

SIMMESN

**SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE E LO SCREENING
NEONATALE**

(ITALIAN SOCIETY FOR THE STUDY OF INHERITED METABOLIC DISEASES AND NEWBORN SCREENING)

GENOVA
2015
SCREENING

**24^a Conferenza Nazionale sui
Programmi di Screening Neonatale in
Italia**

Firenze, 18 dicembre 2015

Questo Rapporto Tecnico ed i dati in esso riportati sono di proprietà della Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN) che ne cura la pubblicazione e la divulgazione.

L'utilizzo dei dati riportati in questo Rapporto Tecnico è consentito solo a seguito di autorizzazione scritta della Società nella persona del suo Presidente.

Il Presidente ed il Consiglio Direttivo possono richiedere in qualsiasi momento l'esibizione di detta autorizzazione.

NOTA EDITORIALE:

- I dati riportati nel presente testo sono conformi a quanto indicato nel questionario di raccolta inviato ai Responsabili dei singoli Laboratori di Screening Neonatale censiti, come risulta dalla tabella 1, che hanno potuto verificarne l'esattezza dei dati riportati prima della stesura definitiva di questo Rapporto.
- La veridicità dei dati riportati è in carico ai Responsabili dei Laboratori di Screening censiti nel Rapporto. Il Comitato di Redazione si assume la sola responsabilità della corrispondenza fra dati ricevuti e dati contenuti nel Rapporto.

GENOVA
2015
SCREENING

**RAPPORTO TECNICO SUI PROGRAMMI
DI SCREENING NEONATALE IN ITALIA
ANNO 2014**

**24^a Conferenza Nazionale sui Programmi di
Screening Neonatale in Italia
Firenze, 18 dicembre 2015**

INTRODUZIONE

Questo 24° Rapporto Tecnico propone una sintesi critica dei dati relativi ai programmi di screening neonatale effettuati in Italia nell'anno 2014.

I dati relativi all'attività di screening per l'anno in oggetto sono stati richiesti nell'estate 2015 ai Responsabili dei Laboratori di screening attivi alla stesura del precedente 23° Rapporto Tecnico.

Come negli anni precedenti, secondo quanto indicato nel questionario inviato, la SIMMESN metterà a disposizione del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità e degli Assessorati regionali alla Salute i dati provenienti dal rilevamento e contenuti nel presente Rapporto, che sarà pubblicato sul sito web della Società.

ABBREVIAZIONI UTILIZZATE NEL TESTO

3HMGA	3-OH metilglutarico aciduria	HLCS	Difetto di olocarbossilasi sintetasi
3MCC	Difetto di 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi	HPA	Iperfenilalaninemia(e)
AA	Aminoacidopatie	IBG	Difetto di isobutirril-CoA deidrogenasi
AC	Acilcarnitine	IC	Ipotiroidismo congenito
ARG	Argininemia	IVA	Isovalerico acidemia
ASAL	Difetto di argininosuccinico liasi	LCHAD	Difetto di OH-acil-CoA deidrogenasi a catena lunga
ASAS	Difetto di argininosuccinico sintetasi	LPI	Intolleranza alle proteine con lisinuria
BIA	Test di inibizione batterica (test di Guthrie)	MADD	Difetto multiplo di acil-CoA deidrogenasi
BKT	Difetto di beta-chetotilasi	MAT1	Dif di Metionina-adenosintrasferasi
BTD	Deficit di biotinidasi	MCAD	Difetto di acilCoA deidrogenasi a catena media
CAH	Iperplasia surrenalica	MET	Ipermetioninemia(e)
CblA/B	Difetto del metabolismo della cobalamina A/B	MMA Sec.	Acidemia metilmalonica secondaria
CblC/D	Difetto del metabolismo della cobalamina C/D	MMA-MUT	Acidemia metilmalonica da difetto di mutasi
CBS	Difetto di Cistationina beta-sintasi	MS/MS	Spettrometria di Massa Tandem
CIT	Citrullinemia (tipo I o II)	MSUD	Leucinosi
CPT I	Difetto di carnitina palmitoil transferasi I	MTHFR	Difetto. di metionina tetraidrofolato reductasi
CPT II	Difetto di carnitina palmitoil transferasi II	OA	Acidemie -acidurie organiche
CUD	Difetto di trasporto della carnitina	OCT	Difetto di ornitin carbamil transferasi
Enz	Test enzimatico	PA	Propionico acidemia
EXP	Screening esteso alle malattie metaboliche ereditarie	PKU	Fenilchetonuria (classica)
FA	Fumarico aciduria	PRO	Iperprolinemia
FC	Fibrosi Cistica	2MBG	Difetto di 2-metil butirril-CoA deidrogenasi
FIGLU	Formimino glutammico aciduria	SCAD	Difetto di acil-CoA deidrogenasi a catena corta
Fluo	Test fluorimetrico	β-ox	Difetti di beta-ossidazione degli acidi grassi
G6PD	Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi	TYR	Tirosinemia(e)
GA I	Glutarico acidemia tipo I	v-LCAD	Difetto di acil-CoA deidrogenasi a catena lunga
GALT	Galattosemia		

LABORATORI DI SCREENING NEONATALE

Il numero dei Laboratori di Screening Neonatale, operativi al 31 dicembre 2014 in Italia e' pari a 33, distribuiti in 15 Regioni, con una situazione pressoché immutata rispetto agli anni precedenti; alcuni Laboratori eseguono lo screening neonatale per una sola patologia. In otto Regioni esistono più Laboratori di Screening; sei Laboratori hanno bacini d'utenza interregionali; in quattro Regioni a ridotta natalità annuale non esistono Laboratori di Screening (neonati esaminati in altre Regioni).

Come risulta dai dati riportati nelle Tabelle 2, 3, 4, 5 del presente Rapporto e come storicamente noto, le dimensioni dei bacini d'utenza regionale e/o sub-regionale (per le Regioni con più di un Laboratorio di screening) risultano in molti casi al di sotto degli standards europei e di quanto previsto o indicato dal DPCM 9 luglio 1999 (pubblicato in GU – RI n°170 del 22.07.1999), art.2, comma 6.

Nella Tabella 1 sono elencati, per Regione, i Laboratori di Screening Neonatale attivi nell'anno 2014, con l'indicazione dei Responsabili e del tipo d'attività di ciascun Laboratorio, secondo le risultanze dei questionari inviati.



Figura 1. Distribuzione territoriale dei Centri Screening in Italia al 31 dicembre 2014.

PROGRAMMI NAZIONALI DI SCREENING NEONATALE E RELATIVA COPERTURA

La Tabella 2 riporta, per ogni Regione, il numero dei nati vivi (fonte: ISTAT), il numero di neonati esaminati e la relativa copertura percentuale per i programmi di screening neonatale per HPA, IC e FC. Il numero dei nati vivi riportato per le singole regioni è desunto dai dati ISTAT provvisori, disponibili al momento della stesura del rapporto. I dati di copertura superiori al 100 % possono essere verosimilmente riferibili, sia alla provvisorietà dei dati ISTAT, che ad eventuali imprecisioni/differenze nelle modalità di conteggio dei neonati esaminati dai singoli Centri, riferiti al numero totale di neonati sottoposti a screening nell'anno 2014 e non al numero dei nati vivi nello stesso periodo.

I nati in Val d'Aosta sono esaminati (e conteggiati) dal Laboratorio di Torino, unitamente ai nati in Regione Piemonte.

I nati in Friuli Venezia Giulia sono esaminati per HPA e IC dal Laboratorio di Verona 1.

I nati nella Provincia Autonoma (P.A.) di Trento effettuano lo screening per HPA e EXP presso il Laboratorio di Padova, quello per IC presso il Laboratorio di Verona 1 e quello per FC presso il Laboratorio di Verona 2.

Per i nati nella P.A. di Bolzano lo screening per HPA, IC ed EXP è effettuato presso il Laboratorio di Vienna (dati non disponibili), quello per FC dal Laboratorio di Verona 2.

I nati in Molise sono esaminati dal Laboratorio di Roma Sapienza; i nati in Umbria sono esaminati dai 2 Laboratori di Firenze.

La copertura nazionale è totale per HPA e IC, stabile a circa il 90 % dei nati vivi per FC e pari al 43 % per lo Screening esteso alle Malattie Metaboliche. Le due figure mostrano la copertura territoriale rispettivamente per FC e per EXP.

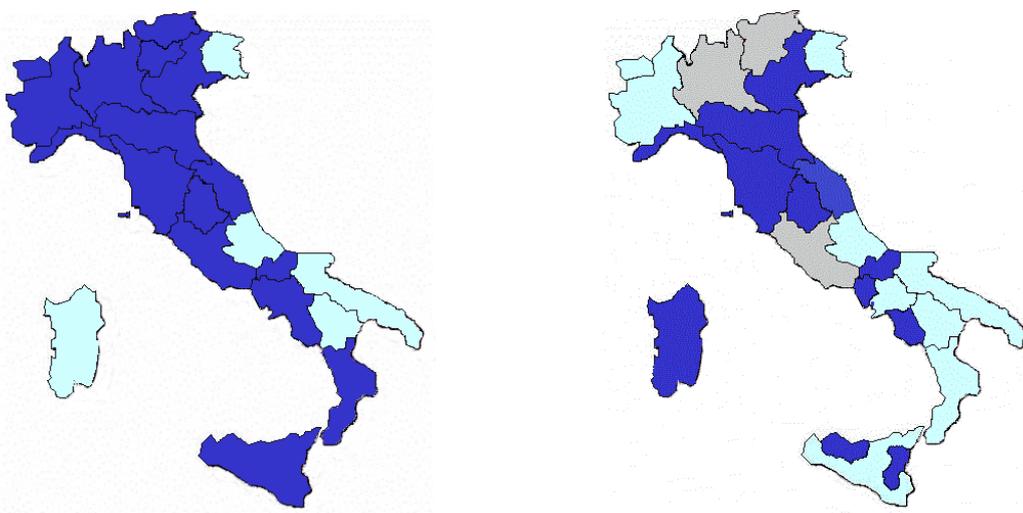


Figura 2. Copertura territoriale al 31 dicembre 2014 per lo screening per FC (a sinistra) e per lo screening esteso (a destra). In grigio le Regioni a copertura parziale.

SCREENING PER LE IPERFENILALANINEMIE

Dei 33 Laboratori di Screening operanti, 20 eseguono lo screening per Iperfenilalaninemie (HPA).

La Tabella 3 riporta, per ogni Laboratorio che esegue lo screening per HPA, il metodo utilizzato, il numero di soggetti riesaminati con la relativa percentuale, ed il numero di casi con diagnosi biochimica, segnalati al Centro Clinico di riferimento.

Per quanto riguarda le diagnosi accertate, sono stati individuati nell'anno 2014 182 neonati con HPA, così ripartiti secondo la classificazione riportata nel volume SIMMESN "Iperfenilalaninemie: Raccomandazioni diagnostiche, terapeutiche, assistenziali":

- 31 soggetti con PKU classica (Tipo I)
- 30 soggetti con HPA tipo II
- 114 soggetti con HPA tipo III
- 4 soggetti con difetto di Phe-idrossilasi responsiva alla BH4,
- 1 soggetto con difetto di cofattore.
- 2 soggetti con classificazione nosografica indisponibile.

L'incidenza delle tre forme principali di HPA risulta quindi (relativamente agli esaminati e alle diagnosi classificate):

	Incidenza (1: X)
Tipo I	16737
Tipo II	17295
Tipo III	4551

L'attività di screening condotta nell'anno 2014 ha individuato in Italia un neonato affetto da una qualsiasi forma di HPA ogni 2581 nati vivi (uno ogni 7861 affetto da forme di HPA che richiedono trattamento specifico).

Tutti i Laboratori partecipano al programma di Verifica Esterna di Qualità (VEQ) organizzato dalla SIMMESN, 11/20 Laboratori partecipano almeno ad un altro programma di VEQ.

SCREENING PER IPOTIROIDISMO CONGENITO

Dei 25 Laboratori che nel 2014 hanno eseguito lo screening per l'Ipotiroidismo Congenito (IC), cinque Laboratori non hanno comunicato né il numero né (di conseguenza) la classificazione delle forme di IC (soggetti in terapia sostitutiva) segnalate ai Centri Clinici di riferimento.

La Tabella 4 riferisce, per ogni Laboratorio, il numero dei neonati esaminati, il metodo e gli analiti utilizzati, il numero e la percentuale dei soggetti riesaminati e la classificazione per i casi di IC confermati, quando comunicata.

Come negli anni precedenti, persiste una elevata variabilità nell'incidenza segnalata di IC nei bacini d'utenza dei Laboratori, con una variabilità da 1:430 a 1:2420. Tali dati non sono difforni da quelli segnalati negli anni precedenti.

Dai dati disponibili, risulta che l'incidenza dei casi segnalati per IC ai Centri Clinici è complessivamente, sulla base delle positività confermate, pari per l'anno in oggetto, a 1 : 1117 nati vivi.

Tutti i Laboratori hanno partecipato al programma di VEQ organizzato dalla SIMMESN, 15/25 Centri partecipano almeno ad un altro programma di VEQ.

SCREENING PER FIBROSI CISTICA

La Tabella 5 riferisce, per ogni Laboratorio, il numero dei neonati esaminati, il metodo e il tipo di dosaggio, il numero dei soggetti sottoposti ad un secondo controllo, ad analisi molecolare con ricerca di mutazioni del gene CFTR (test di seconda istanza) e a test del sudore. Le ultime due colonne riportano il numero di casi FC segnalati al Centro Clinico di riferimento, con la relativa incidenza per singolo Laboratorio.

Tutti i Laboratori misurano il marker b-IRT con metodo fluoroimmunometrico a tempo risolto.

Dei 15 Laboratori che eseguono lo Screening Neonatale per FC, solo 10 (67%) utilizzano un protocollo che prevede una strategia di analisi molecolare di mutazioni del gene CFTR (protocolli IRT/DNA, IRT/IRT/DNA, IRT/Lattasi meconiale/DNA).

Tutti i Laboratori partecipano al programma di VEQ organizzato dalla SIMMESN, 11/15 partecipano almeno ad un altro programma.

Va ricordato che, nel 2013, tre Laboratori, attivi in ambito di screening neonatale per FC, non parteciparono ad alcun programma di VEQ. L'implementazione del programma di VEQ organizzato dalla SIMMESN, ha fornito un valido strumento di controllo anche a questi Laboratori.

Dai dati disponibili, risulta che l'incidenza in Italia di casi FC riferiti ai Centri Clinici è risultato nel 2014 pari a 1:3298 nati vivi.

SCREENING ESTESO MEDIANTE SPETTROMETRIA DI MASSA TANDEM

Nel 2014 la Regione Veneto ha implementato lo screening neonatale per le malattie metaboliche ereditarie attraverso l'attività dei Laboratori di Padova e Verona¹, analogamente a quanto effettuato dalla Regione Marche con il Laboratorio di Fano.

Il Laboratorio di Milano ha attivato nel corso del 2014 un progetto pilota a copertura parziale.

La copertura complessiva per questo programma di screening risulta per il 2014 del 43.5%, in netto incremento rispetto al 2013 in cui era pari al 30.9%.

La Tabella 6 riporta i dati relativi per l'anno 2014. La Tabella 6a elenca le normative/iniziative regionali in tema di screening neonatale esteso (aggiornamento al febbraio 2016).

L'incidenza complessiva delle patologie metaboliche (con esclusione delle HPA i cui dati sono riportati nell'apposita sezione) è risultata pari a 1: 2983 nati vivi, dato sovrapponibile a quello degli anni precedenti.

Relativamente ai tre gruppi di patologie oggetto di screening (aminoacidopatie, difetti della β -ossidazione, acidemie organiche) le incidenze relative risultano pari a:

- Aminoacidopatie = 1:26474 (1:14445 nel 2013)
- Difetti della β -ossidazione = 1: 5043 (1:5126 nel 2013)
- Acidemie Organiche = 1:10085 (1:9931 nel 2013).

Si conferma un elevato numero di casi neonatali positivi allo screening, secondari a patologie materne. Di particolare rilievo il riscontro di 22 casi di Metilmalonico Aciduria secondaria a deficit materno di vitamina B12 (carenza dietetica o gastrite atrofica), dato di estremo interesse per possibili futuri piani di prevenzione primaria. Si segnalano inoltre anche 5 casi di CUD materna e 4 casi di 3MCC materna.

Tutti i Laboratori, hanno partecipato al programma SIMMESN di Proficiency Testing e, tranne uno, anche ad almeno un altro programma di VEQ.

ALTRE ATTIVITA' DI SCREENING

La Tabella 7 riassume i dati complessivi per le altre attività di screening eseguite con metodi tradizionali e censite nell'anno 2014, come dichiarato dai Laboratori e riportato nella Tabella 1.

Per quanto riguarda la partecipazione a programmi di VEQ, risulta che:

- tutti i 4 Laboratori che eseguono lo screening per Iperplasia Surrenalica Congenita (ISC o CAH) da deficit di 21-idrossilasi e tutti i 3 Laboratori che effettuano lo screening per Btd partecipano ad un programma di VEQ;
- dei 5 Laboratori che eseguono lo screening per GAL, 4 partecipano ad un programma di VEQ;
- il Laboratorio di Milano, che effettua lo screening per TYR mediante MS/MS, partecipa ad un programma di VEQ;
- nessuno dei Laboratori che eseguono lo screening per MSUD e MET (BIA) e lo screening per G6PD partecipa ad un programma di VEQ.

INDAGINE CONOSCITIVA SUI CASI DI FALSI NEGATIVI ALLO SCREENING NEONATALE

Come richiesto nel corso dell'Assemblea generale SIMMESN 2014, è stato inviato a tutti i Laboratori di screening neonatale attivi in Italia e censiti, un questionario relativo ai casi di falsi negativi eventualmente occorsi, per tutti i programmi di screening, all'interno della popolazione neonatale delle aree geografiche di riferimento fra nati fra il 1-1-2010 e il 31-12-2014.

Dei 33 Laboratori, 21 hanno risposto al questionario.

Complessivamente sono stati riportati i seguenti casi di falsi negativi:

screening per HPA: nessuno
screening per IC: 1 caso di ipotiroidismo centrale *
screening per FC: 8 casi
screening per EXP: 1 caso di CblC
screening per G6PD: 1 caso

Sono inoltre stati segnalati 2 casi di FC "missing" allo screening neonatale.

* Il Laboratorio riporta: "In realtà dosando solo il TSH non è da considerarsi un falso negativo vero e proprio".

CONSIDERAZIONI FINALI (discusse in occasione della 24^a Conferenza sugli Screening neonatali in Italia tenutasi a Firenze il 18 dicembre 2015).

1- Copertura

I dati sui nati vivi forniti provvisoriamente dall'ISTAT, sono da considerarsi *provvisori* al momento della redazione del presente Rapporto e non tengono conto dei fenomeni migratori (nascita in regione diversa da quella di residenza).

In questo Rapporto, analogamente agli anni precedenti, i dati di neonati esaminati, riportati da un numero non precisabile di Laboratori censiti, possono riferirsi (presumibilmente) al numero totale di neonati esaminati nel corso dell'anno 2014 (non necessariamente tutti nati nella medesima annualità) o in alcuni casi anche al numero totale di test di screening effettuati e non, come sarebbe corretto, ai numero di neonati, nati vivi dal 1 gennaio al 31 dicembre 2014.

I dati riportati da alcuni Laboratori appaiono campionati in modo poco accurato (completa sovrapposibilità con quelli segnalati dalle stesse strutture negli anni precedenti; cifre *esatte*).

Nel questionario di rilevamento dati per il 2015 sarà posta particolare cura per la soluzione di questi problemi.

I bacini di utenza sono estremamente eterogenei (da 1734 a 90635 nati). Si sottolinea nuovamente che in otto Regioni è presente più di un Laboratorio di Screening, anche con programmi diversificati.

2- Screening per Iperfenilalaninemie

Si segnala che due Laboratori utilizzano ancora il metodo BIA, obsoleto e a bassa sensibilità.

Due Laboratori utilizzano metodiche tradizionali (ENZ / FLUO) per lo screening delle HPA, pur utilizzando contemporaneamente la metodologia MS-MS per lo screening esteso.

E' evidente una elevata variabilità dell'incidenza di HPA (da 1:1316 a 1:15223), anche nello stesso territorio regionale; analogamente variabile è il numero di neonati richiamati.

E' anche presente ampia variabilità dell'indice di richiamo, pur fra Laboratori che utilizzano la stessa metodica analitica. E' da valutare se questo dato sia conseguenza di scelte operative nella strategia di richiamo (marker biochimico / valori di cut-off).

Appare opportuna inoltre una rivalutazione dei criteri classificativi delle HPA, aggiornati anche in base ai previsti nuovi criteri nosografici internazionali.

3- Screening per ipotiroidismo congenito

Non appare chiaro se i casi di IC segnalati dai Laboratori ai Centri Clinici e riportati nel presente Rapporto siano tutti casi di IC in trattamento terapeutico sostitutivo o, almeno per alcuni Laboratori (in particolare per quelli che non segnalano la classificazione nosografica), siano segnalati anche casi di Ipertireotropinemia transitoria (neonati non in trattamento terapeutico): questo dato (unitamente a quello aggiuntivo di forme transitorie di IC) potrebbe avere rilievo per giustificare la differenza – nota e segnalata – fra i dati di incidenza di IC riportata in Italia dal Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC) dell'Istituto Superiore di Sanità (riferita alle forme permanenti di IC) ed i dati dei Rapporti Tecnici SIMMESN.

Appare spesso carente la comunicazione fra Laboratorio di screening e Centro Clinico (il 32% dei casi riferiti non sono classificati). Anche questo dato può avere importanti riflessi sull'incidenza stimata della patologia.

Non sono pervenuti dati regionali coordinati in Regioni ove esistono più Laboratori di screening; in particolare in Puglia (7 Laboratori attivi nel territorio regionale), solo il Laboratorio di Bari ha fornito dati relativi al numero di diagnosi confermate e sulla loro classificazione.

Si segnala l'estrema variabilità dell'incidenza e della copertura nelle varie Regioni (incidenza min 1: 430 – max 1: 2420, incidenza media in Italia 1:1170); la variabilità di incidenza è presente anche all'interno della stessa Regione, ove presenti più Laboratori di dimensioni sub-regionali.

Va sottolineata l'ampia variabilità di valori di cut-off per b-TSH (da 5 a 20 μ U/ml) e di indici di richiamo, anche all'interno della stessa Regione.

Rilevante è inoltre il dato di forme di Ipotiroidismo Congenito non classificate (149 /461 pari al 32 %).

4- Screening per Fibrosi Cistica

Dai dati presentati nel Rapporto, si conferma la differente incidenza regionale della FC in Italia. Le cause di tali differenza possono ascrivarsi, almeno in parte, a differenti caratterizzazioni genetiche delle popolazioni regionali, tuttavia è ipotizzabile che vi siano altri fattori determinanti, legati alle caratteristiche del protocollo utilizzato (protocollo di screening esclusivamente biochimico, protocollo con strategia integrata biochimico-molecolare, soglie di cut-off per l'attivazione della strategia molecolare, soglie di cut-off per le procedure di richiamo, numero di test del sudore richiesti dal protocollo). Va sottolineato come in Regioni con più Laboratori di screening attivi per FC (Lazio, Sicilia) esistano differenze intraregionali nell'incidenza, difficilmente giustificabili sulla base di differenti condizioni di rischio genetico nella popolazione neonatale regionale afferente ai diversi Laboratori. Va inoltre evidenziato sia che l'indagine conoscitiva per le condizioni di falsa negatività dei programmi di screening riportata nel presente Rapporto, mostra come il maggior numero di falsi negativi sia ascrivibile al programma di screening neonatale della FC, e che il 17.4 % dei casi segnalati risulta non classificato, a sottolineare la necessità anche in questo programma di screening di una migliore collaborazione e concertazione fra Laboratori di screening e Centri Clinici di riferimento.

5- Screening esteso per malattie metaboliche ereditarie

Per questo programma di screening mediante spettrometria di massa tandem, permane una bassa copertura della popolazione neonatale, soprattutto in Italia meridionale, anche se in aumento rispetto agli anni precedenti.

Si evidenzia che in alcune Regioni (Lazio, Campania, Sicilia), la copertura del programma è limitata solo ad alcune aree sub-regionali, all'interno della stessa regione/città (fattore di disomogeneità di offerta di screening alla popolazione). La P.A di Bolzano esegue lo screening presso il Centro di Vienna ed i relativi dati non sono disponibili.

Sono ancora presenti forti differenze fra i Laboratori in relazione al numero di casi riesaminati, criticità superabile nel futuro anche grazie all'implementazione, nei protocolli operativi, dei test di seconda istanza o "second-tier test" da parte di tutti i Laboratori di screening.

Come già evidenziato precedentemente, si sottolinea nuovamente l'elevata incidenza dei difetti materni di vit. B12 (1:9650); il dato è comunque rilevante in termini di salute

pubblica, in quanto i neonati necessitano di trattamento, anche se transitorio, associato in molti casi a necessità di contestuale trattamento materno.

6- Altri programmi di screening

Si evidenzia la variabilità di incidenza di diagnosi di difetto di Biotinidasi all'interno dei tre Laboratori in cui è attivo questo programma di screening (vedi Tab. 7).

Permangono i dubbi sulla attivazione di due programmi di screening selettivo per MSUD mediante BIA da parte di due Laboratori, in assenza di un programma di screening per screening esteso.

7- Partecipazione a programmi di controllo qualità

Tutti i laboratori partecipano ai programmi di controllo esterno di qualità organizzati dalla SIMMESN: HPA, IC, FC e Proficiency Testing per lo screening esteso.

Alcuni laboratori partecipano anche ad altri programmi organizzati a livello internazionale, in linea con le raccomandazioni in merito: 11/20 per HPA, 15/25 per IC, 11/15 per FC e 7/8 per EXP.

Per quanto riguarda gli altri programmi di screening, è opportuno segnalare che un laboratorio sui cinque che eseguono lo screening per GALT non partecipa ad alcun programma di controllo qualità, così come i laboratori che eseguono lo screening per MSUD e per G6PD.

Si ringrazia la Sig. Stefania Bertoni per il valido ed insostituibile lavoro di segreteria.

Ultima revisione: 24 febbraio 2016

GENOVA
2015
SCREENING

**RAPPORTO TECNICO SUI PROGRAMMI
DI SCREENING NEONATALE IN ITALIA
ANNO 2014**

TABELLE DATI

Tabella 1. Centri ufficiali di Screening Neonatale attivi in Italia – anno 2014			
REGIONE	CENTRO	RESPONSABILE	PROGRAMMI
ABRUZZO	CHIETI Centro Reg. Screening Malattie Endocrino- Metaboliche Congenite Università G. D'Annunzio C.E.S.I. Campus Universitario Via Luigi Polacchi 13 66013 Chieti Scalo	Prof. Giorgio Napolitano	HPA-IC
BASILICATA	POTENZA 1 Centro Regionale Screening Neonatale Fenilchetonuria e Leucinosi – Laboratorio Analisi A.O. Ospedale “S. Carlo” Via Potito Petrone 85100 Potenza	Dr. Giuseppe Pugliese	HPA MSUD
	POTENZA 2 Centro Regionale Screening Ipotiroidismo Congenito - Laboratorio Analisi A.O. Ospedale “S. Carlo” Via Potito Petrone 85100 Potenza	Dr. Vito Pafundi	IC
CALABRIA	CATANZARO Centro Regionale di Screening Neonatale A.O. Policlinico “Mater Domini” Via T. Campanella 115 88100 Catanzaro	Prof. Nicola Perrotti	HPA-IC-FC
CAMPANIA	NAPOLI 1 Centro Screening delle Malattie Metaboliche -AORN Santobono-Pausilipon P.O. SS Annunziata Via Egiziaca a Forcella 18 80139 Napoli	Dr. Domenico Scognamiglio *Prof. Franco Salvatore, Responsabile regionale per il programma di screening per FC	HPA-IC FC*
	NAPOLI 2 Laboratorio di Screening Malattie Metaboliche - CEINGE Via Pansini, 5 80131 Napoli	Prof. Margherita Ruoppolo	EXP

Legenda abbreviazioni programmi di screening	
BTD	Deficit di biotinidasi
CAH	Iperplasia surrenalica
EXP	Screening esteso alle malattie metaboliche ereditarie
FC	Fibrosi Cistica
G6PD	Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi
GALT	Galattosemia
HPA	Iperfenilalaninemia(e)
IC	Ipotiroidismo congenito
MSUD	Leucinosi
TYR	Tirosinemia(e)

EMILIA ROMAGNA	BOLOGNA <i>Centro Reg. per lo Screening Neonatale delle Malattie Endocrino-Metaboliche</i> A.O. S. Orsola Malpighi <i>Centro Esecutivo: Laboratorio Centralizzato</i> Via Massarenti 9 40138 Bologna <i>Centro Clinico U.O. Pediatria:</i> Via Massarenti 11 40138 Bologna	Direttore: Dr. R. Motta Responsabile: Dr. F. Righetti	HPA-IC-FC CAH-GALT EXP
		Direttore: Prof. A. Pession Responsabile: Prof. A. Cassio	
LAZIO	ROMA 1 U.O.C. Patologia clinica - Servizio Malattie Genetico-Metaboliche - Università "La Sapienza" V.le del Policlinico 155 00161 Roma	Prof. Antonio Angeloni	HPA-IC-FC GALT EXP
	ROMA 2 Laboratorio Centrale Croce Rossa Italiana Via B. Ramazzini 15 00151 Roma	Dr. Alessandra Lelli	HPA-IC-FC MSUD-MET GALT
LIGURIA	GENOVA Lab.per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo - LABSIEM U.O.C. Clinica Pediatrica - IRCCS G. Gaslini Largo G. Gaslini 5 16147 Genova	Prof. Roberto Cerone	HPA-IC-FC EXP
LOMBARDIA	MILANO U.O.C. Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento Via L. Castelvetro 32 20154 Milano	Dr. Carlo Corbetta	HPA-IC-FC CAH-TYR EXP
MARCHE	FANO Centro Screening Neonatale Regione Marche U.O.C. Neuropsichiatria Infantile Azienda Ospedali Riuniti Marche Nord Via Vittorio Veneto 2 61032 Fano (PU)	Dr. Vera Stoppioni Dr. Renzo Ciatti	HPA-IC-FC EXP
PIEMONTE - VALLE D'AOSTA	TORINO Centro Screening Neonatali Regione Piemonte e Valle d'Aosta Azienda Ospedaliera Universitaria Città Della Salute e della Scienza di Torino Piazza Polonia 94 10126 Torino	Dr. Enza Pavanello	HPA-IC-FC BTD-CAH- GALT

PUGLIA	BARI Laboratorio di Patologia Clinica P.O. "Giovanni XXIII" Via Amendola 207 70125 Bari	Dr. Elio Armenise	HPA - IC
	FOGGIA Patologia Clinica - Laboratorio Centrale Viale L. Pinto, 1 71100 Foggia	Dr. Raffaele Antonetti Dr. Anna Maria Rosa	IC
	TARANTO Struttura Complessa di Patologia Clinica Ospedale S.S. Annunziata Via Bruno 7 74100 Taranto	Dr. Mario Laneve	IC
	BRINDISI Laboratorio di Patologia Clinica Settore Immunoallergologia Ospedale "A. Perrino" S.S. 7 Appia 72100 Brindisi	Dr. Angelo Santoro	IC
	LECCE Laboratorio di Microbiologia e Virologia Presidio Ospedaliero V. Fazzi Via Moscati 73100 Lecce	Dr. Salvatore Negro	IC
	ACQUAVIVA DELLE FONTI Laboratorio Biochimica Specialistica Ospedale Generale Regionale – Ente Ecclesiastico "F. Miulli" Strada Prov. per Santeramo Km 4,100 70021 Acquaviva delle Fonti (BA)	Dr. Edmondo Ceci	IC

SARDEGNA	CAGLIARI 1 U.O. Malattie del Metabolismo e Screening Neonatale Via Jenner s/n 09121 Cagliari	Dr. Franco Lilliu	HPA- EXP
	CAGLIARI 2 SSD di Endocrinologia Pediatrica Ospedale Regionale per le Microcitemie Via Jenner SNC 09121 Cagliari	Dr. Sandro Loche	IC
SICILIA	CATANIA 1 Centro Screening Neonatale per la diagnosi di Ipotiroidismo Congenito, Fenilchetonuria e Fibrosi Cistica P.O. Garibaldi Nesima Via Palermo, 636 95123 Catania	Dr. Caterina Patanè	HPA-FC
	CATANIA 2 Centro Screening Neonatale c/o U.O. Endocrinologia P.O. Garibaldi Nesima Via Palermo, 636 95123 Catania	Dr. Damiano Gullo	IC
	CATANIA 3 Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione, Diagnosi e Cura delle Malattie Ereditarie dell'Infanzia AOU Policlinico Vittorio Emanuele PO Gaspare Rodolico Via S. Sofia, 78 95123 Catania	Prof. Giovanni Sorge	EXP
	PALERMO U.O.S. " Screening Neonatale e Metabolico allargato" P.O. Di Cristina – ARNAS-Civico di Palermo Via dei Benedettini 1 90134 Palermo	Dr. Orazia Maria Granata	HPA-IC-FC EXP
	CALTANISSETTA ASP Caltanissetta – Distretto Ospedaliero CLI- Ospedale S.Elia Via L. Russo, 6 93100 Caltanissetta	Dr. Anna Mancarella	HPA-IC-FC
	MESSINA U.O.C. Patologia Clinica e Virologia Centro Screening Neonatale A.O. Ospedali Riuniti Papardo Piemonte Contrada Papardo 98158 Messina	Dr. Giuseppe Falliti	HPA-IC-FC

TOSCANA	FIRENZE 1 Centro Clinico Screening Neonatale Laboratorio Diagnostica Malattie del Sistema Nervoso e del Metabolismo, Screening, Biochimica e Farmacologia (Responsabile Dr. G. La Marca) A.O.U. "A. Meyer" Viale Pieraccini, 24 50139 Firenze	Dr. Elisabetta Pasquini	HPA-IC-BTD EXP
	FIRENZE 2 Laboratorio Screening FC Centro Regionale Toscano di riferimento per la Fibrosi Cistica A.O.U. "A. Meyer" Viale Pieraccini, 24 50139 Firenze	Dr. Cesare Braggion	FC
	PISA Centro per lo Screening dell'Ipotiroidismo congenito Via Paradisa 2 56128 Pisa	Prof. Massimo Tonacchera	IC
VENETO	PADOVA Centro Regionale Screening Neonatale Allargato – Azienda Ospedaliera di Padova Via Orus 2/C 35129 Padova	Prof. Alberto Burlina	HPA - EXP
	VERONA 1 Centro per gli screening neonatali, la diagnosi e cura delle malattie metaboliche ed endocrinologiche congenite Piazzale Ludovico Scuro, 10 37134 Verona	Prof. Attilio Boner	HPA-IC GALT-G6PD BTD- CAH EXP
	VERONA 2 U.O.C. Laboratorio Analisi - Laboratorio Patologia Molecolare in collaborazione con il Centro Regionale per la Fibrosi Cistica di Verona A.O.U. Integrata di Verona Piazzale Stefani, 1 37136 Verona	Prof. Giuseppe Lippi	FC

**Tabella 2 – Neonati esaminati per HPA, IC, FC e screening esteso e relativa copertura
Anno 2014**

Regione	Nati vivi	Esaminati				Copertura %			
		HPA	IC	FC	EXP	HPA	IC	FC	EXP
Abruzzo	10534	10539	10539			100.0	100.0		
Basilicata	4123	4119	4124			99.9	100.0		
Calabria	16490	16091	16091	16091		97.6	97.6	97.6	
Campania	51243	57898	57898	57898	7203	113.0	113.0	113.0	14.1
Emilia R.	36668	39977	39977	39977	39977	109.0	109.0	109.0	109.0
Friuli V. Giulia *	9177	9301	9301			101.4	101.4		
Lazio	50360	51062	51062	51062	20617	101.4	101.4	101.4	40.9
Liguria	10749	10530	10530	10530	10530	98.0	98.0	98.0	98.0
Lombardia **	86239	90635	90635	90635	500	105.1	105.1	105.1	0.6
Marche	12363	12484	12484	12484	12484	101.0	101.0	101.0	101.0
Molise*	2213	1968	1968	1968	1968	88.9	88.9	88.9	88.9
Piemonte - V. Aosta	35756	37601	37601	37601		105.2	105.2	105.2	
Puglia	33191	33966	30014			102.3	90.4		
Sardegna	11473	11256	10594		11218	98.1	92.3		97.8
Sicilia	44876	49781	50171	49781	26161	110.9	111.8	110.9	58.3
Toscana	29118	29559	29674	29559	29559	101.5	101.9	101.5	101.5
P.A Trento P.A. Bolzano	4862	4518	4594	10301	4518	92.9	94.5	99.2	92.9
Umbria*	7015	7552	7552	7552	7552	107.7	107.7	107.7	107.7
Veneto	40629	40004	40365	39652	44522	98.5	99.4	97.6	109.6
Totale Italia	502596	518841	515174	455091	216809	103.2	102.5	90.5	43.1

* I nati in Friuli Venezia Giulia sono esaminati dal Centro di Verona. I nati in Molise dal Centro di Roma-La Sapienza ed i nati in Umbria dal Centro di Firenze.

I nati nella P.A. di Trento sono esaminati per HPA e EXP dal Centro di Padova, per IC dal Centro di Verona 1 e per FC dal Centro di Verona 2.

I nati nella P.A. di Bolzano sono esaminati per FC dal Centro di Verona 2.

In questa P.A. lo screening per HPA, IC ed EXP è effettuato presso il Centro di Vienna (Dati non disponibili)

** Per la Regione Lombardia il numero dei neonati esaminati è pari alla somma dei nati nell'anno 2014 e dei nati dell'anno 2013 esaminati dal Laboratorio nel mese di Gennaio 2014

Tabella 3: Positività al test di screening per HPA e diagnosi accertate. Anno 2014

Centro	Esaminati	Metodo	Riesaminati		Tipo I	Tipo II	Tipo III	BH4 responsiva	Dif. Cofattore	Non classif.	Totale	Incidenza 1:x
			N.	%								
Bari	33966	BIA	74	0.22	6	16					22	1544
Bologna	39977	MS-MS	21	0.05	8		4		1		13	3075
Cagliari	11256	ENZ	56	0.50	1						1	11256
Caltanissetta	7376	FLUO	206	2.79			1				1	7376
Catania	21215	ENZ	143	0.67	3	1	5				9	2357
Catanzaro	16091	FLUO	50	0.31			8				8	2011
Chieti	10539	FLUO	47	0.45		2					2	5270
Fano	12484	FLUO	22	0.18			5				5	2497
Firenze	37111	MS-MS	11	0.03	2	4	3				9	4123
Genova	10530	MS-MS	29	0.28	1		5				6	1755
Messina	5170	ENZ	68	1.32			1				1	5170
Milano	90635	MS-MS	350	0.39	2	4	16				22	4120
Napoli	57898	MS-MS	1216	2.10	3	3	34	4			44	1316
Padova	27213	MS-MS	5	0.02	1		2				3	9071
Palermo	16020	FLUO	83	0.52	1		8				9	1780
Potenza	4119	FLUO	5	0.12						2	2	2060
Roma CRI	30445	BIA	74	0.24			2				2	15223
Roma Sapienza	22585	MS-MS	43	0.19			9				9	2509
Torino	37601	FLUO	157	0.42	3		6				9	4178
Verona (Veneto occ.)	17309	MS-MS	52	0.30			5				5	3462
Verona (Friuli)	9301	FLUO	28	0.30							-	-
ITALIA	518841		2740	0.53	31	30	114	4	1	2	182	2851

Tabella 4: Positività al test di screening per IC e diagnosi accertate. Anno 2014

Centro	Analiti dosati	Metodo	cut-off - b-TSH	Esaminati	Riesaminati		Tiroide in sede			Disgenesie		al tro	non classificate	Totale	Incidenza 1 / x
					N.	%	volume normale	gozzo	ipoplasi	ectopia	agenesia				
Acq. D. Fonti	TSH	RIA	15	1734	65	3.75	dati non comunicati								
Bari	TSH	RIA	12	12765	424	3.32		2	1	1	3			7	1824
Bologna	TSH	FIA	10	39977	285	0.71	24	1	3	4	1	1	8	42	952
Brindisi	TSH	FIA	5	3042	365	12.00	dati non comunicati								
Cagliari	TSH + T4	FIA	12	10194	16	0.16	4						1	5	2039
Caltanissetta	TSH	FIA	6	7376	206	2.79	dati non comunicati								
Catania	TSH	FIA	10	21605	169	0.78	4	3	1	4	2			14	1543
Catanzaro	TSH + T4	FIA	7	16091	713	4.43	4		1				15	20	805
Chieti	TSH	FIA	7	10539	259	2.46	11	2			1		7	21	502
Fano	TSH	FIA	7	12484	365	2.92	25			2	2			29	430
Firenze	TSH + T4	FIA	10	27547	112	0.41	8	1	3	3	2	1	2	20	1377
Foggia	TSH	FIA	10	4353	4	0.09	dati non comunicati								
Genova	TSH	FIA	7	10530	709	6.73	8	1	1					10	1053
Lecce	TSH	FIA	20	3120	6	0.19	dati non comunicati								
Messina	TSH	FIA	7	5170	125	2.42	4			1			1	6	862
Milano	TSH	FIA	10	90635	499	0.55	70	5		12	4			91	996
Napoli	TSH + T4	FIA	7	57898	1713	2.96							60	60	965
Palermo	TSH	FIA	6	16020	680	4.24			6		3		16	25	641
Pisa	TSH	FIA	10	9679	13	0.13	dati non comunicati								
Potenza	TSH + T4	FIA	7	4124	39	0.95	2				1			3	1375
Roma CRI	TSH	FIA	7.5	30445	570	1.87	12			1	5	3		21	1450
Roma Sapienza	TSH	FIA	6.3	22585	805	3.56	11		6		1	1	9	28	807
Taranto	TSH	RIA	10	5000	100	2.00	dati non comunicati								
Torino	TSH	FIA	10	37601	104	0.28			1	4	5	1	6	17	2212
Verona	TSH	FIA	9	54260	468	0.86	13		2	3			16	34	1596
Totale Italia				514774	8814	1.71	200	15	25	35	30	7	149	461	1117

Tabella 5. Sintesi dell'attività di screening neonatale per FC - Anno 2014

Centro	esaminati	Riesaminati					Diagnosi				Incidenza (1: X)
		Test molecolari	Secondo controllo	% II controllo	Test sudore	% Test sudore	FC Classica	FC Atipica	Non classificate	Totale	
Bologna	39977	NO	421	1.05	163	0.41	10			10	3998
Caltanissetta	7376	NO	69	0.94	5	0.07	2	1		3	2459
Catania	21215	NO	417	1.97	71	0.33	8	1		9	2357
Catanzaro	16091	NO	329	2.04	186	1.16			7	7	2299
Fano	12484		344	1.08	48	0.38	2	2		4	3121
Firenze	37107		256	0.52	120	0.32	8	5		13	2854
Genova	10530	NO	98	0.93	98	0.93	1			1	10530
Messina	5170	NO	120	2.32	14	0.27	1	1		2	2585
Milano	90635		1217	0.42	433	0.48	22	12		34	2666
Napoli	57898		181	1.49	35	0.06	13	2		15	3860
Palermo	16020		8	0.84	8	0.05		2		2	8010
Roma CRI	30445		525	2.37	76	0.25	6			6	5074
Roma Sapienza	22585		303	5.49	303	1.34	3			3	7528
Torino	37601		324	0.42	40	0.11			17	17	2212
Verona	49953		438	0.12	60	0.12	8	4		12	4163
TOTALE	455087	3596	5344	1.17	1660	0.36	84	30	24	138	3298

Tabella 6. Risultati screening esteso - Anno 2014

Gruppo	Centro	Firenze	Genova	Roma Sapienza	Napoli CEINGE	Bologna	Catania	Cagliari	Fano	Padova	Verona	Palermo	Milano	TOTALE
	Esaminati	37111	10530	22585	7203	39977	10141	11218	12484	27213	17309	16020	500	212291
riesaminati	91	191	345	36	270	26	68	34	263	278	529	12	2143	
%	0.25	1.81	1.53	0.50	0.68	0.26	0.61	0.27	0.97	1.61	3.30	2.40	1.01	
AA	ARG	1												1
	CBS				1									1
	MSUD									1	1			2
	MTHFR										1			1
	OCT			1		1								2
	PRO		1											1
OA	3HMGGA						1							1
	3MCC	1						1		1		3		6
	B-KT			1										1
	ChC/D	1		1		1								3
	GA I							1						1
	HLCS	1												1
	IBG	2												2
	IVA	1										1		2
	MMA - MUT	2			1									3
	PA			1										1
β-OX	CPT I									1				1
	CPT II			1										1
	CUD		1						1	1				3
	LCHAD	2												2
	MADD	1									2	1		4
	MCAD	4	1	2	1	4				2				14
	SCAD	2		3		5					1			11
	vLCAD		1			2			1	2				6
TOTALE	18	4	10	3	13	1	2	2	7	5	6	-	71	
Incidenza 1/x	2062	2633	2259	2401	3075	10141	5609	6242	3888	3462	2670	-	2990	
CUD materna	1			1					1	1		1	5	
3MCC materna	1										3		4	
Dif. B12 materno	10				6		1		1	3		1	22	
TOT. Patologia materna	12	0	0	1	6	0	1	0	2	4	3	2	31	

Tabella 6a. Normativa regionale screening esteso

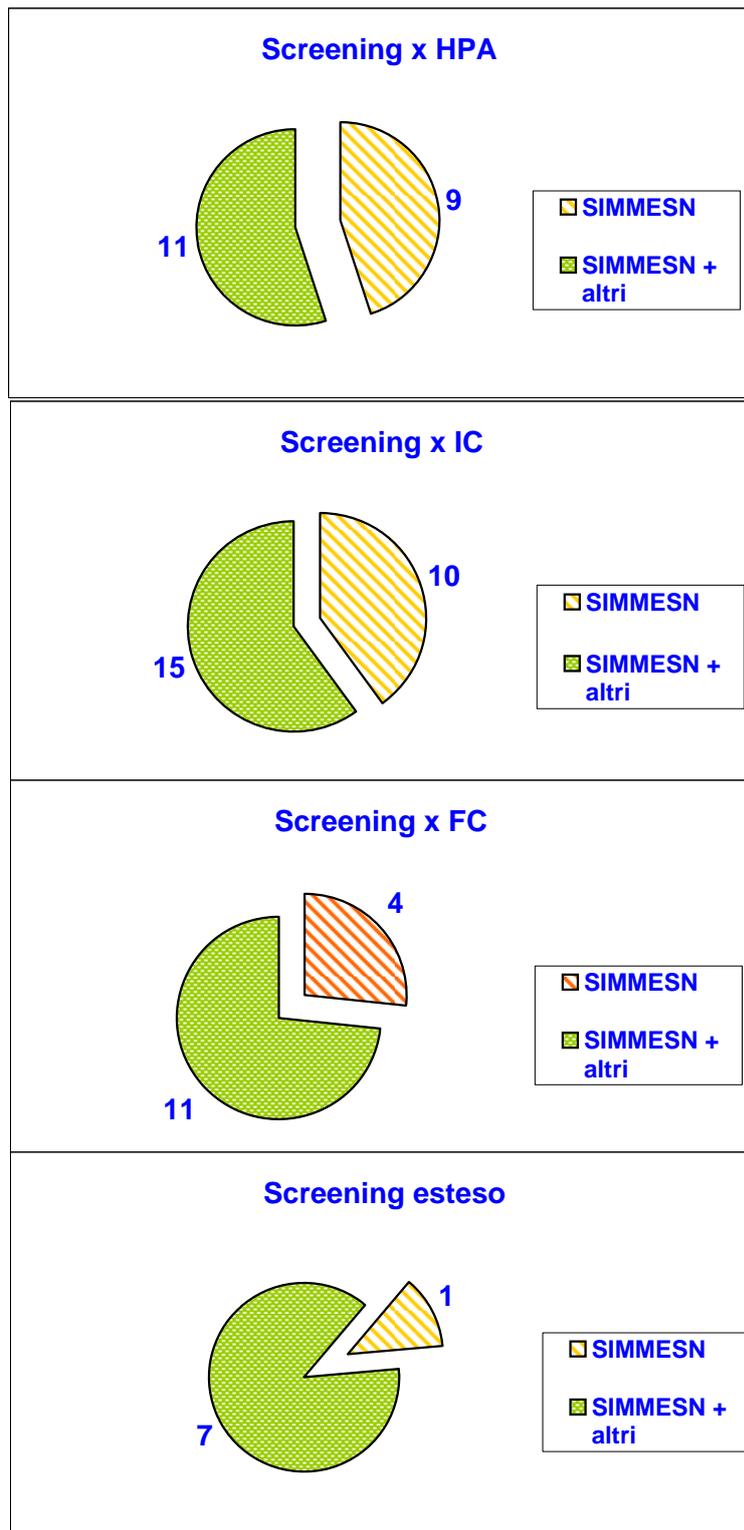
Anno	REGIONE	NORMATIVA
2004	Toscana	Delibera N. 800 2-08-04
2007	Sicilia	Progetto Regionale 20-6-07
2008	Veneto	Delibera N. 2171 8-08-08
2009	Toscana + Umbria	Delibera N. 1277 28-12-09
2009	Veneto	Delibera N. 337 3-11-09
2010	Emilia Romagna	Delibera N. 107 1-02-10
2011	Veneto	Delibera N. 2563 29-12-11
2011	Puglia *	Delibera N. 109 12-07-11
2011	Sardegna	Delibera N. 16 29-03-11
2013	Marche	Delibera N. 918 17-06-13
2013	Veneto	Delibera N. 1308 23-07-13
2014	Liguria	Inserimento nel Piano Sanitario Regionale
2015	Lombardia	Delibera N. X/4702 29-12-2015

* In Puglia lo screening esteso non è ancora implementato

Tabella 7 - Altri programmi di screening - Anno 2014

PROG.	Centro	Esaminati	Riesaminati	Diagnosi	Incidenza 1: X
CAH	Bologna	39977	306	2	19989
	Milano	90635	451	3	30212
	Torino	37601	184	1	37601
	Verona	40363	258	2	20182
	TOTALE	208576	1199	8	26072
GALT	Bologna	39977	12	-	-
	Roma CRI	30445	105	-	-
	Roma Sap	22585	8	1	22585
	Torino	37601	103	1	37601
	Verona	49664	40	0	-
	TOTALE	180272	268	2	90136
MSUD	Potenza	4119	16	-	-
	Roma CRI	30445	20	-	-
	TOTALE	34564	36	-	-
BTD	Torino	37601	5	-	-
	Firenze	37111	189	11	3374
	Verona	49664	32	4	12416
	TOTALE	124376	226	15	8292
MET	Roma CRI	30445	18	1	-
G6PD	Verona	45705	252	169	270
TYR	Milano	90635	355	-	-

PARTECIPAZIONE A PROGRAMMI DI CONTROLLO ESTERNO DI QUALITA'



Screening per GALT	4/5
Screening per MSUD:	NO
Screening per G6PD:	NO
Screening per CAH	SI
Screening per BTD	SI
Screening per TYR	SI