

PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE

Pietro Carbone, Orietta Granata, Antonella Sanseverino, Agata Polizzi, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Premessa

Si stima che l'80% delle Malattie Rare (MR) sia su base genetica, ciò significa che 8 malattie su 10 sono causate da alterazioni del DNA che si trasmettono per via ereditaria, per il restante 20% si riconosce invece una base multifattoriale con una eziopatogenesi caratterizzata, come nel caso di diverse anomalie congenite e di alcuni tumori rari pediatrici, da complesse e non del tutto note interazioni tra geni e ambiente (Posada de la Paz *et al.*, 2010). Una certa quota di MR riconosce quindi come concausa eziologica esposizioni a fattori di rischio esogeni, presenti nell'ambiente (contaminanti delle matrici ambientali e degli alimenti, esposizioni occupazionali, ecc.) e connessi a stili di vita non salutari (alcol, fumo, cattive abitudini alimentari, ecc.). Un impatto significativo potrebbe quindi risultare dall'attuazione, laddove esista la possibilità e le appropriate conoscenze, di interventi di prevenzione primaria delle MR, attraverso il contenimento dei fattori di rischio e il potenziamento di fattori protettivi, e di prevenzione secondaria mediante l'avvio di programmi su base di popolazione volti a identificare specifiche malattie in una fase asintomatica o pauci-sintomatica per iniziare tempestivamente interventi terapeutici che possono modificare in senso positivo la storia naturale della malattia.

Per perseguire efficaci interventi di prevenzione primaria e secondaria delle MR, è indispensabile dunque un notevole investimento volto a colmare le lacune conoscitive e promuovere attività di studio e ricerca finalizzate alla comprensione dei meccanismi eziopatogenetici e dei determinanti di patologia, della storia naturale della malattia e dell'efficacia degli interventi clinico-terapeutici.

Le patologie rare per cui sono possibili e attuabili efficaci interventi di prevenzione primaria sono in particolare le malformazioni congenite (MC), mentre la prevenzione secondaria è possibile per le Malattie Metaboliche Congenite (MMC) per le quali siano disponibili un test diagnostico applicabile nella fase asintomatica e un trattamento.

Per le malformazioni congenite, la prevenzione primaria si attua nel periodo pre-concezionale e peri-concezionale attraverso misure di sanità pubblica volte a promuovere nelle donne fertili stili di vita sani (con particolare riferimento all'abuso di alcol, al fumo di sigaretta e all'alimentazione) e ad evitare l'esposizione a sostanze teratogene e genotossiche (farmaci, agenti infettivi ad lato potenziale teratogeno, xenobiotici ambientali/occupazionali, ecc.) (Dolk, 2009). Per le MMC la prevenzione secondaria si attua attraverso lo screening neonatale. Come noto lo screening neonatale è obbligatorio per legge su tre malattie fenilchetonuria, ipotiroidismo congenito e fibrosi cistica (Italia, 1992; Italia 1999) e, grazie all'avvento di nuove tecnologie analitiche (Millington *et al.*, 1990; Schulze *et al.*, 2003), e attraverso programmi e progetti pilota avviati in alcune regioni, è stato allargato nell'ultimo decennio ad ulteriori malattie rare che afferiscono in particolare proprio al gruppo nosologico delle MMC (Cerone *et al.*, 2014). In questo contesto diventa fondamentale il ruolo e il coinvolgimento attivo della medicina di base territoriale (medici di medicina generale, e pediatri di libera scelta), e degli operatori sanitari principalmente coinvolti nel percorso nascita (specialisti in ginecologia e

ostetricia, ostetriche/ci, neonatologi). Essi rappresentano infatti i principali attori nella promozione di processi empowerment nella donna volti a facilitare scelte di salute consapevoli e informate rispetto alle opportunità di prevenzione primaria e secondaria delle MR (Taruscio *et al.*, 2015).

La potenziale rilevanza della prevenzione primaria delle MC e secondaria sulle MMC è esemplificata dai dati del Registro Nazionale Malattie Rare, che indicano che in età pediatrica (≤ 14 anno di età) i casi che afferiscono al gruppo delle MC sono circa il 45 %, e quelli che afferiscono al gruppo delle Malattie delle Ghiandole Endocrine, della Nutrizione, del Metabolismo e Disturbi Immunitari, (che include al suo interno tutte le MMC incluse nei programmi di Screening Neonatle Esteso, SNE) sono circa il 21% (Kodra *et al.*, in corso di pubblicazione).

Malformazioni congenite

Le MC sono quei difetti caratterizzati da una anomalia della funzione, della forma, della posizione o della struttura di un organo o parte di esso, o di una ampia sezione corporea, per lo più macroscopica, determinatasi prima della nascita. I difetti strutturali e funzionali si determinano durante lo sviluppo prenatale e normalmente si manifestano alla nascita o, in una minoranza di casi, più tardivamente (Mastroiacovo, 1990). Le stime provenienti dai diversi Registri delle MC attivi nel nostro Paese, indicano una prevalenza totale superiore a 150 casi ogni 10.000 nati (Ministero della Salute, 2014). Si tratta di stime che includono nati vivi, aborti indotti per MC e morti fetali (che comprendono sia i nati morti sia le morti fetali successive alla 20° settimana gestazionale). Chiaramente si tratta di sottostime del fenomeno in quanto non è possibile quantificare la quota di aborti spontanei precoci, che intervengono nella maggioranza dei casi per anomalie strutturali nelle primissime fasi dello sviluppo embrionale e che sono incompatibili con una prosecuzione fisiologica della gravidanza. Il Libro bianco sull'invalidità civile in Italia riporta le MC come la seconda causa di patologie prevalenti (20,8%) che comportano una invalidità nei minori (Leonardi, 2008).

Le cause eziologiche delle MC possono essere classificate in tre gruppi principali:

- *Ad origine complessa o multifattoriale*

Le anomalie congenite sono causate solo in parte da fattori genetici mentre per la maggior parte è correlata ad un'interazione gene-ambiente, quando la cosiddetta responsabilità poligenica (predisposizione) è innescata da fattori di rischio ambientale attraverso l'esposizione della madre a fattori teratogeni.

Malformazioni congenite più comuni (es. isolati difetti del tubo neurale, schisi orofacciali, malformazioni cardiovascolari, stenosi congenita del piloro, lussazione congenita dell'anca, testicolo ritenuto, ipospadia ecc.) appartengono a questo gruppo eziologico. La proporzione di origine multifattoriale è stimata circa il 60% del totale delle anomalie, e anomalie congenite di origine ignota sono anche incluse in questo gruppo.

- *Ad origine genetica*

Includono le aberrazioni cromosomiche (es. la sindrome di Down) e difetti mendeliani di un singolo gene (es. acondroplasia). La proporzione di origine genetica è stimata di circa il 25% del totale delle anomalie congenite.

- *Ad origine ambientale*

Comprendono le malattie infettive (es. la rosolia), le malattie materne (es. diabete mellito), farmaci teratogeni, alcol, fumo e inquinanti ambientali. La proporzione di origine ambientale è stimata pari a circa il 15% del totale delle anomalie congenite.

Nel corso dell'ultimo decennio le MC hanno assunto una posizione di primario interesse scientifico e di ricerca anche in relazione alle sempre più numerose indicazioni di sospetto dell'effetto di fattori esogeni (agenti infettivi, prodotti chimici, uso di farmaci e di altri agenti ambientali) sull'eziopatogenesi di molti difetti congeniti (Wigle *et al.*, 2008).

Le MC rappresentano un problema prioritario di sanità pubblica considerato l'incremento percentuale delle MC come causa di morbosità infantile e le rilevanti ricadute che queste hanno in ambito socio-sanitario (Ministero della Salute, 1999):

- ruolo predominante delle MC come causa di mortalità infantile e morbosità infantile;
- follow-up per valutare nel tempo la storia clinica della malattia e dei bisogni assistenziali dei pazienti e delle famiglie;
- gravità clinica, cronicità ed esiti invalidanti di molte MC con conseguenti alti costi socio-sanitari per la gestione del paziente e grave peso familiare e sociale.
- Alcuni interventi di prevenzione mirati alla promozione della salute riproduttiva e alla prevenzione primaria di alcuni difetti congeniti sono già attuati nei Paesi con sistemi sanitari avanzati e fanno riferimento in particolare a:
 - miglioramento della consapevolezza e la conoscenza sugli effetti preventivi dell'utilizzo dell'acido folico;
 - vaccinazione di massa contro la rosolia;
 - corretta gestione medico-assistenziale delle donne con epilessia o con diabete di tipo 1 o altre malattie croniche;
 - miglioramento della consapevolezza e delle conoscenze sui rischi legati al fumo di sigaretta e altri fattori di rischio legati agli stili di vita;
 - tutela della gestante lavoratrice;
 - disponibilità sul territorio di servizi di consulenza genetica pre- e peri-concezionale;
 - disponibilità di strumenti efficaci e sensibili per diagnostica strumentale e di laboratorio e per il monitoraggio dello stato di salute del neonato e della gestante;
 - controllo di fattori di rischio ambientali.

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) svolge da tempo attività di ricerca e di promozione della salute che trovano attualmente riscontro in quanto indicato nel Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013-2016 (Italia, 2014), per il quale obiettivo prioritario nella area della prevenzione primaria delle MR deve essere la promozione della salute riproduttiva con interventi già in epoca preconcezionale.

Malattie metaboliche congenite

Le MMC sono malattie rare che comprendono un esteso gruppo eterogeneo di condizioni caratterizzate clinicamente da un deterioramento progressivo e causate da un deficit specifico di una delle vie metaboliche (Saudubray *et al.*, 2002). Considerate nel loro insieme, le malattie congenite del metabolismo sono relativamente frequenti, più di 500 malattie sono attualmente attribuibili a difetti metabolici congeniti (Smith M, 2009). Si stima che in Italia, circa 1 neonato su 2500 nasce con una MMC, ma solo 3 neonati su 10 hanno avuto accesso, nel 2013, a programmi di prevenzione secondaria attraverso l'esecuzione dello SNE (Cerone *et al.*, 2014).

Alla base delle MMC vi è un'alterazione di quei processi biochimici che consentono alla cellula di scomporre e utilizzare i nutrienti ed eliminare le sostanze dannose. Esistono diversi criteri di classificazione delle malattie metaboliche. In rapporto al tipo di metabolita, cioè di sostanza o di organo cellulare coinvolto nel causare la sintomatologia, si distinguono: 1) malattie del metabolismo dei carboidrati, 2) degli aminoacidi, 3) dei lipidi, 4) malattie lisosomiali: a) da accumulo, b) da deficit di degradazione delle glicoproteine, c) da alterato trasporto degli enzimi e d) dei substrati lisosomiali, 5) disordini congeniti della glicosilazione, 6) malattie perossisomiali, 7) malattie mitocondriali, 8) malattie del metabolismo delle purine e pirimidine, 9) malattie del metabolismo intermedio, 10) iperammoniemie, 11) malattie del metabolismo di alcuni metalli, 12) malattie da alterazione dei neurotrasmettitori.

Le MMC hanno una fase preclinica di durata variabile, e l'esordio delle manifestazioni può riguardare diverse epoche di vita. Le forme ad esordio neonatale si manifestano con difficoltà nell'alimentazione, vomito ricorrente, acidosi metabolica, disturbi del tono muscolare, ritardo, convulsioni ed encefalopatia, più raramente dismorfie. In età successive, si osservano manifestazioni sistemiche come ritardo di crescita, epatomegalia, cardiomegalia e anomalie scheletriche. Il coinvolgimento neurologico è pressoché costante e si manifesta con ritardo psicomotorio di grado variabile, disturbi comportamentali, deficit neurosensoriali, alterazioni del tono e della forza muscolare e epilessia. All'anamnesi, si rileva una storia di progressivo peggioramento clinico e alla storia familiare sono spesso rilevabili rapporti di consanguineità tra i genitori o mortalità nel periodo neonatale. Il trattamento delle MMC ha compiuto notevoli progressi negli ultimi anni, una terapia idonea migliora la prognosi, la qualità di vita e la sopravvivenza dei soggetti affetti.

Lo SNE mediante spettrometria di massa tandem rappresenta oggi uno degli strumenti più avanzati della pediatria preventiva (Corbetta, 2009). Grazie alle potenzialità offerte da questa tecnologia analitica è infatti possibile una identificazione precoce di rischio per diverse MMC, prima dell'instaurarsi di danni cerebrali o d'organo irreversibili che caratterizzano queste patologie. Ciò consente la possibilità di ricorrere tempestivamente a trattamenti (ove disponibili) e a terapie di supporto (farmacologiche e/o dietetiche), che consentono di modificare sensibilmente la prognosi e allo stesso tempo la possibilità di offrire alla coppia un consiglio genetico mirato.

Allo stato attuale, i contenuti del PNMR 2013-2016 (Italia, 2014), riprendendo le raccomandazioni del Consiglio dell'Unione Europea (Unione Europea, 2009), propongono una serie di obiettivi, azioni e interventi per la prevenzione delle MR, considerando la prevenzione come una delle armi più efficaci per la tutela della salute pubblica. In particolare il PNMR 2013-2016 indica la necessità di realizzare, nell'ambito di una strategia integrata, "modelli operativi per i programmi di screening delle MR, inclusi gli screening di popolazione in epoca neonatale, basati su evidenze scientifiche, criteri di equità di accesso, aspetti etici, disponibilità di terapia di provata efficacia".

Il CNMR coerentemente con questo obiettivo, dopo aver coordinato il progetto EU Tender "Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in member states of the European Union", finanziato nel 2009 dalla Commissione Europea (Vittozzi *et al.*, 2012), sta concludendo un progetto nazionale finanziato dal Ministero della Salute (Programma CCM 2011) per sviluppare un modello operativo nazionale per l'applicazione dello SNE (Carbone *et al.*, 2013).

Prevenzione primaria delle malformazioni congenite

Valutazioni di rischio/beneficio ed elaborazione di raccomandazioni nazionali e internazionali

Il CNMR fin dai primi anni 2000 ha sviluppato varie attività nell'area della prevenzione primaria di malattie rare. In particolare nel 2002 si è fatto promotore dell'organizzazione di un workshop internazionale dal titolo "Folic Acid: from Research to Public Health Practice" in collaborazione con l'Ufficio Regionale per l'Europa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Taruscio, 2004). L'obiettivo del workshop era quello di valutare le evidenze scientifiche per l'elaborazione di raccomandazioni sulla prevenzione dei Difetti Del Tubo Neurale (DTN) e di altri difetti congeniti mediante l'assunzione di acido folico (AF).

Questo evento promosso dal CNMR ha gettato le basi per avviare una discussione unitaria a livello nazionale sulla prevenzione dei DTN mediante supplementazione con AF che ha portato nel 2004 alla costituzione del "Network Italiano Promozione Acido Folico". Il Network AF si configura come una rete di organizzazioni di sanità pubblica, società scientifiche, associazioni di pazienti e organizzazioni cliniche, coordinate dal CNMR, unitamente impegnate nel promuovere e rendere più visibili azioni in favore di un maggior apporto di acido folico nel periodo peri-concezionale.

Sempre nel 2004 il CNMR e il Comitato Scientifico del Network AF raccolte e valutate le evidenze scientifiche sulla prevenzione di MC mediante questa vitamina, e dopo avere trasferito queste evidenze al contesto nazionale, ha formulato e approvato la "Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti" che viene pubblicata dall'AIFA sul Bollettino d'informazione sui farmaci (AIFA, 2004). Questo documento rappresenta ancora oggi la raccomandazione ufficiale per la prevenzione dei DTN mediante supplementazione con AF.

Nel 2006 la tematica della prevenzione primaria mediante acido folico e della sorveglianza delle MC folato sensibili è stata ampiamente trattata in un Rapporto ISTISAN (Pierini *et al.*, 2006). In questo documento è stata realizzata per la prima volta una valutazione di impatto/efficacia della supplementazione con AF attraverso l'aggregazione dei dati di diversi registri delle MC, per evidenziare eventuali andamenti temporali decrescenti connessi alla corretta assunzione di AF.

Nel 2008 è stata quindi pubblicata dall'ISS, in collaborazione con il registro toscano difetti congeniti, una review aggiornata sull'argomento, dove vengono discusse le diverse strategie per promuovere l'assunzione di AF nel periodo peri-concezionale. Gli autori evidenziano che la fortificazione obbligatoria degli alimenti, adottata in diversi Paesi extraeuropei, sta destando alcune preoccupazioni circa il rischio di un'assunzione eccessiva di AF, che potrebbe essere associata ad effetti avversi quali la promozione tumorale. Gli autori sostengono quindi la necessità di una valutazione basata sulle più recenti evidenze scientifiche che identifichi e quantifichi i possibili rischi per la salute e concludono che la supplementazione peri-concezionale e la promozione di stili alimentari salutari appare al momento la strategia più valida per la prevenzione primaria dei difetti congeniti (Salerno *et al.*, 2008). Nel 2013 il CNMR ha raccolto in un rapporto ISTISAN (Granata *et al.*, 2013) i contributi più significativi emersi in circa 10 anni di attività del Network AF.

Il CNMR, con la collaborazione del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, e in sinergia con il Network AF, sta esercitando un ruolo fondamentale in questa direzione, promuovendo la supplementazione peri-concezionale di acido folico per la prevenzione dei DTN e tutelando, nello stesso tempo, la popolazione da eventuali rischi derivanti da un apporto eccessivo o squilibrato di questa vitamina. Il tema della prevenzione mediante assunzione di AF unitamente alla valutazione rischio-beneficio di una eccessiva

assunzione è stato sviluppato in particolare nell'ambito del Progetto "Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante acido folico: valutazione rischio-beneficio, sorveglianza degli esiti, formazione e comunicazione". Il progetto, finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del programma CCM 2007, è stato coordinato dal CNMR dell'ISS, con la collaborazione scientifica rispettivamente dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa per le attività di sorveglianza epidemiologica e del Dipartimento Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare dell'ISS per le valutazioni di rischio-beneficio.

In riferimento alla valutazione del rapporto rischio-beneficio dell'assunzione di AF relativamente a tutte le possibili strategie di sanità pubblica attuabili (e con particolare riguardo alla fortificazione degli alimenti) il CNMR ha partecipato e contribuito anche ai lavori dell'EFSA Scientific Cooperation Working Group on Analysis of Risks and Benefits of Fortification of Food with Folic Acid (ESCO WG). A margine di queste attività è stato pubblicato nel 2009 un report nel quale vengono prese in esame le prove scientifiche relative ai rischi connessi all'assunzione di elevate quantità di AF, evidenziando la necessità di rivedere gli attuali documenti orientativi sulle quantità massime ammissibili di AF per tutti i gruppi di popolazione (EFSA, 2009). In questo documento vengono riportate alcune importanti considerazioni sull'assunzione di AF che indicano di attuare un principio di prudenza circa la fortificazione con AF degli alimenti:

1. le "attuali" evidenze scientifiche non permettono di trarre conclusioni e quindi di escludere, circa i possibili effetti avversi di assunzioni di alte dosi di acido folico;
2. si riconferma l'importanza della raccomandazione rivolta alle donne in procinto di iniziare una gravidanza di integrare l'assunzione di folati dalla dieta con altri 400 µg di acido folico al giorno, onde proteggersi dal rischio di DTN;
3. È necessario studiare e valutare i rischi di assunzione eccessiva derivanti da alimenti arricchiti con particolare riferimento a fasce vulnerabili della popolazione (bambini/adolescenti e adulti >60 anni);
4. le assunzioni alimentari di acido folico (da alimenti arricchiti, bevande e integratori) non devono superare la dose superiore tollerata stabilita dallo Scientific Committee on Food della Commissione Europea nel 2000:
 - adulti: 1 mg/giorno
 - bambini e adolescenti (valori aggiustati sulla base del peso corporeo):
 - 0,2 mg/giorno (1-3 anni); 0,3 mg/giorno (4-6 anni); 0,4 mg/giorno (7-10 anni); 0,6 mg/giorno (11-14 anni); 0,8 mg/giorno (15-17 anni)

Nel 2011 attraverso una pubblicazione internazionale (Taruscio *et al.*, 2011) viene ribadita la posizione ISS rispetto alle strategie per aumentare l'assunzione di AF nella popolazione ai fini della prevenzione dei DTN. In particolare gli autori del lavoro ribadiscono che, in linea con le considerazioni espresse nel documento dell'European Food Safety Authority (EFSA) e dei risultati ottenuti nel progetto CCM 2007, l'ISS assume una posizione di cautela verso una diffusa fortificazione alimentare con AF, sostenendo quindi la prassi della supplementazione periconcezionale integrata con:

- la promozione di stili di vita salutari
- il rafforzamento del ruolo delle donne nella gestione delle scelte di vita per la loro salute e la gravidanza
- un aumento delle conoscenze scientifiche a supporto della prevenzione primaria delle MC

In linea con queste indicazioni il CNMR, con l'obiettivo di ampliare il concetto di prevenzione primaria delle MC mediante AF, verso una prevenzione primaria globale delle malformazioni, ha avviato una collaborazione con il network European Surveillance of

Congenital Anomalies (EUROCAT). In particolare il CNMR, attraverso il coordinamento del work package “Primary prevention” della EUROCAT Joint Action 2011-2013, ha formulato le prime raccomandazioni europee per prevenzione delle malformazioni congenite (Taruscio *et al.*, 2014). Maggiori dettagli in merito a questo progetto sono disponibili nella capitolo relativo ai progetti internazionali del CNMR di questo stesso rapporto.

Divulgazione delle Raccomandazioni al pubblico e agli operatori sanitari

Dopo la pubblicazione da parte dell'AIFA (AIFA, 2004) della “Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti”, il CNMR ha avviato numerose iniziative di promozione della salute attraverso la realizzazione di articoli divulgativi rivolti agli operatori sanitari e di diverse serie di opuscoli e poster rivolti alla popolazione generale (Figura 1), che richiamano i contenuti della raccomandazione.



Figura 1. Opuscoli divulgativi per la diffusione della raccomandazione

Nel 2005 il CNMR realizza il primo opuscolo “Acido Folico. Raccomandazione per la Riduzione del Rischio di Difetti Congeniti” (anche prodotto in una versione poster) per la diffusione della raccomandazione verso un target giovanile. L’opuscolo: “Salute e Folati: Oggi costruiamo il nostro domani”, realizzato nel 2007, in collaborazione con l’INRAN e la rete SIANET, è invece un libretto di 12 pagine, destinato agli adolescenti di età compresa tra i 14 e i 19 anni. Il terzo opuscolo, “Acido Folico – Un concentrato di protezione per il figlio che verrà” realizzato negli anni successivi, è un pieghevole a tre ante, più raffinato nella grafica e nei contenuti, che riporta in copertina, il logo kiwi/arancia identificativo del Network Promozione Acido Folico. Nell’ambito di un progetto Ministero della Salute CCM l’opuscolo è stato tradotto in 10 lingue con l’obiettivo di raggiungere anche le minoranze etnico-linguistiche presenti nel nostro Paese. Questo risponde alle evidenze emerse dalle indagini sul percorso nascita dell’ISS circa la bassa compliance di assunzione dell’AF nel periodo pre-concezionale tra le donne immigrate rispetto alle donne italiane (Lauria *et al.*, 2011). Sempre in questo ambito è stato anche realizzato un ulteriore prodotto divulgativo sotto forma di un libretto multilingue, ovvero di uno strumento più agile e fruibile rispetto ai singoli opuscoli, e caratterizzato da una grafica che ha tenuto conto anche di aspetti etnico-culturali.

Accanto a queste iniziative di carattere divulgativo, il CNMR ha programmato con cadenza annuale la realizzazione di incontri scientifici del Network AF con l’obiettivo di assicurare un

costante confronto e aggiornamento sulle attività di ricerca, sorveglianza, formazione e informazione nell'area prevenzione primaria delle MC. Contestualmente sono stati pubblicati diversi atti congressuali e rapporti che documentano l'intenso lavoro del CNMR e del Network AF. Infine, per il raggiungimento di questo obiettivo anche a seguito degli sviluppi internazionali derivanti dal progetto EUROCAT (v. il capitolo corrispondente nella sezione "Progetti internazionali" di questo rapporto), il CNMR ha anche:

- organizzato e realizzato in collaborazione con la Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute il primo Workshop nazionale "Prevenire le malformazioni congenite: dalle Raccomandazioni europee alle azioni nazionali – Roma 16 marzo 2015".
- curato la traduzione e adattamento in lingua italiana dei testi delle Raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle MC, pubblicate in italiano nel Rapporto ISTISAN 13/28 (op.ci) e utilizzate anche per la realizzazione di un poster divulgativo;

Attività per la prevenzione secondaria di malattie metaboliche congenite

Le attività del CNMR nell'area della prevenzione secondaria delle malattie rare è stata avviata nel 2009 con il progetto "Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in member states of the European Union" (v. la sezione "Progetti internazionali"). Per l'esecuzione di questo progetto, la Commissione Europea aveva lanciato una richiesta di servizio che è stata vinta da un consorzio internazionale coordinato dal CNMR. Nell'ambito di questo progetto è stata realizzata un'indagine sullo stato dell'arte dello screening neonatale in Europa ed è stata prodotta una un'opinione esperta sulla possibilità di avvicinamento delle attività di screening nei vari Stati Membri. L'indagine condotta ha fotografato la situazione dello screening neonatale in Europa al 1° settembre 2010 e ha mostrato l'estrema eterogeneità nei Paesi europei in merito alle patologie incluse nei diversi programmi nazionali di screening neonatale (Loeber *et al.*, 2012; Burgard *et al.*, 2012). Come si vede infatti dal grafico mostrato in Figura 2 le malattie incluse nei pannelli di riferimento nazionali variano da 2 a 29 e l'Italia si colloca tra i Paesi europei con un programma nazionale limitato a 3 patologie (ipotiroidismo congenito, fenilchetonuria e fibrosi cistica).

Dall'indagine è emerso inoltre che in quasi tutti i Paesi europei i pannelli di riferimento per lo SN si basano sui criteri formulati nel 1968 (Wilson & Jungner, 1968) unitamente a valutazioni circa la sostenibilità economica del programma di screening e sulla base di report e valutazioni fatte da esperti. L'altro rilevante risultato scaturito del Tender europeo è l'*Expert opinion document* (Cornel *et al.*, 2014) che raccoglie 70 pareri che affrontano aspetti specifici del sistema dello screening neonatale nelle seguenti aree tematiche:

- governance
- criteri per valutare se e come eseguire lo screening neonatale
- consenso informato
- campionamento e conservazione dello spot ematico
- procedure di laboratorio
- comunicazione del risultato positivo e dei risultati non intenzionali
- conferma della diagnosi e trattamento
- garanzia della qualità dei risultati di laboratorio
- valutazione dei programmi e la valutazione epidemiologica
- criteri da considerare nella graduale espansione degli screening neonatali

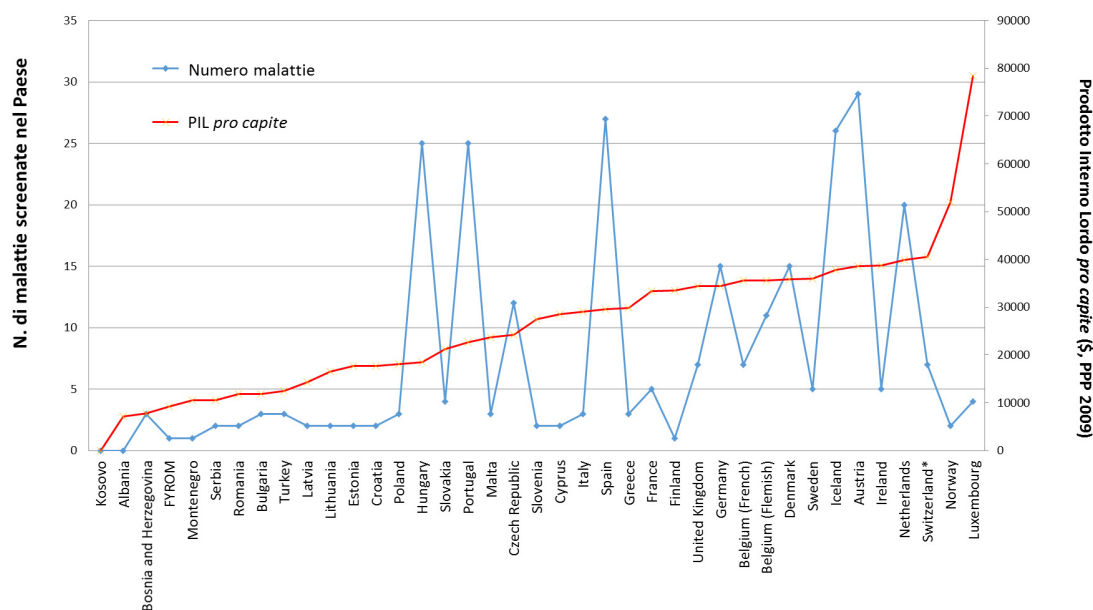


Figura 2. I programmi nazionali di screening neonatale in Europa

I pareri formulati dagli esperti consultati nel corso del progetto Tender spaziano quindi entro i diversi ambiti degli screening neonatali e si configurano come un utile contributo nella definizione di strategie e azioni di sostegno che la Commissione europea può adottare per promuovere la creazione e il miglioramento dei programmi di screening neonatale a livello comunitario.

In stretta connessione con le attività realizzate e sviluppate nel corso del Tender europeo sugli screening neonatali, il CNMR ha avviato nel 2011 un progetto nazionale sullo Screening Neonatale Esteso (SNE) finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma CCM 2011. Il progetto CCM "Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse regioni" coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità ha previsto la partecipazione del Tavolo Interregionale delle Malattie Rare, dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS), della Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN) e della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU).

Obiettivo generale del progetto era quello di mettere a punto una strategia per lo sviluppo e l'applicazione di un disegno nazionale per lo SNE mediante utilizzo della *Tandem Mass Spectrometry* (TMS o MS/MS) che risponda a criteri di omogeneità, coerenza, efficacia, e trasferibilità nei differenti contesti regionali. La conoscenza degli specifici aspetti organizzativi e di gestione dell'intero percorso dello screening neonatale e l'attenta valutazione delle diverse esigenze organizzative regionali (costi di gestione dei laboratori, preparazione degli operatori, facilità ed equità di accesso al servizio, integrazione in reti di centri esperti per le specifiche patologie) sono stati un momento essenziale di approfondimento per poter definire una proposta di un modello operativo nazionale. Nell'ambito del progetto si è in tal senso definita la necessità di realizzare uno studio sull'organizzazione dei sistemi di screening esistenti a livello regionale con riferimento a tutte le sue fasi: dalla fase pre-analitica, a quella analitica fino ad arrivare alla fase post-analitica e di presa in carico del paziente da parte del centro clinico di riferimento. Una prima analisi dell'organizzazione dei sistemi di screening esistenti è stata realizzata attraverso la

consultazione dei Rapporti tecnici annuali della SIMMESN sui programmi di screening neonatale in Italia dal 2009 al 2014; delle “Linee Guida per lo Screening neonatale esteso e la conferma diagnostica” (Antonozzi *et al.*, 2008); e delle basi normative regionali sullo screening neonatale esteso, reperite consultando i siti web istituzionali di tutte le Regioni italiane e attraverso ricerche mirate con parole chiave all’interno dei Bollettini Ufficiali Regionali.

Al fine di approfondire alcuni aspetti ritenuti fondamentali per lo studio dell’organizzazione dei sistemi di screening esistenti è stata inoltre sviluppata una indagine conoscitiva attraverso la somministrazione di specifici questionari. Questa indagine conoscitiva ha previsto il coinvolgimento attivo dei referenti regionali per le MR e, attraverso questi, dei referenti/responsabili dei laboratori che eseguono lo screening e dei centri clinici di riferimento per lo SNE. Attraverso questa indagine sono state inoltre raccolte informazioni su quante e quali patologie per regione (o per centro di screening) sono analizzate per finalità dello screening neonatale. Uno specifico approfondimento ha riguardato anche i criteri/percorsi decisionali che le regioni hanno seguito per la definizione dei pannelli di patologie di riferimento per lo SNE. In particolare, si è cercato di evidenziare se, e quali, valutazioni di appropriatezza degli screening (evidenze scientifiche di efficacia, ricadute di natura clinica/assistenziale; implicazioni etiche, giuridiche e sociali, di valutazione costi/benefici) siano state applicate e quale documentazione scientifica sia stata presa in considerazione (pubblicazioni scientifiche, linee guida nazionali/internazionali, ecc.) per definire il pannello di patologie di riferimento. L’indagine conoscitiva ha esplorato infine alcuni aspetti generali sui programmi di assicurazione di qualità a cui aderiscono (ovvero hanno aderito) i laboratori che già eseguono lo SNE: Proficiency testing SIMMESN; ERNDIM-quality control (SSIEM); International Consortium on Inborn Errors of Metabolism (USA – Rinaldo); NSQAP Proficiency Testing - Center of Disease Control, Atlanta, USA.

Lo studio dell’organizzazione dei sistemi di screening esistenti, già completato nei primi semestri di attività del progetto, ha prodotto un documento finale che fotografa lo “Stato dell’arte dello SNE in Italia”, documento tuttora in fase di revisione e aggiornamento anche in considerazione delle recenti disposizioni del Governo in materia di SNE e della prossima emanazione di un Decreto sullo SNE del Ministero della Salute (Italia, 2013). Il documento che scaturirà a conclusione del progetto fornirà quindi lo stato dell’arte dello screening neonatale nelle regioni e province autonome fornendo uno specifico focus sull’organizzazione, sulle prassi e procedure attualmente seguite nei programmi e progetti pilota di SNE. In tal senso, questo documento, potrà rappresentare un utile riferimento per monitorare l’evoluzione dell’organizzazione dei programmi di SNE nel nostro Paese in applicazione di quanto sarà stabilito nel prossimo Decreto Ministeriale sullo SNE.

Altra rilevante attività che è stata sviluppata e portata a termine nell’ambito del progetto fa riferimento alla definizione, in stretta collaborazione con il gruppo di lavoro AGENAS sulle “Linee guida diagnostiche e cliniche per l’individuazione di protocolli organizzativi per lo screening neonatale esteso”, dei criteri di selezione delle malattie da sottoporre a SNE:

- gravità della malattia;
- esistenza di un test di laboratorio efficace nel discriminare soggetti potenzialmente affetti dalla popolazione normale;
- disponibilità di un trattamento efficace in grado di modificare sostanzialmente la storia naturale della malattia se adottato precocemente;
- raffronto con il grado di evidenza scientifica e la forza della raccomandazione riportate nelle “Linee guida per lo screening neonatale esteso e la conferma diagnostica”, pubblicate nel 2008 dalla Società Italiana per gli Screening Neonatali (SISN) e la Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie (SISMME);
- raffronto con l’esperienza internazionale sulla base dell’evidenza scientifica.

Sulla base di questi criteri sono stati definiti, sempre nell'ambito di questa collaborazione, i pannelli di riferimento per lo SNE. In particolare sono stati definiti 3 pannelli all'interno dei quali le singole condizioni sono state suddivise:

- il pannello primario comprende patologie per le quali sono rispettati tutti i criteri di selezione;
- il pannello secondario comprende patologie per le quali non sono rispettati tutti i criteri di selezione e/o condividono un biomarcatore con alcune condizioni elencate nel pannello primario;
- il pannello terziario comprende condizioni occasionalmente identificabili in corso di screening neonatale per malattie metaboliche.

La lista delle patologie, che è scaturita da questa attività, sarà parte integrante del Decreto Ministeriale sullo SNE di prossima emanazione.

Nel corso del progetto è stata anche realizzata una valutazione di altri importanti aspetti dello screening neonatale. In particolare sono stati individuati e discussi alcuni passaggi chiave da considerare in riferimento al rilascio dell'informativa e nella raccolta del consenso informato per lo SNE:

- rilascio dell'informativa sugli screening neonatali e sul trattamento dei campioni biologici raccolti per questa finalità
- consenso alla esecuzione degli screening non obbligatori per legge
- consenso al trattamento dei dati personali per le finalità degli screening non obbligatori
- consenso alla comunicazione dei risultati degli screening non obbligatori inclusi eventuali risultati inattesi scaturiti da questi;
- consenso alla conservazione e uso post screening del campione biologico raccolto alla nascita.

Data la rilevanza dell'opinione dei cittadini sulla valutazione di questi aspetti, sono state anche organizzate in collaborazione con la Federazione Italiana Malattie Rare UNIAMO, due "laboratori" sulla tematica "Insieme e informati sulle frontiere della ricerca e della cura". Hanno partecipato ai due Laboratori (due giornate di confronto e discussione) una pluralità di interlocutori in vario modo coinvolti nelle attività di screening neonatale: ricercatori e clinici esperti in malattie metaboliche ereditarie rare, responsabili di Centri/Laboratori di screening neonatale, esperti in bioetica, rappresentanti delle regioni e dell'ISS, associazioni dei pazienti, genitori dei pazienti affetti da malattie rare, giornalisti. Nell'ambito di questi Laboratori l'obiettivo è stato di individuare i requisiti di una buona pratica di Consenso informato e di approfondire il Consenso ad uso scientifico del materiale (biologico) residuo; è stato innanzitutto definito e concordato che l'informativa, e la conseguente raccolta del Consenso, non può essere considerata come un mero atto di natura legale-amministrativa, ma va inteso come "un processo continuo, modulato sulla persona, al fine di renderla partecipe ed edotta sulla scelta di salute in gioco". Inoltre sono stati condivisi i principali snodi per una buona pratica informativa nello screening neonatale con particolare riferimento allo SNE, attraverso la definizione:

- dei principali attori in gioco nel processo di screening;
- dei fattori determinati per la qualità dell'informazione;
- dei differenti livelli informativi, dall'informazione pubblica a quella dedicata;
- dei requisiti minimi da tenere in considerazione nel rilascio dell'informativa sullo screening neonatale ai soggetti esercenti la potestà genitoriale sul neonato.

Come ultimo step progettuale il CNMR ha curato la realizzazione di strumenti utili alla formazione degli operatori sanitari e informazione alla popolazione sullo SNE. In particolare CNMR sta finalizzando una opuscolo informativo sullo SNE e ha organizzato un corso di

formazione a distanza per l'aggiornamento professionale degli operatori sanitari. Quest'ultima attività è ampiamente descritta nel capitolo sulla formazione di questo stesso rapporto.

Conclusioni

Nell'ambito dei programmi e delle azioni intraprese in sanità pubblica, la prevenzione primaria delle MC e secondaria delle MMC rappresentano i paradigmi della prevenzione delle MR in cui è fondamentale far confluire tre obiettivi principali:

1. migliorare l'esperienza e la consapevolezza delle persone con malattia rara e degli operatori sanitari anche nei confronti delle opportunità offerte dalla prevenzione;
2. migliorare gli esiti clinici e riabilitativi di quelle patologie che pur non evitabili (perché su base ereditaria) possono trovare benefici non trascurabile da una diagnosi precoce;
3. considerare le valutazioni di costo/beneficio sul sistema sanità che discendono da interventi di prevenzione.

Tali obiettivi possono essere perseguiti e realizzati non senza difficoltà nell'ambito delle MR. Le maggiori complessità sono tuttavia legate allo sviluppo e alla possibilità di accesso a nuove terapie, alla produzione di conoscenze che chiariscano la causa e la storia naturale delle malattie, e alla realizzazione di modelli di ricerca di alta qualità che supportino in maniera efficace e appropriata i bisogni diagnostici, assistenziali e di cura delle persone con MR.

Ogni programma di prevenzione dovrebbe essere pilotato e realizzato da un sistema di prevenzione composto da una rete di soggetti (Ministero, Enti di Ricerca, Regioni, rete sanitaria locale) con diversi livelli di responsabilità, di competenze e di funzioni di riferimento, che agiscano tra loro in modo armonico e coordinato.

In questo contesto sarebbe opportuno riservare ad un ente centrale, non coinvolto nella erogazione dei servizi, quale il CNMR e l'ISS, oltre al ruolo di coordinamento e armonizzazione di queste azioni di prevenzione, anche la conduzione del monitoraggio di impatto/efficacia che queste azioni hanno in termini di salute pubblica.

Bibliografia

- AIFA, 2004. Acido folico. Prove di efficacia e considerazioni utili per la riduzione del rischio di malformazioni congenite. Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti Bollettino d'informazione sui farmaci 2004; 11 (2): 66-75.
- Antonozzi I *et al.*, 2008. SISMME SISN – Linee guida per lo screening neonatale esteso e la conferma diagnostica 2008.
- Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haeghe G, Rigter T, Weinreich SS, Loeber JG, Taruscio D, Vittozzi L, Cornel MC, Hoffmann GF, 2012. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2. From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. *J Inher Metab Dis.* 2012 Jul;35(4):613-25.
- Carbone P, Sanseverino A, Granata O, Polizzi A, Taruscio D 2013. Lo screening neonatale esteso: un modello operativo per la prevenzione delle malattie metaboliche congenite (MMC). *Not Ist Super Sanità* 2013;26(5, Suppl. 1):6-9.
- Cerone R, Caruso U, Cassanello M, Corbetta C, 2014. Rapporto tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia anno 2013. Genova: SIMMESN, 2014.
- Corbetta C, 2009. Le nuove frontiere dello screening neonatale: l'era della "tandem mass" *Biochimica clinica.* 2009 33(3):205-212.

- Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M, Gerard Loeber J, Rupp K, Taruscio D, Vittozzi L, 2014. A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. *Eur J Hum Genet.* 2014 Jan;22(1):12-7.
- Dolk H, 2009. What is the “primary” prevention of congenital anomalies? *Lancet.* 2009 Aug 1; 374(9687): 378.
- EFSA, 2009. ESCO report prepared by the EFSA Scientific Cooperation Working Group on Analysis of Risks and Benefits of Fortification of Food with Folic Acid.
- Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D (Ed), 2013. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; (Rapporti ISTISAN 13/28)
- Italia, 1992. Legge 05 febbraio 1992, n. 104 Legge-quadro per l’assistenza, l’integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale*, n. 39 del 17 febbraio 1992.
- Italia, 1999. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) 9 luglio 1999. Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome di Trento e Bolzano in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e di obbligatorietà del controllo per l’individuazione e il tempestivo trattamento dell’ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale*, n.170 del 22 luglio 1999;
- Italia, 2013. LEGGE 27 dicembre 2013, n. 147 - “Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato”, art. 1, comma 229 - GU Serie Generale n.302 del 27-12-2013 - Suppl. Ordinario n. 87
- Italia, 2014. Accordo sancito tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano sul documento “Piano nazionale per le malattie rare (PNMR)”. Rep. Atti n. 140/CSR del 16 ottobre 2014.
- Kodra Y, Ferrari L, Taruscio D, Gruppo di lavoro registri regionali e interregionali (Ed.). Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle malattie rare. Rapporto anno 2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; In corso di pubblicazione nella serie Rapporti ISTISAN.
- Lauria L, Andrezzi S (Ed), 2011. Percorso nascita e immigrazione in Italia: le indagini del 2009. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Rapporti ISTISAN 11/12).
- Leonardi M (Ed), 2008. Libro bianco sull’invalidità civile in Italia. Uno studio nelle Regioni del Nord e del Centro. Milano: Franco Angeli Editore; 2008.
- Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K, Hoffmann GF, Vittozzi L, 2012. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inher Metab Dis.* 2012 Jul;35(4):603-11.
- Mastroiacovo P, 1990. Difetti congeniti e sindromi malformative. Milano: McGraw-Hill Libri Italia, 1990.
- Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR *et al.* 1990. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis* 1990;13:321-4.
- Ministero della Salute, 1999. Rapporto del gruppo di lavoro per le malformazioni congenite all’On.le Ministro della Sanità istituito con DM 29 aprile 1998.
- Ministero della Salute, 2014. Direzione generale della digitalizzazione del sistema informativo sanitario e della statistica. Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2012-2013 (RSSP). Roma: Ministero della Salute; 2014.
- Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D (Ed.), 2006. Registro Nazionale Malattie Rare: malformazioni congenite e acido folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporti ISTISAN 06/34).

- Posada de la Paz M, Groft S C (Ed.). 2010. Rare Diseases Epidemiology. In: Field MJ, Boat TF (Ed.) *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 686, Springer Dordrecht Heidelberg London New York 2010. 542 pages based on the print edition (ISBN 9789048194841).
- Salerno P, Bianchi F, Pierini A, Baldi F, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, 2008. Folic acid and congenital malformation: scientific evidence and public health strategies. *Annali di Igiene*. 2008 Nov-Dec; 20(6):519-30. Review. Italian).
- Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G., 2002. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol* 2002; 7 (1): 3-15.
- Schulze A, Lindner M, Kohmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF, 2003. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization tandem mass spectrometry: results, outcome and implications. *Pediatrics* 2003; 111: 1399-1406.
- Smith M, 2009. L'assistenza al bambino con malattia metabolica congenita. *Giornale Italiano di Scienze Infermieristiche Pediatriche*; 2009. 1: 12-17.
- Taruscio D, Arriola L, Baldi F, Barisic I, Bermejo-Sánchez E, Bianchi F, Calzolari E, Carbone P, Curran R, Garne E, Gatt M, Latos-Bieleńska A, Khoshnood B, Irgens L, Mantovani A, Martínez-Frías ML, Neville A, Rißmann A, Ruggeri S, Wellesley D, Dolk H., 2014. European recommendations for primary prevention of congenital anomalies: a joined effort of EUROCAT and EUROPLAN projects to facilitate inclusion of this topic in the National Rare Disease Plans. *Public Health Genomics*. 2014;17(2):115-23.
- Taruscio D, 2004. Folic Acid: from Research to Public Health Practice. Roma: Istituto Superiore di Sanità. 2004. (Rapporti ISTISAN 04/26).
- Taruscio D, Carbone P, Granata O, Baldi F, Mantovani A, 2011. Folic acid and primary prevention of birth defects. *Biofactors*. 2011 Jul-Aug; 37(4): 280-4.
- Taruscio D, Mantovani A, Carbone P, Barisic I, Bianchi F, Garne E, Nelen V, Neville AJ, Wellesley D, Dolk H, 2015.H. Primary prevention of congenital anomalies: recommendable, feasible and achievable. *Public Health Genomics*. 2015;18(3):184-91.
- Unione Europea, 2009. Raccomandazione del Consiglio dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare, 2009/C 151/02.
- Vittozzi L, Taruscio D, Lo screening neonatale in Europa. Risultati di uno studio commissionato dall'unione europea. *Not Ist Super Sanità* 2012;25(3 Suppl. 2):19-22.
- Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, Bérubé A, Yang Q, Liu S, Krewski D, 2008. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008;11(5-6):373-517.
- Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. Public Health Papers n. 34 (1968). WHO, Geneva. Disponibile all'indirizzo: http://whqlibdoc.who.int/php/who_php_34.pdf; ultimo accesso: 5 maggio 2015.