazione nel gene ABCD1 e per i quali non è disponibile un donatore di cellule staminali ematopoietiche compatibile. Tuttavia, nell'ottobre dello stesso anno, l'azienda produttrice ha annunciato la decisione di ritirare l'autorizzazione alla commercializzazione del farmaco nell'Unione Europea.

## Il test

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

## L'esperienza in Italia e nel mondo

L'ALD è una delle ultime patologie aggiunte al Recommended Uniform Screening Panel (RUSP), l'elenco federale di tutte le malattie genetiche raccomandate per lo screening neonatale negli Stati Uniti. Dal febbraio del 2016, diversi Stati del Nord America (**Connecticut, California, Pennsylvania, Minnesota, Georgia** e **Illinois**) hanno iniziato lo screening dei neonati per la malattia, aggiungendosi allo **Stato di New York** che aveva introdotto il test già dal 2013.

Con oltre 1,8 milioni di neonati sottoposti a screening per X-ALD, quella californiana è la più grande coorte mai esaminata fino ad oggi. I risultati relativi al programma in questo Stato – il più popoloso degli USA – sono stati pubblicati nel 2021 sulla rivista *International Journal of Neonatal Screening*. Gli esperti hanno condotto uno studio di coorte retrospettivo e hanno esaminato gli esiti clinici di 1.854.631 neonati i cui campioni sono stati ricevuti dal Genetic Disease Screening Program della California dal 16 febbraio 2016 al 15 febbraio 2020. In questo lasso di tempo, 355 neonati sono risultati positivi al test per l'adrenoleucodistrofia: 147 di loro (il 41%) avevano una variante del gene ABCD1 di significato incerto, mentre 95 maschi hanno ricevuto una diagnosi definitiva di ALD. Dopo aver modificato i cut-off, è stata osservata una prevalenza della malattia alla nascita di un maschio su 14.397; il follow-up a lungo termine, inoltre, ha identificato 14 maschi con segni di coinvolgimento surrenalico.



Recentemente, a queste esperienze si è aggiunta quella dell'Illinois: gli esperti di Chicago l'hanno raccontata nel gennaio 2022 sulle pagine dell'[International Journal of Neonatal Screening](#). Secondo i primi dati pubblicati dai medici di Chicago, tra il 18 giugno 2019 e il 31 maggio 2021 sono stati analizzati un totale di 306.929 campioni, che rappresentano circa 276.000 singoli neonati. Fra questi, 18 (7 maschi e 11 femmine) hanno avuto un risultato iniziale positivo al test di screening e sono stati indirizzati a un approfondimento diagnostico, in seguito al quale 12 casi sono stati confermati. Inoltre, 73 neonati hanno avuto un risultato iniziale borderline: così è stato richiesto loro di ripetere il campione dried blood spot e i risultati sono stati normali in 57 casi. I restanti 16 sono risultati di nuovo nell'intervallo borderline oppure positivi e si sono sottoposti a ulteriori test: tre di questi, maschi, hanno ottenuto la diagnosi di X-ALD, mentre due femmine sono risultate eterozigoti per la malattia.

In totale dunque, in questa coorte, sono stati identificati sette maschi affetti da X-ALD, una femmina omozigote e nove femmine eterozigoti, per un'incidenza combinata approssimativa di una nascita su 16.200; inoltre, sono stati identificati altri tre difetti perossisomiali (una nascita su 92.000). Complessivamente, 91 bambini su 276.000 (lo 0,03%) hanno avuto un risultato positivo o borderline che ha richiesto un ulteriore test.

Studi preliminari sono stati condotti anche in **Cina** e in **India** per promuovere l'attuazione dello screening. Nei **Paesi Bassi** è stato recentemente avviato uno studio pilota (lo studio SCAN) per sviluppare lo screening neonatale di X-ALD con la particolarità di coinvolgere solo i neonati di sesso maschile. Il Consiglio sanitario olandese ha infatti raccomandato lo screening dell'X-ALD solo per i maschi, perché "i sintomi nelle donne di solito si sviluppano più tardi e non sono curabili" (Consiglio sanitario olandese 2015). L'approccio olandese si basa su quattro livelli: 1) la quantificazione di C26:0-LPC mediante FIA-MS/MS sia nei maschi che nelle femmine, 2) la distinzione genetica del sesso, 3) la quantificazione di C26:0-LPC mediante la più specifica tecnica HPLC-MS/MS (solo nei neonati maschi), e 4) il sequenziamento del gene ABCD1.

**In Italia**, dal primo settembre 2021 tutti i bambini nati in **Lombardia** hanno la possibilità di essere sottoposti allo screening neonatale per l'adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD). Questo grazie a un progetto pilota – il primo in Italia – finanziato dal Ministero della Salute tramite il bando per la Ricerca Finalizzata e coordinato dal Dr. Davide Tonduti, dell'Unità Operativa Complessa di Neurologia Pediatrica dell'Ospedale Buzzi di Milano, in collaborazione con il Dipartimento di Pediatria e l'Unità Operativa Complessa di Screening Neonatale e Malattie Metaboliche. L'approccio adottato per lo screening neonatale nell'ambito del progetto lombardo, compresi gli aspetti di presa in carico, sono stati recentemente pubblicati nell'articolo [Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in](#)



Italy: Diagnostic algorithm and disease monitoring<sup>10</sup>. Il progetto durerà tre anni: è partito nel giugno 2021 con la messa a punto della metodica e a settembre 2021 sono iniziati i test.

Nel primo anno e mezzo di attività sono stati sottoposti allo screening neonatale per X-ALD **35.273 nuovi nati**: 443 sono risultati positivi al test di primo livello e di essi 118 sono stati confermati al re-test per cui i campioni sono stati analizzati con il test di secondo livello. Cinque pazienti sono risultati "non negativi" allo screening, 3 maschi e 2 femmine, e sono stati inviati al centro clinico COALA dell'Ospedale dei Bambini V. Buzzi. Dopo la visita congiunta NPI e genetica clinica è stata avviata l'analisi di conferma molecolare. In tutti è stata confermata la presenza di una variante patogenetica a carico del gene ABCD1.

In accordo con il protocollo del progetto i **3 maschi in cui è stata fatta diagnosi di adrenoleucodistrofia** sono stati presi in carico presso il centro per le leucodistrofie COALA, dell'Ospedale dei Bambini V. Buzzi, per il monitoraggio multidisciplinare previsto per i pazienti presintomatici. I 3 bambini sono tutt'oggi asintomatici sia dal punto di vista neurologico che da quello endocrinologico. Per quanto riguarda le due pazienti femmine invece è stata effettuata una completa consulenza congiunta NPI e genetica clinica volta all'identificazione di possibili familiari portatori, con particolare riferimento ad eventuali maschi presintomatici. In entrambi i casi non erano presenti familiari a rischio.

Un altro progetto pilota è stato recentemente presentato dall'Ospedale Meyer di **Firenze** ed è in attesa di approvazione.

## Conclusioni

Il tavolo di lavoro, già nel novembre 2020, aveva espresso parere favorevole all'immediato inserimento dell'adrenoleucodistrofia legata all'X nel panel dello screening neonatale. Da allora le cose sono cambiate: la terapia genica è stata prima approvata e poi, per motivi commerciali, ritirata dal mercato europeo. Alla luce di questo è stata fatta una nuova valutazione delle condizioni per l'inserimento nello SNE e **il tavolo degli esperti ha ritenuto di confermare il parere favorevole**. Se pur temporaneamente non accessibile la prospettiva della terapia genica, rimane comunque disponibile l'HSCT – il trapianto di cellule staminali ematopoietiche – per i soggetti pre-sintomatici per cui sia individuato un donatore compatibile, trattamento che ormai da tempo fa parte degli standard of care della malattia. Una prospettiva assolutamente valida alla quale, si auspica, si potrà aggiungere in futuro l'evoluzione della terapia genica. Vi sono dunque tutti gli elementi necessari e indicativi della necessità di inserire la patologia nel panel di screening nazionale.

---

9 Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in Italy: Diagnostic algorithm and disease monitoring <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.1072256/full>



## [Approfondimento sull'adrenoleucodistrofia](#)

### Articoli correlati:

[Adrenoleucodistrofia: i primi dati del programma di screening neonatale dell'Illinois](#) (7 febbraio 2023)

[Adrenoleucodistrofia, i risultati di quattro anni di screening neonatale in California](#) (17 gennaio 2023)

[Adrenoleucodistrofia legata all'X: al via lo screening per i neonati lombardi](#) (20 dicembre 2021)

[Adrenoleucodistrofia cerebrale, niente terapia genica in Europa](#) (27 ottobre 2021)

[Adrenoleucodistrofia cerebrale, approvazione CE per elivaldogene autotemcel](#) (23 luglio 2021)

[Screening neonatale per l'adrenoleucodistrofia: l'esperienza della Georgia](#) (8 aprile 2021)

[Adrenoleucodistrofia: lo screening neonatale si conferma uno strumento efficace](#) (7 ottobre 2019)

## ALFA-MANNOSIDOSI

L'alfa-mannosidosi è una malattia da accumulo lisosomiale che appartiene, più precisamente, al sottogruppo delle **oligosaccaridosi**. Si tratta di una patologia ereditaria, a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a mutazione del gene MAN2B1. Questo specifico difetto genetico provoca una carenza dell'enzima alfa-mannosidasi lisosomiale, con un deposito dannoso e progressivo di oligosaccaridi (zuccheri) nelle cellule di tutto l'organismo. Le manifestazioni dell'alfa-mannosidosi variano da paziente a paziente, ma la malattia è **essenzialmente caratterizzata da immunodeficienza** (che si manifesta con infezioni ricorrenti, specialmente nella prima decade di vita), anomalie scheletriche (disostosi multipla, scoliosi e deformazione dello sterno), dismorfismi facciali (testa grande con fronte prominente, sopracciglia arrotondate, sella nasale piatta, macroglossia, denti distanziati e prognatismo), sordità neurosensoriale e deficit graduale delle funzioni mentali (con possibile sviluppo di psicosi e allucinazioni) e del linguaggio. I disturbi motori correlati comprendono debolezza muscolare, anomalie osteo-articolari e atassia. Ulteriori sintomi includono idrocefalia, epatosplenomegalia e problemi oculari, renali e cardiaci. L'alfa-mannosidosi **colpisce circa un neonato ogni 500.000**.

Sulla base della gravità della patologia, si distinguono **tre forme principali di alfa-mannosidosi**:

- **tipo 1 (forma lieve)**: insorge generalmente dopo i 10 anni di età e progredisce lentamente. Di solito si manifesta con debolezza muscolare (miopatia) e non comporta anomalie scheletriche;
- **tipo 2 (forma moderata)**: colpisce la maggior parte dei pazienti ed esordisce prima dei 10 anni di età. Presenta miopatia e problemi scheletrici quali ridotta



densità ossea (osteopenia), ispessimento delle ossa nella parte superiore del cranio, deformazioni a carico di vertebre, gambe e ginocchia e deterioramento osteo-articolare;

- **tipo 3 (forma grave)**: si manifesta nei primissimi anni di vita del bambino e, in aggiunta alle anomalie scheletriche, può comportare disturbi neurologici e deterioramento mentale rapidamente progressivo. In genere conduce a morte prematura per coinvolgimento o infezione del sistema nervoso centrale.

## La presa in carico

Il trattamento dell'alfa-mannosidosi è essenzialmente diretto a **contrastare i sintomi della malattia e a prevenire le complicanze associate**. Fondamentali sono anche gli interventi di supporto, come quello educativo, per promuovere lo sviluppo delle capacità sociali, o quello fisioterapico, per migliorare le funzioni somatiche. Per l'alfa-mannosidosi **è oggi disponibile una terapia enzimatica sostitutiva**, indicata per le forme di malattia lievi o moderate in cui non vi sia esclusiva manifestazione neurologica.

## Il test

La diagnosi è possibile, ma al **momento manca ancora un test utilizzabile su larga scala**. Tuttavia, la ricerca sta facendo grandi passi avanti su questo fronte: intanto è stato messo a punto un **test eseguibile facilmente sulle urine**, che permette di evidenziare sia questa malattia che altre patologie del gruppo delle oligosaccaridosi, e nel gennaio 2021 è stato pubblicato sull'[Orphanet Journal of Rare Diseases](#) lo studio che ne dimostra la validità. Il test si può eseguire però solo dopo la fine dell'allattamento. Nel frattempo, il gruppo sta lavorando anche su un test da fare in età neonatale utilizzando le tecnologie già a disposizione nei laboratori, e quindi adatto anche a uno screening neonatale su tutti i bimbi. In considerazione della rarità della patologia, l'auspicio espresso dagli esperti è quello che il test per alfa-mannosidosi venga prima o poi ricompreso in un kit commerciale che include altre patologie, cosa che ne faciliterebbe la diffusione e lo renderebbe maggiormente efficiente e sostenibile.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

Non risultano, a livello nazionale o internazionale, progetti di screening neonatale di rilievo.

## Conclusioni

Il tavolo esprime **parere non favorevole** all'inserimento immediato nel panel di screening neonatale, anche in considerazione del fatto che la patologia attualmente rientra in Italia nel pannello della diagnosi differenziale.



## [Approfondimento sull'alfa-mannosidosi](#)

### Articoli correlati:

[Alfa-mannosidosi, occorre puntare allo screening neonatale](#) (27 gennaio 2022)

[Alfa-mannosidosi, fondamentali diagnosi precoce e accesso tempestivo alle terapie](#) (29 ottobre 2021)

[Alfa-mannosidosi, la terapia enzimatica è ora rimborsabile anche in Italia](#) (24 settembre 2020)

## DEFICIT DI AADC

Il deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (deficit di AADC), è una rara malattia **neurometabolica** ereditaria, a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni bialleliche nel gene DDC. Il difetto genetico alla base della patologia determina una carenza dell'enzima AADC, a cui consegue una grave mancanza combinata dei neurotrasmettitori dopamina, serotonina, noradrenalina ed epinefrina. Le manifestazioni cliniche del deficit di AADC sono generalmente evidenti nei primi mesi di vita e le più frequenti comprendono ipotonia (diminuzione del tono muscolare), ipocinesia (riduzione o lentezza dei movimenti volontari del corpo), crisi oculogire (rotazione dei bulbi oculari in una posizione fissa estrema, spesso ai lati o verso l'alto) e disfunzioni del sistema nervoso autonomo. Nella maggior parte dei casi il deficit di AADC si presenta in forma grave, ma sono noti alcuni pazienti con decorso della malattia più lieve. Nelle forme gravi, predominanti, i bambini richiedono cure 24 ore su 24 per tutti gli aspetti della vita quotidiana. L'onere per il sistema sanitario è significativo, con i bambini che affrontano frequenti ricoveri e visite di emergenza e che richiedono un team multidisciplinare di specialisti altamente qualificati. L'**incidenza** globale della patologia è **sconosciuta**.

### La presa in carico

La diagnosi precoce è fondamentale per la presa in carico e oggi lo è ancora di più, perché nel luglio 2022 la Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio di **eladocagene exuparvovec**, la **prima terapia genica approvata** per la malattia. Il farmaco, che deve essere direttamente infuso nel cervello, è indicato per i pazienti di età pari o superiore a 18 mesi.

I pazienti sottoposti a terapia genica sono passati dal non raggiungere alcun traguardo motorio dello sviluppo alla dimostrazione di abilità motorie clinicamente significative già tre mesi dopo il trattamento, con miglioramenti trasformativi che hanno mostrato di continuare fino a 5 anni dopo la somministrazione del farmaco. Inoltre, le capacità cognitive sono migliorate in tutti i pazienti trattati. Eladocagene exuparvovec ha anche ridotto i sintomi che causano complicazioni potenzialmente letali e morbose.



**In Italia** il farmaco tuttavia **non è attualmente disponibile**, pur essendo già in commercio in diversi Paesi europei: è in ancora in contrattazione presso AIFA. In considerazione del prezzo necessariamente elevato di una terapia genica, non si può considerare la terapia effettivamente disponibile per le famiglie in mancanza di un rimborso da parte del SSN.

## Il test

Fino al 2021 erano stati sviluppati due metodi per lo screening neonatale del deficit di AADC – uno messo in pratica a Taiwan e uno in Germania – ma entrambi richiedevano analisi più complesse, reagenti e passaggi aggiuntivi rispetto alle tecniche utilizzate nelle analisi standard.

Un nuovo studio pubblicato nel 2021 su Molecular Genetics and Metabolism e condotto dal Prof. Alberto Burlina, Direttore dell'Unità Operativa Complessa Malattie Metaboliche Ereditarie presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, ha permesso di scoprire che **il biomarcatore chiave 3-O-metildopa (3-OMD) si avvicina, dal punto di vista molecolare, alla tirosina, che è già inserita nelle analisi standard dei programmi di screening neonatale per identificare la tirosinemia**. Questo potrebbe portare a una svolta, perché è sufficiente 'insegnare' alla strumentazione a leggere il composto rilevato nei campioni di sangue secco sia come tirosina che come 3-OMD e, in caso di risultato positivo, procedere con analisi più specifiche e confermare l'eventuale diagnosi di deficit di AADC.

Tale test può essere condotto su macchie di sangue essiccato (DBS) utilizzando la spettrometria di massa tandem con analisi di flusso-iniezione con reagenti NeoBase™ 2, reagenti e apparecchiature già ampiamente utilizzate nei programmi di screening neonatale. Sebbene lo studio sia limitato, indica che questo metodo è fattibile e potrebbe facilitare l'implementazione dello screening, consentendo una diagnosi precoce che è importante per un trattamento efficace.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

Nell'aprile 2020 è stato avviato **un progetto pilota coordinato dall'Università di Padova** per identificare il deficit di AADC nei DBS regolarmente sottoposti al programma di screening neonatale allargato. I centri coinvolti, oltre Padova (per i campioni di Veneto e FVG), sono stati Milano\* per la Lombardia, Palermo\* per la Sicilia Occidentale, Catania per la Sicilia Orientale, Bari per Puglia e Basilicata, Firenze\* per Toscana e Umbria, Torino\* per il Piemonte, Pescara per l'Abruzzo, Genova\* per la Liguria, Cagliari\* per la Sardegna. I centri contrassegnati (\*) hanno raccolto i dati in forma preliminare e anonima e non configurano pertanto un programma di screening approvato da comitato etico ma solamente un progetto di ricerca.

Le concentrazioni di 3-OMD sono state misurate complessivamente – dato al 30 settembre 2022 – in 189.442 campioni, di cui 96.615 da centri che hanno avuto



approvazione del comitato etico al progetto di screening. Nei circa due anni di sperimentazione non sono stati identificati pazienti con deficit di AADC. A Padova si è verificato un solo falso positivo in un neonato con elevati livelli di 3-OMD dovuti al trattamento materno con L-DOPA. A Catania ci sono stati tre richiami, tutti negativi al secondo prelievo.

Attualmente solo due Regioni effettuano lo screening per il deficit di AADC: la **Puglia**, con legge regionale, e l'**Abruzzo**, dal 6 giugno 2022, con un progetto pilota che avrà una durata annuale, e prevede l'adesione volontaria da parte dei genitori previo consenso informato. Sarà interamente finanziato dall'Università "G. d'Annunzio". La patologia non è nel panel RUSP.

## Conclusioni

Per questa patologia vi è stata un'ampia discussione tra gli esperti, partiti da posizioni differenti. Dopo il dibattito, il tavolo ha ritenuto di dare **un parere positivo, ma condizionato ad una piena ed effettiva disponibilità della terapia** per le famiglie, che sarà possibile solo a fronte di un rimborso della stessa da parte del SSN. Nell'attesa che questo possa avvenire potranno essere anche ulteriormente analizzati gli esiti dei diversi progetti regionali di tipo sperimentale in corso, o in procinto di partire, al momento attuale.

## Approfondimento sul deficit di AADC

### Articoli correlati:

[Deficit di AADC, approvazione europea per la terapia genica](#) (25 luglio 2022)

[Deficit di AADC: un'audioguida per conoscere la malattia e le nuove prospettive terapeutiche](#) (20 ottobre 2021)

[Deficit di AADC: identificato un test utile per lo screening neonatale](#) (28 aprile 2021)

[Screening neonatale: un test rapido e a basso costo per il deficit di AADC](#) (27 aprile 2021)

## DEFICIT DI CHETOACIL-COA TIOLASI A CATENA MEDIA (MCKAT)

Il deficit di chetoacil-CoA tiolasi a catena media (in inglese medium-chain ketoacyl-CoA thiolase deficiency, MCKAT) è una condizione che **impedisce al corpo di scomporre alcuni grassi e trasformarli in energia**. Quando l'enzima chetoacil-CoA tiolasi a catena media non funziona correttamente, nel sangue si accumulano sostanze chiamate "acidi grassi a catena media", che provocano i segni e i sintomi della condizione.



## La presa in carico

I bambini affetti da deficit di MCKAT possono avere seri problemi di salute subito dopo la nascita se non vengono diagnosticati e trattati rapidamente. Sono stati **segnalati solo pochissimi casi** di questa condizione, quindi non ci sono informazioni sui risultati falsi positivi dello screening neonatale. La maggior parte di ciò che si sa sulla malattia proviene da un unico caso segnalato: in questo caso, i segni della malattia hanno iniziato a manifestarsi quando il bambino aveva due giorni, ed erano problemi respiratori, vomito, basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia), diarrea, perdita di peso, scarso appetito. Data l'estrema rarità del deficit di MCKAT, **al momento non è noto quale gene lo causi, e non esistono trattamenti standard.**

## Il test

Lo screening neonatale per il deficit di MCKAT viene eseguito utilizzando una piccola quantità di sangue prelevato dal tallone del bambino: durante il processo, si misura la quantità di determinate sostanze (chiamate acilcarnitine) presenti nel sangue. Il corpo produce queste sostanze quando ricava energia dai grassi: i bambini con alti livelli di acilcarnitine potrebbero quindi essere affetti da questa patologia.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

La malattia è stata inserita nel pannello americano RUSP, fra le condizioni secondarie. Non esistono in Italia o nel resto del mondo esperienze di screening.

## Conclusioni

Il tavolo esprime **parere non favorevole** all'inserimento immediato nello screening neonatale.

## DIFETTI PROSSIMALI DEL CICLO DELL'UREA

- **Deficit di N-acetilglutammato sintasi (NAGS)**
- **Deficit di carbamil-fosfato sintasi (CPS)**
- **Deficit di ornitina-transcarbamilasi (OTC)**

I difetti del ciclo dell'urea (UCD) sono un gruppo di sei malattie genetiche causate da un **deficit degli enzimi necessari per l'incorporazione dell'ammonio nell'urea**: l'ammonio, infatti, viene prodotto continuamente dal metabolismo delle proteine e, nel fegato, viene trasformato in urea, a sua volta eliminata attraverso le urine. I difetti del ciclo dell'urea portano perciò a una ridotta eliminazione dell'ammonio,



che è una sostanza altamente tossica per il sistema nervoso centrale. Le manifestazioni cliniche variano da moderate (ritardo di crescita o dello sviluppo, disabilità intellettiva, iperammoniemia episodica, vomito ricorrente, irritabilità, sonnolenza) a gravi (alterazioni psichiatriche, convulsioni, edema cerebrale, coma e decesso).

Le sei malattie, in ordine decrescente di gravità, sono: deficit di N-acetilglutammato sintasi (NAGS), deficit di carbamil-fosfato sintasi (CPS), deficit di ornitina-transcarbamilasi (OTC), citrullinemia (CIT), aciduria argininosuccinica (ASA) e argininemia (ARG). I primi tre disturbi, nei quali l'iperammoniemia è più grave, sono chiamati prossimali, gli ultimi tre distali. **Come gruppo, i difetti del ciclo dell'urea hanno un'incidenza di circa un neonato su 35.000**, sebbene sia probabilmente una sottostima perché molti casi non vengono diagnosticati. L'ereditarietà è per tutti autosomica recessiva, eccetto che per il deficit di ornitina-transcarbamilasi, il più comune, che è legato all'X.

## La presa in carico

Se non trattati, i difetti prossimali possono essere letali o avere esiti avversi come la disabilità intellettiva: l'11% dei bambini muore entro il primo anno di vita e il 31% ha un considerevole ritardo nello sviluppo. La prognosi, inoltre, viene ulteriormente aggravata da diagnosi ritardate e procedure e trattamenti non necessari. **Non esiste una terapia risolutiva**: i pazienti vengono trattati con una dieta a ridotto contenuto di proteine e con farmaci che aumentano l'eliminazione dell'ammonio, per mantenerlo entro valori di sicurezza. Il trapianto di fegato viene eseguito nei casi più severi, in cui la terapia dietetica e farmacologica è scarsamente efficace.

## Il test

Una nuova scoperta potrebbe portare all'inclusione di tre nuove malattie metaboliche ereditarie nel pannello dello screening neonatale esteso: **il test messo a punto da un gruppo di ricercatori americani**, infatti, **si è dimostrato preciso e affidabile nel rilevare i difetti del ciclo dell'urea (UCD)**. Lo studio è stato pubblicato nel 2018 sulla rivista Molecular Genetics and Metabolism, e fra i quattro autori del lavoro, uno è italiano: il Prof. Piero Rinaldo, del Laboratorio di genetica biochimica della Mayo Clinic di Rochester, fra i massimi esperti di screening neonatali. L'équipe ha analizzato retrospettivamente le macchie di sangue dello screening neonatale di pazienti noti per essere affetti da UCD, confrontando l'interpretazione basata sul cut-off convenzionale (ovvero il limite di separazione tra positività e negatività del test) con gli strumenti del Region 4 Stork (R4S). Il progetto collaborativo R4S è un sistema che genera strumenti interpretativi, i quali forniscono un punteggio e un grado di probabilità di malattia, integrati da altri strumenti di diagnosi differenziale fra condizioni con fenotipi biochimici sovrapposti.



L'R4S è stato progettato per migliorare il rilevamento degli UCD prossimali, in modo paragonabile a quello di tutte le altre condizioni. Il lavoro dimostra l'utilità degli strumenti R4S nel rilevare tutti gli UCD e fornisce solide evidenze a supporto dell'ipotesi di aggiungere anche gli UCD prossimali al pannello di screening uniforme raccomandato negli Stati Uniti, sebbene sia necessaria una convalida clinica basata sulla popolazione. Uno dei principali criteri che devono essere rispettati per inserire una nuova condizione nel pannello dello screening neonatale è infatti la disponibilità di un test adeguato e preciso. Gli studiosi hanno dimostrato che lo screening neonatale per gli UCD prossimali è in grado di rilevare in modo affidabile tutti questi difetti, anche con condizioni di conservazione dei campioni inadeguate (persino dopo due decenni a temperatura ambiente). Lo screening neonatale americano – e quello italiano – potrebbero quindi includere presto condizioni a insorgenza tardiva come il deficit di ornitina-transcarbamilasi che, oltre ad essere il più comune fra i difetti del ciclo dell'urea, non è significativamente diverso da altre malattie a esordio tardivo già inserite nel pannello screening e rilevate di routine.

Inoltre, nel 2020, tre ricercatori della University of Washington di Seattle hanno eseguito una revisione della letteratura, per verificare se esistono delle evidenze che supportino l'inclusione di queste condizioni nei pannelli di screening neonatale. Lo studio è stato pubblicato sull'International Journal of Neonatal Screening. Il team ha esaminato 31 articoli, dai quali è emerso che i test diagnostici necessari a rilevare i difetti prossimali del ciclo dell'urea sono attualmente disponibili in molti laboratori di chimica clinica, biochimica e genetica molecolare in tutto il mondo.

**Per lo screening neonatale può essere utilizzata la spettrometria di massa tandem;** tuttavia, la citrullina e la glutammina da sole non sono specifiche come biomarcatori. A ogni modo, in futuro, il miglioramento degli algoritmi di screening per aumentarne la sensibilità e la specificità consentirà una diagnosi e un trattamento sempre più precoci, che miglioreranno i tassi di disabilità e mortalità. Considerata, infine, l'esistenza di trattamenti per queste condizioni, la conclusione dei ricercatori è chiara: lo screening neonatale soddisfa tutti i principi medici, diagnostici, terapeutici e di salute pubblica esistenti.

Lo studio – ammettono gli autori – ha però due limiti. Il primo è l'assenza di analisi costo-efficacia pubblicate: a tal fine sono necessari dei progetti di collaborazione con i programmi di screening neonatale che attualmente includono i difetti prossimali del ciclo dell'urea, perché forniscano delle stime sui costi relativi alle procedure diagnostiche e sui costi indiretti che la ricerca di veri casi positivi comporta. Un altro limite è lo scarso numero di studi clinici che possano determinare la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti disponibili.



## L'esperienza in Italia e nel mondo

In Italia, tre di questi difetti sono oggetto dello screening neonatale esteso: la citrullinemia (CIT) di tipo I e II, l'aciduria argininosuccinica (ASA) e l'argininemia (ARG). Negli Stati Uniti, invece, il pannello di screening uniforme raccomandato adottato dal Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani include come obiettivo primario la citrullinemia di tipo I (CIT1) e l'aciduria argininosuccinica (ASA), mentre due disturbi meno comuni come la citrullinemia di tipo 2 (CIT2) e l'argininemia (ARG) sono stati indicati come target secondari. **Sia in Italia che negli Stati Uniti, dunque, lo screening rileva, misurando le elevate concentrazioni di aminoacidi, i difetti del ciclo dell'urea distali ma non quelli prossimali, i più gravi.** Il motivo è che per individuare gli UCD prossimali occorre rilevare i bassi valori di citrullina, e il relativo test viene spesso ancora ritenuto inadeguato.

## Conclusioni

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

### Articoli correlati:

[I difetti prossimali del ciclo dell'urea sono adatti per lo screening neonatale](#) (15 marzo 2021)

[Difetti prossimali del ciclo dell'urea, un nuovo test potrebbe consentire di rilevare anche le tre forme più gravi](#) (21 settembre 2018)

[Difetti del ciclo dell'urea, in Italia si contano circa 250 pazienti, per lo più bambini](#) (11 settembre 2018)

## DEFICIT DI LIPASI ACIDA LISOSOMIALE (LAL-D)

Il deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL-D) è una malattia metabolica genetica, progressiva ed **estremamente rara**, causata da una mutazione omozigote o eterozigote composta nel gene LIPA, sul cromosoma 10q23. A causa della condizione, lattanti, bambini e adulti presentano un accumulo continuo e incontrollato di esteri del colesterolo e di trigliceridi, con conseguente **danno multiorganico** e decesso prematuro. I pazienti affetti da questa patologia sono soggetti a disturbi della crescita, grave malassorbimento, manifestazioni epatiche (fibrosi, cirrosi e insufficienza d'organo), processi aterosclerotici accelerati, malattie cardiovascolari e altre conseguenze devastanti. I lattanti ai quali è stata diagnosticata la LAL-D manifestano una sintomatologia grave ad insorgenza precoce a un'età media di 1,1 mesi. Nei pazienti pediatrici e adulti, l'età media di esordio della patologia è di 5,8 anni (intervallo: 0-42 anni di età), con presentazione dei pazienti affetti pari



o inferiore a 12 anni nell'83% dei casi. L'età media dei lattanti affetti al decesso corrisponde a 3,7 mesi e quasi il 100% dei lattanti ai quali è stata diagnosticata presenta disturbi della crescita e il decesso si verifica entro un anno dalla nascita. Inoltre, la letteratura pubblicata, relativa a 135 casi, ha evidenziato che il 51% dei pazienti progrediva verso la fibrosi, la cirrosi o il decesso.

La carenza di lipasi acida lisosomiale provoca **due fenotipi distinti** negli esseri umani: la **malattia di Wolman** e la **malattia da accumulo degli esteri del colesterolo (CESD)**. La malattia di Wolman consiste in una patologia fulminante dell'infanzia a esordio precoce, con una massiccia infiltrazione nel fegato, nella milza e in altri organi da parte di macrofagi pieni di esteri del colesterolo e trigliceridi. La malattia è molto rara, con un'incidenza inferiore a un caso su 100.000 nati vivi, e la morte avviene nei primi anni di vita. La CESD è, invece, un disturbo più mite e a esordio più tardivo, con interessamento epatico primario da parte dei macrofagi saturi di esteri del colesterolo. Questa malattia viscerale lentamente progressiva ha un ampio spettro di coinvolgimento che va dall'insorgenza precoce con grave cirrosi a quella più tardiva con malattia epatica più lentamente progressiva e sopravvivenza fino all'età adulta.

La LAL-D compromette molteplici sistemi organici vitali. Infatti, l'87% dei pazienti affetti presenta manifestazioni della malattia in più di un sistema organico: fegato (tra i più comuni e diffusi sintomi clinici della LAL-D, interessando circa l'86% dei pazienti), sistema cardiovascolare (compromissioni manifestate nell'87% dei pazienti), milza (nel 36% si presentano manifestazioni come splenomegalia, ipersplenismo, anemia e trombocitopenia) e apparato gastrointestinale (l'accumulo di substrati lipidici nell'intestino si presenta nel 22% dei pazienti).

## La presa in carico

Data la rarità e la variabilità clinica della condizione, **per il trattamento della LAL-D non esistono attualmente linee guida nazionali o internazionali**, né studi randomizzati che indichino il trattamento ottimale per ciascun paziente. I farmaci ipolipemizzanti utilizzati per contrastare i segni della malattia sono le statine, a efficacia discussa, e l'ezetimibe, da preferire per il meccanismo d'azione. Oltre alla terapia con farmaci ipolipemizzanti è fondamentale instaurare una nutrizione qualitativamente bilanciata nel consumo di macronutrienti in genere, e di lipidi in particolare, da proseguire per la durata della vita.

A partire dall'agosto del 2015, inoltre, è stato approvato dalla Commissione Europea ed è disponibile un trattamento che ripristinando i livelli enzimatici di LAL riduce o previene l'accumulo di esteri di colesterolo e trigliceridi nel fegato, la malattia epatica e le alterazioni del profilo lipidico, nonché i disordini presenti in altri organi o apparati. Questa terapia enzimatica sostitutiva, chiamata sebelipasi alfa, può essere prescritta dai Centri specialistici in casi selezionati. Il trattamento per



infusione dura tutta la vita, e deve essere eseguito ogni due settimane per la CESD e ogni settimana, con una dose aumentata, per la Wolman. Il farmaco, infatti, è efficace anche nella forma fulminante della malattia: gli studi confermano che possa aumentare la sopravvivenza fino ai due anni di età. Nel complesso, i risultati delle sperimentazioni cliniche di Fase III indicano risultati promettenti, anche se sono basati su popolazioni esigue. Il trapianto epatico, invece, viene riservato a pazienti con forme severe di malattia avanzata e con scarsi risultati.

## Il test

Per la LAL-D è oggi **disponibile un test di screening rapido e di facile esecuzione**, basato sul prelievo e l'analisi di una goccia di sangue essiccata su carta da filtro (dried blood spot). Il sospetto diagnostico, sulla base dei sintomi e delle alterazioni biochimiche descritti per tutte le età, deve essere confermato dall'indagine dell'attività enzimatica della lipasi acida lisosomiale (LAL) su sangue o cartoncino di carta bibula. Un'attività enzimatica residua inferiore all'1% è responsabile del quadro severo di malattia di Wolman, mentre con un'attività tra l'1 e il 5% si ha la malattia da accumulo degli esteri di colesterolo (CESD). L'analisi molecolare del gene LIPA identifica le mutazioni responsabili del quadro clinico e fornisce un'ulteriore conferma diagnostica; ad oggi sono state descritte più di 120 varianti che determinano un quadro più o meno severo.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

Nel 2015 i centri SISA (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi) hanno promosso un programma di screening per il deficit di lipasi acida lisosomiale, che ha permesso di identificare alcuni casi in Italia. Il programma si basava sull'uso del test "dried blood spot", lo stesso metodo utilizzato per numerosi test di screening neonatale, primo passo per arrivare a una diagnosi genetica. Il progetto aveva l'obiettivo di aumentare la consapevolezza su questa patologia rara e sotto diagnosticata.

## Conclusioni

Il tavolo esprime **parere non favorevole** all'inserimento immediato nello screening neonatale.

### Articoli correlati:

[Deficit di lipasi acida lisosomiale: una diagnosi precoce è la principale priorità](#) (24 marzo 2022)

[Deficit di lipasi acida lisosomiale: lo 'scoglio' della diagnosi](#) (21 febbraio 2018)

[Deficit di lipasi acida lisosomiale: al via il programma di screening promosso da SISA](#) (1 ottobre 2015)



## DEFICIT DI OLOCARBOSSILASI SINTETASI (HCS)

Il deficit di olocarbossilasi sintetasi (HCS) è una forma di deficit multiplo di carbossilasi, a esordio tardivo, che può causare il decesso. Il deficit multiplo di carbossilasi è un **difetto congenito del metabolismo della biotina** autosomico recessivo. Il deficit di olocarbossilasi sintetasi è dovuto alle mutazioni del gene HLCS (21q22.1), che causano una riduzione dell'attività dell'HCS. Questo enzima ha un ruolo chiave nel legame covalente della biotina con diverse carbossilasi biotina-dipendenti, la cui attività si associa alla vitamina. Il mancato legame alla biotina causa il deficit multiplo della carbossilasi e l'accumulo anomalo di diversi specifici acidi organici.

L'esordio clinico sopraggiunge di solito ore, giorni o settimane dopo la nascita. In assenza di trattamento, i neonati affetti possono sviluppare vomito, tachipnea, irritabilità, letargia, dermatite esfoliativa, convulsioni, intrattabilità, edema cerebrale e coma. Questi bambini presentano spesso ritardo della crescita e dello sviluppo. L'**incidenza annuale** è stimata in **meno di 1/200.000 nati vivi**.

### La presa in carico

Il **trattamento** di prima scelta del deficit di HCS si basa sull'**integrazione di biotina libera**, che può migliorare il quadro clinico dei pazienti sintomatici affetti dal deficit enzimatico e prevenire la comparsa di parte o di tutti i sintomi nei soggetti ancora asintomatici, ma affetti dalla malattia. Il trattamento deve essere avviato il più presto possibile dopo la diagnosi e deve proseguire per tutta la vita. I pazienti devono essere monitorati per le complicazioni a esordio tardivo e per verificare il rispetto del protocollo terapeutico. Un trattamento tempestivo e regolare permette di ridurre considerevolmente i sintomi, anche se alcuni pazienti sviluppano complicazioni, nonostante l'appropriatezza del trattamento, in quanto necessitano di dosaggi maggiori di biotina. In assenza di diagnosi e di terapie precoci, la mortalità è elevata. La morbilità nei soggetti che sopravvivono dipende dalla tempestività della diagnosi e dal danno prodotto dalle crisi metaboliche.

### Il test

La **diagnosi prenatale** può essere posta con l'**analisi degli acidi organici sugli amniociti**, mediante tecniche di diluizione degli isotopi stabili, il dosaggio dell'attività enzimatica dell'HCS sugli amniociti o l'analisi mutazionale sul DNA prelevato dai villi coriali o dagli amniociti. **In alcuni pazienti la malattia è identificata con lo screening neonatale**, che evidenzia anomalie degli acidi organici, coerenti con il deficit multiplo di carbossilasi. La diagnosi si basa sui segni clinici e sulle caratteristiche anomalie degli acidi organici, ed è confermata dalla



dimostrazione di una ridotta attività dell'HCS nei leucociti o nei fibroblasti o dallo studio delle mutazioni.

La diagnosi differenziale basata sulle anomalie degli acidi organici si pone con il deficit di biotinidasi e con il deficit isolato di carbossilasi; quella basata sull'iperammoniemia si pone con i difetti del ciclo dell'urea; quella basata sul coinvolgimento neurologico e sulle convulsioni neonatali si pone con la sepsi e con gli altri difetti congeniti del metabolismo.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

In Italia la patologia è **già tra quelle ricercate per diagnosi differenziale**.

## Conclusioni

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

## GANGLIOSIDOSI

- **Malattia di Tay-Sachs (gangliosidosi GM2, tipo 1)**
- **Malattia di Sandhoff (gangliosidosi GM2, tipo 2)**

Le gangliosidosi sono un **gruppo di malattie del metabolismo di un particolare tipo di lipidi** (gli sfingolipidi). Si tratta in particolare di **patologie da accumulo lisosomiale**, causate dalla carenza di enzimi attivi nei lisosomi (organuli cellulari deputati alla degradazione di molecole), con conseguente accumulo delle molecole non degradate, in questo caso gangliosidi.

A seconda del difetto enzimatico (e quindi genetico) coinvolto, si distinguono due tipi principali di gangliosidosi: **GM1** (assenza o significativa riduzione dei livelli dell'enzima beta-galattosidasi) e **GM2** (queste ultime includono le **malattie di Tay-Sachs e di Sandhoff**, causate da assenza o significativa riduzione degli enzimi esosaminidasi A e B).

La sintomatologia è molto variabile in base alla malattia specifica e al tempo dell'esordio, ma tutte sono accomunate da una degenerazione del sistema nervoso. **Le forme a esordio infantile sono in genere le più gravi**, essendo caratterizzate da progressione rapida della sintomatologia.

Le gangliosidosi dipendono da mutazioni in geni codificanti per enzimi deputati al metabolismo di lipidi e si trasmettono secondo una modalità autosomica recessiva:



se in una coppia entrambi i genitori sono portatori sani di una mutazione nel gene coinvolto, a ogni gravidanza si ha un rischio del 25% di generare figli affetti, il 50% di possibilità di avere figli portatori sani e il 25% di avere figli sani non portatori.

## La presa in carico

Non esistono al momento cure specifiche per le gangliosidosi; in genere, si interviene per alleviare alcuni sintomi o migliorare alcune condizioni associate alla malattia. Per alcune patologie, sono in fase di sperimentazione terapie sostitutive basate sulla somministrazione dell'enzima carente. **Il trapianto di midollo da donatore sano viene considerato in alcuni casi, ma non è risolutivo.** Le sperimentazioni cliniche basate sulla somministrazione di farmaci che riducono la formazione del substrato non hanno dato risultati soddisfacenti. Approcci di terapia genica sono in fase di sperimentazione clinica.

Nel 2022 sono arrivati dagli Stati Uniti i risultati della **prima terapia genica per la malattia di Tay Sachs**, una malattia ultra-rara che provoca un deficit intellettivo progressivo, tensione e rigidità muscolare e infine paralisi, demenza e cecità. Purtroppo i bambini con questa patologia muoiono entro i 5 anni di vita. La terapia prevede la correzione del difetto genetico attraverso l'introduzione di grandi quantità di geni funzionanti (geni Hex-A) nella speranza che vengano incorporati in modo appropriato nel DNA del paziente. La sperimentazione, condotta da Miguel Sena-Estevens del Dipartimento di Pediatria della UMass Chan Medical School (Worcester, MA, USA) è stata possibile grazie alle donazioni dei familiari di uno dei due bambini coinvolti. I risultati, seppur preliminari, sono stati pubblicati sulle pagine della prestigiosa rivista [Nature Medicine](#): il team di ricercatori ha potuto osservare dei miglioramenti nei due piccoli pazienti (7 mesi e 2 anni e mezzo) sottoposti alla sperimentazione e testimoniano che la strada della terapia genica potrebbe essere percorribile.

## Il test

La **diagnosi** si basa sulle **manifestazioni cliniche**, sulla misurazione di **attività enzimatica** e sull'**analisi genetica**, con ricerca di mutazioni nei geni coinvolti. Nelle famiglie a rischio, è in genere possibile effettuare diagnosi prenatale mediante analisi genetica, in seguito ad amniocentesi o villocentesi. **Al momento non esiste un test validato e commerciale**; tuttavia vi è ampia ricerca sui marcatori per potervi giungere.

Nel 2022 è stato presentato un **innovativo metodo di screening** sviluppato da un'équipe dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, attraverso cui è possibile diagnosticare 7 forme di oligosaccaridosi. Il nuovo metodo di analisi, basato su spettrometria di massa tandem, permette in tempi molto rapidi di verificare la presenza di oligosaccaridosi su un campione di urine, sia in provetta



che essiccate. Oltre a queste, possono essere individuate ulteriori patologie da accumulo lisosomiale, tra cui le sfingolipidosi (GM1 gangliosidosi e GM2 gangliosidosi).

Tale metodo, inoltre, è risultato essere più accurato, sensibile e specifico rispetto alle tradizionali tecniche diagnostiche come la cromatografia su strato sottile (TLC). Il test è **attualmente disponibile per bambini di età superiore a un anno, allo scopo di evitare errate interpretazioni dei risultati durante l'allattamento**. Dato che una diagnosi precoce, in malattie rare e complesse come queste, è fondamentale al fine di poter agire nella maniera più tempestiva possibile anche dal punto di vista terapeutico, si auspica, per il futuro, di poter estendere l'utilizzo di questo metodo anche nell'ambito dello screening neonatale.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

Non esistono esperienze di screening neonatale per GM1 e GM2.

## Conclusioni

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

## Articoli correlati:

[Malattia di Tay Sachs: la terapia con pirimetamina sembra avere solo effetto transitorio](#) (30 aprile 2015)

['È affetta da Tay Sachs, non c'è nulla da fare'. Ma la terapia con il Miglustat sta rallentando la malattia](#) (9 giugno 2010)

## LEUCODISTROFIA METACROMATICA (MLD)

La leucodistrofia metacromatica (MLD) è una grave patologia **neurodegenerativa**, rara e progressiva, appartenente al gruppo delle **malattie da accumulo lisosomiale**. La MLD è causata da mutazioni a carico del gene ASA (noto anche come ARSA), che codifica per l'enzima arisolfatasi A, deputato al metabolismo di sostanze chiamate solfatidi. In rari casi, la patologia è dovuta a mutazioni nel gene PSAP, responsabile della sintesi di diverse proteine, le saposine: tra queste la saposina B, che funge da attivatore dell'enzima ASA. Il difetto genetico all'origine della malattia determina un deficit di arisolfatasi A e un conseguente accumulo di solfatidi nell'organismo, in particolare presso la guaina mielinica che avvolge e protegge le cellule nervose.

Si distinguono **tre principali forme** cliniche di leucodistrofia metacromatica:

- **tardo-infantile** (con insorgenza tra i 6 mesi e i 2 anni),



- **giovanile** (a sua volta suddivisa in giovanile precoce, con insorgenza tra i 4 e i 6 anni, e giovanile tardiva, con insorgenza tra i 6 e i 12 anni),
- **adulta** (con insorgenza dopo i 12 anni).

Tutte le forme di MLD comportano un progressivo deterioramento delle funzioni motorie e neurocognitive, con diversa gravità a seconda dell'età di insorgenza della malattia: le varianti infantile e giovanile sono le più severe. I sintomi della leucodistrofia metacromatica includono convulsioni, difficoltà a parlare e camminare, disturbi del comportamento e alterazioni della personalità.

## La presa in carico

Nel dicembre 2020 è stata **approvata nell'Unione Europea la terapia genica Libmeldy**, messa a punto all'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget) di Milano, commercializzata in Italia dal marzo 2022. Libmeldy è indicata per i bambini con le forme tardo-infantile o giovanile-precoce che ancora non abbiano manifestato i segni clinici della malattia e per quelli con la forma giovanile precoce che, pur presentando le prime manifestazioni cliniche della malattia, siano ancora in grado di camminare in modo indipendente e non abbiano ancora presentato un declino delle capacità cognitive.

All'inizio del 2022 sono stati pubblicati su The Lancet i dati di efficacia e sicurezza a lungo termine. Su 29 pazienti trattati, 25 hanno avuto un percorso di sviluppo sia fisico sia cognitivo del tutto simile a quello di bambini sani o hanno mostrato un rallentamento nella progressione del danno rispetto a quanto atteso. La terapia si è dimostrata ben tollerata e gli effetti collaterali più importanti sono stati collegati al trattamento chemioterapico che precede l'infusione delle cellule corrette. Due pazienti trattati – i cui sintomi si erano manifestati prima della somministrazione della terapia – sono invece deceduti a causa della progressione della malattia. Risulta pertanto **evidente la necessità di intervenire il prima possibile**: servono alcuni mesi, dopo l'infusione delle cellule corrette, perché i livelli dell'enzima ARSA tornino normali. La terapia può infatti prevenire la degenerazione a carico del sistema nervoso o rallentarla se somministrata nelle fasi più precoci, ma non può porvi rimedio se la malattia è già in rapida progressione.

## Il test

Il limite all'inserimento di questa patologia nel panel nazionale al momento è rappresentato dalla **mancanza di un test commerciale utilizzabile su larga scala**: i progetti sperimentali di screening che vengono effettuati, ad esempio, in Germania o negli Stati Uniti, sono volti anche a validare queste metodiche e allo stesso scopo saranno effettuati anche i prossimi progetti pilota italiani.



## L'esperienza in Italia e nel mondo

Negli **USA** è stato condotto un progetto di ricerca sullo screening per la MLD. Un totale di 27.335 neonati è stato sottoposto a screening utilizzando un nuovo algoritmo a due livelli e sono stati identificati 2 casi ad alto rischio. Il sequenziamento del gene ARSA ha identificato questi due soggetti ad alto rischio come un paziente affetto da MLD e un eterozigote. Secondo i ricercatori lo studio dimostra che lo screening neonatale per MLD è altamente fattibile in uno scenario reale con una specificità del test vicina al 100%. Si tratta tuttavia di un approccio recente che ha bisogno di validazione.

Uno studio pubblicato nel 2022 e condotto nel **Regno Unito** su famiglie e sanitari mostra un alto grado di sostegno per la NBS. Tra gli operatori sanitari il 95% l'ha descritta come molto o estremamente importante e l'86% ritiene che il rilevamento della MLD alla nascita avrebbe cambiato il futuro del proprio bambino.

In Italia, in **Toscana**, è in attesa di partire un progetto pilota finanziato anche grazie ai fondi donati dall'Associazione Voa Voa! Onlus – Amici di Sofia. La sperimentazione del test e del percorso di screening durerà tre anni e ha l'obiettivo di validare un nuovo test, messo a punto dal Laboratorio di Screening neonatale dell'AOU Meyer, guidato dal prof. Giancarlo la Marca, e di verificare dunque la fattibilità tanto del test che della presa in carico per i bimbi affetti da questa malattia. Lo screening è attivo anche in **Puglia** per legge regionale – dove però il percorso non è ancora effettivamente avviato – mentre in **Lombardia** è previsto un progetto pilota, di prossimo avvio per i nati al San Raffaele di Milano.

## Conclusioni

Il tavolo esprime **parere favorevole ma condizionato alla validazione di un test e ai progetti pilota**. Data la presenza di una terapia genica e visti i diversi progetti pilota in partenza, la patologia sarà da monitorare fortemente nel prossimo futuro.

## Approfondimento sulla leucodistrofia metacromatica

### Articoli correlati:

[Leucodistrofia metacromatica: ancora fermo lo screening neonatale in Regione Toscana](#) (6 dicembre 2022)

[Leucodistrofia metacromatica, i primi 150mila euro dall'associazione Voa Voa! al Meyer](#) (26 maggio 2021)

[Leucodistrofia metacromatica, approvata la prima terapia genica per la malattia](#) (22 dicembre 2020)

[In Toscana un progetto per lo screening neonatale della leucodistrofia metacromatica](#) (13 giugno 2019)



# MALATTIA DI BATTEN (CEROIDOLIPOFUSCINOSI NEURONALE)

Le **ceroidolipofuscinosi neuronali (NCL)**, più comunemente note con il nome di malattia di Batten, rappresentano un ampio ed eterogeneo gruppo di **patologie neurodegenerative di origine genetica**, caratterizzate da progressivo declino delle capacità cognitive e motorie, retinopatia che evolve in cecità, atrofia cerebellare variabile ed epilessia, con conseguente riduzione dell'aspettativa di vita. I geni attualmente noti per essere alla base delle NCL sono almeno 14, da CLN1 a CLN14, con il gene CLN9 presumibilmente all'origine della malattia in una famiglia che non presenta mutazioni negli altri geni CLN. Oggi, le singole forme di ceroidolipofuscinosi vengono classificate in base al gene colpito e all'età d'esordio della malattia (per esempio: malattia CLN1, malattia CLN1 infantile, malattia CLN1 adulta, ecc.). Il termine malattia di Batten, originariamente usato in letteratura per le ceroidolipofuscinosi neuronali giovanili, viene oggi utilizzato per definire l'intero gruppo delle NCL.

## La presa in carico

A oggi la patologia **non ha una terapia sviluppata risolutiva**. Esiste un unico **farmaco enzimatico sostitutivo a base di cerliponase alfa (Brineura)** che ha dimostrato di contribuire a rallentare la perdita delle capacità motorie e linguistiche nei pazienti affetti da CLN2. A parte questo, in attesa della terapia genica, oggi il trattamento si basa esclusivamente sugli specifici sintomi (es. antiepilettici, medicinali per il trattamento di ansia, depressione, parkinsonismo e spasticità).

## Il test <sup>11</sup>

Attualmente, la maggior parte delle **diagnosi** di malattia di Batten sono **confermate sulla base di test genetici** in grado di individuare le alterazioni genetiche caratteristiche (eventualmente anche con analisi prenatale). Il sospetto della malattia nasce però dall'osservazione di specifici sintomi, tra cui molto spesso la scoperta di un'atrofia del nervo ottico (che si verifica nelle tre forme infantili della malattia) che emerge in seguito alla visita oculistica (la perdita della vista è uno dei sintomi più precoci).

Per ottenere una diagnosi definitiva si procede quindi mediante ulteriori analisi di laboratorio e strumentali: esami del sangue e delle urine, alla ricerca di una specifica sostanza caratteristica (dolicol), verifica dell'efficacia di specifiche proteine (attività enzimatica della tioesterasi palmitoil-1), analisi (biopsia) di pelle e tessuti, alla ricerca dei tipici depositi di lipofuscine, soprattutto nelle ghiandole sudoripare, elettroencefalogramma per verificare la eventuale presenza di

---

<sup>11</sup> Fonte: <https://healthy.thewom.it/salute/malattia-di-batten/>



fenomeni epilettici, elettroretinogramma per valutare il danno al nervo ottico e scansioni cerebrali (TAC e/o risonanza magnetica) alla ricerca di lesioni cerebrali da accumulo di lipofuscine.

Negli **Stati Uniti** risulta una **sperimentazione** dell'Università di Washington in cui l'**uso della spettrometria di massa tandem combinata con la cromatografia liquida** (LC-MS/MS) è stata applicata allo screening neonatale multiplex di sette enzimi lisosomiali in macchie di sangue essiccato (DBS). I nuovi dosaggi riguardano gli enzimi responsabili delle mucopolisaccaridosi (MPS I, II, IIIB, IVA, VI e VII) e della ceroidolipofuscinosi neuronale di tipo 2 (LINCL).

## L'esperienza in Italia e nel mondo

Dal luglio 2021, grazie al programma ScreenPlus, i bambini nati in un ospedale del **Bronx**, il "Jack D. Weiler" del Montefiore Medical Center, hanno la possibilità di essere testati per 14 ulteriori malattie rare, oltre alle 50 patologie standard inserite nel pannello di screening neonatale dello Stato di New York. Tra queste è stata inserita anche la ceroidolipofuscinosi neuronale di tipo 2 (CLN2). Al momento **non ci sono esperienze in Italia**, nonostante questa sia una delle principali richieste dell'associazione pazienti.

## Conclusioni

Il tavolo esprime **parere non favorevole** all'inserimento immediato nel panel di screening neonatale. Per questa patologia, vista la gravità e la disponibilità di una terapia e considerata la possibilità di eseguire un test su tandem mass – se pur in via sperimentale – vi è una **forte indicazione a favore dello svolgimento di progetti pilota** volti a costituire esperienza valida per una futura considerazione della patologia nel panel nazionale.

## [Approfondimento sulla malattia di Batten](#)

### Articoli correlati:

[Al via a New York il più grande programma di screening neonatale degli Stati Uniti](#) (14 luglio 2021)

## 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 sono disponibili sia **due terapie di sostituzione enzimatica in infusione** (agalsidasi alfa e agalsidasi beta) che **una terapia chaperonica in forma orale** (migalastat, nome commerciale Galafold). 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 della 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 condotto dal 2014 in **Toscana** e dal 2015 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. Lo screening è attivo anche in **Abruzzo** (progetto pilota), in **Puglia** (legge regionale) e a breve lo sarà in **Lombardia** (progetto pilota).

Nel Triveneto sono stati analizzati 230.000 neonati dal 2015 al 2022, e 22 sono risultati affetti da Fabry, di cui 4 solo nel 2022, con una frequenza di malattia pari a 1 caso su 9.102 nati. Tutte le forme diagnosticate sono a 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 a esordio tardivo, 9 casi sono stati classificati come VUS, cioè varianti genetiche di significato sconosciuto, e 7 come VUS/benigna.

Certamente, a 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 a 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 abbiano 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 e 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.

## Approfondimento sulla malattia di Fabry

### Articoli correlati:

[Malattia di Fabry: meglio iniziare la terapia enzimatica alla comparsa dei primi sintomi](#) (1 febbraio 2022)

[Malattia di Fabry, le prospettive terapeutiche nell'ambito della genetica](#) (22 settembre 2021)

[Malattia di Fabry: in Italia è molto più diffusa rispetto alle stime](#) (14 settembre 2021)



## MALATTIA DI FARBER

La malattia di Farber è una patologia del tessuto sottocutaneo, caratterizzata da un quadro clinico variabile, che va dalla classica triade – deformazioni progressive e dolorose degli arti, noduli sottocutanei e raucedine progressiva (secondaria all'interessamento della laringe) a esordio neonatale – fino a fenotipi variabili con interessamento respiratorio e neurologico. Sono stati descritti circa 200 casi. La malattia di Farber è causata da mutazioni nel gene della N-acil-sfingosina amidoidrolasi (ASAH1) (8p22), che codifica la ceramidasi acida, un enzima lisosomiale che idrolizza la ceramide in sfingosina ed acido grasso libero. Un deficit nell'attività di questo enzima comporta un accumulo di ceramide nella maggior parte dei tessuti.

Il **quadro clinico è molto variabile**. La forma classica esordisce a 3-6 mesi di età con dolore, tumefazione e rigidità delle articolazioni delle mani e dei piedi, noduli sottocutanei prominenti nei punti in cui viene esercitata una pressione e raucedine progressiva, che esita nell'afonia secondaria all'infiltrazione delle corde vocali. Possono associarsi anomalie cardiache, polmonari e neurologiche. In alcune forme, il deterioramento neurologico progressivo è marcato ed è caratterizzato da crisi epilettiche, paraparesi e ritardo dello sviluppo. La forma più grave, ad esordio neonatale, si manifesta alla nascita con idrope ad origine fetale, letargia, ritardo della crescita, epatosplenomegalia, rapido deterioramento neurologico e infiltrazioni granulomatose in vari organi (fegato, milza, polmoni). Sono state descritte anche forme più lievi, senza anomalie neurologiche e con un'aspettativa di vita più lunga. In alcuni pazienti, la malattia esordisce nell'infanzia sotto forma di atrofia muscolare spinale, associata ad epilessia mioclonica progressiva (SMA-PME), in assenza di noduli sottocutanei.

La diagnosi si basa sulle analisi cliniche e di laboratorio, in particolare il dosaggio dell'attività della ceramidasi acida nei leucociti del sangue periferico, nei linfociti in coltura o nelle colture di fibroblasti cutanei. In alternativa, la diagnosi è possibile analizzando la concentrazione della ceramide nelle cellule o nei tessuti coltivati, oppure con lo studio del catabolismo della ceramide lisosomiale nelle cellule in coltura. Di solito le analisi molecolari permettono di individuare le mutazioni nel gene ASAH1, a conferma della diagnosi.

La **diagnosi differenziale** si pone con l'**artrite idiopatica giovanile**, la **sindrome della cute rigida**, la **dermopatia restrittiva letale** e l'**encefalopatia da deficit di prosaposina**. La diagnosi prenatale mediante analisi del DNA è possibile nelle famiglie che presentano una mutazione patogenetica nota. In alternativa, la diagnosi prenatale è possibile misurando l'attività della ceramidasi acida negli amniociti in coltura o nei villi coriali. La trasmissione è autosomica recessiva; la consulenza genetica è possibile e deve essere proposta ai genitori portatori di una mutazione patogenetica per informarli della probabilità del 25% di trasmettere la mutazione ai figli.



## La presa in carico

**Attualmente non è disponibile alcuna terapia efficace.** Il trattamento è sintomatico e si basa sull'uso di analgesici e corticoidi e sul ricorso alla chirurgia plastica. Il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche costituisce un approccio promettente per i pazienti con limitato interessamento neurologico. La prognosi è variabile: alcuni pazienti muoiono nei primi giorni di vita (forma neonatale grave), mentre altri sopravvivono fino all'adolescenza o all'inizio dell'età adulta (forme più lievi).

Nel gennaio 2023 è stato annunciato l'avvio di una sperimentazione sul farmaco ACG-801, che se approvato potrebbe diventare la prima terapia enzimatica sostitutiva per questa patologia. Il trial inizierà nel primo trimestre del 2024.

## Il test

**Non è disponibile un test affidabile** che possa essere utilizzato per lo screening neonatale.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

Non si segnalano esperienze di screening in Italia. La patologia non è inserita nel pannello americano RUSP.

## Conclusioni

Il tavolo esprime **parere non favorevole** all'inserimento immediato nello screening neonatale.

## 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** (l'alglucerasi, oggi chiamata imiglucerasi, nome commerciale Cerezyme). Dal 2012 sono disponibili tre diverse formulazioni di ERT, costituite da forme dell'enzima glucocerebrosidasi prodotte tramite la tecnologia del DNA ricombinante e somministrate per via endovenosa, di solito una volta ogni due settimane: imiglucerasi, velaglucerasi alfa e taliglucerasi alfa (l'ultima non è approvata in Europa). A queste si sono aggiunte più recentemente, portando a **cinque** il numero di **trattamenti farmacologici esistenti**, due terapie di riduzione del substrato, composti che utilizzano un altro meccanismo d'azione e vengono assunti per via orale: il miglustat (nome commerciale Zavesca) e l'eliglustat (nome commerciale Cerdelga).

La disponibilità di diverse opzioni terapeutiche ha trasformato il decorso naturale della malattia. Poiché la gravità della patologia 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 230.000 neonati dal 2015 al 2022 e 8 sono risultati positivi, con una frequenza di malattia pari a 1 caso su 20.000 nati. Tutte le forme diagnosticate sono di tipo 1. Nel corso del 2022 non è stato individuato nessun nuovo nato affetto dalla patologia. Lo screening viene



effettuato anche in **Abruzzo** (progetto pilota), in **Puglia** (legge regionale) e a breve in **Lombardia** (progetto pilota). Nel mondo 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.

## Approfondimento sulla malattia di Gaucher

### Articoli correlati:

[Malattia di Gaucher: le tre terapie enzimatiche a confronto](#) (21 settembre 2021)

[Malattie di Gaucher e di Niemann Pick, gli esperti propongono uno screening combinato](#) (9 ottobre 2019)

[Malattie lisosomiali, l'esperienza dello screening a Padova](#) (29 luglio 2019)

## MALATTIA DI KRABBE

La malattia di Krabbe è una rara patologia degenerativa che **colpisce la sostanza bianca del sistema nervoso centrale e periferico** ed è dovuta a mutazioni del gene GALC, il quale codifica per l'enzima lisosomiale denominato galattocerebrosidasi. La condizione viene classificata **in 4 sottotipi clinici**, ognuno dei quali è caratterizzato da una diversa età di insorgenza. La forma più comune della malattia di Krabbe (circa l'80% dei casi) è quella infantile, ossia di tipo 1, che esordisce entro i primi 6 mesi di vita e che, generalmente, provoca la morte dei pazienti prima dei 2 anni d'età. Esordisce a un'età compresa tra i 3 e i 6 mesi di vita con arresto dello sviluppo psico-motorio, irritabilità, iperestesia ed ipertonia; in poche settimane si assiste a una rapida progressione della sintomatologia neurologica con tetraparesi, opistotono, assenza dei riflessi, cecità per atrofia del nervo ottico, sordità; possono manifestarsi anche crisi epilettiche.

### La presa in carico

**Al momento una terapia specifica per la malattia non è disponibile.** L'unica possibilità terapeutica è il **trapianto con cellule staminali eterologhe da cordone ombelicale**. È stata utilizzata con un certo successo e sembra che sia in grado di ridurre la velocità del decorso e la gravità, ma è più efficace se effettuata in fase estremamente precoce, prima della comparsa delle manifestazioni cliniche, quindi nei primissimi mesi di vita. Si tratta di un'opzione praticabile solo a fronte di un donatore compatibile.



Al momento vi sono **diverse terapie in studio**, tra le quali uno studio di Fase I/II di terapia genica in combinazione con il trapianto promosso da Forge Biologics (NCT04693598)<sup>12</sup> su bambini di età tra 1 giorno e 12 mesi di vita. La terapia prevede la somministrazione per via endovenosa, dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), di AAVrh10, un vettore virale adenoassociato che esprime il cDNA della galattocerebrosidasi umana (GALC), noto anche come FBX-101. I soggetti riceveranno cioè un trapianto standard di cellule ematopoietiche per la malattia di Krabbe, seguito da una singola infusione di un prodotto di terapia genica del virus adenoassociato. Lo scopo dello studio è verificarne la sicurezza e, secondariamente, è possibile una valutazione dell'impatto misurando la capacità dei bambini di raggiungere la posizione seduta e il miglioramento della funzionalità motoria.

## Il test

**Lo screening per la malattia di Krabbe è basato sul dosaggio della galattocerebrosidasi (GALC) come test iniziale, con l'utilizzo del dosaggio della psicosina (PSY) come test di conferma** che permette oggi di differenziare le forme severe da quella ad esordio più tardivo. È presente un test certificato utilizzabile per lo screening neonatale.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

Le esperienze in Italia sono limitate; **il test è incluso nelle 6 malattie lisosomiali che possono essere diagnosticate allo screening neonatale mediante un kit test**. Non vi sono progetti pilota attivi ma solo esperienze personali.

Lo screening per la malattia di Krabbe è **attualmente in corso in 8 Stati americani**. Sono recentemente stati pubblicati i dati dell'**Illinois**,<sup>13</sup> che ha avviato un progetto pilota nel 2017 utilizzando la misurazione dell'attività della galattocerebrosidasi (GALC) e aggiungendo poi test di secondo livello per ridurre i falsi positivi. Utilizzando la cromatografia liquida ultra-pressione accoppiata al test di spettrometria di massa, sono stati sottoposti a screening un totale di 497.147 neonati. In totale, 288 campioni di neonati (0,06%) con attività GALC ridotta sono stati inviati a un laboratorio di riferimento per i test di secondo livello. Tutti i campioni che mostravano attività GALC ridotta sono stati testati per i livelli di psicosina, la presenza di una delezione di 30 kb e il sequenziamento GALC. I risultati hanno mostrato che due bambini avevano livelli elevati di psicosina (10 e 35 nM) e sono stati inviati immediatamente per la valutazione e il trattamento della malattia infantile di Krabbe, e sei bambini avevano livelli PSY intermedi (da  $\geq 2$  a 5 nM) e sono sotto osservazione come candidati sospetti per la malattia di Krabbe a esordio tardivo. Inoltre, 178 neonati presentavano alleli di pseudodeficienza, tutti con livelli di psicosina  $< 2,0$  nM. Questa esperienza dimostra come l'incorporazione

<sup>12</sup> Si veda <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04693598?recrs=ab&cond=krabbe&draw=2&rank=2>

<sup>13</sup> Si veda <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34065072/>



nel processo di screening della misurazione della psicosina può identificare i neonati con malattia di Krabbe infantile e probabili neonati con Krabbe a esordio tardivo.

Negli Stati Uniti le famiglie che hanno casi di malattia di Krabbe da tempo stanno chiedendo un inserimento nel pannello RUSP<sup>14</sup>. Partendo dal registro di patologia, un gruppo di ricercatori ha condotto una survey tra le famiglie per conoscere le loro opinioni rispetto alla possibilità di screening neonatale. Dei 170 intervistati, 138 erano membri di una famiglia con caso di Krabbe diagnosticato dopo lo sviluppo dei sintomi, 20 erano stati individuati tramite screening neonatale e 12 avevano avuto una diagnosi grazie all'analisi della storia familiare. Dal questionario è risultato che tutte le famiglie che avevano avuto una diagnosi attraverso lo screening avevano scelto di perseguire la terapia del trapianto di cellule staminali ematopoietiche e dei 170 partecipanti all'indagine 165 si sono detti favorevoli all'implementazione dello screening per la Krabbe in tutti gli Stati Uniti.

## Conclusioni

I tavoli hanno espresso **parere non favorevole**. Un eventuale inserimento della patologia potrà essere valutato a fronte della presenza di terapie più efficaci e di maggiori esperienze.

## 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 presente 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:

<sup>14</sup> Si veda <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239592/>



- **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 (alglucosidasi alfa) 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 ci sono anche delle novità: dal luglio 2022 è disponibile una **seconda terapia enzimatica, avalglucosidasi alfa**, i cui dati degli studi mostrano una maggiore efficacia rispetto ad alglucosidasi alfa. Prosegue, infine, la **sperimentazione della terapia genica SPK-3006** e quella **della terapia AT-GAA**, che consiste in una versione ricombinante umana dell'alfa-glicosidasi acida (rhGAA), l'enzima lisosomiale che è deficitario nella patologia, somministrata in combinazione con una piccola molecola chaperonica, denominata AT2221.

## 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

Attualmente lo screening neonatale per la malattia di Pompe viene condotto 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. 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.

Nel dicembre 2022 sono stati pubblicati i dati relativi ai primi sette anni di esperienza nel Triveneto: 206.741 neonati sono stati sottoposti al test – eseguito con la tecnica della spettrometria di massa tandem per l'attività dell'alfa-glucosidasi – e fra loro ne sono stati identificati 39 positivi alla malattia di Pompe (lo 0,019%). Undici presentavano due varianti patogene del gene GAA (3 ad esordio infantile, 8 ad esordio tardivo) e sei erano portatori di varianti di significato incerto (VUS). Lo studio ha rivelato un'incidenza nel Nord Est Italia di un caso su 18.795. Solo nel corso del 2022 le diagnosi definitive di malattia di Pompe sono state 4, più una relativa a una pseudodeficienza dell'enzima. Lo screening è attivo anche in Puglia (legge regionale) e lo sarà a breve anche in Lombardia (progetto pilota). Dal marzo 2015, inoltre, 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 attivi in 15 diversi Stati.

## Conclusioni

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

## Approfondimento sulla malattia di Pompe

### Articoli correlati:

[Malattia di Pompe: nel Nord-Est Italia un caso su 18.795 persone](#) (27 dicembre 2022)

[Screening neonatale per la malattia di Pompe: l'esperienza della Pennsylvania](#) (31 agosto 2021)

[Malattia di Pompe: gli alleli di pseudodeficienza sono un ostacolo per lo screening neonatale](#) (11 gennaio 2021)

[Malattia di Pompe, la proposta: uno screening "selettivo" per le famiglie a rischio](#) (9 ottobre 2018)

## 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. Tuttavia, non sempre il trapianto corregge tutte le manifestazioni della malattia.
- **La terapia enzimatica sostitutiva** (ERT) con laronidasi (alfa-L-iduronidasi umana ricombinante, nome commerciale Aldurazyme) 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 – come nel caso del trapianto – più la diagnosi è precoce, maggiori sono le probabilità che gli interventi terapeutici disponibili siano efficaci.

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. Nel novembre 2021, infatti, sono stati pubblicati<sup>15</sup> i risultati relativi alla terapia genica messa a punto dai ricercatori dell'Istituto San Raffaele-Telethon di Milano (SR-Tiget) effettuata, fra giugno 2018 e dicembre 2019, su 8 bambini, privi della possibilità di avere un donatore compatibile. La sperimentazione di fase I/II è stata condotta in collaborazione con i colleghi dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, del Centro Maria Letizia Verga di Monza, dell'Università Bicocca di Milano e dell'Ospedale Meyer di Firenze. I benefici del trattamento sono stati visibili sin dai giorni successivi all'infusione. Le loro cellule hanno iniziato rapidamente a produrre grandi quantità dell'enzima, che ha ripulito organi e tessuti dai metaboliti tossici accumulati. Dal punto di vista clinico è stata osservata la progressiva acquisizione di nuove competenze motorie e cognitive tipiche della loro età, oltre a un'ottima crescita in altezza e a una riduzione di altri sintomi tipici della sindrome come rigidità articolare e opacità della cornea. I dati pubblicati indicano anche che a 90 giorni dal trattamento 7 bambini su 8 e 6 su 8 hanno raggiunto, rispettivamente, una significativa riduzione del livello di eparan-solfato e dermatan-solfato (i due specifici glicosaminoglicani

<sup>15</sup> Hematopoietic Stem- and Progenitor-Cell Gene Therapy for Hurler Syndrome  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2106596>



che si accumulano nelle cellule dell'organismo dei malati).

## 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 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). Uno studio pubblicato nel novembre 2020 sull'International Journal of Neonatal Screening ha reso noti i risultati ottenuti negli ultimi cinque 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 e allargato anche alle patologie lisosomiali Fabry, Gaucher e Pompe, sono stati diagnosticati due neonati affetti da MPS I (incidenza di 1 caso su 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 2015 al 2022 sono stati sottoposti a screening per MPS I circa 230.000 neonati. Nel corso del 2022 è stata fatta un'ulteriore diagnosi di MPS I, portando complessivamente a 3 i neonati che hanno potuto ricevere la diagnosi alla nascita e tutti sono stati trapiantati prima dei 6 mesi di vita.

In **Toscana** e in **Umbria**, invece, dal 1° novembre 2014 al 31 dicembre 2019, sono stati sottoposti a screening per questa patologia un totale di 109.255 neonati, senza rilevare casi di malattia: ad oggi il test viene effettuato ai soli nati della Toscana.

Lo screening è attivo anche in **Abruzzo** (progetto pilota), **Puglia** (legge regionale) e a breve lo sarà in **Lombardia** (progetto pilota). La MPS I, inoltre, è inserita nel pannello delle malattie oggetto di screening neonatale in diversi Paesi e negli USA fa parte del 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.

## [Approfondimento sulla MPS I](#)



## Articoli correlati:

[Mucopolisaccaridosi di tipo I, tutte le esperienze di screening neonatale nel mondo](#) (15 febbraio 2022)

[Mucopolisaccaridosi di tipo I, in Veneto un caso su 80.000 neonati](#) (10 febbraio 2021)

[Mucopolisaccaridosi: a che punto siamo con la terapia genica?](#) (15 maggio 2020)

## MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO II (MPS II)

La mucopolisaccaridosi di tipo II (MPS II), o **sindrome di Hunter**, è una malattia metabolica estremamente rara **causata da più di 300 mutazioni diverse a carico del gene IDS**, mutazioni che comportano una carenza dell'enzima noto con il nome di iduronato-2-sulfatasi (IDS). La MPS II è una malattia ereditaria a trasmissione recessiva legata al cromosoma X: per questo motivo, **a esserne affetti sono prevalentemente individui di sesso maschile**. L'incidenza della patologia, assai variabile a seconda dei Paesi, è stimata in **circa un caso ogni 162mila nati maschi**. In linea generale, la sindrome di Hunter è una condizione caratterizzata da ritardo mentale, deterioramento fisico e disturbi dell'umore e del comportamento.

Alla nascita, i bambini con MPS II sono normali e i sintomi della patologia compaiono progressivamente, di solito a partire dai 2-4 anni d'età. Nelle varianti più severe della sindrome, che sono anche le più frequenti, i segni clinici comprendono dismorfismi facciali (lingua eccessivamente grande, bocca costantemente aperta, tratti del viso grossolani), epatosplenomegalia (crescita anomala di fegato e milza), rigidità articolare, tunnel carpale, deformazioni ossee (disostosi multipla), bassa statura, disturbi del comportamento e, soprattutto, una regressione psicomotoria che comporta ritardo mentale, sordità, problemi cardiaci, difficoltà respiratorie e segni cutanei (cute a buccia d'arancia sulle scapole e sulle cosce). I pazienti possono manifestare una grave degenerazione della retina, mentre la cornea rimane tipicamente trasparente. Le forme meno gravi della sindrome, a insorgenza tardiva, sono essenzialmente caratterizzate da intelligenza normale, dismorfismi lievi e disostosi. Sono comuni, in questi casi, i problemi uditivi, il tunnel carpale e la rigidità articolare. A seconda della gravità della patologia, l'aspettativa di vita dei pazienti può variare da 10-20 anni a circa 60.

### La presa in carico

Il trattamento di una patologia multisistemica come la sindrome di Hunter implica **il ricorso a terapie di supporto volte a trattare eventuali complicanze a livello cerebrale, oculare, articolare, uditivo e, soprattutto, respiratorio e cardiaco**.

Nel 2007 è stata approvata in Europa la **terapia enzimatica sostitutiva con infusione dell'enzima ricombinante (idursulfasi)** e nel tempo l'efficacia è stata



valutata in studi clinici e in molti studi post-marketing con un follow-up a lungo termine. Il trattamento ha dimostrato miglioramenti nella deambulazione e nel quadro respiratorio, epatico, splenico e cardiaco ma non supera la barriera ematoencefalica e non agisce dunque sui sintomi cognitivi, per questo l'uso della ERT nei pazienti con grave declino cognitivo è oggetto di dibattito.

È ancora **controverso il ruolo del trapianto di cellule staminali** nella MPS II. Sul fronte della ricerca, invece, si stanno conducendo studi su nuove strategie terapeutiche, che includono l'impiego in vivo della tecnica di editing genomico.

## Il test

Lo screening neonatale per la mucopolisaccaridosi I e II (MPS I e MPS II) viene effettuato mediante la misurazione dell'attività enzimatica dell'alfa-iduronidasi (IDUA) e dell'iduronato-2-solfatasi (IDS), rispettivamente, in macchie di sangue essiccato (DBS). **Il test di fatto è esistente ma non è disponibile in un kit commerciale con marcatura CE e pertanto il suo utilizzo sarebbe complesso in Italia.**

La maggior parte dei risultati bassi degli enzimi è dovuta a pseudodeficienze e i dati dei recenti screening della popolazione MPS II fatti in alcuni stati degli USA e alcuni studi della Mayo Clinic mostrano che il tasso di falsi positivi può essere drasticamente ridotto mediante l'inclusione di un'analisi di secondo livello dei glicosaminoglicani (GAG) in DBS come parte del processo di screening. Con alcune accortezze è dunque possibile eseguire il test di screening evitando una buona parte di falsi negativi e relativi richiami, come dimostrato da alcuni studi fatti a riguardo<sup>16</sup> che indicano l'uso dell'analisi GAG di secondo livello, in particolare il metodo del disaccaride endogeno, come procedura utile a ridurre il tasso di falsi positivi.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

In seguito alla disponibilità dei dati che suggeriscono che il trattamento precoce è vantaggioso, due Stati, **Illinois** e **Missouri**, hanno implementato lo screening neonatale per la MPS II. A seguito di una raccomandazione del Comitato consultivo sui disturbi ereditari nei neonati e nei bambini, del febbraio 2022, nell'agosto 2022 il Segretario alla salute e ai servizi umani degli Stati Uniti ha aggiunto la MPS II all'elenco di condizioni raccomandate per lo screening neonatale, in considerazione delle prove ottenute sull'accuratezza dello screening, sui benefici di un trattamento pre-sintomatico rispetto al normale rilevamento dei casi e sulla fattibilità dell'implementazione dello screening neonatale per la MPS II<sup>17</sup>. La

<sup>16</sup> Evaluation of Two Methods for Quantification of Glycosaminoglycan Biomarkers in Newborn Dried Blood Spots from Patients with Severe and Attenuated Mucopolysaccharidosis Type II - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35225932/>

<sup>17</sup> Evidence and recommendation for mucopolysaccharidosis type II newborn screening in the United States <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36445366/>



malattia soddisfa infatti tutti i criteri definiti dall'Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children (ACHDNC) per l'inclusione nel Recommended Uniform Screening Panel (RUSP).

Un programma di screening neonatale per la MPS II è disponibile anche a **Taiwan** dal 2015 e da allora oltre il 48,5% dei casi confermati di MPS sono stati segnalati da questi programmi. Tra i 202 neonati segnalati, a 10 (5%) con sette varianti del gene IDS è stata confermata la diagnosi di MPS II, 151 (75%) con nove varianti del gene IDS sono stati classificati come aventi sospetta MPS II o pseudodeficienza e 41 (20%) con cinque varianti del gene IDS sono stati classificati come non affetti da MPS II (gruppo 3). Per i neonati del gruppo 1 e del gruppo 2 è stato organizzato un follow-up a lungo termine ogni 6 mesi. La terapia sostitutiva enzimatica endovenosa (ERT) è stata iniziata in quattro pazienti rispettivamente a 1, 0,5, 0,4 e 0,5 anni di età. Tre pazienti hanno anche ricevuto trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) rispettivamente a 1,5, 0,9 e 0,6 anni di età. Dopo ERT e/o HSCT, l'attività enzimatica IDS e la quantità di GAG urinari sono migliorate significativamente in tutti questi pazienti rispetto ai dati basali.

## Conclusioni

Il tavolo esprime **parere favorevole** all'inserimento nel panel italiano dello screening neonatale, **ma condizionato alla disponibilità di un test commerciale.**

## Approfondimento sulla MPS II

## MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO III (MPS III)

La mucopolisaccaridosi di tipo III (MPS III), nota anche come **sindrome di Sanfilippo**, è un grave disordine ereditario caratterizzato da un anormale accumulo organico di eparan solfato (HS), molecola che appartiene alla classe dei glicosaminoglicani (GAG). La patologia si suddivide in **4 diverse varianti** (A, B, C o D), ognuna delle quali è causata da uno specifico difetto genetico ed è contraddistinta dal deficit di uno degli enzimi che sono necessari alla degradazione dell'eparan solfato.

**Tipo A** (MPS IIIA) – mutazioni nel gene SGSH che codifica per l'eparan N-sulfatasi

**Tipo B** (MPS IIIB) – mutazioni nel gene NAGLU che codifica per l'alfa-N-acetilglucosaminidasi

**Tipo C** (MPS IIIC) – mutazioni nel gene HGSNAT che codifica per l'eparan-alfa-glucosaminide N-acetiltransferasi

**Tipo D** (MPS IIID) – mutazioni nel gene GNS che codifica per N-acetilglucosamina 6-solfatasi

L'incidenza della MPS III è di **circa 0,28-4,1 casi per 100.000 nati vivi**, con MPS IIIA e



IIIB che sono i sottotipi più comuni. **La forma A è considerata la più grave** e causa di morte più precoce rispetto agli altri tipi, ed è più frequente nel nord Europa, mentre il tipo B è più frequente nella parte meridionale. L'aspetto preponderante della sindrome è un rapido deterioramento mentale, che inizia nei primi dieci anni di vita, e include atrofia corticale, demenza progressiva, deterioramento motorio, iperattività, difficoltà di apprendimento, comportamento aggressivo, disturbi del sonno e significativa disabilità intellettiva. Possono esserci anche alcune manifestazioni somatiche, tra cui irsutismo, epatosplenomegalia (ingrossamento di fegato e milza), rigidità delle articolazioni, disfagia, ipertricosi, ipoacusia, perdita del linguaggio e alterazioni scheletriche; le convulsioni insorgono solitamente dopo i 10 anni. L'aspettativa di vita per i bambini colpiti dalla sindrome è significativamente inferiore alla media, collocandosi tra i venti e i trent'anni di età.

## La presa in carico

**Ad oggi non ci sono terapie specifiche approvate** per questa patologia e la gestione delle persone che ne sono affette è di tipo sintomatico. C'è tuttavia moltissima **ricerca** che va avanti su differenti approcci, in modo particolare la **terapia genica** e la **terapia di sostituzione enzimatica**<sup>18</sup>.

### Terapia genica

Per la **MPS IIIA** è in studio **LYS-SAF302**, una terapia genica sviluppata dalla società francese di biotecnologie Lysogene. Utilizza un portatore di virus adeno-associato (AAV) per fornire una copia funzionale del gene SGSH umano direttamente alle cellule cerebrali. Una volta assorbita la terapia, le cellule cerebrali possono iniziare la produzione dell'enzima eparan N-sulfatasi. Si prevede che LYS-SAF302 aiuti a stabilizzare e forse a invertire il danno alle cellule cerebrali. Uno studio clinico multicentrico di Fase II/III (AAVance, NCT03612869) è stato condotto negli Stati Uniti, in Francia, Germania, Paesi Bassi e Regno Unito per determinare l'efficacia del farmaco. Sono stati arruolati 19 pazienti con MPS IIIA e la terapia genica è stata somministrata attraverso un'unica infusione in sei siti cerebrali. Nel novembre 2022 sono stati resi noti i principali risultati del trial che hanno mostrato come la terapia si fosse rivelata non efficace nella principale coorte di pazienti (di età pari o superiore a 30 mesi), probabilmente a causa della rapida progressione della malattia. Tuttavia, sono stati osservati segni positivi di efficacia nei pazienti più giovani arruolati prima dei 30 mesi di età. Questo, insieme alle prove di altri studi clinici, indica che la **terapia deve essere somministrata precocemente** per fornire benefici terapeutici prima che si verifichi un danno neuronale irreversibile. Di conseguenza, Lysogene sta collaborando con le agenzie di regolamentazione per accelerare gli studi LYS-SAF302 per i pazienti più giovani. LYS-SAF302 ha ricevuto la designazione di farmaco orfano dall'Unione Europea e dalla FDA degli Stati Uniti.

<sup>18</sup> Si veda <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32944950/>



Per le **MPS IIIA** e **MPS IIIB** sono in studio due terapie geniche, **ABO-101** e **ABO-102**, basate su AAV, con ABO-101 che fornisce copie funzionali del gene NAGLU e ABO-102 che trasporta copie funzionali del gene SGSH. Nel febbraio 2021, Abeona Therapeutics ha annunciato dati provvisori positivi dagli studi clinici di Fase I/II Transpher A (NCT02716246) e Transpher B (NCT03315182). Questi studi hanno arruolato pazienti di età compresa tra 6 mesi e 2 anni, nonché bambini sopra i due anni con un quoziente di sviluppo cognitivo del 60% e oltre, in più coorti. Ai partecipanti è stata somministrata un'infusione endovenosa a dose singola. Entrambe le terapie hanno mostrato riduzioni dose-dipendenti e sostenute di specifici biomarcatori della malattia, con buoni profili di sicurezza. I risultati intermedi dello studio Transpher A hanno mostrato che tre bambini trattati con ABO-102 nella coorte ad alto dosaggio hanno mostrato uno sviluppo neurocognitivo simile ai bambini senza la malattia. I bambini avevano un'età di 27 mesi, 19 mesi e 12 mesi all'inizio del processo e avevano raggiunto un'età compresa tra 3,5 e 5 anni al momento dell'annuncio. Le riduzioni riportate di eparan solfato denotavano l'attività enzimatica nel sistema nervoso centrale, con volume epatico sostenuto per due anni dopo il trattamento. Nel corso dello studio non sono stati segnalati eventi avversi gravi correlati al trattamento.

I risultati dello studio Transpher B per MPS IIIB hanno dimostrato l'impatto dell'ABO-101 sui biomarcatori della malattia, nonché la capacità della terapia di abbattere i glicosaminoglicani accumulati. Come per lo studio Transpher A, non sono stati segnalati eventi avversi clinicamente significativi. Tuttavia, nel maggio 2022, Abeona ha interrotto lo studio Transpher B a causa della mancanza di fornitura di farmaci e per altri motivi commerciali.

Per la MPS IIIA è in sviluppo da parte di Orchard Therapeutics **OTL-201, una terapia con cellule staminali** che prevede il prelievo dal midollo osseo del paziente, il trattamento delle cellule con terapia genica in laboratorio e il loro reinserimento nel paziente. I risultati preliminari di uno studio clinico di **Fase I/II in corso** (NCT04201405) hanno dimostrato che il trattamento è ben tollerato e non sono stati segnalati eventi avversi gravi correlati alla terapia. Per tutti e tre i pazienti sono stati riportati livelli normali di eparan solfato e altre molecole complesse rilevate nelle urine. La terapia ha ottenuto il 'fast track status' dalla FDA<sup>19</sup>.

### **Terapia di sostituzione enzimatica**

**Per la MPS III tipo B** è in avanzata fase di studio la sperimentazione della molecola AX 250 (Allievex Corporation), una terapia enzimatica sostitutiva, somministrata per via intracerebroventricolare (ICV) e catetere: un piccolo dispositivo, noto come serbatoio Ommaya, viene impiantato sotto il cuoio capelluto del paziente, consentendo al farmaco di attraversare la barriera emato-encefalica nel sistema nervoso centrale. AX 250 viene iniettato nel liquido cerebrospinale attraverso il dispositivo per migliorare i sintomi o addirittura invertire la progressione della

---

<sup>19</sup> Si veda <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/mps-iii-sindrome-di-sanfilippo/16063-sindrome-di-sanfilippo-a-somministrata-al-prim-paziente-la-terapia-genica-otl-201>



malattia. Lo studio di Fase I/II si è concluso nel 2006 con risultati preliminari che mostrano la stabilizzazione o il miglioramento della funzione cognitiva nel 40% degli individui in rapida progressione, in particolare quelli che erano più giovani all'inizio della sperimentazione. È in corso uno studio di estensione (NCT03784287) per determinare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di AX 250 per un periodo di quattro anni.

### **Altri approcci**

Oltre alla terapia genica e alla terapia enzimatica sostitutiva, ci sono sforzi per **riutilizzare farmaci già esistenti** contro la malattia. Un esempio è Anakinra, che è approvato per il trattamento di diverse condizioni. È in corso uno studio clinico di Fase II/III da parte del Lundquist Institute for Biomedical Innovation per valutare l'efficacia del farmaco nei pazienti affetti da MPS IIIA. I dati di tale studio devono ancora essere pubblicati.

### **Conclusioni**

Lo stato della ricerca e i risultati preliminari ottenuti fino a oggi indicano che **una terapia per le principali forme di MPS III potrebbe essere ormai prossima.**

## **Il test**

Il **test** di fatto è **esistente ma non è disponibile in un kit commerciale con marcatura CE** e pertanto il suo utilizzo sarebbe complesso in Italia. È in fase di sviluppo un test, che potrebbe avere marchio CE, per tutte le MPS dalla I alla VII.

## **L'esperienza in Italia e nel mondo**

Non esistono specifiche esperienze di screening per la MPS III.

## **Conclusioni**

Il tavolo esprime **parere favorevole** all'inserimento nel panel italiano dello screening neonatale **ma condizionato al raggiungimento di numerosi requisiti**, quali l'approvazione di un test con marchio CE, la disponibilità di una terapia e i risultati di progetti sperimentali.

## **MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO IV (MPS IV)**

La **sindrome di Morquio A** o mucopolisaccaridosi IV A (MPS IV A) è una malattia metabolica ereditaria che fa parte del gruppo delle **malattie da accumulo lisosomiale** ed è dovuta alla mancanza di un enzima (N-acetilgalattosamina-6-solfato solfatasi, GALNS) prodotto dalle cellule in base alle istruzioni contenute



nel gene GALNS. Questo enzima è necessario per la degradazione dei mucopolisaccaridi, sostanze del tessuto connettivo al quale conferiscono viscosità e resistenza. La carenza dell'enzima causa l'accumulo dei mucopolisaccaridi nei vari tessuti, soprattutto nelle ossa e nelle cartilagini, determinando gravi alterazioni nello sviluppo dello scheletro. **La frequenza è di circa 1:250.000.**

La patologia **può presentarsi con diverse forme**: una forma grave che si manifesta precocemente e che progredisce rapidamente, e forme più tardive, con minore danno nei vari organi. Nella forma grave, i sintomi sono assenti alla nascita e compaiono tra il primo e il terzo anno di vita. La forma tardiva diventa evidente nella tarda infanzia o nell'adolescenza, manifestandosi con dolore/rigidità all'anca e difficoltà a camminare. In entrambe le forme il coinvolgimento delle ossa e delle articolazioni nella malattia porta a una bassa statura (con tronco corto, arti normali e un'altezza che si stabilizza intorno a 120 cm), deviazione dei polsi, petto carenato, collo corto, gibbo, scoliosi, ginocchia valghe, ipermobilità articolare, andatura incerta con frequenti cadute. Oltre allo scheletro, la malattia coinvolge anche il cuore (cardiopatía valvolare), l'occhio (opacità corneale), l'udito (sordità) e le vie aeree (ipertrofia adeno-tonsillare, infezioni ricorrenti, ostruzione delle vie aeree, apnee del sonno, restringimento della trachea). Le capacità intellettive sono normali. Questo differenzia la sindrome di Morquio A da altre mucopolisaccaridosi, in cui si osserva un peggioramento nel tempo delle capacità cognitive e relazionali.

## La presa in carico

La **prevenzione** e il **trattamento delle complicanze** è parte integrante della gestione dei bambini con questa malattia e richiede il coinvolgimento di più specialisti, coordinati da un medico esperto nella cura di pazienti con problemi medici complessi (ortopedici, fisiatra, fisioterapisti e terapisti occupazionali, cardiologi, oculisti, broncopneumologi, otorino).

Nel corso della vita, i bambini con sindrome di Morquio A vanno incontro a numerosi interventi chirurgici: adeno-tonsillectomia, decompressione/fusione cervicale, chirurgia dell'anca, delle ginocchia, della colonna, sostituzione di valvole cardiache, cheratoplastica. Può essere necessario impiantare delle protesi acustiche per la perdita dell'udito. Nella sindrome di Morquio A, l'ostruzione delle vie aeree superiori e il restringimento diffuso delle vie aeree è la complicanza più difficile da trattare e può rendere particolarmente difficile l'anestesia.

**Dal 2014 è disponibile una terapia enzimatica sostitutiva** – il farmaco elosulfase alfa – **che va somministrata ogni settimana mediante una flebo della durata di circa 4 ore, in ambulatorio.** I bambini che seguono la terapia enzimatica sostitutiva mostrano un miglioramento, anche se la terapia ha una **limitata efficacia sulle alterazioni dello scheletro**, specialmente se iniziata tardi.



Sul trapianto di cellule staminali ematopoietiche (il cosiddetto trapianto di midollo) esistono opinioni diverse, perché non si è dimostrato molto efficace sui problemi dell'osso. Tuttavia, alcuni studi suggeriscono che sia molto più efficace se eseguito nei primi anni di vita.

## Il test

**Esiste un test**, eseguibile con la spettrometria tandem mass; il kit include anche altre malattie lisosomiali quali Pompe, Fabry, Gaucher e MPS I. Tale test tuttavia **non ha marchio CE**. È in sviluppo un test, che potrebbe avere marchio CE, per tutte le MPS dalla I alla VII.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

Un progetto sperimentale di screening che include la MPS IV è stato svolto a **Taiwan**. Da marzo 2018 ad aprile 2019, 73.743 neonati sono stati sottoposti a screening per la mucopolisaccaridosi di tipo IV A (sindrome di Morquio A) attraverso test condotti con spettrometria di massa tandem (MS/MS). È stato riscontrato che sei neonati avevano una bassa attività dell'enzima MPS-4A (N-acetilgalattosamina-6-solfatasi) e mutazioni patogene bialleliche GALNS in trans; questi pazienti sono presumibilmente affetti da MPS IV A. Una mutazione, c.857C > T (p.T286 M) del gene GALNS, presentava 5 dei 12 alleli mutati.

In Italia non risultano esperienze di screening neonatale per questa patologia.

## Conclusioni

Il tavolo esprime **parere favorevole** all'inserimento nel panel italiano dello screening neonatale **ma condizionato all'approvazione di un test** con marchio CE e ai risultati di progetti sperimentali.

## Approfondimento sulla MPS IV

## MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO VI (MPS VI)

Considerata una **forma ultra-rara** del gruppo delle mucopolisaccaridosi, la MPS VI, detta anche **sindrome di Maroteaux-Lamy**, è caratterizzata dall'accumulo tossico nelle cellule dei glicosaminoglicani (GAG) dermatan solfato e condroitina-4-solfato, a causa della carenza dell'enzima arilsulfatasi B (ASB o N-acetilgalattosamina-4-solfatasi). Il **deficit enzimatico** è associato a un ventaglio di mutazioni, a carico dei geni GALNS e GLB1, a cui corrisponde un intervallo di severità della malattia, che può presentarsi in forma lieve, intermedia o grave. La MPS VI è una **patologia multisistemica** che in alcuni soggetti mostra una



progressione rapida e un esordio precoce, mentre in altri avanza più lentamente e si manifesta in età adulta. Le forme a progressione rapida sono le più gravi, contraddistinte da bassa statura ed elevati livelli di glicosaminoglicani nelle urine (GAG > 200 mcg/mg creatinina), oltre che da malformazioni ossee, soprattutto a carico delle articolazioni, e da scoliosi, cifosi, opacità corneale, sordità, insufficienza respiratoria, ridotta capacità polmonare e stenosi delle valvole cardiache. Il quadro delle forme lievi è meno severo e si caratterizza per un aumento moderato dei GAG (< 200 mcg/mg creatinina) e per il fatto che non tutti i pazienti presentano necessariamente una statura più bassa.

## La presa in carico

Attualmente, **per la patologia è disponibile una terapia enzimatica sostitutiva a base di galsulfasi, che può essere anche cominciata subito dopo la nascita.** La terapia enzimatica ha però dei limiti importanti: costringe chi ne è affetto a trascorrere molto tempo in ospedale per le infusioni, che vanno fatte per tutta la vita, e non riesce a raggiungere alcuni organi colpiti, tra cui le ossa, in quanto sono poco perfusi dal sangue. La terapia enzimatica dimostra un'efficacia maggiore, soprattutto in termini di crescita, se viene cominciata precocemente.

In sviluppo c'è una terapia genica. Come dimostra la pubblicazione "Liver-Directed Adeno-Associated Virus-Mediated Gene Therapy for Mucopolysaccharidosis Type VI"<sup>20</sup>, la terapia genica somministrata in via sperimentale (Fase I/II) su 9 pazienti di età compresa tra i 5 e i 29 anni ha dimostrato di essere sicura e tollerabile e sembra anche superare i limiti della terapia enzimatica. Dopo l'infusione è stato infatti possibile rilevare l'enzima mancante nel sangue. Chi ha ricevuto una dose di farmaco bassa o media ha avuto dei miglioramenti, ma non sufficienti per sospendere completamente la terapia enzimatica. Quelli che invece hanno ricevuto la dose più alta sono tuttora liberi dalla terapia enzimatica: un dato stabile dal punto di vista sia clinico sia di laboratorio.

## Il test

Il **test** sarebbe eseguibile con la spettrometria tandem mass. Tale test, tuttavia, **non ha marchio CE.** È in sviluppo un test, che potrebbe avere marchio CE, per tutte le MPS dalla I alla VII.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

Non ci sono ampie esperienze di screening per questa patologia.

---

<sup>20</sup> Liver-Directed Adeno-Associated Virus-Mediated Gene Therapy for Mucopolysaccharidosis Type VI - ricercatori dell'Istituto Telethon di genetica e medicina (Tigem) di Pozzuoli, guidati da Alberto Auricchio e Nicola Brunetti-Pierri <https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoa2200052>



## Conclusioni

Il tavolo esprime **parere favorevole** all'inserimento nel panel italiano dello screening neonatale **ma condizionato all'approvazione di un test** con marchio CE e ai risultati di progetti sperimentali.

## Approfondimento sulla MPS VI

### Articoli correlati:

[Sindrome di Maroteaux-Lamy, risultati positivi dalla terapia genica](#) (28 giugno 2022)

## MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO VII (MPS VII)

La MPS VII, nota anche come **sindrome di Sly**, è una patologia ultra rara che **colpisce circa un neonato ogni 250.000 in tutto il mondo**. Le persone affette da questa patologia non producono una quantità sufficiente di beta-glucuronidasi, un enzima che svolge un ruolo chiave nella scomposizione dei glicosaminoglicani (GAG), carboidrati complessi come il dermatan solfato, il condroitin solfato e l'eparan solfato. L'assenza di detto enzima determina un progressivo accumulo di GAG nell'organismo, e provoca un **danno multisistemico che coinvolge diversi organi e tessuti**. I sintomi della MPS VII possono includere lineamenti grossolani, malattia polmonare, complicazioni cardiovascolari, epatosplenomegalia (aumento di volume del fegato e della milza), rigidità articolare, bassa statura, deterioramento cognitivo e una malattia scheletrica nota come disostosi multipla.

### La presa in carico

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizzato nel 2021 la rimborsabilità del farmaco **vestronidasi alfa**, una **terapia enzimatica sostitutiva indicata per il trattamento di pazienti pediatrici e adulti**. Il farmaco era già in commercio da tempo negli USA. Vestronidasi alfa è una terapia enzimatica sostitutiva **a base di una forma ricombinante dell'enzima umano beta-glucuronidasi**. Il farmaco, sviluppato da Ultragenyx Pharmaceutical, è concepito per favorire la degradazione dei GAG e impedire il loro accumulo nell'organismo, ed è indicato per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche tipiche della MPS VII. Il trattamento a lungo termine con vestronidasi alfa ha dimostrato, in studi condotti negli USA, una riduzione rapida e sostenuta degli uGAG, una crescita mantenuta e un miglioramento dell'epatosplenomegalia nei soggetti pediatrici con MPS VII sotto i 5 anni di età<sup>21</sup>.

---

<sup>21</sup> Long-term efficacy and safety of vestronidase alfa enzyme replacement therapy in pediatric subjects < 5 years with mucopolysaccharidosis VII <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35331634/>



## Il test

Il **test** sarebbe eseguibile con la spettrometria tandem mass. Tale test, tuttavia, **non ha marchio CE**. È in sviluppo un test, che potrebbe avere marchio CE, per tutte le MPS dalla I alla VII.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

Non ci sono ampie esperienze di screening per questa patologia.

## Conclusioni

Il tavolo esprime **parere favorevole** all'inserimento nel panel italiano dello screening neonatale **ma condizionato all'approvazione di un test con marchio CE** e ai risultati di progetti sperimentali.

## Approfondimento sulla MPS VII

# MALATTIA DI NIEMANN-PICK DI TIPO A E B (ASMD)

Con il termine malattia di Niemann-Pick si fa riferimento a un **gruppo di disturbi metabolici** ereditari in cui si verifica un eccessivo e dannoso accumulo di lipidi (grassi) a carico di diversi organi, in particolare di cervello, milza, fegato, polmoni e midollo osseo. I **sintomi neurologici** della malattia di Niemann-Pick possono includere atassia (mancanza di controllo muscolare durante movimenti volontari come la deambulazione), perdita di tono muscolare, spasticità (muscoli rigidi e difficoltà di movimento) degenerazione cerebrale e problemi di articolazione del linguaggio. Altre manifestazioni della patologia possono comprendere **epatosplenomegalia** (ingrossamento di fegato e milza), **difficoltà di alimentazione e deglutizione**, **paralisi oculare e problemi di apprendimento**. La malattia di Niemann-Pick viene classificata in tre forme principali: tipo A, tipo B e tipo C.

Le malattie di Niemann-Pick di **tipo A (NPA) e di tipo B (NPB)** sono entrambe causate da mutazioni nel gene SMPD1. Questo difetto genetico è alla base della carenza di un enzima, la sfingomielinasi acida (ASM), necessario per il metabolismo di un lipide chiamato sfingomielina. Per questo motivo, le due forme della patologia **sono conosciute anche con il nome di deficit di sfingomielinasi acida (ASMD)**. Se l'ASM è assente o non funziona correttamente, la sfingomielina si accumula in maniera dannosa all'interno delle cellule causando il malfunzionamento di diversi organi, principalmente fegato, milza e cervello.



La malattia di Niemann-Pick di tipo A (NPA) si manifesta nella prima infanzia ed è la forma più severa (nei pazienti, la produzione di ASM risulta essere meno dell'1% del normale). La NPA, infatti, comporta una grave compromissione cerebrale che conduce a morte precoce, di solito intorno ai 2-4 anni di età. Sintomi addizionali includono epatosplenomegalia, debolezza e linfonodi ingrossati.

La malattia di Niemann-Pick di tipo B (NPB) compare in età pre-adolescenziale, con sintomi che comprendono atassia e neuropatia periferica. La patologia può provocare epatosplenomegalia e problemi respiratori, con conseguente rischio di malattie cardiache. Generalmente, i pazienti non mostrano coinvolgimento cerebrale e possono sopravvivere fino all'età adulta, sebbene con possibili complicazioni di salute.

Vi sono prove crescenti che NPA e NPB rappresentino, in realtà, i due estremi opposti di un continuum clinico: molti pazienti, infatti, manifestano forme intermedie di patologia che vengono definite come malattia di Niemann-Pick di tipo A/B (NPA/B), in cui i sintomi variano ampiamente, da persona a persona, sia per età d'insorgenza che per complessità e gravità.

## La presa in carico

Nel luglio 2022 la Commissione Europea ha approvato **olipudasi alfa come prima e unica terapia enzimatica sostitutiva** per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche causate da malattia di Niemann-Pick di tipo A e di tipo B (ASMD). Date le urgenti necessità mediche non soddisfatte della comunità ASMD, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concesso a olipudasi alfa la **designazione PRiority MEDicines (PRIME)**. Nello specifico, il farmaco è indicato per pazienti in età pediatrica e adulta affetti da ASMD di tipo A/B o di tipo B. La terapia ha mostrato di fornire un miglioramento sostanziale e clinicamente rilevante della funzionalità polmonare (misurata dalla capacità di diffusione del monossido di carbonio, o DLco) e una riduzione dei volumi di milza e fegato, con un profilo di sicurezza ben tollerato. Olipudasi alfa potrebbe essere disponibile presto anche in Italia, dopo una valutazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

## Il test

Il test di screening **può essere fatto attraverso il dosaggio nelle macchie di sangue essiccato (DBS), di lisosfingomielina (LysoSM) e lisosfingomielina-509 (LysoSM509)**, i cui livelli sono elevati nei pazienti con ASMD. L'analisi può essere mediante spettrometria di massa tandem con cromatografia liquida ad alte prestazioni (UPLC-MS/MS), come conferma uno studio condotto in America Latina e al quale hanno preso parte anche ricercatori di altre parti del mondo, tra le quali l'Italia<sup>22</sup>.

<sup>22</sup> Quantification of lysosphingomyelin and lysosphingomyelin-509 for the screening of acid sphingomyelinase deficiency - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36348386/>



## L'esperienza in Italia e nel mondo

Attualmente la patologia **può essere rilevata con kit commerciali già diffusi e, in alcune Regioni, nell'ambito di progetti di ricerca volti a validare l'efficacia del metodo di screening**, sono stati rilevati casi di patologia. Tuttavia, non essendo la malattia inclusa nel panel nazionale, e nemmeno nelle leggi regionali o in progetti sperimentali, non è possibile considerare questa esperienza come un progetto di screening neonatale, situazione che potrebbe essere sanata rivedendo le leggi regionali/delibere che regolano i progetti sperimentali e prevedendo dunque l'avvio di veri e propri progetti di screening neonatale.

## Conclusioni

Il tavolo esprime **parere favorevole ma condizionato** in primo luogo **all'approvazione della terapia** e in secondo luogo ai risultati di progetti pilota di screening.

## Approfondimento sulla malattia di Niemann-Pick di tipo A, B e C

### MALATTIA DI NIEMANN-PICK DI TIPO C

La malattia di Niemann-Pick di tipo C (NPC) ha caratteristiche differenti dalle forme A e B e non rientra, perciò, nella definizione di deficit di sfingomielinasi acida (ASMD). La condizione è causata da mutazioni nel gene NPC1 (in circa il 95% dei casi) o nel gene NPC2 (nel restante 5% dei casi) e determina una compromissione del metabolismo cellulare del colesterolo e di altri lipidi, con il conseguente accumulo dannoso di queste sostanze in corrispondenza di fegato, milza e cervello. La patologia, inoltre, provoca una riduzione secondaria dell'attività dell'enzima ASM. La NPC è caratterizzata da segni clinici variabili che possono insorgere a partire dai primi mesi di vita fino all'età adulta, e che comprendono ittero neonatale o colestasi prolungata, splenomegalia ed epatomegalia, oltre a sintomi neurologici progressivi, spesso gravi, tra cui deterioramento cognitivo, atassia cerebellare, oftalmoplegia verticale sopranucleare (incapacità di muovere gli occhi in senso verticale), disfagia, distonia e crisi epilettiche.

Generalmente, più tardiva è l'insorgenza dei sintomi neurologici, più lenta è la progressione della malattia. Nella maggior parte dei casi, i pazienti con NPC non riescono a raggiungere i 20 anni di vita. **La patologia viene classificata in due forme principali: malattia di Niemann-Pick di tipo C1 (NPC1), causata da mutazioni nel gene NPC1, e malattia di Niemann-Pick di tipo C2 (NPC2), dovuta a mutazioni nel gene NPC2.** La malattia di Niemann-Pick di tipo D, causata da mutazioni nel gene NPC1, viene oggi considerata come una forma di NPC1.



## La presa in carico

Per la malattia di Niemann–Pick di tipo C **è già disponibile da anni una terapia che rallenta la progressione dei sintomi**, come fanno notare in uno studio i ricercatori delle Università romane di Tor Vergata e Sapienza: ricorrendo a farmaci come **miglustat** e puntando su percorsi terapeutici che comprendano la fisioterapia e guardino a una corretta alimentazione, è possibile migliorare la qualità di vita di tanti pazienti. In una review pubblicata sulla rivista *International Journal of Molecular Sciences*<sup>23</sup>, gli studiosi italiani sottolineano l'importanza di accompagnare alla terapia farmacologica di supporto un costante esercizio fisico, prediligendo un regime alimentare che riduca lo stress cellulare.

Il dibattito sull'impiego dei farmaci ipocolesterolemizzanti in pazienti con Niemann–Pick di tipo C è molto acceso – non sembrano funzionare al meglio per ridurre il danno cognitivo – mentre è da tempo disponibile una terapia a base di miglustat, farmaco in grado di inibire la sintesi dei glicosfingolipidi. Miglustat è indicato per il trattamento dei sintomi neurologici in pazienti pediatrici e adulti affetti da Niemann–Pick di tipo C, dal momento che sembra essere in grado di stabilizzarne o rallentarne la progressione.

Dal punto di vista dell'alimentazione, la **dieta chetogenica** trova impiego in pazienti affetti da varie malattie metaboliche ereditarie che presentano disturbi convulsivi: pertanto, essa può essere suggerita anche negli individui affetti da malattia di Niemann–Pick di tipo C che già assumono miglustat, per ridurre l'attività convulsiva e migliorare gli effetti collaterali gastrointestinali legati alla terapia farmacologica. Studi sui modelli animali di malattia hanno infatti portato a riconoscere il beneficio degli antiossidanti nel ridurre lo stress cellulare. Infine, l'integrazione della vitamina E nella dieta sembra poter ritardare la perdita di peso, migliorando la coordinazione e la funzione locomotoria, nonché i sintomi neurologici.

## Il test

Storicamente, lo screening per NP–C si è basato su studi su singoli pazienti, piccole serie di casi e coorti mirate, ma l'emergere di nuovi metodi diagnostici negli ultimi 5–10 anni ha fornito opportunità di screening per NP–C su una scala più ampia. Uno studio pubblicato nel 2019<sup>24</sup> dimostra che **la combinazione di metodi diagnostici clinici, biomarcatori e genetici rappresenta il modo più efficace per identificare i casi di NP–C**, riducendo al contempo la probabilità di diagnosi errate.

---

23 Neurodegeneration in Niemann–Pick Type C Disease: An Updated Review on Pharmacological and Non-Pharmacological Approaches to Counteract Brain and Cognitive Impairment - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34202978/>

24 Recommendations for patient screening in ultra-rare inherited metabolic diseases: what have we learned from Niemann–Pick disease type C? <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665446/>



Un progetto sperimentale per la diagnosi della Niemann Pick di tipo C è stato condotto in **Brasile** su campioni DBS di 450 pazienti sospetti, ricevuti dalla rete NPC Brasile. I risultati sono stati pubblicati nel 2022. Di questi, 33 campioni presentavano livelli elevati di lysoSM509 e in 25 di essi varianti classificate come patogene, probabilmente patogene o di significato sconosciuto sono state identificate nei geni NPC1 o NPC2 mediante sequenziamento di nuova generazione. La quantificazione di lysoSM509 in DBS come test di primo livello per la diagnosi di NPC, seguita dall'analisi molecolare dei geni NPC1 e NPC2, ha quasi raddoppiato il tasso di rilevamento rispetto alle prestazioni dell'attività della chitotriosidasi come biomarcatore di primo livello e potrebbe probabilmente essere aumentato con l'aggiunta di un terzo livello con MLPA dei due geni coinvolti. Questa strategia sembra adatta allo screening neonatale della NPC, se questa malattia verrà eventualmente adottata dai programmi di screening<sup>25</sup>.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

Non esistono programmi di screening su larga scala per la patologia.

## Conclusioni

Il tavolo esprime **parere non favorevole** all'inserimento immediato nel panel dello screening neonatale.

## [Approfondimento sulla malattia di Niemann-Pick di tipo A, B e C](#)

# CONSIDERAZIONI RELATIVE ALLO SCREENING DELLE MALATTIE METABOLICHE CON FENOTIPO VARIABILE E/O LATE ONSET

Il tavolo ha ritenuto di dare il via libera all'inserimento di cinque patologie lisosomiali (Adrenoleucodistrofia X-linked, Fabry, Gaucher, Pompe, MPS I) nel panel dello screening neonatale pur sentendosi in dovere di trasmettere alcune considerazioni. Esistono degli aspetti che possono 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**

---

25 Experience of the NPC Brazil Network with a Comprehensive Program for the Screening and Diagnosis of Niemann-Pick Disease Type C - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35892469/>



**a insorgenza tardiva** e delle relative famiglie, attraverso supporto psicologico e percorsi preventivamente definiti. 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, e per questo si ravvisa la necessità di **potenziare la presa in carico di tipo psicologico per il paziente e per tutta la famiglia**.
- Il problema del **counselling genetico preconcezionale/prenatale** per le coppie a rischio in relazione alla variabilità del fenotipo in termini di severità ed epoca di insorgenza della condizione.

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**, nelle quali possono esserci casi sintomatici che non hanno ancora avuto una diagnosi, e di avviare opportuni percorsi evitando disabilità ed esiti fatali.
- Esistono terapie efficaci disponibili da anni e 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 considerate 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 riconosciuto come Paese all'avanguardia nello screening neonatale.
- In merito all'impatto psicologico di una diagnosi precoce anche nei casi a 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.



# CAP. V – IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

Le malattie da immunodeficienza primaria (PID) sono un **gruppo eterogeneo di errori congeniti dell'immunità: se ne contano circa 485** (Tangye, 2022). I pazienti soffrono di infezioni frequenti e ricorrenti, spesso gravi e potenzialmente letali precocemente, 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 gravi, le forme più severe di patologia, con particolare riferimento alla forma ADA-SCID (la più frequente) che ad oggi ha una terapia specifica efficace e un 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 di ADA-SCID e PNP-SCID** nel panel di screening.

Il tavolo esprime inoltre **parere favorevole ma condizionato per le "altre immunodeficienze congenite sensibili ai test di tipo TREC/KREC"**. Al momento il test è diffuso in molti, ma non in tutti i laboratori, anche all'interno di progetti sperimentali. Perché possa essere offerto in maniera uniforme a tutti i neonati occorre che venga previsto un tempo, non eccessivamente lungo, 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 già attrezzati per l'esecuzione di questo test.

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

CRITERI	Rilevanza e gravità malattia	Test disponibile	Trattamento precoce ed efficace	Esperienze in Italia	Panel RUSP	PARERE FINALE
ADA-SCID	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Favorevole
IMMUNODEFICIENZE RILEVABILI CON TEST TREC/KREC	Sì	Sì, test TREC/KREC	Sì	Sì	Sì	Favorevole ma condizionato, previo tempo di adeguamento dei laboratori
PNP-SCID	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Favorevole

In data 11 gennaio 2023 è stata assegnata alla XII Commissione Affari sociali della Camera dei deputati **l'analisi della proposta di legge presentata dall'On. Ubaldo Pagano (PD) recante: «Disposizioni concernenti la diagnosi e la cura delle immunodeficienze congenite e l'assistenza delle persone che ne sono affette»** (C. 513). La proposta di legge è volta a stabilire una disciplina organica per la diagnosi e la cura delle immunodeficienze congenite, rispondendo alle necessità connesse alla patologia, nonché ad assicurare omogeneità di trattamento, in tutto il territorio nazionale, ai soggetti che ne sono affetti. Il tema della diagnosi precoce riveste un ruolo centrale in questa proposta di legge.

In particolare **l'articolo 1**, sottolineando l'importanza della diagnosi dei pazienti affetti da immunodeficienze congenite, dispone che le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano predispongano azioni programmate al fine di giungere a una diagnosi precoce della patologia, attraverso la diagnosi prenatale nelle famiglie a rischio, la diagnosi in epoca neonatale mediante procedure di screening metabolico e molecolare, l'aggiornamento del personale socio-sanitario e la costituzione di reti integrate di presidi sanitari.

**L'articolo 2**, ribadendo l'importanza della diagnosi precoce delle immunodeficienze congenite, stabilisce che gli interventi di prevenzione, tenuto conto delle linee



guida esistenti a livello nazionale e internazionale, devono mirare a identificare nuovi casi attraverso lo **screening neonatale dei pazienti asintomatici**, adottare strategie idonee all'identificazione precoce della patologia e, di conseguenza, porre in essere tutti gli interventi necessari. Al momento la proposta non ha ancora cominciato l'iter di esame presso la Commissione ed è impossibile prevedere esiti ed eventuali tempi di approvazione e messa in atto.

## [Approfondimento sulle immunodeficienze](#)

### Articoli correlati:

[Screening neonatale per le SCID: tutte le esperienze in Italia e nel mondo](#) (1 febbraio 2022)

[SMA e SCID, in Liguria parte un progetto pilota per lo screening neonatale](#) (27 gennaio 2021)

[Screening neonatale, la Toscana estende il test alle lisosomiali e alle SCID](#) (25 ottobre 2018)

## ADA-SCID O DEFICIT DI ADENOSINA DEAMINASI

L'ADA-SCID è una rara patologia che appartiene al **gruppo delle immunodeficienze combinate gravi (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 (Strimvelis)**, messa a punto dai ricercatori dell'Istituto San Raffaele-Telethon di Milano (SR-Tiget). A 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 (ad esempio negli Stati Uniti o in 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**, 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 aggravamenti di spesa o difficoltà tecniche. **Anche il test TREC/KREC è in grado di rilevare la patologia.**

## L'esperienza in Italia e nel mondo

Nel nostro Paese né l'ADA-SCID né le altre immunodeficienze combinate gravi fanno parte del pannello nazionale di screening. Alcune Regioni, però, hanno attivato dei **progetti pilota**: la prima è stata la **Toscana**, nel 2011 per l'ADA-SCID e nel 2014 per tutte le SCID, passando poi nel 2018 da un progetto sperimentale a un programma stabile in tutta la Regione. Grazie alla delibera approvata dalla giunta regionale nell'agosto 2018, a partire dal 10 ottobre dello stesso anno 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 spettrometria di massa tandem 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 a individuare 3 casi di SCID.

Altre regioni italiane, quali ad esempio la **Campania** e, all'inizio del 2021, la **Liguria** (ospedale Gaslini), hanno condotto dei programmi di screening a scopo di ricerca. Anche l'Azienda Ospedaliera Universitaria di **Padova**, nel 2019, e più recentemente il centro screening di **Palermo**, hanno avviato un programma che in entrambi i casi ha permesso l'identificazione di un bambino affetto. Le ultime regioni ad aver introdotto lo screening sono state l'**Abruzzo** (progetto pilota), la **Puglia** (legge regionale) e a breve lo farà la **Lombardia** (progetto pilota).

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 del mondo: si citano a solo titolo di esempio **Israele, Brasile, India, Paesi Bassi e Svezia**. Anche l'**Irlanda** ha integrato, a partire da maggio 2022, la propria lista di patologie oggetto di screening il deficit di adenosina deaminasi. 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.

## Conclusioni

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



# PNP-SCID O DEFICIT DI PURINA NUCLEOSIDE FOSFORILASI

Il deficit di purina nucleoside fosforilasi (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, ritardo dello sviluppo, ipotonia e spasticità.

## La presa in carico

Oltre al trattamento sintomatico e alla prevenzione delle infezioni, **la terapia consiste nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche e nelle trasfusioni continue di sangue irradiato**.

## Il test

Lo screening neonatale per PNP-SCID **può essere effettuato con la spettrometria di massa tandem** e il test è **disponibile all'interno di un kit commerciale che ha recentemente ottenuto marcatura CE IVD**. L'utilizzo di tale test non comporta significativi aggravamenti di spesa o difficoltà tecniche. La PNP-SCID e tutte le forme di SCID sono state inserite nel panel americano (RUSP) e lo screening viene effettuato in tutti gli Stati.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

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 del mondo: si citano a solo titolo di esempio **Israele, Brasile, India, Paesi Bassi e Svezia**. La PNP-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.

## Conclusioni

Al di fuori dell'Italia, nei Paesi che effettuano lo screening neonatale per le forme di immunodeficienze primitive a 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 a 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**. Sebbene solo per poche di queste patologie siano disponibili terapie enzimatiche specifiche o terapie definitive (come trapianto di cellule staminali ematopoietiche o terapia genica), la maggior parte delle altre forme di immunodeficienza trae un significativo beneficio dall'avvio precoce di profilassi anti-infettive come la terapia sostitutiva con immunoglobuline (ad esempio nel caso dell'agammaglobulinemia, o malattia di Bruton). Un altro esempio sono le forme come la SCID X-linked – che già oggi dispone di un'efficace presa in carico attraverso il trapianto di cellule staminali ematopoietiche oppure attraverso terapia genica (quest'ultima nel contesto di clinical trials) – ma per le quali non esiste un test specifico che possa essere utilizzato ai fini dello screening.

L'introduzione del test TREC/KREC, come già fatto dalla Regione Toscana – e più recentemente da altri laboratori – andrebbe ad assolvere questa funzione. Pur essendo ampiamente validato e disponibile sotto forma di kit commerciale, questo test richiede una strumentazione e delle competenze che non sono presenti ancora in tutti i laboratori di screening italiani. È sulla base di queste considerazioni che il tavolo esprime **parere favorevole** per un immediato inserimento di **ADA-SCID e PNP-SCID** e un **parere favorevole, ma condizionato** a un tempo stabilito per l'adeguamento o la riorganizzazione dei laboratori, per le **altre immunodeficienze congenite sensibili ai test di tipo TREC/KREC**. Questo in considerazione dell'utilità e dell'urgenza di dare subito un'efficace diagnosi e presa in carico ad alcune forme di patologia per le quali tutti i laboratori sarebbero immediatamente pronti ad entrare a regime (ADA e PNP), ma al tempo stesso il tavolo indica una strada più avanzata, che può senza dubbio essere perseguita e che in molti stanno già percorrendo, ma che necessita di un tempo tecnico di adeguamento.



# CAP. VI – MALATTIE ENDOCRINOLOGICHE

CRITERI	Rilevanza e gravità malattia	Test disponibile	Trattamento precoce ed efficace	Esperienze in Italia	Panel RUSP	PARERE FINALE
IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA (CAH)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Favorevole

## IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA (CAH) O SINDROME ADRENOGENITALE

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 lipoidica 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) spesso non viene 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).

## La presa in carico

Per questa patologia è possibile un'**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 il 9-alfa-fludrocortisone acetato: con un trattamento adeguato, i pazienti possono avere un'aspettativa di vita normale.

## Il test

Il test è **eseguibile attraverso spettrometria di massa tandem**.

## L'esperienza in Italia e nel mondo

In Italia le uniche due Regioni che effettuano lo screening per la CAH sono la **Lombardia**, dal 2005, con delibera regionale, e l'**Abruzzo**, dal giugno 2022, con un progetto pilota. Per un futuro inserimento della malattia nel panel sarebbe però necessaria una modifica – o almeno una diversa interpretazione – delle norme che in Italia regolano lo screening neonatale, non essendo possibile allo stato attuale far rientrare le malattie endocrine ereditarie in nessuno dei gruppi di patologie esplicitamente citati dalla legge 167/2016.

Negli Stati Uniti questa patologia è inserita nel panel RUSP e in molti Paesi europei esistono programmi nazionali di screening sistematici per la sua diagnosi alla nascita.

## Conclusioni

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



# CAP. VII – EMOGLOBINOPATIE

Le emoglobinopatie sono un gruppo di patologie causate da mutazioni genetiche che interferiscono con la sintesi dell'emoglobina. Di questo gruppo, le più gravi e diffuse sono **la talassemia e la malattia drepanocitica (sickle cell disease, SCD)**. 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 precocemente, in genere in epoca preconcezionale o anche in fase prenatale, diversa è la situazione della malattia drepanocitica, che viene invece spesso diagnosticata solo al presentarsi di una crisi. È utile, a tal proposito, la lettura delle "Raccomandazioni per lo screening neonatale nelle sindromi falciformi", pubblicate nel 2017 dalla Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE) e dall'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP).



**Secondo le linee guida AIEOP (2018)**, “pur essendoci forti evidenze che le emoglobinopatie in Europa costituiscono sempre più un importante problema di salute pubblica, in conseguenza dei recenti flussi migratori dai Paesi del Mediterraneo, dall’Africa e dall’Asia, i dati che riguardano la prevalenza generale del portatore e dell’affetto sono molto scarsi e la politica sanitaria dei Governi, rispetto alla gestione della SCD, è difforme nelle varie Nazioni. **L’ENERCA, la Rete Europea sulle Anemie Rare e Congenite**, stima che ci siano in Europa circa 44.000 soggetti affetti da emoglobinopatia, il 70% dei quali da drepanocitosi, e **raccomanda fortemente ai sistemi sanitari nazionali lo sviluppo di programmi di screening** e di Centri di riferimento specializzati per la presa in carico del paziente e della loro famiglia (Aguilar Martinez et al, 2014)”.

La conclusione degli esperti è che sia prioritario, in Italia, eseguire lo screening neonatale per la malattia drepanocitica e non per la talassemia. Dalle **linee guida AIEOP emerge dunque la raccomandazione di eseguire lo screening neonatale universale per la malattia drepanocitica** e di far seguire a questo un programma di informazione e la presa in carico del paziente con la messa in atto delle adeguate misure di follow-up. Questo è in linea anche con le principali **linee guida internazionali** sulla cura della drepanocitosi, che raccomandano lo screening neonatale universale, su base nazionale, integrato ai programmi di screening neonatali esistenti e a programmi di presa in carico in Centri di riferimento ematologici specializzati (Canada Consensus Statement 2015; NHS Guidelines 2010).

CRITERI	Rilevanza e gravità malattia	Test disponibile	Trattamento precoce ed efficace	Esperienze in Italia	Panel RUSP	PARERE FINALE <sup>26</sup>
MALATTIA DREPANOCITICA (SCD)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Opinioni divergenti
TALASSEMIE	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Opinioni divergenti

## MALATTIA DREPANOCITICA (SCD)

La **malattia drepanocitica** (sickle cell disease, SCD) – **nota anche come drepanocitosi e spesso chiamata anemia falciforme**, anche se questo termine identifica solo le forme omozigoti della patologia, è una malattia genetica del sangue, più precisamente dei globuli rossi, caratterizzata dalla produzione di emoglobine anomale, tra cui la più comune è l’emoglobina HbS. Il nome di questa malattia deriva dal fatto che, per le sue caratteristiche, l’emoglobina S, soprattutto in determinate condizioni, tende a precipitare e quindi a trasmettere al globulo rosso una tipica forma a falce. Normalmente, i globuli rossi hanno una

<sup>26</sup> Per una disamina delle diverse posizioni espresse da SITE – Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie e AIEOP – Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica, entrambe rappresentate all’interno dei tavoli di lavoro, si veda il paragrafo “Individuazione del portatore e diagnosi prenatale: la peculiare situazione italiana”



forma arrotondata a ciambella, hanno una superficie liscia e sono morbidi. Queste caratteristiche consentono loro di attraversare i capillari più sottili e di portare così l'ossigeno a tutti gli organi e i tessuti. A causa dell'emoglobina anomala, i globuli rossi della malattia drepanocitica diventano rigidi, la superficie è irregolare e assumono facilmente la forma di una falce. Per questa ragione i globuli rossi possono facilmente ostruire i vasi più piccoli causando così dolore e danneggiando organi e tessuti.

Per via della loro forma a falce (forma a mezzaluna), attraversano con difficoltà i piccoli vasi sanguigni e vengono distrutti rapidamente dalla milza: invece di vivere come di norma per circa 120 giorni, sopravvivono soltanto per 10-20 giorni. Si ha quindi anemia. Questa malattia colpisce storicamente quasi esclusivamente i soggetti di origine africana, in particolare dell'Africa sub-sahariana, delle regioni tribali dell'India e del Medio Oriente. Le consistenti migrazioni in una regione a bassa prevalenza come l'Europa, hanno determinato un aumento dei casi negli ultimi decenni. Ad oggi in Europa la malattia drepanocitica colpisce circa 50.000 persone. In Italia è considerata una patologia ematologica rara a causa della difficoltà di tracciamento e diagnosi: i pazienti registrati con un quadro clinico grave sono circa 2.500-2.800 sebbene, secondo gli esperti, esista un importante sommerso.

La malattia drepanocitica è **caratterizzata dall'alterazione della forma e proprietà fisiche dei globuli rossi e da una maggior adesività delle diverse cellule ematiche rispetto al solito**. In determinate situazioni, queste cellule si attivano e aderiscono tra di loro e alla parete interna dei vasi sanguigni, formando degli agglomerati che possono rallentare, bloccare e ridurre il flusso di sangue e ossigeno, causando danni ai vasi sanguigni e agli organi. Questo avviene già nei primi mesi di vita in molti organi, anche nella milza, causando asplenia funzionale con maggior rischio di infezioni e comporta inoltre, di conseguenza, degli attacchi acuti noti come crisi vaso-occlusive (VOC), eventi gravi, ricorrenti e imprevedibili che possono rappresentare delle vere emergenze sanitarie a causa della loro rapida evoluzione e alta mortalità. Secondo quanto evidenziato dalla ricerca internazionale SWAY (Sickle Cell World Assessment Survey), il 91% dei pazienti con SCD riferisce almeno una crisi vaso-occlusiva nei 12 mesi antecedenti all'indagine. Complessivamente i pazienti hanno riferito una media di 5,3 VOC nei 12 mesi precedenti, di cui la maggior parte gestita con intervento medico.

**Le linee guida internazionali OMS pongono la malattia drepanocitica come una priorità sanitaria**

## La presa in carico

Il trattamento della malattia drepanocitica è mirato a:

**Prevenire le crisi:** nei soggetti affetti, tutte le condizioni che possono indurre una crisi vanno prontamente trattate. Alcuni farmaci facilitano il controllo dei sintomi



stimolando la produzione di emoglobina fetale (HbF): riducono i livelli di HbS, l'anemia e la frequenza degli episodi dolorosi. Il più usato è l'idrossiurea (Oncocarbide e Siklos in età pediatrica). Nel gennaio 2022 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato la rimborsabilità del farmaco crizanlizumab per la prevenzione delle crisi vaso-occlusive (VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia drepanocitica di età uguale e superiore a sedici anni che abbiano presentato almeno due VOC nel corso dei dodici mesi precedenti. Crizanlizumab – al quale AIFA ha riconosciuto il requisito dell'innovatività condizionata – può essere somministrato in aggiunta a idrossiurea/idrossicarbamide (HU/HC) o come monoterapia nei pazienti per i quali il trattamento con HU/HC si riveli inefficace o intollerabile. Nel corso degli studi ha dimostrato di ridurre il tasso annuale mediano di VOC del 45% rispetto a placebo e il tasso annuale mediano di giorni di ricovero in ospedale del 42% rispetto a placebo<sup>27</sup>. Esiste un altro farmaco già approvato da EMA ed AIFA che è il voxelotor (Oxbryta) e numerosi farmaci sono al momento in sperimentazione.

**Controllare l'anemia** attraverso l'assunzione regolare di acido folico, in modo da favorire la produzione di nuovi globuli rossi. In alcuni casi, quando l'anemia è grave, si rendono necessarie trasfusioni di globuli rossi.

**Alleviare i sintomi:** in caso di crisi vaso-occlusive si può rendere necessario il ricovero ospedaliero per l'infusione endovena di terapia antidolorifica (a volte fino agli oppiacei), idratazione, trasfusioni di sangue, terapia antibiotica (soprattutto quando è presente febbre e/o sindrome toracica acuta) e supplementazione di ossigeno.

**Controllare le infezioni:** in considerazione della loro maggior predisposizione alle infezioni, è necessaria la vaccinazione contro le infezioni da pneumococco, meningococco, influenza e Haemophilus influenzae di tipo b. I bambini assumono solitamente anche penicillina per prevenire le infezioni.

**Prevenire il danno d'organo:** la vaso-occlusione, la vasculopatia, l'emolisi cronica e lo stato infiammatorio portano ad un danno d'organo progressivo che può essere prevenuto e rallentato solo con adeguato monitoraggio e controllo della malattia di base. La prevenzione dell'ictus a partire dai due anni di età mediante screening con doppler transcranico ed eventuali trasfusioni di emazie è cruciale.

Per ottenere la guarigione dalla malattia, gli strumenti disponibili sono:

**Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche** da un familiare non affetto HLA-compatibile. È stato praticato con percentuali di successo che superano il 90%. Il trapianto può venir eseguito con ottime prospettive di successo anche da donatori HLA-compatibili ma non imparentati; tuttavia, la difficoltà di reperire donatori compatibili e il rischio di complicanze nel trapianto da donatori non imparentati ha fin qui limitato l'impiego su larga scala di questo strumento terapeutico.

---

<sup>27</sup> Si veda <https://www.osservatoriomalattierare.it/news/farmaci-orfani/18191-anemia-falciforme-disponibile-in-italia-la-prima-terapia-per-la-prevenzione-delle-crisi-vaso-occlusive>



**Terapia genica ed editing genomico.** La terapia genica bb1111 (anche denominata lovo-cel) è stata ideata per aggiungere copie funzionali di una forma modificata del gene della beta-globina nelle cellule staminali ematopoietiche del paziente. Se il trattamento ha successo, i globuli rossi del paziente riescono a produrre emoglobina anti-falcemizzante, con l'obiettivo di diminuire la quantità di globuli rossi falcemici, l'emolisi e altre complicanze. Per questa terapia gli studi clinici (di Fase I/II e III) sono in corso solo negli Stati Uniti.

La terapia sperimentale CTX001 (exa-cel)<sup>28</sup>, basata sul sistema Crispr-Cas9, è in fase di valutazione in uno studio clinico di Fase II/III, in corso negli Stati Uniti, in Canada e in Europa (Italia, Francia, Germania e Gran Bretagna), su soggetti con malattia drepanocitica grave. Il 25 gennaio 2023 exa-cel è diventata la prima terapia basata su CRISPR al mondo a ricevere l'autorizzazione per l'immissione in commercio: l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha infatti accolto favorevolmente la domanda presentata da Vertex Pharmaceuticals e CRISPR Therapeutics. La domanda era supportata dai risultati di due studi globali di Fase III volti a valutare exa-cel come terapia somministrata una sola volta in un'unica dose per il trattamento dei pazienti affetti da anemia falciforme o da beta-talassemia dipendente dalle trasfusioni.

Negli Stati Uniti, invece, nell'ottobre 2022 la Food and Drug Administration ha giudicato i dati clinici abbastanza buoni da avviare la procedura di revisione per sezioni (rolling review) anziché aspettare di ricevere il dossier completo.

**La terapia genica, come l'editing genomico, sono promettenti approcci in fase di studio.** Al congresso dell'EHA (European Hematology Association) del giugno 2022 sono stati presentati i risultati della terapia con **exagamglogene autotemcel, un trattamento effettuato con la tecnica CRISPR-Cas9**. La terapia si è dimostrata utile nell'evitare il ricorso a trasfusioni di sangue, con un risultato duraturo nel tempo, come dimostrano i dati a 37 mesi dalla somministrazione. Tutti i 31 pazienti con malattia drepanocitica caratterizzati da crisi vaso-occlusive ricorrenti (una ogni 3 mesi nei 2 anni precedenti) sono risultati liberi da tali crisi (follow-up compreso tra 2,0 e 32,3 mesi). Non solo, i pazienti presentavano livelli medi di emoglobina superiori al 20% al terzo mese, aumentando a una media di circa il 40% dopo il quarto mese.

Un'altra terapia sperimentale basata su CRISPR per la malattia drepanocitica è EDIT-301, sviluppata dalla biotech Editas Medicine. A differenza di CTX001, non si basa sul sistema CRISPR-Cas9 ma sul sistema CRISPR-Cas12. La strategia si basa sempre sulla correzione genetica delle cellule staminali ematopoietiche ma viene utilizzata la nucleasi AsCas12 per riattivare la produzione di emoglobina fetale (HbF), espressa durante lo sviluppo fetale ma rapidamente soppressa dalla nascita. Lo studio clinico di Fase I/II è condotto negli Stati Uniti e in Canada su pazienti con malattia drepanocitica grave.

---

<sup>28</sup> Si veda <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/terapie-avanzate/editing-genomico/la-prima-terapia-crispr-sta-per-tagliare-il-traguardo>



## TALASSEMIE

La talassemia è una malattia ereditaria del sangue ed è caratterizzata da un'**anemia cronica dovuta alla sintesi ridotta o assente di una delle catene polipeptidiche** (alfa o beta) **presenti nella molecola dell'emoglobina**, proteina responsabile del trasporto di ossigeno attraverso tutto l'organismo. Il nome "talassemia" deriva dal greco "thàlassa" (mare) e "haïma" (sangue), ed è stato scelto per via della grande diffusione di questa patologia nell'area del bacino del Mediterraneo. La malattia era tipicamente presente tra le popolazioni residenti nelle aree paludose o acquitrinose, infestate per secoli dalla malaria: la ragione di ciò risiede nel fatto che, nei talassemici, l'anomalia dei globuli rossi ostacola la riproduzione del plasmodio della malaria, rendendoli più resistenti a questa malattia e consentendo, negli anni, una sorta di selezione naturale delle persone con talassemia in determinate zone d'Italia, come la Sardegna o il delta del Po.

Esistono diverse forme di talassemia: **quella più diffusa nel bacino del Mediterraneo è la beta talassemia** (dovuta a ridotta o totale assenza delle sintesi di catene beta dell'emoglobina). In Italia, si stima che i pazienti talassemici siano circa 7.000, con concentrazione massima in alcune regioni del Centro-Sud: la regione più colpita è la Sicilia, in cui si contano 2.500 pazienti, seguita dalla Sardegna con 1.500; i restanti 3.000 pazienti sono abbastanza uniformemente distribuiti in tutta la Penisola, con una frequenza più alta fra Puglia, Emilia Romagna, Lazio e Calabria.

La beta talassemia è una **condizione di gravità molto variabile**: si passa da una forma denominata talassemia minor, quasi sempre asintomatica, fino alla forma più grave, nota come talassemia major o malattia di Cooley, una condizione che comporta la dipendenza da trasfusione di sangue (talassemia trasfusione-dipendente). Inoltre, a seconda del tipo di mutazioni presenti nel gene beta globinico (ne esistono oltre 200), si distingue una forma beta<sup>0</sup>, in cui la sintesi delle catene beta dell'emoglobina è completamente assente, o una forma beta<sup>+</sup>, in cui la sintesi delle catene beta dell'emoglobina è ridotta, anche se la malattia rimane in molti casi trasfusione-dipendente. La beta talassemia si trasmette con modalità autosomica recessiva: in una coppia di genitori con mutazioni nel gene beta globinico, ogni figlio avrà il 25% di probabilità di essere sano, il 25% di probabilità di essere malato e il 50% di probabilità di essere portatore della malattia.

**La diagnosi è basata sull'osservazione clinica e di solito si effettua a partire dai primi anni di vita**, quando in un bambino si notino segni clinici di anemia grave, ritardo nella crescita, stanchezza e pallore. **La conferma diagnostica si ottiene tramite analisi cliniche e biochimiche**, sulla quantità e il tipo di catene globiniche presenti nel sangue (esame emocromocitometrico ed elettroforesi dell'emoglobina), accompagnate, poi, da test genetici. Conoscendo le mutazioni presenti nei genitori, è possibile effettuare una diagnosi prenatale mediante villocentesi.



## La presa in carico

### Il trapianto

Al momento l'unica terapia risolutiva per la beta talassemia è il trapianto di midollo osseo o di cellule staminali da donatori compatibili. È una procedura che consiste nel sostituire un midollo osseo con un midollo sano che ha origine dalle cellule staminali di un donatore HLA (Human Leucocyte Antigen) compatibile. In questo modo si ripristina una normale eritropoiesi che consente la guarigione dalla malattia e la possibilità di condurre una vita normale in più del 90% dei casi trattati.

Tuttavia in assenza di un donatore familiare compatibile, o in età superiore ai 14 anni, i risultati di tale procedura possono non essere ottimali, accompagnandosi ad un discreto margine di rischio. È possibile anche ipotizzare un trapianto da donatore familiare aploidentico, ossia identico per metà. Per definizione, sono identici per metà i due genitori e talvolta può esserlo anche un fratello. Tuttavia, questa ultima procedura è utilizzata soltanto in pochi e selezionati casi di pazienti – ad esempio quei pazienti che si sensibilizzano alle trasfusioni di sangue o che rifiutano totalmente le terapie convenzionali – poiché presenta una percentuale molto elevata di mortalità o di complicazione trapianto-correlate. Pertanto, anche in un Paese come l'Italia, in cui sono presenti numerosi pazienti, per la limitata disponibilità di donatori compatibili, che si stima non superi il 30% dei casi, si preferisce ricorrere alla terapia palliativa basata su ripetute trasfusioni di sangue (ogni 15-20 giorni).

### Le trasfusioni

In genere, il trattamento standard basato su trasfusioni viene avviato in tenera età, portato avanti per tutta la vita, e associato all'impiego di numerosi altri farmaci di supporto, tra cui, prima di tutto, i cosiddetti "agenti chelanti". Questi ultimi sono necessari per evitare le numerose complicanze trasfusionali dovute all'accumulo di ferro, in particolare negli organi altamente irrorati, come fegato, cuore e ghiandole endocrine. Nel corso degli anni la durata e la qualità di vita delle persone affette da talassemia è notevolmente migliorata in presenza di un percorso terapeutico adeguato che preveda trasfusioni, uso di ferrochelanti e un corretto controllo delle possibili comorbidità.

### I trattamenti farmacologici

In Italia, nel novembre del 2021, l'AIFA ha approvato la rimborsabilità di un nuovo farmaco sottocutaneo per i pazienti affetti da beta talassemia: il luspatercept. Secondo gli studi registrativi dopo tre anni di trattamento con luspatercept, circa la metà dei pazienti con beta talassemia riduce del 50% il fabbisogno di trasfusioni e il 12% ne ottiene l'indipendenza per più di due mesi. Tale terapia permette di migliorare il problema del sovraccarico di ferro causato dalle trasfusioni, riducendo l'assunzione dei ferrochelanti. Oggi le indicazioni sono per gli adulti, ma c'è già un trial in corso per l'approvazione in fascia pediatrica, con età inferiore ai 18 anni.



## Terapia genica ed editing

Inoltre, nel giugno 2019, la Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione condizionale all'immissione in commercio della terapia genica per la beta talassemia betibeglogene autotemcel (beti-cel) indicata per pazienti con beta talassemia trasfusione-dipendente con genotipo non  $\beta^0/\beta^0$ . Nel febbraio 2020 sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine (NEJM) i dati di uno studio clinico in cui è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di questa terapia genica. La sperimentazione, iniziata nel 2016, è stata condotta in nove centri clinici nel mondo – tra cui l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma sotto la supervisione del prof. Franco Locatelli – e ha coinvolto oltre 20 pazienti, 7 dei quali trattati proprio in Italia. Nel 91% dei casi si è verificata l'indipendenza dalle trasfusioni per un anno e oltre, compresi 6 pazienti su 7 con età inferiore ai 12 anni. Beti-cel è una terapia genica a base di cellule autologhe CD34+, per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni con beta-talassemia trasfusione-dipendente (TDT) con genotipo non  $\beta^0/\beta^0$ , per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (CSE) è appropriato ma non è disponibile un donatore familiare di CSE con antigene leucocitario (HLA) compatibile. I dati ottenuti negli studi registrativi confermano la sicurezza e l'efficacia di beti-cel. Inoltre, anche i risultati ottenuti nei bambini al di sotto dei 12 anni sono ottimi, fattore che potrebbe contribuire all'estensione delle indicazioni anche per le fasce di età più basse. Tuttavia nell'ottobre 2021 l'azienda produttrice ha annunciato di aver ritirato l'autorizzazione alla commercializzazione nell'Unione Europea, pertanto questa terapia genica attualmente non è disponibile in Europa ma solamente negli USA, dove è stata autorizzata dalla Food and Drug Administration ad agosto 2022.

C'è ancora un'altra possibilità di cura per i talassemici e consiste nell'editing genomico. Tutto in questo caso ruota intorno alla proteina BCL11A che, è ormai assodato, funziona come un interruttore in grado di spegnere la produzione di emoglobina fetale dopo la nascita. L'idea quindi è quella di usare l'editing genomico per reprimere l'espressione di BCL11A e indurre così la produzione di HbF in modo da sopperire alla carenza della forma adulta. Due aziende, CRISPR Therapeutics e Vertex Pharmaceuticals, hanno sviluppato un approccio (denominato CTX001 o anche exagamlogene autotemcel/exa-cel) basato su CRISPR-Cas9 che è attualmente in fase di valutazione in uno studio clinico di Fase III, avviato nel 2022 e ora in corso negli Stati Uniti, in Canada e in Europa (Italia, Germania e Gran Bretagna), su soggetti con beta-talassemia trasfusione-dipendente. La procedura prevede il prelievo delle cellule staminali ematopoietiche del paziente che vengono modificate geneticamente per produrre elevati livelli di emoglobine fetali e reinfusi nel paziente (tecnica definita "ex-vivo", perché la modifica delle cellule avviene in laboratorio, fuori dall'organismo). I dati sulla terapia exa-cel sono stati presentati al congresso dell'EHA (European Hematology Association) di giugno 2022. La terapia si è dimostrata utile nell'evitare il ricorso a trasfusioni di sangue con un risultato duraturo nel tempo, come dimostrano i dati a 37 mesi dalla somministrazione. È emerso infatti che 42 dei 44 pazienti non hanno più necessitato di trasfusioni (con un follow-up compreso tra 1,2 e 37,2 mesi). I due



pazienti non liberi da trasfusioni hanno comunque registrato una riduzione del volume trasfusionale del 75% e dell'89%.

Un altro studio clinico di Fase I/II (denominato ST-400) è stato avviato da Sangamo Therapeutics, per valutare un approccio simile, che utilizza però come tecnica di editing genomico Zinc-finger nucleases (ZFN).

## Il test per talassemie e malattia drepanocitica

Il test può essere fatto su DBS attraverso la cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC), esame in grado di individuare l'emoglobina anomala HbS; il test di secondo livello può confermare la diagnosi di talassemia. La metodica utilizzata è estremamente semplice ed economica e il test può essere effettuato per entrambe le patologie senza particolare difficoltà dai laboratori che normalmente effettuano lo screening con spettrometria di massa tandem.

## L'esperienza in Italia e nel mondo per talassemie e malattia drepanocitica

### Per talassemia e malattia drepanocitica

Negli **Stati Uniti talassemia e malattia drepanocitica sono inserite nel pannello RUSP**, tra le condizioni prioritarie. Per la malattia drepanocitica e la talassemia diversi programmi di screening sono stati svolti o sono attualmente svolti in alcuni Paesi africani e caraibici.

### Per la sola malattia drepanocitica

In tutti i Paesi dell'Europa Occidentale è attualmente attivo lo screening neonatale per la malattia drepanocitica, in seguito alla pubblicazione della Consensus Europea<sup>29</sup>. Per quanto riguarda in maniera specifica la malattia drepanocitica si rilevano molte esperienze in Europa (fonte Linee Guida AIEOP "Linee guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in Italia").

**Gran Bretagna:** è stato il primo Paese europeo ad organizzare, nel 1993, un programma di screening neonatale universale per la drepanocitosi sul territorio nazionale. L'iniziale programma pilota, avviato in Inghilterra, è stato successivamente implementato e dal 2010 è esteso a **tutta la Gran Bretagna**. Il programma sostenuto dal NHS prevede lo screening neonatale universale, con analisi eseguita su test di Guthrie in concomitanza con gli altri screening. I campioni vengono analizzati presso 13 laboratori ematologici di riferimento mediante HPLC; ogni laboratorio valuta tra 25.000 a 100.000 neonati l'anno.

---

<sup>29</sup> Si vedano [Special Issue "Newborn Screening for Sickle Cell Disease and other Haemoglobinopathies"](#) e [Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference](#)



**Olanda:** dal 2007 è attivo un programma nazionale di screening neonatale universale su test di Guthrie, mediante HPLC (Bouva et al, 2010). Un dibattito sull'opportunità di comunicare lo stato di portatore per evitare stigmatizzazioni è attualmente in corso (Jans et al, 2012).

**Belgio:** dal 1994 nella città di Bruxelles e dal 2004 nella città di Liegi, tutti i neonati sono sottoposti a screening universale per la drepanocitosi. L'analisi viene eseguita su sangue cordonale mediante IEF e HPLC come eventuale test di conferma. (Gulbis et al, 2009).

**Spagna:** dal 2000 sono stati attivati programmi di screening neonatale universale in Estremadura, Paesi Baschi, Madrid, Valencia e Catalogna con il progetto di estenderlo dal 2016 a tutto il Paese. (García Aria et al, 2006; Cela de Julián et al, 2007).

**Germania:** dal 2011 sono stati organizzati programmi pilota di screening neonatale universale, dapprima a Berlino, successivamente ad Heidelberg e nella Regione Sud-Est della Germania e quindi ad Amburgo. Il test veniva offerto a tutti i neonati nonostante la popolazione originaria non fosse a rischio di emoglobinopatia: l'obiettivo era fornire informazioni riguardo la prevalenza globale in Germania di una malattia ad elevata prevalenza nelle popolazioni immigrate, provenienti prevalentemente dalle aree a rischio (Lobitz et al, 2014). I risultati degli studi pilota sono stati ritenuti sufficienti per giustificare un programma di screening neonatale universale su base nazionale esteso a tutta la Germania. Il progetto è attivo dal 2016. Come in Olanda, anche in Germania è in corso un dibattito sull'opportunità o meno di comunicare lo stato di portatore, per il timore di stigmatizzazioni, e attualmente lo stato di portatore non viene comunicato.

**Francia:** dal 1985 è stato attivato un programma di screening neonatale universale per la SCD in Guadalupa, e negli anni successivi numerosi studi pilota sono stati avviati in Francia; dal 2000 un programma nazionale di screening mirato ai neonati a rischio per emoglobinopatia è esteso a tutto il Paese; la selezione si basa sull'etnia di appartenenza. Nonostante il programma non sia universale, sembra essere efficace nell'intercettare la quasi totalità dei neonati affetti, garantendo la loro successiva presa in carico da parte dei Centri di riferimento (Bardakjian-Michau et al, 2009, Bardakjian et al, 2000).

**Per quanto riguarda l'Italia, la situazione varia di Regione in Regione.** Il progetto di screening delle emoglobinopatie è iniziato nella Regione **Friuli Venezia Giulia** nel novembre 2010 presso l'Azienda Ospedaliera di Pordenone, coinvolgendo i Reparti Trasfusionali e di Pediatria; è stato individuato il Laboratorio Emoglobinopatie per ricevere i campioni dagli altri ospedali regionali e per sviluppare i test. Il programma è partito con un approccio di screening mirato e ha coinvolto i **neonati di genitori appartenenti a un gruppo a rischio di emoglobinopatie per origine geografica**. Lo screening dell'emoglobina è stato eseguito mediante cromatografia liquida HPLC ad alte prestazioni, utilizzando inizialmente il Bio-Rad Variant Sickle Cell



Short Program e successivamente il Bio-Rad Variant NBS Sickle Cell o il dry spot test. È prossimo alla pubblicazione un articolo a cura di alcuni clinici del Servizio Immunotrasfusionale dell'ospedale Santa Maria degli Angeli che sintetizza i dati raccolti tra il 2010 e il 2019.

Dal 2010 al 2019 **sono stati sottoposti a screening 11.956 neonati**, di cui 6.276 (52,5%) maschi e 5.680 (47,5%) femmine. Il 95,66% dei neonati sottoposti a screening presentava un'emoglobina non patologica (picchi di FA). In 519 neonati (4,34%) è stata riscontrata un'emoglobina patologica con diversi pattern che includono HbS, HbC, HbD, HbE e HbX. Sono stati, nel complesso, rilevati 6 casi (0,05%) di talassemia e 89 casi (0,74%) di malattia drepanocitica.

**In Italia si sono svolti altri studi pilota di screening mirato a Modena, Novara, Ferrara e di screening universale a Padova-Monza.**

**Dal 2010 al 2012 a Ferrara** sono stati testati 1992 neonati e identificati 24 portatori (1,2%). Lo screening era universale, eseguito su test di Guthrie mediante HPLC. L'esperienza è stata sospesa per mancanza di finanziamenti.<sup>30</sup>

**Nel 2013 a Novara è stato avviato un progetto di screening neonatale** mirato ai neonati con un genitore proveniente da aree a rischio di emoglobinopatia. Sono stati reclutati 337 neonati su 2447 nati e identificati 20 (6%) portatori (AS).<sup>31</sup>

**A Modena dal 2011 è attivo un programma di screening antenatale mirato alle donne a rischio per etnia.** I risultati dello studio pilota indicano la presenza di emoglobinopatia nel 27% delle 330 donne testate (copertura del programma pari al 70%). Il successivo screening neonatale dei neonati di madri portatrici dell'anomalia, eseguito su cordone e analizzato mediante HPLC, ha permesso di identificare 48 neonati portatori e 9 affetti.<sup>32</sup> Il programma di screening antenatale universale, esteso a tutte le donne in gravidanza e comprendente i neonati a rischio, per positività materna, è attualmente in corso e supportato con finanziamenti della Provincia di Ferrara.

**A Padova e Monza si è svolto uno screening neonatale universale** che ha utilizzato l'HPLC come prima tecnica e la biologia molecolare come seconda di conferma<sup>33</sup> e che su 5.439 neonati testati ha identificato 4 affetti da malattia drepanocitica, 37 portatori di HbS e 22 portatori di altre varianti emoglobiniche

---

30 Si veda [Universal neonatal screening for sickle cell disease and other haemoglobinopathies in Ferrara, Italy](#)

31 Si veda [Neonatal screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies in the changing Europe](#)

32 Si veda [Sickle cell disease in areas of immigration of high-risk populations: a low cost and reproducible method of screening in northern Italy](#)

33 Si vedano [Results of a multicenter universal newborn screening program for sickle cell disease in Italy: A call to action](#), [Pediatr Blood Cancer e Evaluation of Technical Issues in a Pilot Multicenter Newborn Screening Program for Sickle Cell Disease](#), [Int J Neonatal Screen](#)



patologiche.<sup>34</sup> Tali dati sono in linea, se non superiori, a quelli di Paesi dove attualmente esiste lo screening neonatale universale.<sup>35</sup>

In seguito ai dati emersi dallo screening universale a Padova, **la Regione Veneto ha inserito nel Piano Socio Sanitario della Regione Veneto 2019-2023** (Prot. 0025631 del 3/12/2018) lo screening neonatale universale per la malattia drepanocitica.

**In Emilia Romagna** la Regione sta valutando l'avvio di un progetto pilota.

## Individuazione del portatore e diagnosi prenatale: la peculiare situazione italiana

Riguardo all'opportunità di avviare un programma di screening neonatale universale per talassemia e malattia drepanocitica in Italia, all'interno del tavolo si è sviluppato un dibattito tra gli esperti, che necessiterà in un prossimo futuro ulteriori approfondimenti e confronti. Segue una sintesi delle diverse considerazioni e posizione espresse in maniera motivata.

La talassemia, e anche, se pur in maniera minore, la drepanocitosi, sono patologie storicamente presenti in Italia ed endemiche in alcune regioni, in modo particolare Sicilia, Sardegna, Campania e delta del Po. Fin dagli anni '70 questo ha portato allo sviluppo di particolari competenze nella presa in carico, nell'individuazione delle coppie a rischio – tramite informazione della popolazione e diagnosi del portatore, e nella diagnosi prenatale, attraverso villocentesi e celocentesi. Questo ha portato negli anni ad una forte riduzione delle nascite di bambini affetti da talassemia e ha fatto sì che le coppie che decidono di portare avanti la gravidanza lo facciano in maniera consapevole. Tali risultati sono stati ottenuti attraverso un forte investimento educativo, verso la popolazione e i ginecologi, attraverso progetti regionali di diagnosi del portatore e counseling genetico di coppia e, in caso di gravidanze a rischio, in una facilitazione nell'accesso alla diagnosi prenatale. **Tutti concordano con l'importanza di proseguire ed incentivare i programmi volti alla prevenzione e a favorire le nascite consapevoli.**

Non si nega tuttavia il fatto che in alcune Regioni, soprattutto quelle storicamente non interessate da queste patologie e che hanno visto un recente aumento dell'incidenza a fronte di flussi migratori e di una maggiore mobilità della popolazione, possa riscontrarsi un problema nella diagnosi precoce. **In modo particolare per la malattia drepanocitica** si registra mortalità per sepsi ed ictus nei lattanti affetti da questa patologia soprattutto nelle Regioni del Nord, per la presenza di pazienti di origine immigrata che non si sottopongono a screening premaritale o a prevenzione per motivi religiosi e culturali. Tale premessa viene condivisa da tutti gli esperti.

---

34 Si veda tabella 2 nell'articolo [Results of a multicenter universal newborn screening program for sickle cell disease in Italy: A call to action. Pediatr Blood Cancer](#)

35 Si veda [Results of a multicenter universal newborn screening program for sickle cell disease in Italy: A call to action. Pediatr Blood Cancer](#)



Stante la situazione italiana, la relativa società **SITE – Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie** – ritiene che una diagnosi alla nascita rappresenti una sconfitta del modello fino ad oggi seguito e basato sulla prevenzione. Pertanto vi è da parte di questa l'opinione che a fronte di risorse limitate possa essere preferibile investire su un potenziamento degli strumenti di prevenzione – quindi sulle campagne di sensibilizzazione della popolazione, sulla diagnosi del portatore e sulla diagnosi prenatale – più che su uno screening rivolto all'intera popolazione dei neonati. Potenziamento che viene indicato come necessario anche in considerazione di un indebolimento registrato nel tempo di alcuni programmi volti ad individuare il portatore.

In considerazione delle diverse situazioni regionali, tuttavia, si considera che laddove vi sia una particolare difficoltà all'individuazione dei portatori e delle gravidanze a rischio, insieme a programmi volti alla prevenzione e a favorire le nascite consapevoli, favorendo l'educazione dei gruppi a rischio e la formazione degli operatori sanitari che prenda in considerazione anche strategie di superamento delle barriere linguistiche e culturali, potrebbero essere indicati progetti regionali di screening per tutta la popolazione o per la sola popolazione a rischio al fine di evitare diagnosi tardive.

Va tuttavia rilevato che, per quanto riguarda nello specifico la malattia drepanocitica, **le raccomandazioni e linee guida (vedi sopra) sono per lo screening universale della malattia drepanocitica** e non per lo screening mirato, che porta a non diagnosticare molti casi, soprattutto in un contesto come quello italiano che vede la coesistenza di mutazioni HbS, ma anche betatalassemiche e di altre varianti emoglobiniche.

In considerazione di questo, diversi esperti ritengono che sia auspicabile **portare avanti entrambe le soluzioni – la prevenzione/educazione e lo screening, almeno per la malattia drepanocitica**. Altri ritengono che si potrebbero inserire entrambe queste patologie nel panel nazionale, così da ricomprendere lo screening nei LEA, pur prevedendo la facoltà, per le Regioni che portano avanti progetti di educazione della popolazione e di individuazione dei portatori, di perseguire quella come unica strada in ragione dei risultati ottenuti e della propria specifica epidemiologia. Si evidenzia inoltre come attraverso lo screening neonatale sarebbe comunque possibile individuare efficacemente i portatori, raggiungendo anche le famiglie che non si sono mai sottoposte al test e potenziando dunque i risultati delle politiche di ricerca delle situazioni di rischio.

## Conclusioni

In considerazione della storia e della situazione epidemiologica italiana, caratterizzata dalla coesistenza di mutazioni HbS con quelle talassemiche e le



varianti emoglobiniche e al fatto che le donne di altre etnie presenti nel Paese sono solitamente ben disposte verso i programmi di prevenzione, la **SITE – Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie** – ritiene che una diagnosi alla nascita rappresenti una sconfitta del modello fino ad oggi seguito e basato sulla prevenzione. Pertanto vi è da parte di SITE l'opinione che, a fronte di risorse limitate, sia preferibile focalizzarsi non tanto nello screening neonatale ma in quello preconcezionale e prenatale, con atti legislativi e campagne educazionali alla popolazione in generale, alle popolazioni più coinvolte e alla classe medica, anche potenziando le campagne di sensibilizzazione della popolazione, sulla diagnosi del portatore e sulla diagnosi prenatale. Potenziamento che viene indicato come necessario anche in considerazione di un indebolimento registrato nel tempo di alcuni programmi volti ad individuare il portatore. L'importanza di individuare le donne portatrici è inoltre sostenuta dal fatto che non solo la donna eterozigote per HbS non riconosciuta è esposta ad un rischio maggiore di complicanze in gravidanza, ma anche che gravidanze di donne omozigoti o doppie eterozigoti non riconosciute possono complicarsi in maniera ancora più grave con esiti catastrofici e fatali come già accade e non così raramente.

In considerazione di diverse situazioni locali, tuttavia, SITE considera che laddove vi sia una particolare difficoltà all'individuazione dei portatori e delle gravidanze a rischio, insieme a programmi volti alla prevenzione e a favorire le nascite consapevoli, favorendo l'educazione dei gruppi a rischio e la formazione degli operatori sanitari che prenda in considerazione anche strategie di superamento delle barriere linguistiche e culturali, potrebbero essere indicati progetti locali di screening per tutta la popolazione o per la sola popolazione a rischio al fine di evitare diagnosi tardive.

Viene tuttavia rilevato dagli altri partecipanti al tavolo che, per quanto riguarda nello specifico la **malattia drepanocitica, le raccomandazioni e linee guida** (Consensus Europea del BJH 2018, Linee Guida AIEOP Malattia Drepanocitica 2012 e 2018, Documento SITE-AIEOP 2017) sono **per lo screening universale della malattia drepanocitica** e non per lo screening mirato, che porta a non diagnosticare molti casi, soprattutto in un contesto come quello italiano che vede la coesistenza di mutazioni HbS, ma anche betatalassemiche e di altre varianti emoglobiniche.

In considerazione di questo, diversi esperti e AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica) ritengono che sia **auspicabile portare avanti entrambe le soluzioni – la prevenzione/educazione e lo screening neonatale universale sia per la malattia drepanocitica che**, se pur in mancanza di specifiche consensus e linee guida pubblicate, per le talassemie – ed esprimono dunque **parere positivo a un inserimento di entrambe le patologie nel panel nazionale**, così da **ricomprendere lo screening nei LEA** e dare alle Regioni una indicazione chiara al riguardo, Regioni che poi potranno attuare le relative politiche calandole nel proprio specifico contesto.



Si evidenzia inoltre come attraverso lo screening neonatale sarebbe comunque possibile individuare efficacemente i portatori, raggiungendo anche le famiglie che non si sono mai sottoposte al test e potenziando dunque i risultati delle politiche di ricerca delle situazioni di rischio.

## **[Approfondimento sulla talassemia](#)**

## **[Approfondimento sull'anemia falciforme](#)**

### **Articoli correlati:**

**[Beta talassemia e sindromi mielodisplastiche: luspatercept rimborsabile in Italia](#)**

(29 novembre 2021)

**[Due terapie geniche in meno sul mercato europeo](#)** (25 ottobre 2021)

**[Beta talassemia, approvata in Europa la prima terapia genica per la patologia](#)**

(4 giugno 2019)



# ALTRE TEMATICHE E CONSIDERAZIONI A MARGINE

## CAP. VIII – I CRITERI DI WILSON E JUNGNER, UNA RIFLESSIONE SU UN POSSIBILE AGGIORNAMENTO

Non tutte le malattie possono essere inserite nel pannello di screening neonatale: quali sono dunque i criteri di ammissibilità? Nel 1968 l'Organizzazione Mondiale della Sanità pubblicò i Criteri di Wilson e Jungner, che sono tuttora universalmente riconosciuti, anche se in parte discussi e in via di aggiornamento. Ecco quindi, le caratteristiche che una condizione deve avere per essere inclusa nel pannello:

1. La malattia costituisce un problema importante di salute pubblica (prevalenza, gravità, costi)
2. È disponibile un trattamento efficace
3. Sono disponibili strutture per la diagnosi e il trattamento
4. La condizione è riconoscibile in uno stadio pre-sintomatico o precoce
5. Esiste un test appropriato (semplice, riproducibile, affidabile, non dannoso, a basso costo)
6. Il test di screening è accettabile per la popolazione
7. La storia naturale della malattia è conosciuta
8. Il protocollo di trattamento è chiaro
9. Il costo dello screening (conferma diagnostica e trattamento) è bilanciato dai costi complessivi della patologia
10. Lo screening è un processo sistematico e non una tantum



Ma questi dieci criteri sono ancora adeguati? Sostanzialmente sì, ma si sta discutendo nel mondo, e anche in Italia, l'ipotesi di aggiornarli aggiungendone altri. Uno di questi è **la misurazione della qualità della vita** nei pazienti che hanno avuto accesso alla diagnosi, anche in assenza della possibilità immediata di intraprendere una terapia farmacologica o un trapianto. La sfida è tradurre la vita reale delle persone, bambini, adolescenti, poi adulti, in endpoint misurabili, ed è possibile farlo solo con una collaborazione sempre più stretta fra medici e pazienti, con i quali produrre questi indicatori.

Un altro concetto è quello di **genetic equality**. Se si ritiene che una patologia possa entrare nei criteri di uno screening neonatale esteso, ci si trova davanti un problema etico molto rilevante: non è possibile andare a ricercare solo la mutazione per la quale è disponibile un trattamento, perché in quell'ipotesi si discriminerebbero i pazienti con una mutazione non idonea a opzioni terapeutiche, violando il principio dell'equality. Se si propone di fare lo screening per una determinata patologia, è opportuno farla per tutte le mutazioni: i pazienti con una mutazione denominata "treatable" potranno beneficiare di un trattamento, mentre quelli con una mutazione "actionable" verranno valutati nel corso del follow-up clinico. In questo ragionamento rientra anche un discorso di costo-beneficio: se ipotizziamo di avere a disposizione un kit in grado di rilevare (a parità di costo) numerose patologie, delle quali solo alcune hanno un trattamento disponibile, questo fatto determina già di per sé la possibilità di definire le patologie senza opzioni terapeutiche come actionable.

La domanda è: quanto si è disposti a sperimentare nell'universo di patologie che oggi non sono trattabili? Soprattutto nelle malattie ultra rare, il problema principale è la difficoltà nel trovare i pazienti da arruolare nei trial clinici: in mancanza di diagnosi precoci, non si riesce ad avviare gli studi e a verificare l'efficacia di un trattamento. Un altro criterio da considerare per decidere se inserire o meno una patologia nel pannello di screening neonatale è quindi **la disponibilità di trial clinici o studi pilota**: quella che potremmo chiamare "trialability".

Ciò che i pazienti di oggi hanno in più rispetto al passato sono proprio i numerosissimi trattamenti in fase di sperimentazione, che al momento non rientrerebbero nei Criteri di Wilson e Jungner, perché non sono trattamenti approvati. Se pensiamo a una patologia rara per la quale sono in corso dei trial che procedono come previsto e forniscono delle evidenze in termini di efficacia del trattamento, anche questo fattore dovrebbe essere considerato. Introdurre questo criterio significherebbe guardare verso l'innovazione.

### **Articoli correlati:**

[Screening neonatale, Andrea Pession \(SIMMESN\): "Attendiamo l'allargamento del panel di patologie da ricercare e intanto lavoriamo per avere meno centri e maggiore qualità"](#) (12 dicembre 2022)



# CAP. IX – CONSIDERAZIONI GENERALI PER IL PERCORSO DI SCREENING NEONATALE

## Riguardo ai laboratori

Il test di screening per le malattie metaboliche 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 a 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 alla 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 un limite 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.

In considerazione della **sempre maggiore necessità di eseguire un test genetico per la conferma della diagnosi** o dello specifico genotipo, si raccomanda un crescente coinvolgimento delle strutture di genetica nei percorsi di screening.

## Riguardo allo screening a cascata

La positività allo screening del neonato per una patologia di tipo ereditario indica chiaramente la presenza tra i genitori di una persona affetta da patologia, anche se asintomatica, o lo stato di portatore sano ed è altresì indicativa della presenza, all'interno della famiglia, di altri casi di patologia o di condizione di portatore sano. A fronte di tale evidenza **si raccomanda una sempre maggiore attenzione all'organizzazione di uno 'screening a cascata' se pur non neonatale**, per i soggetti identificati geneticamente 'a rischio' e la definizione di specifiche modalità di gestione/informazione del portatore sano.

## 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, sia per quello che avverrà in seguito all'ampliamento del panel.

Durante l'iter di discussione della Legge di Bilancio 2023, approvata in via definitiva dal Parlamento italiano il 29 dicembre 2022, l'On. Maria Elena Boschi ha provato a proporre un emendamento al testo della normativa dedicato allo screening neonatale, intervenendo sul contenuto della Legge 167/2016 "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione



e la cura delle malattie metaboliche ereditarie". Se l'emendamento fosse stato approvato, il Ministero della Salute avrebbe dovuto, entro i primi di marzo, emanare un decreto per stabilire i criteri e le modalità per l'utilizzo delle risorse destinate allo SNE, ogni anno ripartite tra le Regioni, vincolandole all'effettiva attivazione di percorsi di screening neonatale per le circa 40 patologie previste nel panel. La proposta, purtroppo, non ha superato il vaglio della Camera dei Deputati e non è stato inserito nel provvedimento definitivo.

## 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 a individuare un'intera famiglia a rischio. Tale figura va quindi prevista in modo organico all'interno dei percorsi di screening, a partire dalla prima comunicazione e 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 per tutto il percorso dall'esatta esecuzione del test al follow-up. È evidente che il percorso di screening necessita di una progressiva e costante implementazione, nonché di un effettivo monitoraggio, volto a creare nel tempo un'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.



# SCREENING GENETICO E PROSPETTIVE FUTURE

### Premesse

Attualmente lo screening neonatale esteso (SNE) in Italia offre nella quasi totalità dei casi screening che si basano su metodiche fenotipiche (metaboliche e/o proteomiche). Tuttavia **i progressi fatti nell'ultimo decennio nell'ambito della genomica consentono oggi di ricercare una specifica patologia genetica con test molecolare**; è possibile anche fare la ricerca in pannelli di geni o nell'intero genoma, con costi e tempi decisamente ridotti rispetto al passato. Tali tipologie di test sono ormai eseguibili dalla maggior parte dei grandi laboratori pubblici italiani, sia per formazione del personale che per dotazione tecnologica.

In seguito a questa evoluzione, **nel mondo si comincia a parlare sempre più frequentemente di screening genetico**: un'analisi che si avvale di metodiche utilizzate per i test genetici e applicate su vasta scala a "settori della popolazione", come ad esempio, appunto, gli screening neonatali. Anche in Italia, in modo particolare dopo l'esperienza fatta in Italia con lo screening per l'amiotrofia spinale autosomica recessiva 5q (SMA) – eseguito appunto con ricerca genetica ormai da oltre la metà delle Regioni – tale dibattito si sta ampliando e pertanto si è



ritenuto di dedicare un capitolo a questa tematica che cambierà completamente lo scenario dello screening e che acquisterà sempre maggiore rilievo negli anni a venire.

Lo screening genetico viene condotto in maniera totalmente diversa rispetto al concetto di screening che abbiamo conosciuto negli ultimi decenni e al quale siamo abituati a pensare, ovvero a quello biochimico. Questo non comporta il fatto che un metodo sia migliore dell'altro, ma il cambiamento metodologico è notevole: si passa da uno screening (quello biochimico) basato su un fenotipo patologico, a uno screening genotipico, dove si indaga sul DNA.

Questo diverso approccio rappresenta una svolta epocale, che apre nuove opportunità ma al tempo stesso pone questioni nuove e differenti di natura etica, legale e interpretativa, legate in particolare alla privacy dei dati sensibili, alla proprietà dei dati genetici e alla loro conservazione (in termini di spazio disponibile nei server). Chi è il proprietario dei dati di un bambino sano di cui conosciamo il panorama genico? Una domanda alla quale diventa ancora più difficile rispondere se si immagina di entrare in possesso di tutti i suoi dati genomici (sequenziamento dell'intero genoma). Inoltre, nel momento in cui si passa da un fenotipo – che è proprietà esclusiva di un individuo – a un genotipo, occorre tener conto che quest'ultimo non appartiene più solo all'individuo, ma anche alla sua famiglia. Sono molte di più le problematiche di questo genere, rispetto a quante siano quelle puramente tecniche.

### **Occorre poi prestare una particolare attenzione ai termini: screening o diagnosi?**

Lo screening neonatale, indipendentemente dalla metodica utilizzata, deve essere sempre considerato un percorso di prevenzione secondaria applicato a grandi popolazioni; in questo differisce dal processo di diagnosi, che viene applicato sulla singola persona. Indipendentemente dalla metodica utilizzata, il risultato finale può essere la diagnosi della patologia.

Tale **distinzione tra l'esecuzione di un test di screening e il processo di diagnosi** è importante anche dal punto di vista giuridico e dell'organizzazione dei percorsi, tema riguardo al quale nel tavolo di discussione si è sviluppato un ampio dibattito. Lo screening neonatale, infatti, se eseguito con progetto sperimentale, necessita del consenso informato, che non è invece necessario laddove il test – che sia metabolico o genetico – viene eseguito all'interno di leggi nazionali o regionali che prevedano l'obbligatorietà. Questo implica anche che non sia necessaria, nel caso di test genetico seguito per lo screening, una preventiva consulenza genetica, che è invece quasi sempre necessaria nei test eseguiti per la diagnosi su singolo individuo.

Tale consulenza deve però comunque essere prevista a valle del test. Questo perché un risultato di patologia o di portatore sano nel neonato comporta la successiva necessità di eseguire indagini genetiche nei genitori, e questo può far emergere condizioni di portatore o di 'non paternità' e influire sulle successive scelte riproduttive.



Anche in considerazione di questo, si evidenzia la necessità di una maggiore e più puntuale, ma comprensibile, informazione per le famiglie, relativa alle implicazioni di un test di tipo genetico all'interno del consenso informato, dove previsto, o in momenti specifici, come ad esempio all'interno dei corsi di preparazione al parto, attraverso incontri con il genetista o appositi e validati materiali informativi (video, opuscoli).

## Il dibattito a livello europeo e il progetto Screen4Care

In Europa ci sono numerose iniziative di screening neonatale genetico: ad esempio nel Regno Unito, con Genomics England, dove l'approccio proposto è utilizzare un sequenziamento dell'intero genoma (whole genome sequencing, WGS). Ci sono diversi progetti anche negli Stati Uniti, come BegiNGS e Babyseq, in Australia e in Europa, come le iniziative pilota in Olanda e Belgio.

Ci sono **tre approcci principali**, ciascuno con vantaggi e svantaggi e questioni ancora in discussione:

- **Il sequenziamento dell'intero genoma**
- **La ricerca su pannelli genici**
- **La ricerca su singolo gene**

Si tratta di metodiche che hanno diverse implicazioni in termini etici che derivano ad esempio dall'aver a disposizione i dati dell'intero genoma di neonati completamente asintomatici (di fatto oltre il 95% dei neonati in screening). Molto importanti sono anche le problematiche della privacy e della 'ownership', cioè la proprietà dei dati: chi è 'proprietario' dei dati genomici di un minore asintomatico? Un altro elemento è la dimensione del dato, definita come output genomico, che per il sequenziamento genomico è nell'ordine di terabytes e richiede spazi o database dedicati.

I pannelli genici consentono di sequenziare (ma anche di identificare variazioni di numero di copie come delezioni e duplicazioni) molto accuratamente in geni 'target' cioè selezionati, e solo in quelli. L'accuratezza diagnostica è molto più elevata proprio per la metodica, le implicazioni etiche sono minori, e infine i costi, ad oggi, sono circa 1/10 rispetto al sequenziamento del genoma. La possibilità di sequenziare il genoma in tutti i neonati è molto attraente e aprirebbe concretamente l'era della medicina genomica 'all-around' con una moltitudine di effetti, implicazioni e benefici sulla prevenzione e in generale sulla salute pubblica. È ovviamente necessaria una pianificazione strategica che tenga conto di tutti gli aspetti sopra elencati, e sperabilmente la definizione di 'hub' di riferimento dove questi esami possano essere effettuati con economia di scala e accuratezza diagnostica.

In questo panorama nasce "**Screen4Care**", un nuovo progetto della durata di cinque anni, finanziato dalla Comunità Europea e da EFPIA (la federazione europea delle



industrie farmaceutiche) e composto da 37 partner, incluse Università e industrie. Ha come obiettivo quello di effettuare uno screening neonatale genetico pilota in Europa, su un numero molto ampio di malattie rare e in circa 20.000 neonati, utilizzando pannelli genetici in fase neonatale, e whole genome sequencing in fase di diagnosi precoce postnatale, il tutto supportato da tecnologie digitali e nuovi algoritmi per identificare le malattie rare precocemente. A ben esprimere la stretta sinergia con le industrie, il progetto è guidato da un coordinatore scientifico accademico (la prof.ssa Alessandra Ferlini), e da un rappresentante dell'EFPIA (Nicolas Garnier, direttore di Patient Advocacy, Oncology & Rare Disease, Global Product Development di Pfizer). Il progetto è stato avviato nell'ottobre 2021 e lo screening genetico neonatale pilota inizierà nel 2024. I centri già selezionati sono Ferrara (Azienda Ospedaliera Universitaria), Roma (Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, che è anche partner del progetto e hub di sequenziamento) e l'Università di Friburgo in Germania, ma altri siti per lo screening sono in via di definizione.

## Il progetto di Telethon e Regione Lombardia

Grazie agli avanzamenti della ricerca scientifica, oggi è sempre più possibile e importante una diagnosi precoce per poter intervenire tempestivamente. Con questo obiettivo, nel dicembre 2021, la Regione Lombardia e la Fondazione Telethon hanno deciso di dare vita a una **pionieristica iniziativa per analizzare la sostenibilità e la realizzabilità di uno screening genomico neonatale**. Obiettivi principali del progetto saranno identificare alla nascita malattie genetiche a esordio infantile, definire il percorso diagnostico sperimentale e valutare le ricadute sanitarie del processo di screening neonatale. Il programma sarà supportato attraverso un finanziamento di oltre 470.000 euro da parte della Regione Lombardia e di circa 245.000 euro da parte della Fondazione Telethon. Un impulso importante per creare le condizioni affinché una ricerca scientifica di eccellenza viaggi insieme ai recenti e continui progressi nella diagnosi molecolare di malattie genetiche mediante tecnologie genomiche, aprendo così a nuove opportunità applicative e valutandone anche un impatto concreto in termini di sanità pubblica.

La gestione del programma è stata affidata dalla Regione Lombardia alla Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica: i progetti finanziati vedranno protagonisti la stessa Fondazione Telethon, in collaborazione con UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare, l'ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo e l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano. Il coordinamento dell'attività clinica sarà affidato a Maria Iacone, responsabile della Sezione di Genetica Molecolare del Laboratorio di Genetica Medica dell'ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo, che si occuperà di garantire l'esecuzione del sequenziamento dell'intero genoma (Whole Genome Sequencing – WGS) di una sessantina di bambini e dei loro genitori, in collaborazione con Giorgio Casari, professore ordinario di Genetica Medica presso l'Università Vita-Salute del San Raffaele, che effettuerà sia il sequenziamento dell'intero genoma che dell'esoma (la porzione più "informativa" del nostro patrimonio genetico) di 50 neonati e dei rispettivi genitori.



Le tecnologie di sequenziamento genomico sono diventate progressivamente sempre più avanzate e, parallelamente alla riduzione dei costi, è aumentata l'attenzione per il loro impiego routinario nel percorso di cura del neonato. Il sequenziamento dell'intero genoma offre molte potenziali opportunità in questo contesto, ma anche dei rischi: da qui la necessità di approfondirne l'applicabilità a programmi di screening di massa. In diversi studi, infatti, il WGS è stato in grado di fornire una diagnosi tempestiva per i neonati con malattie genetiche in condizioni critiche, razionalizzando e rendendo più efficiente il processo diagnostico. Tuttavia, è ancora poco esplorata la potenzialità del WGS nello screening neonatale, per identificare malattie potenzialmente trattabili in neonati ancora asintomatici. Questo approccio ha da un lato grandi potenzialità, ma dall'altro pone alti rischi di false diagnosi e quesiti etici di grande importanza. Proprio per questo sono necessari studi che esaminino sia gli aspetti tecnici e interpretativi del WGS che quelli organizzativi, etici e socio-economici, in modo che possano essere sviluppate le migliori pratiche per un'implementazione responsabile ed efficace.

Il percorso, iniziato dalla Regione Lombardia nel 2018, è stato frutto anche di numerosi studi sotto l'aspetto etico da parte dei membri del Foro lombardo per la ricerca, costituito da dieci esperti di livello internazionale nel campo della ricerca e dell'innovazione che hanno compiti consultivi, propositivi e informativi.

## Il dibattito negli Stati Uniti

Lo screening neonatale è stato istituito oltre cinquant'anni fa per identificare casi di malattie che rispecchiassero i Criteri di Wilson e Jungner (vedi cap. IX), ovvero l'urgenza, la gravità e la curabilità delle patologie. Nell'ultimo decennio, tuttavia, ai programmi di screening **sono state aggiunte condizioni che non soddisfano rigorosamente questi criteri e che comportano seri problemi etici nell'ambito della salute pubblica**. Inoltre, si comincia a discutere di screening neonatale genetico, e il dibattito è acceso sia in Europa ([qui](#) il punto di vista di Alessandra Ferlini, professore di Genetica Medica dell'Università di Ferrara) che negli Stati Uniti. Oltreoceano, a interrogarsi sulle opportunità ma soprattutto sui pericoli di questo nuovo scenario – con una dose maggiore di pessimismo rispetto alla collega italiana – è il dr. Robert J. Currier, del Dipartimento di Pediatria dell'Università della California, in un articolo pubblicato sull'*International Journal of Neonatal Screening*.

Fino ad oggi sono state identificate oltre 400 malattie genetiche che soddisfano i criteri di screening iniziali: esordio pediatrico, un determinato livello di gravità e una certa capacità di intervento. All'interno di questo gruppo c'è un sottogruppo più piccolo di disturbi con insorgenza neonatale che sono gravi e sui quali si può agire con grande efficacia: alcuni di questi, in assenza di qualsiasi altro metodo di test, potrebbero essere i target di uno screening neonatale basato sul sequenziamento del DNA. L'obiettivo di questo test, come tutti gli screening neonatali, sarebbe l'identificazione dei neonati affetti e il trattamento precoce della condizione per prevenire un esito infausto.



**Tuttavia, secondo Currier, è improbabile che un tale test di screening possa essere implementato in modo efficace, per diversi motivi.** Il primo è che il sequenziamento del DNA identifica le varianti nel gene, ma per alcune condizioni è difficile prevedere il possibile stato della malattia (a esordio precoce, a esordio tardivo o non penetrante). Una possibilità è restringere ulteriormente il gruppo di condizioni bersaglio a patologie che hanno correlazioni genotipo/fenotipo ben sviluppate.

Inoltre – sostiene l'esperto – sarà difficile, se non impossibile, implementare lo screening genetico neonatale in modo da trattare la popolazione in modo equo. L'interpretazione del significato clinico delle varianti rilevate dal sequenziamento si basa su database genomici. Tuttavia, i database di varianti genetiche esistenti sovrarappresentano le varianti trovate in individui di ascendenza europea e sottorappresentano quelle di individui di altre ascendenze. Di conseguenza, in questi ultimi c'è una maggiore probabilità di trovare una variante di significato incerto (VUS). Indipendentemente dal fatto che le VUS vengano comunicate o meno al paziente, ciò implica che le prestazioni dello screening saranno diverse a seconda delle popolazioni. Questo problema è particolarmente importante in alcune parti degli Stati Uniti, dove sono presenti un gran numero di immigrati dal Messico, dall'America centrale e dal Sudamerica: a causa del costo dei test genetici nei loro Paesi d'origine, questi cittadini tendono ad essere sottorappresentati nei database.

**Un altro problema è quello economico:** oggi il sequenziamento del genoma è 100 volte più costoso di qualsiasi test di screening neonatale. I budget per lo screening non sono illimitati e le spese non possono essere aumentate arbitrariamente. L'introduzione dello screening genetico neonatale potrebbe dunque distogliere risorse da altre responsabilità, tra cui il follow-up, i test diagnostici e il trattamento, oppure assorbire fondi di cui la sanità pubblica potrebbe aver bisogno per altre priorità.

I dati di sequenziamento, inoltre, sono estremamente personali per il neonato, ma hanno implicazioni anche per i genitori. È una sfida che rientra nell'ambito della fiducia e che richiederà al programma di screening neonatale di praticare un'estrema trasparenza su come viene utilizzato il DNA, sulla conservazione o meno del DNA residuo, sul modo in cui vengono generati i dati di sequenziamento e su come i risultati saranno salvaguardati per il futuro. La possibilità di un uso futuro dei dati o del DNA a beneficio dell'individuo (ad esempio tramite la reinterpretazione di varianti) o per benefici più generali di salute pubblica (la ricerca) dovrà essere comunicata esplicitamente. Un ulteriore potenziale danno potrebbe derivare dall'ipotesi che le forze dell'ordine richiedano l'accesso al DNA o ai dati per futuri scopi di identificazione forense della persona o dei suoi parenti.

La chiara alternativa è intraprendere lo screening neonatale genetico solo dopo una discussione approfondita con i genitori sul tipo di risultati e sulle implicazioni per



la diagnosi e il trattamento. **“Le preferenze dei genitori dovranno essere raccolte, registrate e rispettate**, e il fallimento in una qualsiasi di queste aree dell’etica della salute pubblica ha il potenziale per minare drasticamente la fiducia delle persone e la convinzione che il programma di screening neonatale agisca nel loro interesse”, conclude Currier. “Lo screening neonatale è stato un programma di salute pubblica di enorme successo. Tuttavia, il suo futuro non è garantito: non dovremmo procedere senza riflettere e valutare se ciò che stiamo facendo oggi renderà la sua sopravvivenza più o meno probabile”.

### **Articoli correlati:**

[“Lo screening neonatale genetico è in rotta di collisione con l’etica?”](#) (31 gennaio 2023)

[Screening genetico: dal 2024 saranno sottoposti al test 20mila neonati](#) (3 gennaio 2023)

[Screening neonatale: Fondazione Telethon e Regione Lombardia lanciano un’iniziativa per individuare alla nascita le malattie genetiche](#) (15 dicembre 2021)

[Malattie rare, nasce il progetto di ricerca europeo Screen4Care](#) (25 ottobre 2021)



# 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 e 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 COINVOLTA NELLA II EDIZIONE

**Prof.ssa Chiara Azzari** – Direttore Clinica Pediatrica II (U.O.C.) – Immunologia Pediatrica e Coordinatore Scientifico A.O.U. Meyer di Firenze

**Dott.ssa Federica Barzaghi** – Pediatra dell'Unità di Immunoematologia Pediatrica dell'Ospedale San Raffaele di Milano



**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 (SR-Tiget) di Milano

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

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

**Dott.ssa Valeria Calbi** – Ematologa, Coordinatore d'area Trapianto allogenico pediatrico dell'Unità di Immunoematologia pediatrica dell'Ospedale San Raffaele di Milano

**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 Raffaella Colombatti** – Responsabile Gruppo Patologie del Globulo Rosso Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedale Università di Padova e coordinatrice del Gruppo di Lavoro Patologie del Globulo Rosso dell'AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia Pediatrica)

**Dott. Matteo Della Porta** – Responsabile Unità leucemie e mielodisplasie dell'Humanitas Cancer Center di Milano

**Prof.ssa Maria Alice Donati** – Direttore Unità Operativa Complessa Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie dell'Ospedale Meyer di Firenze (nella I Edizione)

**Prof.ssa Alessandra Ferlini** – Professore di Genetica Medica, Università di Ferrara

**Dott. Gian Luca Forni**, Direttore del Centro Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro dell'Ospedale Galliera di Genova

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

**Prof. Paolo Gasparini** – Presidente SIGU – Società Italiana di Genetica Umana

**Dott. Mattia Gentile** – Direttore del Laboratorio di Genetica Medica presso l'Ospedale Di Venere di Bari



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

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

**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 di Milano

**Dott.ssa Raffaella Origa** – Università di Cagliari, SSD Talassemia, ASL 8 Cagliari, Presidente SITE

**Prof.ssa Marika Pane** – Direttrice del Centro Clinico NeMO Pediatrico di Roma

**Prof. Andrea Pession** – Direttore dell'unità pediatrica dell'IRCSS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna e presidente SIMMESN, Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale

**Prof Arcangelo Prete** – Presidente AIEOP – Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica e Responsabile SSD Oncoematologia Pediatrica IRCCS-AOU di Bologna – Ospedale S. Orsola-Malpighi

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

**Dott. Davide Tonduti** – Unità Operativa Complessa di Neurologia Pediatrica dell'Ospedale Buzzi di Milano



## LE ASSOCIAZIONI (COINVOLTE NELLA I EDIZIONE PER LA DEFINIZIONE DEI BISOGNI)

**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 – Associazione Immunodeficienze Primitive OdV

**Fernanda De Angelis** – Responsabile Ufficio scientifico, Parent Project

**Guido De Barros** – Presidente VoaVoa

**Erasmus Di Nucci** – Presidente Associazione ALLU – Associazione Italiana Leucodistrofie Unite e Malattie Rare

**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** – Vicepresidente AISMME – Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie



# ABBREVIAZIONI

AADC: deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (deficit di AADC)  
ADA-SCID: deficit di adenosina deaminasi  
AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco  
ALD: adrenoleucodistrofia  
ASMD: deficit di sfingomielinasi acida (malattia di Niemann-Pick tipo A e B)  
CAH: iperplasia surrenalica congenita o sindrome adrenogenitale  
CPK: creatinfosfochinasi  
DBS: dried blood spot (i campioni di sangue su cartoncino)  
EMA: Agenzia Europea per i Medicinali  
ERT: terapia enzimatica sostitutiva  
FDA: Food and Drug Administration (USA)  
GAA: alfa-glucosidasi acida  
GAG: glicosaminoglicani  
IRCCS: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico  
LEA: livelli essenziali di assistenza  
MLD: leucodistrofia metacromatica  
MPS: mucopolisaccaridosi  
PID: immunodeficienza primaria  
PNP-SCID: deficit di purina nucleoside fosforilasi  
RUSP: Recommended Uniform Screening Panel (pannello USA)  
SCD: sickle cell disease (anemia falciforme)  
SCID: immunodeficienze combinate gravi  
SMA: atrofia muscolare spinale  
SNE: screening neonatale esteso  
TREC/KREC: T-cell receptor excision circles / kappa-deleting recombination excision circles  
VUS: variante genetica di significato sconosciuto  
WES: Whole Exome Sequencing (sequenziamento dell'intero esoma)  
WGS: Whole Genome Sequencing (sequenziamento dell'intero genoma)  
X-ALD: adrenoleucodistrofia legata all'X  
XLA: agammaglobulinemia legata all'X



A cura di

---



Con il patrocinio di

---

FONDAZIONE



Con il contributo non condizionante di

---



ISBN 978-88-944042-8-9



9 788894 404289