

Screening neonatale metabolico allargato

In arrivo una nuova realtà per la pediatria

IRENE BRUNO¹, ALESSANDRO VENTURA¹, ALBERTO BURLINA²

¹Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

²UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Azienda Ospedaliera, Università di Padova

Si prospetta uno screening neonatale allargato a numerose malattie metaboliche. Questo dovrà significare molto di più che eseguire una procedura. Sarà necessario un approccio coordinato per l'intera rete assistenziale: formazione, follow-up, valutazione dei risultati. In Italia siamo effettivamente pronti? (Vedasi editoriale a pag. 415)

È arrivato il momento che i pediatri sia ospedalieri che di famiglia siano informati della grande rivoluzione diagnostica, iniziata già in alcune Regioni italiane e che coinvolgerà nei prossimi anni tutto il Paese: lo screening neonatale metabolico allargato.

Attualmente, in Italia, lo screening neonatale è obbligatorio per legge solo per individuare l'iperfenilalaninemia e l'ipotiroidismo congenito. Molte Regioni, però, hanno scelto di allargare lo screening ad altre malattie (fibrosi cistica e sindrome surreno-genitale, galattosemia, deficit di biotinidasi, leucinosi...).

Cosa e quali sono le malattie metaboliche ereditarie?

Le malattie metaboliche ereditarie sono un gruppo eterogeneo e complesso di malattie monogeniche (più di 400), spesso dovute al blocco di una via metabolica del metabolismo intermedio (amminoacidi, lipidi, carboidrati). Le conseguenze cliniche di questo blocco sono spesso causa di grave morbilità e mortalità, soprattutto nella popolazione pediatrica.

Anche se singolarmente i disordini

NEWBORN EXPANDED METABOLIC SCREENING

(Medico e Bambino 2010;29:429-433)

Key words

Metabolic diseases, Diagnosis, Tandem mass spectrometry

Summary

Newborn expanded screening is slowly starting in Italy. The programme will screen some rare, most metabolic, diseases that could be managed and treated better if diagnosed in the first days of life. The program has been adopted in many countries in Europe and around the world though the lists of screened diseases vary widely, depending on political, socio-economical and cultural reasons. At the moment, in Italy each region is choosing if and when starting the screening and which diseases must be screened. Starting the screening is not complicated from a technical point of view, the challenging part of the programme is represented by the organization of the subsequent net of education of physicians, communication of diagnosis, early care of patients, and is still a debated ethical issue. This article tries to analyse pros and cons of this cultural revolution that will affect us in the next years.

sono rari, la loro incidenza totale è stimata tra 1:5000 e 1:7500 nati. Per molti di questi disordini è possibile una diagnosi precoce, già alla nascita.

Le principali malattie metaboliche ereditarie a insorgenza neonatale sono riportate nella *Tabella I*.

Che cos'è lo screening metabolico allargato?

Lo screening metabolico allargato offre la possibilità di ricercare in un'in-

tera popolazione numerose malattie metaboliche ereditarie. La procedura di raccolta del campione è la stessa di quella già in vigore per gli attuali screening neonatali: goccia di sangue (*spot*) su carta bibula tra il secondo e il terzo giorno di vita. Quello che cambia è il sistema di analisi del campione, che viene effettuato in tandem mass-spettrometria (MS/MS), tecnica che consiste nell'utilizzo di due spettrometri che lavorano in maniera combinata e

PRINCIPALI MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE A INSORGENZA NEONATALE

Malattie del metabolismo intermedio

- Aminoacidopatie (per es. fenilchetonuria, tirosinemia, leucinosi)
- Difetti del ciclo dell'urea (per es. citrullinemia)
- Acidemie organiche (per es. metilmalonico-aciduria, propionico-aciduria, isovalerico-aciduria)
- Difetti dell'ossidazione degli acidi grassi (per es. difetto della deidrogenasi degli acidi grassi a catena media, MCAD)
- Malattie mitocondriali
- Malattie del metabolismo dei carboidrati

Malattie del metabolismo delle molecole complesse

- Difetti del metabolismo di purine e pirimidine
- Malattie lisosomiali (per es. malattia di Pompe, di Gaucher, di Fabry, mucopolisaccaridosi)
- Malattie perossisomiali
- Difetti di glicosilazione
- Difetti del metabolismo delle lipoproteine

Tabella 1

che, attraverso l'utilizzo di particolari software, vengono tarati per la ricerca di specifici metaboliti (ricercabili fino a 60 malattie metaboliche) in una goccia di sangue^{1,3}.

Perché fare lo screening metabolico allargato in età neonatale?

Lo screening darà la possibilità di identificare precocemente i neonati affetti da malattia metabolica, sia che si presentino con scompenso metabolico acuto sia che abbiano una sintomatologia cronica progressiva, offrendo così la possibilità di avviare una terapia adeguata.

Dove è già iniziato lo screening?

L'utilizzo della MS/MS, iniziato alla fine degli anni '90, si sta rapidamente diffondendo in tutto il mondo. Lo screening metabolico allargato è obbligatorio per legge in Australia, è molto diffuso in America, Asia e anche in Europa (la prima a introdurlo è stata la Germania nel 1998, seguita da Austria, Inghilterra e Olanda; attualmente sono 7 i Paesi che lo effettuano).

Il numero delle malattie oggetto di screening in MS/MS è molto variabile da Paese a Paese e passa da un minimo di due malattie (fenilchetonuria e deficit di ossidazione degli acidi grassi a catena media) a un massimo di 20⁴.

E in Italia?

Non vi è al momento una legge nazionale per quel che riguarda il numero di malattie su cui effettuare uno screening. In Italia la situazione appare piuttosto frammentata rispetto al contesto internazionale, ma vi è un tentativo di applicare linee guida comuni per l'esecuzione dello screening nell'ambito del SSN⁵.

Esistono alcune realtà ben definite in cui lo screening neonatale metabolico allargato è già iniziato, tra queste la Regione Toscana, che attuava lo screening neonatale metabolico allargato per circa 40 malattie metaboliche e che lo ha recentemente limitato a 32 malattie. Da quest'ultima possiamo già ottenere alcune informazioni: lo screening, iniziato nel 2004 su 160.000 bambini, ha permesso di identificare 80 bambini affetti da malattia metabolica⁶.

In altre realtà quali Liguria, Lazio e Veneto lo screening è ancora limitato a studi "pilota" e non è codificato a livello regionale. In Veneto è stata recentemente approvata una Legge Regionale che identifica malattie e tempi dello screening.

Per quali malattie viene effettuato lo screening e perché?

Si considerano meritevoli di screening quelle malattie che soddisfino i

criteri definiti da Wilson nel 1968⁷ e tra questi: che vi sia un test affidabile di screening per una determinata malattia e che la diagnosi precoce possa modificare realmente la storia naturale della malattia. Nello screening allargato, oltre alle malattie metaboliche, verranno ricercate anche altre malattie, purché rispondenti ai principi generali degli screening (ad esempio ipotiroidismo congenito o sindrome surreno-genitale). Per questo motivo da screening neonatale metabolico allargato si è passati più semplicemente alla denominazione di *screening neonatale allargato o esteso*.

Negli anni 1997-2000 si è profilata l'opportunità di una revisione di questi criteri internazionali di screening, vista la crescente richiesta di salute della popolazione associata a una maggiore cultura della prevenzione, oltre che al miglioramento delle tecniche diagnostiche e delle possibilità terapeutiche^{8,9}.

PRINCIPI GENERALI PER L'APPLICAZIONE DELLO SCREENING NEONATALE ALLARGATO

La Società Americana di Genetica Clinica ha definito i criteri su cui basare lo screening¹⁰ e con cui fornire raccomandazioni. Tra questi:

1. Lo screening neonatale universale è una responsabilità essenziale di salute pubblica, fondamentale per migliorare la prognosi dei bambini affetti.
2. Lo sviluppo della politica di screening neonatale deve essere diretto soprattutto all'interesse di salute del neonato affetto e, secondariamente, agli interessi dei neonati non affetti, delle famiglie, dei professionisti sanitari e della popolazione in generale.
3. Eseguire lo screening neonatale significa molto di più che eseguire un test. Questa è una procedura coordinata e inserita in un sistema che deve prevedere formazione, screening, follow-up, diagnosi, trattamento e gestione, oltre che valutazione dei risultati.
4. La comunicazione tra vari livelli sanitari deve essere semplice e continua in modo da assicurare un'appropriata

conferma di test patologici e l'adeguato follow-up dei casi identificati.

5. Le raccomandazioni fornite e l'appropriatezza delle condizioni vagliate devono essere basate su evidenze scientifiche e opinioni di esperti.

6. Per essere inclusa nello screening, una condizione deve raggiungere i seguenti criteri minimi:

- deve essere identificata in una fase (24-48 ore dopo la nascita) in cui non verrebbe diagnosticata clinicamente;
- esiste un test con sensibilità e specificità adeguate per diagnosticarla;
- esistono documentati benefici nel diagnosticarla precocemente, con interventi e terapie già dimostratamente efficaci.

In base a questi e altri criteri è stato assegnato un punteggio a ogni malattia e, in base al risultato ottenuto, le varie condizioni sono state suddivise in tre classi di malattie:

- Malattie nelle quali la diagnosi precoce può prevenire un danno irreversibile attraverso interventi precoci: in questo gruppo possono entrare molte malattie del metabolismo intermedio.
- Malattie in cui al momento è meno evidente il beneficio di una diagnosi e trattamento precoci: in questo gruppo possono essere incluse le malattie lisosomiali.
- Quando il danno non è mai prevenibile anche possedendo una diagnosi precoce.

È stata quindi elaborata una lista di malattie che, in ordine di importanza decrescente, rispondono ai criteri di screening (*Tabella II*). Tra queste malattie, inoltre, ogni nazione può decidere la priorità di inserimento nello screening in base all'opinione degli esperti, all'incidenza di malattia in quella zona (vedi, ad esempio, anemia falciforme), alla possibilità delle cure e alle condizioni organizzative.

Questa "classifica" è comunque molto dinamica in quanto, se per una malattia viene identificata una valida terapia, essa può in un secondo tempo venire inserita fra le malattie per cui effettuare uno screening.

Quali sono i risultati noti?

Non esistono ancora molti studi sull'efficacia a lungo termine dello screening metabolico allargato. Lo studio più recente e completo presente in letteratura è quello australiano¹¹. In Australia, infatti, lo screening è iniziato nel 1998; è stato quindi possibile per gli Autori valutare gli esiti clinici a distanza di 6 anni dall'inizio dello screening. Sono stati valutati più di 2 milioni di bambini (nati tra il 1994 e il 1998, 1.017.800, tutti senza screening; e tra il 1998-2002, 461.500 con screening, 533.400 senza screening). Sono state valutate condizioni intellettive e psichiche, livello scolastico, crescita, terapia, dieta e numero di ricoveri ospedalieri. C'è da far notare, comunque, che per tutta l'Australia esistono unicamente 5 Centri di screening che coprono l'intera nazione e che effettuano tutti lo screening sullo stesso gruppo di malattie.

Gli outcome sono stati valutati per particolari gruppi di malattie; in particolare sono stati separati il deficit di ossidazione degli acidi grassi a catena media (MCAD) e le altre malattie metaboliche su cui è stato fatto uno screening (aminoacidopatie, difetti

del ciclo dell'urea, organico-acidurie) e le malattie a esordio molto precoce (prima dei 5 giorni di vita), intermedio e tardivo.

I risultati hanno dimostrato che i neonati con malattia metabolica per cui era stato fatto uno screening precoce presentavano un outcome migliore rispetto a quelli senza screening e diagnosticati in base alla comparsa di segni clinici. Gli esiti risultavano migliori sia per mortalità che per morbidità che per lo sviluppo di disabilità¹¹.

I RICHIAMI, I FALSI POSITIVI, I CENTRI

Pur aumentando notevolmente il numero di malattie per cui viene fatto lo screening, il fatto di possedere una tecnologia all'avanguardia per l'analisi dei campioni fa prevedere una diminuzione del numero dei bambini richiamati (*recall*) e di falsi positivi. Oltre al fatto che l'esito dello screening avrà una validità quasi diagnostica, vista la precisione del test utilizzato, è già previsto che, prima di eseguire il

ESEMPI DI MALATTIE METABOLICHE (E NON) EREDITARIE CHE POSSONO BENEFICIARE DELLO SCREENING NEONATALE ESTESO

- Deficit di CoA-deidrogenasi a media catena (MCAD)
- Ipotiroidismo congenito (CH)*
- Fenilchetonuria (PKU)
- Deficit di biotinidasi (BIOT)
- Anemia falciforme (HbSS)*
- Sindrome surreno-genitale (CAH)*
- Acidemia isovalerica
- Talassemia
- Aciduria glutarica tipo 1
- Deficit multiplo di carbossilasi
- Galattosemia
- Aciduria metilmalonica
- Aciduria propionica

- Fibrosi cistica
- Tirosinemia tipo 2 e tipo 3
- Ipermetioninemia
- Immunodeficienza combinata severa

- Distrofia muscolare di Duchenne*
- Sindrome di Turner*
- X fragile*

*Malattie non metaboliche inserite nella valutazione per l'inserimento nello screening.
Nota: elenco non completo.

Tabella II

richiamo, lo stesso Centro esegua sullo spot un secondo controllo (*second tier*) dei casi risultati positivi allo screening. Questo aumenterà ulteriormente la precisione del test, facendo diminuire il numero di falsi positivi. Gli studi a tutt'oggi disponibili sul *recall rate* fanno notare, inoltre, che con l'aumentare dell'esperienza dei Centri e con l'aumento della popolazione su cui viene fatto lo screening il numero dei falsi positivi diminuisce ulteriormente, e oscilla tra lo 0,2% e lo 0,33% (rispetto all'1,5%, per esempio, di un test di Guthrie)^{12,13}.

Uno dei fattori che consentiranno di mantenere uno standard elevato di qualità sarà la standardizzazione delle procedure in Centri con bacini di utenza di almeno 30.000 neonati/anno. Attualmente, in Italia, non esiste omogeneità in questo senso e si passa da Regioni con più Centri di screening a Centri che effettuano screening per diverse Regioni: tutto questo non comporta alcun beneficio per il paziente, ma unicamente difficoltà di omogeneizzazione e aumento della spesa pubblica.

L'ETICA

La scelta delle malattie per cui effettuare lo screening sottende numerosissimi problemi, tra cui anche quelli etici. Il problema etico è controverso e trova punti di vista spesso opposti nel dibattito. Tra questi, la decisione di effettuare o meno lo screening ai bambini per malattie per le quali non esista ancora una cura, la difficoltà di comunicare precocemente diagnosi di malattie non ancora curabili o a prognosi infausta¹⁴. Esistono infatti chiari benefici per i pazienti affetti dalle malattie metaboliche situate nella "parte alta della classifica"; le divergenze di opinione avvengono per quanto riguarda l'esecuzione dello screening per le malattie di "media classifica" e tanto più di "bassa classifica" (*Tabella II*), cioè quelle per le quali al momento non è evidente un chiaro beneficio ottenibile con lo screening.

Dalla parte di coloro che vorrebbe-

ro uno screening esteso a tutte le malattie vi sono le ragioni di chi sostiene l'importanza di arrivare comunque a una diagnosi nell'ottica di poter fornire una diagnosi genetica e prenatale e di permettere ai pazienti di beneficiare di eventuali studi terapeutici sperimentali oltre che di evitare penosi pellegrinaggi tra diversi ospedali prima di raggiungere una diagnosi.

Dalla parte dei sostenitori dello screening ristretto alle sole malattie attualmente trattabili vi è la ragione di chi sostiene che non sia etico anticipare la diagnosi di malattia dove non vi sia terapia efficace, comunicare ai genitori di un bambino ancora asintomatico una diagnosi di malattia tanto più se non curabile, o, ancora, diagnosticare una malattia/non malattia, che potrebbe cioè non presentare mai sintomi.

LE PROBLEMATICHE APERTE E LE PROSPETTIVE

Questo breve articolo non ha la pretesa di analizzare tutte le problematiche inerenti allo screening neonatale metabolico allargato. Quello che si è cercato di fare è di fotografare il problema in modo tale da permettere al lettore di dare alcuni flash sull'argomento così da poter elaborare un'opinione personale ragionata su questa tematica nuova, ma molto "alla moda".

Le criticità sono molteplici: *in primis* il fatto che viene applicato il concetto di screening, utilizzato solitamente per ricercare malattie frequenti, a malattie rare. Secondariamente è implicito che da questo screening nascerà la necessità di diffondere la conoscenza delle malattie rare nel personale sanitario e nella popolazione. Certamente aumenterà in maniera significativa il numero dei pazienti e, di conseguenza, il rapporto con i pediatri curanti, con gli ospedali periferici, con i Centri di alta specializzazione. In questo senso è prevedibile un aumento del bisogno di informazione e formazione sulle malattie oggetto di screening.

Contemporaneamente e imprescindibilmente diventerà necessario ga-

MESSAGGI CHIAVE

- Lo screening neonatale si allargherà ad altre malattie rare.
- Le malattie per cui effettuare lo screening saranno per lo più metaboliche: rare se considerate singolarmente, ma a incidenza elevata se viste come gruppi di patologie.
- La modalità dello screening resta la medesima: spot ematico su carta bibula.
- La tecnica di analisi del campione permetterà di effettuare lo screening per più malattie con la stessa quantità di sangue, grazie a un apparecchio chiamato tandem mass.
- In Italia ogni Regione ha scelto o sceglierà in maniera autonoma per quali e per quante malattie fare lo screening.
- La letteratura a oggi presente segnala, in particolare per alcune malattie, un miglioramento di morbilità e mortalità dei bambini affetti a 6 anni di vita.
- Per essere efficace, il sistema di screening deve prevedere una rete territorio-ospedale ben funzionante e una formazione/informazione ai non specialisti sulle malattie oggetto dello screening.
- In assenza di uno sviluppo di una cultura complessiva sulle malattie rare che coinvolga l'intera rete assistenziale, il rischio potrà essere quello di non produrre alcun vantaggio per i casi individuati.

rantire la catena assistenziale, diagnostica e terapeutica, conseguente alla comunicazione di screening positivo. Tutto ciò potrà essere realizzato con la creazione di collegamenti tra Centri di alta specializzazione e medici del territorio (dagli ospedali di rete ai pediatri di famiglia). Dovrà essere codificato il percorso che i neonati risultati positivi allo screening compieranno (chi comunica il sospetto diagnostico, chi decide l'urgenza, quali bambini ricoverare e dove, a chi compete l'assistenza di questi pazienti certamente complessi, a chi compete il *retesting* per la conferma della diagnosi...?).

Tutto questo "sforzo" verrà fatto a ragion veduta, perché è ormai chiaro che i benefici ottenuti dall'identifica-

zione precoce dei pazienti con malattie metaboliche rare trattabili sono notevoli e questo processo è irreversibile.

Tutte queste problematiche rendono l'avvio dello screening neonatale metabolico allargato una procedura complessa che non deve essere identificata con la sola esecuzione tecnica del processo analitico, ma che deve prevedere l'attivazione di una rete operativa efficiente e la formazione e qualificazione professionale specifica dei diversi operatori.

Indirizzo per corrispondenza:

Irene Bruno

e-mail: brunoi@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. National Academy of Sciences. Genetic screening: programs, principles, and research. Washington, DC, 1975.
2. US Congress, Office of Technology Assessment, Healthy Children. Investing in the Future. OTA-H-345 (Washington, DC: US Government Printing Office, 1988). Appendix 2: Data and Methods Used in OTA'S Cost-Effectiveness Analysis of Strategies for Newborn Screening; <http://www.wws.princeton.edu/cgi-bin/byteserv.pr1/~ota/disk2/1988/8819/881919.pdf>.
3. McCabe ERB. Principle of newborn screening for metabolic disease. *Perinatol Neonatol* 1982;6:63-73.
4. Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:439-44.
5. SISMME-SISN Linee Guida per Screening Esteso e Conferma. Maggio 2008; <http://www.sismme.it/it/documents/GLEXPBBS2008.pdf>
6. la Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: Update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis* 2008 Oct 27 [Epub ahead of print].
7. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of screening for disease. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1968; 30:439-44.
8. Newborn screening toward a uniform screening panel and system. Executive summary; <http://www.mchb.hrsa.gov/screening/summary.ht>
9. Gray JAM. New concepts in screening. *Br J Gen Pract* 2004;54:292-8.
10. Therrell BL, Panny SR, Davidson A, et al. US Newborn Screening system guidelines: statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). *Screening* 1992;1:135-47.
11. Wilcken B, Haas M, Joy P, et al. Expanded Newborn Screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009;124:e241-8.
12. Therrell BL (Ed). *Laboratory Methods for Neonatal Screening*. Washington, DC: American Public Health Association, 1993.
13. Levy HL. Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry: A New Era. *Clin Chem* 1998;44:2401-2.
14. Orzalesi M, Danhaive O. Ethical problems with neonatal screening. *Ann Ist Super Sanità* 2009;45:325-30.