

AUDIZIONE DEL 20 APRILE 2015 COMMISSIONE AFFARI SOCIALI –CAMERA DEI DEPUTATI

Indagine conoscitiva sulle malattie rare

Nel testo riguardante l'indagine conoscitiva per le malattie rare un capitolo importante sia in termini di prevenzione che di relativi costi per il SSN è rappresentato dallo screening neonatale allargato o esteso per le malattie metaboliche ereditarie.

Premessa: i fondamenti dello screening neonatale esteso/allargato

La tandem mass spettrometria (MS/MS), una tecnica che permette di identificare e quantificare le molecole in base alla loro massa, si è in grado di analizzare più metaboliti simultaneamente in un'unica analisi e quindi di indagare diverse patologie sia del metabolismo intermedio quali aminoacidopatie, difetti del ciclo dell'urea, acidurie organiche, malattie mitocondriali, difetti della beta-ossidazione degli acidi grassi malattie lisosomiali.

Tale tecnica presenta delle potenzialità enormi e si possono calcolare più di 100 le malattie che in breve tempo potrebbero essere riconosciute già alla nascita con tale metodica.

Quali malattie vengono screenate e perché?

Nel 2006 la Società Americana di Genetica Clinica ha per prima definito i criteri su cui basare lo screening e con cui fornire raccomandazioni ed ha assegnato un punteggio ad ogni malattia e, in base al risultato ottenuto, le varie condizioni sono state suddivise in *tre classi di malattie*:

- a) Malattie nelle quali *la diagnosi precoce può prevenire un danno* irreversibile attraverso interventi precoci: in questo gruppo possono entrare molte malattie del metabolismo intermedio.
- b) 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.
- c) Malattie in cui il *danno non è mai prevenibile* anche possedendo una diagnosi precoce.

Su queste basi sono state definite **45 malattie metaboliche ereditarie suscettibili di screening** mediante MS/MS con rispettive indicazioni sulla "Forza di raccomandazione" allo screening e sul "Grado di evidenza" del miglioramento della salute; di queste, **25 vengono indicate con forza di raccomandazione elevata**.

Tra queste malattie poi, **ogni nazione può decidere quante e quali** inserire nello screening in base all'opinione degli esperti, all'incidenza di malattia in quella zona, alla possibilità di cure e alle condizioni organizzative.

Il panorama italiano attuale : analisi dei costi e benefici

Dal 1992 in Italia è stato introdotto lo screening obbligatorio per tre patologie: fenilchetonuria, ipotiroidismo congenito, fibrosi cistica. Successivamente è stata data possibilità alle singole Regioni di adottare un pannello integrativo più ampio, per cui ogni regione ha stabilito l'esecuzione di un pannello variabile, comprendente patologie quali galattosemia, leucinosi, iperplasia surrenalica congenita, deficit di biotinidasi.

Il primo progetto pilota di screening neonatale allargato mediante MS/MS risale al 1999, presso il Dipartimento di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera di Padova, riguardante neonati di una ristretta area della regione Veneto per la

durata di 18 mesi. Successivamente nel 2004 la Toscana ha avviato per prima un programma regionale di screening allargato per le malattie metaboliche ereditarie. Altre Regioni si sono aggiunte nel corso degli anni: Campania (attualmente non vi è copertura completa del territorio), Emilia Romagna, Umbria, Sardegna, Lazio (attualmente non vi è copertura completa del territorio), Liguria, Sicilia, Veneto.

A tutt'oggi **non vi è una Legge Nazionale** (presente invece in tutti gli stati europei che hanno un programma di screening allargato) che regoli lo screening neonatale metabolico allargato, esistono solamente **alcune Delibere Regionali** che stabiliscono le modalità dello screening sul territorio così come i pannelli di malattie adottati. Da quanto sopra descritto emerge un quadro di **marcata disomogeneità nel territorio italiano** rispetto alle patologie oggetto di screening neonatale, alle metodiche di laboratorio utilizzate per lo screening stesso, nonché rispetto alla gestione del successivo iter diagnostico-terapeutico.

Un aspetto fondamentale in questi tempi di scarse **disponibilità finanziarie**, e che in mancanza di un programma nazionale integrato per lo screening neonatale esteso non può essere correttamente gestito, è quello della sostenibilità organizzativa ed economica. Per favorire un adeguato risparmio in termini di utilizzo di strumentazioni, materiali di laboratorio e impiego di risorse umane, oltre che per garantire adeguata expertise da parte del personale impiegato nelle diverse fasi dello screening, è necessario garantire in ogni singolo centro la gestione di un numero minimo di campioni.

Molta letteratura supporta come punto di break-even (di pareggio) i 35.000 campioni/anno, e che “la dimensione ottimale del bacino di utenza debba essere pari o superiore a 50.000 neonati/anno, comunque non inferiore a 35.000 neonati/anno”. Viene inoltre raccomandato di “valorizzare le competenze e le esperienze esistenti ed operare sui flussi di campioni, indirizzandoli verso le strutture già funzionanti”. Data la natalità in Italia, pari a meno di 550.000 neonati/anno, è facile comprendere come dovrebbero essere razionalizzate le risorse per i progetti di screening.

L'esperienza di questi anni dimostra quanto **queste raccomandazioni siano state in gran parte disattese**, con la frammentazione e l'avvio di progetti di screening non solo per la parte iniziale laboratoristica, ma anche di gestione della parte clinica, anche in centri con expertise non sempre ottimale. Ciò va a tradire l'obiettivo finale del progetto di screening, che non è l'identificazione, ma il migliore outcome degli affetti, obiettivo raggiungibile solo con un'adeguata gestione del paziente nelle fasi di diagnosi e trattamento.

La necessita di centri che possono confermare rapidamente la diagnosi

Per le caratteristiche intrinseche delle metodiche dello screening, la positività non è sufficiente per porre una diagnosi di malattia metabolica ereditaria: una volta identificata una positività allo screening, **il paziente necessita di essere rapidamente riferito presso un Centro in grado di eseguire i test diagnostici di conferma/esclusione della patologia, e di avviare gli opportuni provvedimenti terapeutici.**

Le potenzialità dello screening tra benefici e criticità: un dibattito aperto

La domanda che dobbiamo porci è dunque: screenare tutto ciò che si può misurare o soltanto ciò che si conosce bene e si può efficacemente curare?

Accanto a problematiche prettamente scientifiche si profila naturalmente anche il **problema etico**: ci si chiede se sia etico diagnosticare una malattia metabolica in un neonato, annunciarla alla famiglia con l'ansietà e il bisogno di informazione e di sostegno che ne deriva, senza poter offrire una prognosi chiara e soprattutto una terapia

completamente efficace. E ancora, se sia etico “etichettare” un neonato come affetto da una malattia rara, con la medicalizzazione che ne consegue, senza sapere se effettivamente quell'individuo presenterà dei sintomi clinici. Anche qui, **le opinioni degli esperti, nonché delle famiglie**, possono essere molto diverse. Sul piano medico-scientifico, la diagnosi di una malattia, anche se attualmente poco prevedibile e/o incurabile, fa verosimilmente avanzare le conoscenze e le possibilità di cura per il futuro.

Un altro aspetto etico dello screening è la necessità di ottenere un **consenso informato** prima di effettuare il test. La maggior parte dei genitori sono in genere d'accordo ad effettuare un test che verifica “che tutto sia in ordine” nel loro bambino; in realtà, un'adeguata informazione sul test di screening e le possibili implicazioni per ogni patologia ricercata è difficilmente offerta dal personale sanitario che effettua o propone il test. Per salvaguardare questo aspetto etico un'adeguata campagna di informazione dovrebbe essere intrapresa prima di tutto con il personale sanitario (ostetriche, infermiere, personale medico) e un'esauriente informazione dovrebbe essere fornita ai genitori prima del test, cosa non sempre fattibile in considerazione dei tempi disponibili e della situazione emotiva dei genitori subito dopo la nascita del loro bambino. Idealmente questa informazione dovrebbe essere fornita prima della nascita. D'altro canto, ogni programma di screening ha dei potenziali effetti negativi. L'organizzazione eticamente corretta di un programma di screening neonatale esteso prevederebbe un'adeguata informazione ai genitori già in epoca prenatale, per una scelta consapevole di adesione allo screening. Considerato che in generale i futuri genitori sono attenti a tematiche di salute riguardante il nascituro, ma predisposti a pensare al proprio figlio in termini di soggetto sano, l'informazione dovrebbe essere chiara, corretta e precisa nello spiegare il rationale, la metodica e gli obiettivi dello screening, senza essere troppo articolata nei dettagli delle patologie.

Un altro momento delicato per la **comunicazione** è quello della positività dello screening, che necessita di essere gestito con professionalità ed esperienza. Sono state raccolte testimonianze e condotti diversi studi, che dimostrano quanto possa essere negativo l'impatto a lungo termine sulle famiglie dei soggetti falsi positivi allo screening, in termini di ansia nei confronti della salute del proprio figlio, che si esprime anche con un tasso di ospedalizzazione negli anni successivi tre volte maggiore in questi bambini rispetto ai coetanei. Altri studi non hanno confermato questi dati, in ragione probabilmente di una diversa qualità di **informazione prenatale**, e di un migliore supporto sia nella fase di comunicazione della positività dello screening che durante la successiva fase diagnostica.

Questo testo è stato tratto da due lavori pubblicati quest'anno per le riviste Italian Journal of Pediatrics (organo ufficiale della Società Italiana di Pediatria) e Quaderni ACP (organo dell'Associazione Culturale Pediatrica).

Dott Alberto Burlina

Direttore Unità Operativa Complessa Malattie Metaboliche Ereditarie

Direttore centro Regionale Screening Neonatale Allargato Regione Veneto

Azienda Ospedaliera Università di Padova

