

**MALATTIE RARE, IL PUNTO SUGLI
SCREENING NEONATALI:
DALLA BIOLOGIA ALLA GENETICA**

**Roma | 8 aprile 2025
Hotel Nazionale**

ATTI DEL CONVEGNO

LA POSIZIONE DI UNIAMO SULLO SCREENING NEONATALE ESTESO

In Italia lo Screening Neonatale Esteso individua alla nascita 49 patologie e salva o migliora la vita a più di 400 bambini ogni anno. Anche grazie alla continua spinta delle Associazioni di pazienti, il nostro Paese è leader in Europa nell'implementazione di questo fondamentale programma di prevenzione secondaria, ma questo non basta. Oggi, infatti, le patologie ricercate tramite SNE potrebbero essere più di 49, ma l'aggiornamento del panel non è tempestivo, in quanto legato ad un altro aggiornamento, quello dei LEA, che notoriamente richiede tempi molto lunghi. Le Regioni che se lo possono permettere, dunque, procedono in autonomia aggiungendo nel proprio territorio le patologie ritenute idonee allo SNE; altre Regioni, invece, devono attendere l'aggiornamento a livello nazionale.

Per questo motivo, UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare ha organizzato in data 8 aprile 2025 un evento sullo stato dello SNE in Italia, con l'obiettivo di sollecitare le Istituzioni a impegnarsi su questo tema su più fronti:

- **NEL BREVE PERIODO:** l'attivazione di progetti pilota nelle Regioni al fine di inserire nel programma SNE il maggior numero di patologie che rispettano i criteri, che però ancora non sono comprese nei LEA (come ad esempio la leucodistrofia metacromatica);
- **NEL MEDIO PERIODO:** l'individuazione di uno strumento normativo che garantisca l'aggiornamento del panel SNE a prescindere dai LEA. Se una nuova terapia è disponibile e funziona solo in caso di diagnosi precoce, il sistema deve essere pronto ad aggiornare tempestivamente il panel SNE con la relativa patologia;
- **NEL LUNGO PERIODO:** lavorare a una proposta di Legge che, pur mantenendo ben saldi i criteri attuali per l'idoneità di inserimento di una patologia nello SNE (insorgenza nei primi tre anni e disponibilità di una terapia) permetta di estendere il programma a prescindere dalla categoria della patologia in questione (non solo le metaboliche e le altre considerate dalla Legge attuale).

INDICE

Annalisa Scopinaro Introduzione al convegno	3
Paola Bragagnolo Presentazione de Il Barometro di MonitoRare: Dossier SNE	5
Guido De Barros Gioia: una tragedia evitabile	10
Annalisa Scopinaro Introduzione agli interventi istituzionali	16
On. Maria Elena Boschi Intergruppo Parlamentare Malattie Rare e Oncoematologiche	18
On. Ilenia Malavasi Intergruppo Parlamentare Malattie Rare e Oncoematologiche	22
Annalisa Scopinaro L'appello di UNIAMO a politica e istituzioni	24
Andrea Piccioli Il sistema screening in Italia: requisiti di accesso, monitoraggio e prospettive future	27
Simona Bellagambi La posizione di Eurordis sul Newborn Screening	31
Mattia Gentile Le nuove frontiere: screening genetico, opportunità e rischi	35
Teresa Giovanniello Lo SNE in Regione Lazio: progetti attivi e prospettive future	41
Giancarlo La Marca Il percorso ad ostacoli per l'implementazione dello screening neonatale: i casi SMA e MLD	48



Annalisa Scopinaro

Presidente UNIAMO Federazione
Italiana Malattie Rare

Introduzione al convegno

Buongiorno a tutti. Durante il convegno di oggi abbiamo deciso di rilanciare il tema dello **screening neonatale**, che in realtà non abbiamo mai abbandonato. Per noi rappresenta una linea di sottofondo continua nell'attività federativa, anche grazie all'opera di Simona Bellagambi, nostra rappresentante estera e Vicepresidente di EURORDIS. In Europa, infatti, Simona continua a sollecitare l'attuazione di screening sempre più estesi, almeno in tutti i Paesi europei. Per il resto del mondo sarà necessario un intervento diverso.

L'occasione di questo convegno nasce dalla decisione di pubblicare, grazie al supporto di Sinodè, **i risultati di un'analisi sugli screening neonatali estesi in tutta Italia**: Paola Bragagnolo ci illustrerà i dati contenuti nel libretto pubblicato. Abbiamo chiesto alle Regioni di illustrare l'attuazione della legge 167 del 2016, così come eventuali progetti pilota avviati in diversi modi. Ci sembrava importante avere un quadro di tutto ciò che accade in Italia sullo screening neonatale esteso.

Alla fine dell'incontro lanceremo anche **un appello alla politica**, perché la situazione dello screening sta diventando insostenibile. Siamo in attesa dell'approvazione di ulteriori patologie, come previsto dall'emendamento alla legge 167. Queste patologie sono state esaminate dal gruppo di lavoro istituito presso il Ministero della Salute già nel 2020. I lavori si sono conclusi nel 2021 per la SMA e a metà 2023 per le altre patologie. Tuttavia, non possono ancora essere inserite nel panel dello screening neonatale esteso, **in quanto il decreto LEA connesso all'aggiornamento è ancora fermo in Conferenza Stato-Regioni** e non è stato approvato definitivamente.

Le procedure burocratiche impiegano anni per permettere l'inserimento delle patologie, mentre nel frattempo esistono già terapie e test di screening. I bambini non diagnosticati rischiano la morte certa per alcune patologie, come la leucodistrofia metacromatica, o gravissime disabilità, come avviene per la SMA e altre malattie oggetto della discussione del gruppo di lavoro. Questa è una situazione non più tollerabile in un Paese civile. **Non può essere la burocrazia a decidere sulla vita dei bambini.**

Iniziamo con la presentazione del Barometro di monitoraggio del dossier SNE, a cura di Paola Bragagnolo della società Sinodè, che segue per noi tutta la parte statistica e di sistematizzazione delle informazioni che, a livello di federazione, decidiamo di approfondire.



Paola Bragagnolo

Sinodè

Presentazione de Il Barometro di MonitoRare: Dossier SNE

Sono molto felice di aprire questa giornata dedicata al tema dello screening neonatale, perché è stato proprio uno degli approfondimenti nati in modo abbastanza naturale da MonitoRare. Come molti di voi sanno, “MonitoRare”, il rapporto sulla condizione delle persone con malattia rara in Italia, quest’anno compie undici anni. Si è arricchito nel tempo di contributi, dati, analisi e appelli.

Lo scorso anno abbiamo deciso di concentrarci in particolare sullo screening neonatale, perché la situazione si stava evolvendo rapidamente, sia in senso positivo che negativo. Avevamo bisogno di fare un punto della situazione e capire dove siamo arrivati, al di là delle voci di corridoio, che ci interessano poco. A noi interessa la realtà. Tra poco arriveremo al punto attuale dello screening neonatale, ma volevo prima partire dalle origini. Da dove partiamo in Italia con lo screening neonatale? Proviamo a fare un excursus per capire cosa ha funzionato bene, cosa ha funzionato solo sulla carta e dove invece ci siamo bloccati, per comprendere le prospettive future dello screening nel nostro Paese.

Tutti i dati che vi illustrerò sono riportati nel dossier che avete tra le mani. Cercherò di fornirvi alcune chiavi di lettura per comprendere meglio le informazioni. **Sappiamo che l'Italia è leader in Europa nell'implementazione dello screening neonatale**, nel mondo è seconda solo agli Stati Uniti. L'Italia è leader in questo campo grazie allo sforzo collettivo delle Istituzioni, ma soprattutto delle associazioni, che hanno sempre fatto di questa battaglia una battaglia di civiltà. Lo screening neonatale non è un semplice test alla nascita: permette di identificare precocemente patologie che altrimenti sarebbe molto difficile diagnosticare.

Mi piace sempre sottolineare che il sistema di screening in Italia non è una progettualità, ma un programma. Questo significa che ha bisogno di lungimiranza, di fondi e di una progettazione ben definita e a lungo termine.

La nostra pietra miliare è la **Legge 167 del 2016**, una norma che molti Paesi europei ci invidiano. Ha avuto un impatto importante, sia da un punto di vista normativo che sostanziale, sui territori. Questa legge ha ampliato il numero di patologie oggetto di screening neonatale, portandole a oltre 40. Ricordiamo che, prima della legge 167, le patologie oggetto di screening erano solo tre: ipotiroidismo congenito, fibrosi cistica e fenilchetonuria, previste dalla legge 104 del 1992. Oltre all'ampliamento del pannello, la legge 167 prevede l'obbligatorietà, da parte delle Regioni e delle Province autonome, di avviare lo screening per tutti i nuovi nati. Fissa anche una tempistica stringente: entro sei mesi dall'emanazione della legge, lo screening doveva essere attivo su tutto il territorio nazionale. Questa norma è stata fondamentale perché ha messo a sistema uno sforzo che le Regioni e le Province autonome già in parte facevano, ma che era molto disomogeneo. Non è che prima non esistessero screening regionali più ampi, ma la legge ha avuto il grande merito di puntare all'omogeneizzazione verso l'alto, garantendo equità su tutto il territorio nazionale.

Dopo la legge 167 è intervenuto un decreto ministeriale che ha stabilito in dettaglio le modalità di implementazione del programma di screening. Ha definito le Linee Guida per le Regioni e le Province autonome, i protocolli da seguire e cosa si intende per "programma di screening". Il decreto ha posto l'accento su alcuni aspetti fondamentali: l'organizzazione deve essere regionale o interregionale, multidisciplinare, e deve garantire l'intero percorso, dall'analisi al trattamento, fino alla presa in carico del neonato e della famiglia. Inoltre, è molto importante sottolineare che questo decreto ministeriale ha stabilito anche i criteri per l'inclusione delle malattie nel pannello di screening, ha definito i protocolli per i centri deputati alla raccolta e alla conservazione dei campioni, e ha istituito la rete dei laboratori. Quindi, accanto alla legge 167, è essenziale ricordare tutti questi **aspetti tecnici e organizzativi** che sono parte integrante del programma.

Tuttavia, sappiamo che l'attuazione della legge 167 ha avuto un percorso più lungo rispetto a quanto previsto inizialmente. La legge prevedeva un finanziamento dedicato per sostenere il sistema di screening nazionale e provinciale. Il finanziamento è arrivato un anno dopo, con una delibera del CIPE che ha stanziato 25 milioni di euro: 5 milioni nel 2014, 10 milioni nel 2015 e altri 10 nel 2016. Nello stesso anno, un altro passo fondamentale: l'insediamento del **Centro di Coordinamento Nazionale per lo Screening Neonatale presso l'Istituto Superiore di Sanità**, come previsto dalla legge stessa. Questo centro ha obiettivi molto rilevanti: monitorare l'attuazione dello screening e la sua uniformità a livello regionale, individuare standard di riferimento, e fornire indicazioni operative ai servizi territoriali per garantire un'applicazione omogenea a livello nazionale.

Arriviamo poi alla tanto citata e discussa Legge 145, conosciuta anche come **Legge di Bilancio 2019**, che prevede l'estensione dello screening alle malattie neuromuscolari di origine genetica, alle immunodeficienze congenite severe e alle malattie da accumulo lisosomiale, con un finanziamento aggiuntivo di 4 milioni di euro. Da qui iniziano però a emergere alcune criticità: a distanza di sette anni, la previsione della Legge 145 non è stata ancora attuata, perché manca l'aggiornamento dell'allegato tecnico che definisce le patologie oggetto di screening. In sostanza, la legge è rimasta sulla carta.

Ci sono stati tentativi di accelerare il processo, come l'emendamento a firma dell'onorevole Noja all'inizio del 2020, che fissava un termine preciso: giugno 2020 come data entro cui il Ministero della Salute avrebbe dovuto completare la revisione del pannello. Successivamente, con un decreto del Viceministro della Salute, a settembre 2020, è stato istituito il **Gruppo di Lavoro sullo Screening Neonatale Esteso**. Questo gruppo include esperti in materia, rappresentanti istituzionali, e anche un rappresentante delle persone con malattia rara – in particolare, la Presidente di UNIAMO.

Il compito di questo gruppo è duplice: predisporre un protocollo operativo utilizzabile su tutto il territorio, e soprattutto sottoporre a revisione periodica (espressione chiave) l'elenco delle patologie da includere nello screening, sia quelle previste dalla legge 167 che dalla 145. Il gruppo ha dato parere positivo, ad esempio, per l'inserimento della SMA (atrofia muscolare spinale) e di altre sette patologie, ma – ad oggi – questa decisione non è ancora stata recepita ufficialmente.

Infine, è importante ricordare che il nuovo **Piano Nazionale Malattie Rare**, seppur discusso a lungo, prevede tra i suoi obiettivi proprio l'aggiornamento del pannello di screening neonatale. Questa lunga carrellata serve a contestualizzare i dati presenti nel Barometro, e a spiegare perché continuiamo a dire – anche nelle interviste che avete sentito prima – che siamo in forte ritardo. Nel frattempo, i bambini continuano a nascere senza diagnosi, malgrado le ottime previsioni normative. Quelle norme, di fatto, non sono state attuate nella pratica.

Facciamo allora il punto. Fino all'approvazione della legge 167 nel 2016, il pannello delle patologie oggetto di screening in Italia era estremamente disomogeneo: alcune regioni garantivano solo le tre patologie obbligatorie previste dalla legge 104/1992, mentre altre arrivavano già a offrire screening per oltre 50 patologie. Una situazione simile a quella attuale in Europa, caratterizzata da frammentazione. Un anno dopo la legge 167, otto regioni avevano già implementato lo screening completo secondo quanto previsto dalla normativa. Oggi, dopo molti anni, tutte le regioni lo stanno finalmente garantendo, sebbene con modalità diverse e ancora non del tutto omogenee. In particolare: 13 regioni effettuano lo screening al loro interno con strutture proprie, mentre 8 regioni lo realizzano attraverso convenzioni con regioni limitrofe. Ad oggi, considerando anche le tre patologie previste dalla legge 104, **il pannello obbligatorio nazionale comprende 49 patologie, garantite su tutto il territorio.**

Ma cosa sta succedendo oggi? Sta succedendo che, nonostante la previsione normativa della Legge 145, che indicava chiaramente l'estensione dello screening anche a malattie neuromuscolari di origine genetica, immunodeficienze congenite severe, e malattie da accumulo lisosomiale, il recepimento ufficiale di questa legge non è ancora avvenuto. Il pannello nazionale di screening, quindi, **non è stato aggiornato come previsto.** Tuttavia, alcune Regioni stanno agendo in autonomia, utilizzando risorse proprie per avviare lo screening di alcune patologie previste dalla Legge 145. Come illustrato nella brochure che avete ricevuto, 13 regioni stanno già effettuando lo screening per la diagnosi precoce della SMA (atrofia muscolare spinale). Allo stesso tempo, altre 6 regioni si stanno attrezzando per realizzare l'intero percorso di screening sulle patologie indicate dalla Legge 145.

Attenzione nella lettura dei dati: quando diciamo che una regione "garantisce lo screening", non sempre significa che sia attivo a regime su tutti i neonati del territorio.

In alcuni casi, si tratta di progetti pilota, limitati a uno o pochi centri nascita o aree geografiche. Nei documenti allegati (1 e 2) trovate tutte le specifiche: l'allegato 1 offre una distinzione per regione; l'allegato 2 presenta il dettaglio per patologia. Questa distinzione è importante per capire la reale copertura del servizio di screening e per evitare di sovrastimare il livello di implementazione. Inoltre, esistono anche alcune regioni (seppur poche) che stanno sperimentando lo screening su patologie non ancora incluse né nella legge 167 né nella legge 145.

Anche queste esperienze sono riportate negli allegati. I dati che presentiamo oggi sono in costante aggiornamento, perché la situazione è in continua evoluzione. Sarà compito del monitoraggio permanente, avviato con questa prima edizione del Barometro, tenere traccia di tutto ciò che accade, e fornire aggiornamenti tempestivi sullo stato dell'arte nel nostro Paese. In conclusione, molto è stato fatto, ma molto resta ancora da fare. Possiamo e dobbiamo impegnarci di più. Mi auguro che la giornata di oggi possa rappresentare un momento di spinta concreta per definire una strategia chiara e percorribile per implementare davvero il programma di screening neonatale esteso in Italia. Grazie a tutti.



Guido De Barros

Associazione Voa Voa! Amici di Sofia

Gioia: una tragedia evitabile

Buongiorno a tutti. Chi non ha ancora visto il video della mamma di Gioia, può trovarlo su voavoa.org o sul canale YouTube. È la prima puntata del progetto **"Con i tuoi occhi"**, in cui un personaggio noto va a casa di una famiglia che vive ogni giorno con una malattia rara.

Il mio intervento oggi non sarà tecnico. Vi parlo da genitore. Da padre che conosce la leucodistrofia metacromatica e che si batte per fare in modo che, un giorno, questa malattia possa essere fermata. L'unico modo è unire diagnosi precoce e terapia tempestiva.

Entrambe esistono, sono state sviluppate in Italia ed è qualcosa di cui dovremmo andare fieri. Mi rivolgo a tutti: politici, tecnici, operatori sanitari, cittadini.

Provate a mettervi nei panni di Giulia, una madre di Formigine, vicino Modena. Sua figlia Gioia ha due anni e ha la MLD, una malattia genetica rara che non si vede alla nascita. Ma quando arriva, progredisce in fretta. E in pochi mesi porta via tutto: la capacità di camminare, parlare, giocare, muoversi. Quando è arrivata la diagnosi, era troppo tardi.

Gioia non ha potuto accedere alla terapia genica, l'unica che poteva fermare la malattia. Per questo oggi siamo qui: per chiedere che il test per la MLD venga inserito nel programma nazionale di screening neonatale, per fare in modo che la storia di Gioia non sia solo un ricordo doloroso, ma un punto di svolta. Perché altri bambini, domani, possano avere una possibilità. Quella di Gioia non è solo la storia clinica di una bambina: è una chiamata all'azione per tutti noi.

La sua vicenda mette in evidenza una grave mancanza del nostro sistema sanitario: l'assenza di uno screening neonatale obbligatorio su tutto il territorio nazionale per **la leucodistrofia metacromatica (MLD)**. Mettiamo da parte per un attimo i tempi lunghi della politica e della burocrazia. Se Gioia fosse nata in Toscana o in uno dei 17 ospedali lombardi che partecipano al progetto pilota, oggi sarebbe una bambina sana. In quelle regioni, infatti, lo screening per la MLD è già attivo. I bambini vengono diagnosticati in tempo e possono accedere subito alla cura. Ma in Emilia-Romagna, come in gran parte d'Italia, questo test ancora non esiste. E le conseguenze, purtroppo, si misurano in vite stroncate troppo presto.

Alla fine del 2024, Giulia – la mamma di Gioia e nostra socia – ha raccontato la loro storia in un post su Facebook e poi su Il Resto del Carlino. Ha denunciato pubblicamente come una diagnosi arrivata troppo tardi abbia impedito a sua figlia di accedere alla terapia genica, l'unica cura in grado di fermare la malattia. Da quella testimonianza è emersa una verità amara: **la diagnosi precoce non può essere un privilegio legato alla regione in cui si nasce**, ma deve essere un diritto per tutti. Non possiamo accettare che il destino di un bambino dipenda da dove viene al mondo. Questa disuguaglianza è profondamente ingiusta, contraria al principio di equità riconosciuto anche a livello internazionale, come sancito dall'articolo 3 della Convenzione di Oviedo.

Di fronte a questa ingiustizia, come associazione Voa Voa abbiamo deciso di muoverci. Il primo dicembre 2024 abbiamo inviato una lettera aperta alla Regione Emilia-Romagna, indirizzata alle autorità regionali e condivisa con tutti i gruppi consiliari. Abbiamo chiesto l'avvio immediato di un progetto pilota per lo screening neonatale della MLD, sul modello toscano. Abbiamo anche offerto la nostra collaborazione, non solo tecnica ma anche economica, come già fatto in Toscana. Soprattutto, abbiamo ricordato una cosa semplice: ogni giorno di ritardo può significare una vita compromessa. Continuare ad aspettare, per noi, è come voltarsi dall'altra parte. A quel punto, però, è stato chiaro che serviva qualcosa di più forte, un modo per scuotere le coscienze. Così è nato **“Con i tuoi occhi. Storie rare, non invisibili”**, un format video pensato per toccare il cuore delle persone. Un personaggio noto va a casa di una famiglia del suo stesso territorio, che sta affrontando la malattia rara di un figlio. Un racconto intimo, vero, che aiuta tutti a “vedere” davvero.

La prima puntata è stata dedicata a Gioia. Abbiamo coinvolto il cantante Filippo Neviani, in arte Nek, originario dello stesso territorio di Gioia. Insieme a Giulia, mamma di Gioia, hanno condiviso un dialogo toccante e lanciato un appello alle istituzioni. Il risultato è andato oltre ogni aspettativa: in pochi giorni, il video ha raggiunto milioni di italiani, sono state raccolte oltre 22.000 firme per la petizione. 3 milioni di visualizzazioni su Facebook, decine di testate, radio e TV ne hanno parlato: la storia di Gioia è arrivata nelle case e nei cuori di tutti.

Abbiamo visto con i nostri occhi la forza della solidarietà. Gioia è diventata “la figlia di tutti”, come anni fa lo era stata Sofia. Finalmente le istituzioni ci hanno ascoltati, e il 20 marzo 2025 siamo stati ricevuti dall'assessore alla sanità dell'Emilia-Romagna Massimo Fabi. In quell'incontro ci è stata presentata una road map concreta per **avviare anche in Emilia-Romagna uno screening neonatale per la MLD**. Un impegno vero, non più parole.

Questa vittoria non è solo nostra, è di chi ha firmato, condiviso, fatto sentire la propria voce, ma questa battaglia non è nata per caso. Già nel 2015, a soli due anni dalla nostra fondazione, Voa Voa ha finanziato un progetto di ricerca al laboratorio di screening dell'Ospedale Meyer di Firenze, guidato dal professor Giancarlo la Marca. L'obiettivo: sviluppare un test per la diagnosi precoce della MLD.

All'epoca, un test simile non esisteva: abbiamo donato campioni di sangue, raccolto fondi, costruito una rete tra famiglie, medici e ricercatori. E ce l'abbiamo fatta: è nato il primo test di screening al mondo per la MLD, sviluppato in un ospedale pubblico e in modo totalmente no profit. Poi, nel 2018, abbiamo lanciato la campagna di crowdfunding Gocce di speranza. Obiettivo: raccogliere 450.000 euro per avviare il primo progetto pilota italiano di screening neonatale per la MLD. Grazie a migliaia di donatori, ce l'abbiamo fatta. Abbiamo versato 300.000 euro al Meyer, insieme alla **Fondazione Meyer**, per far partire il progetto in Toscana.

Dopo mille difficoltà, il 13 marzo 2023 è stato il grande giorno: in Toscana, ogni neonato viene testato anche per la MLD, insieme agli altri screening. Per tre anni, circa 70.000 bambini avranno accesso gratuito a una diagnosi precoce e, se necessario, alla terapia genica prima che sia troppo tardi. Quel giorno, io e mia moglie Caterina eravamo al Meyer. Abbiamo pensato a nostra figlia Sofia, volata via nel 2017: in quel momento, abbiamo sentito che il suo sacrificio non era stato inutile.

Da allora, in Toscana, non ci saranno più persone malate, solo persone curate. Oggi, il progetto pilota va avanti: a un anno e mezzo dall'inizio, sono già stati eseguiti circa 30.000 test. Nessun bambino è risultato positivo finora, e questa è una buona notizia. Significa forse che nessun bimbo toscano, in questo periodo, è nato con la MLD. L'adesione delle famiglie è altissima: il 99,5% dei genitori ha consentito a far partecipare il proprio neonato allo screening. Questo dimostra la fiducia e la maturità con cui i cittadini accolgono queste iniziative. Quando vengono spiegate con chiarezza, tutti comprendono che fare un test in più, non invasivo e a scopo preventivo, è un'opportunità, non un rischio. Inoltre, il progetto sta producendo dati scientifici preziosi, confermando la validità del programma in termini di specificità e sensibilità del test, rapporto costo-efficacia, ecc. Insomma, la Toscana ha aperto la strada. Subito dopo, la Lombardia ha seguito l'esempio: dopo un periodo di formazione del team dei tecnici del Buzzi presso il Meyer, da giugno 2024 anche i neonati lombardi nati in un punto nascita aderente alla sperimentazione sono sottoposti a screening per la MLD. A tal proposito, ci tengo a sottolinearlo: proprio a Milano è stata sviluppata la terapia genica presso l'Ospedale San Raffaele, al TIGET. Considerando che la Lombardia è la regione italiana con più nascite, mi sarei aspettato, come in Toscana, un'adesione del 100% dei punti nascita. Ma questa sarà sicuramente un'altra battaglia.

La nostra esperienza si inserisce in un movimento internazionale per portare la MLD nei programmi di screening neonatale. Diversi Paesi stanno sperimentando o hanno già attuato lo screening per questa malattia rara, con risultati incoraggianti e, spesso, commoventi. In **Germania**, ad esempio, è in corso da tempo uno dei primi progetti pilota su larga scala. Nel nord del Paese, quattro Länder hanno inserito la MLD nel pannello neonatale come studio prospettico. In soli 21 mesi sono stati sottoposti a screening 109.259 neonati e sono stati identificati tre bambini con risultati positivi. Tre neonati che, senza screening, sarebbero stati diagnosticati solo dopo l'insorgenza dei sintomi – cioè troppo tardi – e che oggi possono invece ricevere una terapia salvavita in tempo utile. Nel **Regno Unito**, a Manchester, un progetto pilota – anzi, un pre-pilota – ha testato la fattibilità dello screening per la MLD con un algoritmo in due fasi simile a quello toscano. Il risultato? È stato possibile individuare un caso di MLD a esordio tardivo in un neonato, permettendo di avviare subito il trattamento prima che comparissero i sintomi.

Questo piccolo paziente, che altrimenti avrebbe avuto un destino segnato, ha oggi la prospettiva di una vita normale, grazie alla diagnosi precoce. L'esperienza inglese è stata così positiva che il Servizio Sanitario Nazionale ha recentemente lanciato un grande studio, chiamato Generation Study, per sequenziare il genoma di 100.000 neonati alla ricerca di oltre 200 malattie genetiche, tra cui la MLD. Si tratta di un progetto pionieristico, partito nell'ottobre 2024, che punta a dimostrare, su scala nazionale, quanto sia vantaggioso identificare patologie rare fin dalla nascita. Il messaggio è chiaro e globale: la MLD soddisfa tutti i criteri per lo screening neonatale. Ha un test disponibile, una cura efficace se somministrata precocemente, e provoca danni irreversibili se non trattata in tempo. I benefici di includerla nei programmi di screening sono quindi enormemente superiori ai rischi e ai costi.

La **Norvegia**, infatti, non ha aspettato. È stato il primo Paese al mondo a inserire la MLD direttamente nel proprio programma nazionale di screening neonatale, senza passare da una lunga fase pilota. Lo ha fatto nel 2024, aggiungendo la MLD – e poche altre patologie – al pannello offerto a tutti i neonati norvegesi. Perché una decisione così netta? Perché i dati c'erano già, provenienti dagli studi pilota internazionali, e la terapia è disponibile. Le autorità sanitarie norvegesi hanno applicato il principio di precauzione a tutela dei neonati, valutando che attendere oltre non sarebbe stato etico: ogni ritardo può significare bambini condannati senza motivo. La Norvegia ha riconosciuto ufficialmente che lo screening precoce funziona, e che la terapia genica ha un impatto positivo tale da rendere lo screening non solo umanamente doveroso, ma anche economicamente vantaggioso, considerando i costi enormi di assistere pazienti con MLD non trattati. In fondo, è logico: prevenire una malattia gravissima risparmia sofferenza indicibile alle famiglie e riduce anche il carico sul sistema sanitario. Altri Paesi stanno muovendo passi nella stessa direzione: negli **Stati Uniti**, ad esempio, è in corso la valutazione per aggiungere la MLD al pannello nazionale raccomandato (RUSP).

Di fronte a tutto questo, la conclusione è semplice: non c'è più tempo da perdere. Abbiamo la conoscenza, la tecnologia, l'esperienza pratica che dimostra l'efficacia dello screening per la MLD. L'articolo 32 della Costituzione italiana lo ricorda: la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività.

E cosa può esserci di più fondamentale della salute di un neonato? Della possibilità, per un bambino, di crescere sano anziché ammalarsi e morire per mancanza di diagnosi? Garantire lo screening neonatale significa dare concreta attuazione a quel principio costituzionale. Significa proteggere il diritto alla vita e alla cura nel modo più tempestivo possibile. Non dimentichiamo che l'articolo 3 della Convenzione di Oviedo obbliga lo Stato – e quindi le Regioni – a prendere misure adeguate per fornire a tutti i cittadini un accesso equo a cure di qualità. Oggi, non offrire lo screening per la MLD in Emilia-Romagna o in qualunque altra regione crea un'iniquità di accesso alle cure. Una disparità di trattamento che contrasta con i nostri obblighi internazionali e con il principio di non discriminazione. Non possiamo tollerare un'Italia a due velocità, sulla pelle dei bambini. Sarebbe come dire che la vita di un neonato emiliano vale meno di quella di un neonato toscano o lombardo. Vorrei richiamare anche il principio di precauzione, noto in ambito ambientale, ma pienamente applicabile qui. Il diritto europeo (articolo 191 del Trattato sul funzionamento dell'Unione Europea) e la normativa italiana affermano che, in caso di pericolo anche solo potenziale per la salute umana, va assicurato un alto livello di protezione. Nel nostro caso, il pericolo è concreto: ogni neonato non sottoposto a screening potrebbe essere affetto da MLD senza che lo sappiamo. E se lo scopriamo tardi, sarà condannato. La precauzione impone quindi di agire subito, di fare il test per evitare anche solo il rischio di un danno gravissimo e irreparabile.

Consentitemi infine una parola forte. Se, come auspichiamo, la MLD verrà presto inserita nei nuovi LEA – l'elenco delle prestazioni garantite a tutti i cittadini – allora ogni Regione avrà l'obbligo di attuare lo screening. A quel punto, non farlo costituirebbe, già oggi moralmente e domani anche legalmente, un'omissione di atti dovuti. Un'omissione di soccorso in piena regola. La tutela della vita deve venire prima di qualunque burocrazia, prima di qualunque calcolo politico. In gioco ci sono vite umane, piccole vite che un domani potranno correre, giocare, parlare e sorridere, oppure restare inchiodate a un destino di sofferenza, a seconda delle decisioni che prenderemo oggi. Questo non è più il tempo dell'attesa, è il tempo dell'azione. Il tempo di credere, amare e resistere, come dice il motto di Voa Voa. Grazie per la vostra attenzione.



Annalisa Scopinaro

Presidente UNIAMO Federazione
Italiana Malattie Rare

Introduzione agli interventi istituzionali

Grazie a Guido per la sua testimonianza e per tutto ciò che fa ogni giorno a favore delle persone affette, o potenzialmente affette, da leucodistrofia metacromatica. Il suo intervento è rivolto chiaramente anche al futuro, e testimonia tutti gli sforzi che, come associazione, hanno compiuto per aiutare il sistema a mettersi in linea, anche attraverso la raccolta di fondi. Fondi che, in realtà, non dovrebbero essere a carico delle associazioni, ma che dimostrano il loro impegno concreto. Ricordiamo inoltre che la terapia per la leucodistrofia metacromatica è stata sviluppata in un centro Telethon, dunque ancora una volta grazie al contributo di una realtà privata, ma senza scopo di lucro, che ha creduto nella necessità di indagare e sviluppare cure per alcune patologie. Le associazioni si sono impegnate in prima persona per trasformare tutto questo in una realtà concreta.

Coinvolgo ora **l'Onorevole Maria Elena Boschi**, perché durante questo excursus abbiamo visto come la politica abbia lavorato molto. Esistono leggi egregie che ci hanno resi un punto di riferimento a livello europeo. Tuttavia, queste stesse leggi stanno oggi rallentando a causa di procedure burocratiche che ritardano i percorsi. Ne parleremo anche con il Direttore Piccioli dell'Istituto Superiore di Sanità. Non si tratta della colpa di un singolo, ma di una responsabilità collettiva; i sistemi attuali non riescono più a stare al passo con i tempi. Abbiamo uno sviluppo esponenziale delle terapie avanzate e innovative, ma non altrettanto coerentemente delle procedure necessarie a renderle operative. Quello che chiederemo oggi è di affrontare questa situazione, che analizzeremo anche attraverso altri interventi. La scienza avanza: si sviluppano test genetici e screening sempre più precisi, anche oltre quelli biochimici.

Cosa possiamo fare per cambiare questa realtà? Se i LEA fossero aggiornati almeno una volta all'anno, saremmo già un passo avanti. Ma se ciò non avviene, è necessario prevedere per lo screening una corsia preferenziale. Dobbiamo pensare anche al futuro: oggi lo screening include un elenco preciso di patologie, ma se ne emergesse una nuova, con una terapia risolutiva disponibile fin dalla nascita, non avremmo nemmeno lo strumento legislativo per includerla nello screening neonatale.

Un ultimo appello va anche alle aziende farmaceutiche: una volta sviluppata una terapia, è fondamentale che venga sviluppato in parallelo anche il test diagnostico. Abbiamo visto quanto tempo si sia perso in passato tra la scoperta della terapia e lo sviluppo del relativo test, con ritardi anche di 5-6 anni. Se questi due processi non avanzano insieme, perdiamo tempo, opportunità e possibilità concrete di cura.

On. Boschi, lei ha oggi il compito importante di aiutarci a comprendere cosa può fare la politica in questo momento, in una situazione tanto complessa, che solo in parte dipende direttamente dalla politica.



On. Maria Elena Boschi

I Commissione, Camera dei
deputati

Intergruppo Parlamentare Malattie Rare e Oncoematologiche

Buongiorno a tutti e a tutte. È difficile intervenire dopo le parole che abbiamo ascoltato, perché, al di là del tema e del racconto di tutto ciò che è stato fatto in modo prezioso dall'associazione e dalla Regione Toscana, restano soprattutto le emozioni trasmesse dalle testimonianze. Sono contenta che la Toscana abbia risposto prontamente a queste sollecitazioni, diventando in qualche modo capofila. Spero che molte altre regioni seguano questo esempio. Colpiscono in particolare le parole di un padre, così come quelle di Giulia che abbiamo ascoltato nel video. È sempre complicato confrontarsi direttamente con chi vive queste esperienze quotidianamente e cercare di spiegare il funzionamento delle leggi, i ritardi burocratici, le complessità del sistema. Perché è evidente che queste non sono risposte soddisfacenti.

La vostra è stata una campagna molto efficace, fin dall'inizio, incentrata su Gioia. Io l'avevo già incontrata prima di oggi, anche grazie alla forza mediatica di Nek, che ha dato un valore aggiunto. Ma siete stati molto bravi nel coinvolgere, nel diffondere il messaggio e nel renderlo chiaro, come hanno fatto anche altre campagne in passato, e come Annalisa con Uniamo fa quotidianamente. **Il vostro lavoro è stato fondamentale per tre motivi.** Primo: avete sensibilizzato la politica e aumentato la consapevolezza, offrendoci anche strumenti utili per fare meglio il nostro lavoro. Secondo: avete sensibilizzato le Regioni, e sappiamo quanto sia stato difficile negli anni portarle a intervenire. Terzo: avete alimentato una maggiore attenzione sociale, creando una pressione che ha spinto le istituzioni a dare risposte pronte.

Tutto questo si collega anche al lavoro fatto in Parlamento negli ultimi anni. Io stessa ho seguito l'iter della legge fin dal 2016, quando eravamo al governo. Ricordo sempre che si trattò di una delle leggi nate da un lavoro bipartisan, con il contributo di forze politiche diverse. Anche se allora il governo Renzi avrebbe potuto intestarsi quel risultato, decidemmo di portarlo avanti insieme al Movimento 5 Stelle, che allora era la principale forza di opposizione. Fu un esempio importante di collaborazione istituzionale, e credo che questa sia la strada giusta: non rivendicare singoli meriti, ma lavorare nella stessa direzione, con ruoli diversi. Sono stata al governo, dove si hanno poteri e strumenti per far accadere le cose. Ora sono all'opposizione, ma ho comunque la possibilità – e il dovere – di incalzare il governo. Ad esempio, sul tema dello screening neonatale, ho presentato più volte interrogazioni per sollecitare l'esecutivo e accelerare i tempi. Non è un modo per sottrarmi alla responsabilità, ma per utilizzare gli strumenti che ho oggi a disposizione.

In merito alla domanda di Annalisa, credo che sia già stato detto tutto. È da anni che sottolineo **l'importanza di un cambiamento strutturale**, e avevamo anche provato a fare una riforma costituzionale per riportare la sanità sotto la competenza esclusiva dello Stato. È vero che alcune Regioni sono particolarmente virtuose – abbiamo parlato della Toscana, ma ce ne sono altre, anche in riferimento ad altre malattie rare – ma la realtà è che esiste una forte eterogeneità territoriale. Dobbiamo pensare a quei bambini che nascono in Regioni dove queste opportunità ancora non esistono. È giusto che le Regioni facciano progressi, che piano piano si arrivi a una copertura completa dello screening neonatale esteso e si aumentino le patologie comprese. Ma deve essere lo Stato a garantire che in tutte le Regioni d'Italia i bambini e le bambine abbiano gli stessi diritti e le stesse possibilità. Fino a quando questo non avverrà, per me resterà una ferita aperta nel nostro sistema. È un'ingiustizia a tutti gli effetti. È stato citato l'articolo 32 della Costituzione, la Convenzione di Oviedo, ma basterebbe già l'articolo 3: **l'uguaglianza sostanziale deve garantire a ogni bambino e bambina il diritto alla vita**, alla salute e alle migliori condizioni possibili, soprattutto quando la scienza ha già raggiunto risultati concreti. Se la scienza non fosse in grado di offrire diagnosi o cure, sarebbe un'altra questione.

Ma quando esistono diagnosi precoci, test efficaci e terapie potenzialmente risolutive, non è accettabile che ci siano bambini che non vi abbiano accesso solo in base alla regione in cui nascono. Una famiglia può, tra virgolette, rassegnarsi – anche se in realtà non ci si rassegna mai – nel momento in cui la scienza non offre possibilità, quando purtroppo non c'è nulla da fare. Ma quando la scienza è già arrivata a offrire delle soluzioni, quando ci sono strumenti diagnostici e cure possibili, è ancora più inaccettabile che le istituzioni non mettano a disposizione ciò che serve per intervenire.

Allora, cosa si può fare di più? Innanzitutto, continuare a insistere. E questo lo stiamo facendo. Col sistema attuale, e anche grazie alla presenza oggi di rappresentanti del Ministero della Salute, potremo capire meglio a che punto siamo. Perché il punto centrale è questo: che finalmente l'aggiornamento del panel delle malattie diagnosticabili tramite screening neonatale esteso venga inserito nei nuovi LEA, che attendiamo dal 2017. È una priorità assoluta. Noi abbiamo utilizzato tutti gli strumenti di pressione disponibili in Parlamento, chiedendo al governo impegni chiari e tempistiche precise. Purtroppo, per varie ragioni – tra cui ricorsi, ostacoli tecnici e burocratici – queste tempistiche ancora non ci sono. Parallelamente, stiamo lavorando con Uniamo, con Annalisa e con altri attori del mondo medico per ipotizzare un cambiamento di sistema. So bene, avendo avuto responsabilità di governo, quanto non sia semplice. E mi rivolgo al dottor Piccioli proprio per questo: capisco le difficoltà, conosco i vincoli.

Ma forse, proprio in tema di screening neonatale esteso, dovremmo davvero pensare a **un cambio di paradigma**. L'impatto economico sul bilancio dello Stato, in proporzione, è contenuto. È tanto per un'associazione che deve trovare da sola le risorse, ma per lo Stato è sostenibile. Per questo si potrebbe ipotizzare un meccanismo diverso, magari con l'istituzione di un fondo dedicato, con un tetto definito – come sicuramente proporrà il Ministero dell'Economia – che permetta di aggiornare in modo automatico e tempestivo il panel, sempre sulla base di valutazioni scientifiche rigorose. Un sistema del genere, più flessibile e rapido rispetto all'attuale meccanismo di aggiornamento dei LEA, consentirebbe di stare al passo con i progressi della scienza e di intervenire con maggiore reattività.

Naturalmente, questo implicherebbe un cambiamento normativo e una rimodulazione delle risorse. Ma proprio perché si tratta di un tema così sentito, così importante, e con un impatto economico limitato, credo che valga la pena percorrere questa strada.

Come **Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare**, insieme ad altri colleghi – tra cui l’Onorevole Malavasi, che ho visto arrivare, e altri ancora – oggi stesso avremo una riunione per elaborare una proposta in questa direzione. Il nostro obiettivo è provare a cambiare il sistema, a introdurre un modello che consenta l’accelerazione concreta dell’inserimento di nuove patologie nello screening neonatale. Nel frattempo, naturalmente, continueremo a insistere perché, anche a legge vigente, si possa correre di più. Per quanto riguarda la mia forza politica, Italia Viva – pur essendo una realtà parlamentare piccola – ci impegneremo anche a livello regionale. Non siamo presenti in tutti i Consigli regionali, ma dove siamo presenti, porteremo avanti la proposta di inserimento della MLD nello screening neonatale esteso.

Finché non ci sarà una cornice nazionale a garantirlo ovunque, noi ci impegneremo a far sì che almeno le Regioni in cui siamo presenti facciano questo passo. È un impegno concreto che prendiamo qui oggi, per dare una ricaduta pratica e tangibile a questo incontro.



On. Ilenia Malavasi

XII Commissione, Camera dei
deputati

Intergruppo Parlamentare Malattie Rare e Oncoematologiche

Grazie, buongiorno a tutti e a tutte. Sono certa che la collega Boschi abbia già espresso anche il mio pensiero, perché su questi temi, al di là delle appartenenze politiche, abbiamo lavorato spesso insieme in Commissione e nell'intergruppo proprio per cercare soluzioni concrete, consapevoli dell'urgenza di non penalizzare la qualità della vita dei bambini e delle loro famiglie. Abbiamo promosso conferenze stampa, presentato atti parlamentari e sollecitato più volte il sottosegretario Gemmato, che ha la delega sulle malattie rare. Non ci è mai stato chiaro il motivo di questi tempi così lunghi, nonostante il lavoro del Tavolo nazionale abbia già individuato decine di patologie che potrebbero essere immediatamente incluse nello screening. Eppure, dal 2022 continuiamo a ricevere sempre la stessa risposta: "si sta lavorando". Ma nel frattempo il tempo passa e le risposte certe non arrivano.

La conseguenza è che **le Regioni, in assenza di un indirizzo nazionale chiaro, si sono mosse autonomamente**, creando una situazione disomogenea e profondamente diseguale sul territorio. Questo ha generato disparità inaccettabili nell'accesso alla cura, con effetti diretti sulla salute e sulla vita dei bambini, delle bambine e delle loro famiglie. Perché quando una famiglia si trova a fare i conti con una malattia rara, ne viene coinvolto l'intero nucleo familiare, non solo il singolo. Siamo parlamentari, sì, ma prima ancora siamo cittadini. E vedere uno Stato che non riesce a trovare strumenti normativi efficaci per utilizzare le innovazioni scientifiche disponibili, è una ferita per la democrazia. Perché perdere l'occasione di salvare o migliorare vite per mancanza di efficienza, vuol dire rinunciare a un diritto fondamentale. E questa inefficienza la pagano i cittadini, in prima persona.

Dal 2021 a oggi sono passati quattro anni. Quattro anni in cui abbiamo avuto nuove terapie, nuove possibilità, ma ancora non siamo riusciti ad agire in modo tempestivo. È una grande responsabilità morale ed etica per chi rappresenta le istituzioni. Lo dico con la consapevolezza maturata anche attraverso il dialogo costante con le famiglie, le associazioni, con Uniamo – che ringrazio – per il lavoro comune e per averci aiutato a tenere alta l'attenzione. È chiaro che, oltre a risolvere l'urgenza, dobbiamo trovare una strada per superare lo stallo normativo e burocratico. E forse, attraverso l'Intergruppo e il ruolo della collega Boschi, potremmo ragionare su **una riforma più profonda**: per esempio, togliere lo screening neonatale esteso dal meccanismo dei LEA e creare un sistema di aggiornamento continuo, annuale, basato su evidenze scientifiche e terapeutiche. Non possiamo continuare a perdere tempo prezioso mentre la scienza ci offre terapie efficaci, spesso “one shot”, che funzionano solo se somministrate nei primissimi mesi di vita. Se non ci dotiamo degli strumenti giusti per cogliere queste opportunità, rischiamo di restare indietro, lasciando indietro chi non può permettersi di aspettare.

Mi prendo l'impegno – e credo che anche tutti voi lo farete – di continuare a lavorare con determinazione su questo fronte. Perché è un fatto positivo che la ricerca vada avanti, ma serve un sistema sanitario e istituzionale capace di intercettare e mettere a disposizione delle famiglie questi strumenti. Bisogna **investire di più nello screening neonatale, nella diagnostica precoce, negli strumenti genetici** che, fin dai primi giorni di vita, possono aiutare a individuare le patologie rare e offrire una reale possibilità di cura e prevenzione. Serve anche un accompagnamento per le famiglie, con informazioni corrette, accessibili, trasparenti. Dobbiamo costruire una cultura della prevenzione e della responsabilità, che non lasci soli genitori e bambini di fronte a percorsi difficili e spesso dolorosi.

In questo, **l'alleanza con Uniamo e con tutte le associazioni è preziosa**. La collaborazione tra istituzioni e pazienti è un punto di forza che la politica deve valorizzare, senza esitazioni. La politica serve a questo: a occuparsi del bene comune, a dare risposte concrete a chi oggi non ne ha. E allora lavoriamoci, tutti insieme, per costruire uno Stato più giusto, più reattivo, più umano. Grazie.



Annalisa Scopinaro

Presidente UNIAMO Federazione
Italiana Malattie Rare

L'appello di UNIAMO a politica e istituzioni

Vorrei riprendere alcuni dei punti emersi finora, che introducono bene anche il suo contributo. Abbiamo parlato delle difficoltà burocratiche che ancora ostacolano l'aggiornamento costante dello screening neonatale esteso. Un tema su cui anche l'On. Malavasi è intervenuta spesso con grande attenzione.

L'appello che oggi arriva da Uniamo, da Voa Voa e da tutte le associazioni coinvolte è molto chiaro: per le patologie già individuate e in attesa di essere inserite nel nuovo decreto LEA, l'auspicio è che il decreto venga finalmente pubblicato al più presto. Siamo ad aprile, e c'è forte attesa affinché si arrivi a una maggiore uniformità tra le Regioni, oggi ancora molto disomogenee nell'attuazione concreta dello screening.

Nell'attesa di una **riforma strutturale** e di procedure più snelle, sarebbe importante che tutte le Regioni avviassero almeno dei progetti pilota, in particolare per la leucodistrofia metacromatica. In questa direzione, partirà una lettera da parte di Uniamo per sollecitare direttamente gli assessori regionali. È fondamentale, come diceva poco fa l'On. Boschi, che la partecipazione politica nei Consigli regionali diventi un motore di cambiamento concreto, in attesa di una cornice nazionale definitiva.

Proprio per accelerare i tempi e superare la rigidità degli attuali meccanismi, si sta valutando anche una possibile modifica normativa: l'idea è quella di prevedere un fondo dedicato allo screening neonatale esteso, che consenta di aggiornare il panel delle malattie in modo più rapido e svincolato dai tempi, spesso lunghissimi, dell'aggiornamento dei LEA. Ovviamente questo andrebbe fatto seguendo sempre criteri scientifici rigorosi, ma con maggiore flessibilità operativa.

Un altro tema centrale riguarda **l'impianto stesso della legge**: oggi il panel delle patologie è definito da un elenco chiuso. Questo è un limite, perché se domani la scienza rendesse disponibile una nuova terapia per una malattia attualmente esclusa, non avremmo lo strumento giuridico per inserirla rapidamente nello screening.

Per questo, è necessario **ragionare su tre orizzonti**: nel breve termine, ottenere l'uscita del nuovo decreto LEA e attivare i progetti pilota regionali; nel medio termine, semplificare le procedure per l'inserimento di nuove patologie; nel lungo termine, riformare il sistema per renderlo più dinamico e adeguato ai progressi della ricerca scientifica. È un lavoro complesso, ma possibile, se ciascuno per la propria parte contribuisce a comporre il quadro. Solo con una visione condivisa e coordinata potremo garantire davvero a tutti i bambini e le bambine le stesse opportunità, a prescindere dalla Regione in cui nascono.

Come anticipava prima l'onorevole Boschi, al termine di questo evento si terrà la riunione dell'Intergruppo Parlamentare Malattie Rare e Oncoematologiche, con l'obiettivo di capire insieme come sviluppare tematiche comuni che riguardano sia l'ambito delle malattie rare sia quello oncoematologico.

Abbiamo parlato del sistema screening e, per approfondire il tema, abbiamo invitato questa mattina il direttore generale dell'Istituto Superiore di Sanità, Andrea Piccioli, che è anche responsabile del Coordinamento nazionale degli screening neonatali. Lo invito a sedersi qui con noi per raccontarci le difficoltà affrontate nel far partire un sistema che, all'apparenza, potrebbe sembrare semplice da attivare, ma che in realtà comporta complessità significative. Spesso si pensa che basti una legge per avviare lo screening neonatale esteso a livello nazionale: si approva la norma e, da domani, tutto parte. Ma la realtà è ben diversa. Serve una macchina organizzativa importante, servono formazione, coordinamento, risorse, ed è proprio qui che il lavoro del Coordinamento nazionale è stato, ed è tuttora, preziosissimo.

Come ha ben evidenziato Paola Bragagnolo all'inizio di questo incontro, il programma non si limita alla selezione delle patologie da includere nello screening.

Comprende anche tutta **la formazione degli operatori** dei centri nascita, di chi ha il primo contatto con le mamme e i papà, di chi deve essere pronto ad accompagnare i genitori nella comprensione dell'importanza del test, ma anche nella gestione dell'esito, soprattutto in caso di diagnosi positiva. Va ricordato che, sebbene lo screening neonatale sia obbligatorio per le Regioni, non lo è per i genitori, che possono ancora oggi rifiutarlo – e purtroppo capita. Per questo motivo è fondamentale la formazione, la capacità di spiegare bene, di comunicare in modo chiaro e accessibile, per garantire un consenso informato reale, consapevole e comprensibile. Dalla figura del neonatologo, agli infermieri, fino a chi si occupa dell'accompagnamento delle famiglie, ogni passaggio è cruciale per la buona riuscita del programma.

Lo screening neonatale esteso è un fiore all'occhiello non solo per il numero di patologie che permette di individuare precocemente, ma per tutto il percorso di presa in carico che si attiva a seguito di una diagnosi positiva. È un modello di eccellenza, da rafforzare e da far conoscere ancora di più.



Andrea Piccioli

Direttore generale Istituto
Superiore di Sanità

Il sistema screening in Italia: requisiti di accesso, monitoraggio e prospettive future

Buongiorno a tutti. Sono molto contento di essere qui oggi, insieme all'On. Malavasi e all'On. Boschi, con cui condivido una lunga e profonda collaborazione sul tema delle malattie rare. Hanno fatto molto, lo hanno fatto quando erano al governo e continuano a farlo oggi, anche in opposizione. Tutto ciò è possibile solo se riusciamo a creare un equilibrio, una sintonia, per portare avanti un obiettivo comune che ruota attorno a un concetto chiaro, ma che spesso risulta difficile da mettere in pratica: la sanità pubblica. Possiamo parlare di Costituzione, della Convenzione di Oviedo, ma alla fine tutto si riduce a un concetto essenziale: **sanità pubblica**. Questo concetto, che a prima vista potrebbe sembrare semplice, è in realtà molto complicato da realizzare. Non si tratta solo di una sanità che riguarda me, te o un singolo cittadino, ma della sanità che tocca tutti. È facile parlare di sanità pubblica, ma è molto più difficile applicarla – e l'abbiamo visto chiaramente con la pandemia.

Dopo aver visto il video emotivo e ascoltato le parole del papà di Sofia, credo sia importante oggi cercare di focalizzarci anche sugli aspetti positivi, sul bicchiere mezzo pieno di quanto è stato fatto, grazie al **Coordinamento nazionale degli screening neonatali estesi** che l'Istituto Superiore di Sanità guida. Dal 2019, infatti, è diventato di competenza diretta del direttore generale dell'Istituto – ruolo che ricopro io. Prima di me, questa responsabilità era affidata a una figura amministrativa, e lo voglio sottolineare per far capire come anche questi aspetti burocratici possano influenzare il modo di lavorare. Io vengo dal mondo medico, e cerco di portare avanti questo lavoro con un approccio manageriale, guidato dalla competenza di una squadra di colleghi straordinari, che lavorano con passione e dedizione.

Questo è un lavoro difficile, come ha ben spiegato Annalisa, e fra poco vedremo perché. Ma partiamo da un dato importante: oggi siamo i primi in Europa. In Italia, effettuiamo screening per ben 50 malattie, e altre 13 sono in fase di introduzione. Questo ci pone all'avanguardia, non solo in Europa, ma anche a livello globale. Se guardiamo agli Stati Uniti, per esempio, gli screening neonatali sono solo raccomandati, non obbligatori, e coprono al massimo 35 patologie. Solo lo Stato del North Carolina è un po' più avanti, ma in generale il numero di malattie screenate negli Stati Uniti è molto inferiore rispetto a quanto facciamo noi. E in questi giorni, la situazione negli Stati Uniti è in evoluzione, quindi vedremo cosa succederà.

Il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità, quindi, è quello di coordinare, monitorare e sviluppare il sistema di screening neonatale esteso. Lo facciamo con un gruppo di lavoro molto attivo, e fra poco vi mostrerò i dettagli dei risultati raggiunti, così che tutti possano vedere cosa è stato fatto e quali sono i prossimi passi. La legge di riferimento è la 167 del 2016, e come prevede questa norma, il coordinamento è a carico del direttore generale dell'Istituto, un incarico che oggi ricopro. Il nostro team, composto da professionisti altamente qualificati, sta lavorando da anni per portare avanti questo impegno. Per quanto riguarda l'adozione degli screening neonatali estesi nelle Regioni, già alla pubblicazione della legge alcune Regioni avevano avviato i propri programmi. Entro la fine del 2018, 18 Regioni e Province autonome avevano formalmente adottato i programmi attraverso atti normativi. Le restanti Regioni hanno completato l'iter entro il 2019, approvando le delibere necessarie per l'avvio dei programmi. È fondamentale sottolineare che questo processo non è stato semplice: implementare un sistema così complesso richiede tempo e risorse, e non ha senso attribuire colpe alle singole Regioni. Ogni Regione ha fatto la propria parte, ma con tempi e modalità diverse.

Ho diretto per due anni l'Ufficio Ispettivo del Ministero, un ufficio che si occupava delle ispezioni su casi di "malasanità", come la morte materno-infantile, insieme ai NAS. Durante questo periodo, ho visitato tutte le regioni d'Italia. È evidente che l'Italia è estremamente virtuosa in alcune regioni, ma meno in altre. Inoltre, anche all'interno della stessa regione ci sono enormi disparità, ed è molto difficile trovare uniformità. La situazione è complessa e, quando la comprendi, diventa più facile risolvere i problemi.

Quando non la capisci, ti ritrovi di fronte a difficoltà che, se osservate da vicino, sembrano insormontabili. È facile, infatti, dire che una Regione non risponde mai, ma questo non succede solo con lo screening neonatale, ma anche con molte altre tematiche. Quando non otteniamo una risposta, questo diventa un problema da affrontare. Per il Centro di Coordinamento della Legge, il nostro obiettivo è sempre stato quello di mantenere un rapporto molto stretto con le regioni. Questo ci permette di monitorare e garantire la massima uniformità e la diffusione di standard comuni. Come vedete, ho messo in rosso alcuni punti cruciali: massima uniformità, diffusione e standard comuni. Questi sono stati raggiunti con molto impegno. Abbiamo lavorato intensamente, organizzando oltre 55 riunioni del Centro di Coordinamento, riunioni che durano un'intera giornata. Abbiamo anche inviato numerose survey (sondaggi) alle regioni, con l'obiettivo di raccogliere i dati. Tuttavia, i dati che arrivano non sono sempre di qualità omogenea: alcune regioni inviano dati molto precisi e completi, mentre altre inviano dati che richiedono un lavoro maggiore per essere "puliti" e resi utili. L'Istituto ha molta esperienza nella gestione di questi dati, ma non è comunque un processo semplice, anche perché ogni valutazione deve essere inviata alla Regione di riferimento per la certificazione.

L'Istituto Superiore di Sanità è un ente autonomo, vigilato dal Ministero della Salute, e rappresenta l'organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale. Quindi, non solo il Ministero della Salute, ma anche le Regioni e i Comuni si rivolgono a noi per supporto tecnico in ambito sanitario. Abbiamo organizzato numerosi **corsi di alta formazione, convegni e workshop con le regioni** per cercare di creare una vera collaborazione, affinché nessuno resti indietro. L'obiettivo è portare avanti il progetto di screening neonatale esteso in maniera condivisa e uniforme. Un punto centrale, e forse il più critico, è la creazione di un archivio centralizzato. Credo che questo concetto sia fondamentale: senza dati non c'è ricerca, e senza ricerca non c'è salute. È un mantra che mi piace ripetere. Oggi, avere dati uniformi è molto complicato, perché i sistemi utilizzati dalle Regioni per inviarli non sono omogenei. Siamo riusciti a migliorare questa situazione durante la pandemia, quando, sotto la pressione della tragedia sanitaria, siamo riusciti a uniformare alcuni flussi di dati. Tuttavia, questo rimane un aspetto difficile da gestire. Per riuscire a monitorare tutto in tempo reale, è indispensabile avere dati accurati e tempestivi.

Abbiamo lavorato molto sull'archivio centralizzato e sui dataset, in collaborazione con le Regioni. Abbiamo definito insieme i dataset necessari e completato le valutazioni con il nostro **DPO** (Data Protection Officer) e con quello del Ministero della Salute. Ora il Ministero sta attivando il flusso dei dati attraverso un decreto. Siamo ancora nella fase di stesura del decreto, ma presto potremo procedere con l'emissione del decreto stesso e la realizzazione di una piattaforma informatica che centralizzerà tutte le informazioni.

Tutti questi passaggi sono stati accompagnati da incontri con le Regioni per garantire che il flusso di dati sia il più omogeneo possibile. Ma il lavoro non finisce qui: il futuro prevede il superamento delle differenze regionali, che sono evidenti, soprattutto nelle regioni in cui la situazione è più complessa. Oggi ci stiamo concentrando su quelle 50 malattie incluse nel programma di screening e sulle 13 malattie che dovrebbero essere aggiunte. Non entro nei dettagli delle problematiche relative ai LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) e alle modifiche che sarebbero necessarie, che purtroppo non rientrano nelle nostre possibilità dirette, ma stiamo lavorando per colmare queste lacune.

Ci sono diverse innovazioni nella metodologia dello screening, in particolare nella cosiddetta "**next generation sequencing**". C'è davvero tanto di nuovo in questo campo; la scienza sta facendo passi da gigante. È naturale che la parte burocratica e giuridica richieda più tempo, ma è essenziale affrontare questi sviluppi con attenzione. Un altro aspetto fondamentale è la sostenibilità economica, finanziaria e logistica, che rappresenta una delle sfide principali. Spesso, questa è la questione in cui ci si nasconde, ma io credo che in fondo sia sempre una questione di organizzazione. La sostenibilità si basa sull'organizzazione: con una buona organizzazione, i costi diminuiscono. Certo, non scompaiono completamente, ma possono essere ridotti. Quindi, alla fine, con un'adeguata organizzazione e procedura, è possibile ottenere risultati migliori.

Personalmente, sono medico, ma ormai mi definiscono anche "amministrativo". Eppure, è vero che l'organizzazione è fondamentale. Vi ringrazio e spero che quanto abbiamo discusso oggi possa portare a progressi concreti in tempi rapidi.



Simona Bellagambi

Vicepresidente Eurordis e Delegato
Estero UNIAMO

La position paper di Eurordis sul Newborn Screening

Buongiorno a tutti. Come già accennato, stiamo discutendo dell'importanza dello scambio di dati e informazioni, non solo in Italia, ma anche a livello internazionale, per migliorare lo screening neonatale. Negli Stati Uniti, ad esempio, esiste il RUSP, che è l'elenco equivalente del nostro pannello ufficiale nazionale di malattie rare. Questo advisory board fornisce raccomandazioni su quali patologie inserire nel programma di screening, ma, come abbiamo sentito, le sue raccomandazioni non sono obbligatorie come in Italia.

Tuttavia, una novità importante è che questo advisory board è stato chiuso definitivamente da ieri, con effetto immediato. Questo non significa, ovviamente, che tutto si fermi. Ci sono già reazioni da parte delle nostre controparti americane, che continueranno a lavorare per l'ampliamento dello screening neonatale. Non voglio alimentare allarmismi, ma è importante sottolineare che, sebbene la chiusura di questo advisory board non sia una notizia positiva, non è l'unica difficoltà che stiamo affrontando. Tuttavia, siamo determinati a proseguire con i nostri sforzi. I pazienti e i clinici continueranno a collaborare e troveranno modi per andare avanti.

Mi riallaccio a quanto detto da Guido: quando si parla di percentuali delle malattie rare, si dice spesso che il 70% di esse è di origine genetica. Ma, quando una malattia rara arriva nella tua famiglia, la percentuale diventa del 100%. È un'esperienza unica e devastante. Quando lui dice "sono un padre che combatte da solo", pur comprendendo la sua solitudine, voglio sottolineare che non è proprio così. Non siamo mai veramente da soli. C'è una comunità di supporto, sia a livello nazionale che internazionale. In Europa, ad esempio, **Eurordis è da sempre in prima linea.**

Se oggi stiamo ponendo maggiore attenzione sullo screening neonatale, è grazie anche al lavoro svolto dalle associazioni, come quella delle malattie metaboliche, che nel 2016, insieme a Uniamo, hanno sollecitato il Parlamento italiano a muoversi. In effetti, fino al 2013, il gruppo di tecnici di Eurordis non aveva dato molta attenzione allo screening neonatale, considerandolo una questione da risolvere a livello nazionale. Ma poi è successo qualcosa, e il sistema ha iniziato a muoversi. Questo è stato un cambiamento fondamentale, e oggi siamo qui a discuterne.

Diceva giustamente l'intervento precedente: "Abbiamo iniziato a muoverci" perché, come ho sempre detto, la solidarietà significa che nessuno deve essere lasciato indietro. Come ha sottolineato Guido, non possiamo permettere che ci siano bambini di "serie A" e "serie B". È esattamente per questo che Uniamo, insieme a tutte le altre associazioni, porta avanti la voce di tutta la comunità, affinché non ci siano disuguaglianze. E ci supportiamo reciprocamente, perché possiamo farlo a livello europeo. Come già detto, **in Europa vediamo chiaramente che i numeri sono in continua evoluzione**. Speriamo, naturalmente, che vada verso un miglioramento. Ma i motivi per cui ci sono grosse differenze tra i vari paesi sono quelli che conosciamo bene: la difficoltà di inquadrare un sistema nazionale che possa funzionare per tutti. L'Italia non è certo l'unico paese con questo problema. Altri Paesi, come la Spagna, sono molto più regionalizzati, e lo stesso vale per la Germania, che ha un sistema federale. Ogni paese ha i propri organi decisionali e risorse finanziarie indipendenti, il che rende la situazione ancora più complessa. C'è davvero tanto da fare, e non voglio dilungarmi su tutto ciò che è scritto nei documenti che troverete, ma è importante sottolineare che queste questioni sono state anche sollevate nel **rapporto Charles River**, presentato lo scorso 5 marzo al Parlamento europeo.

Eurordis continua a muoversi in questo contesto e non solo ha riattivato l'interesse sul tema, ma ha anche creato un gruppo di lavoro che ha prodotto una position paper con gli 11 principi fondamentali dello screening neonatale. Queste raccomandazioni sono frutto di un gruppo multidisciplinare e mirano a orientare le politiche future. Inoltre, il lavoro viene portato avanti anche in collaborazione con le aziende.

Abbiamo visto quanto sia importante sensibilizzare tutti gli attori coinvolti, e lo stiamo facendo attraverso la Round Table of Companies, con sessioni dedicate alle problematiche che possiamo affrontare insieme per migliorare la situazione. Ma non basta. Quello che facciamo deve arrivare al livello politico, perché è evidente che decisioni come queste devono essere prese a livello di governance, in particolare **in vista dell'agenda 2030, che include il percorso diagnostico e lo screening neonatale**. In questo contesto, la diagnosi precoce gioca un ruolo cruciale. Inoltre, come parte del nostro lavoro con i parlamentari europei, siamo riusciti a riportare questa tematica anche a Strasburgo, dove il tema dello screening neonatale è stato discusso su iniziativa di due europarlamentari.

Ora, vorrei mostrarvi questa mappa, che, se visibile a schermo intero, mostrerebbe chiaramente la situazione. La mappa evidenzia le patologie incluse nello screening, con colori diversi per distinguere quelle che fanno parte del programma nazionale da quelle incluse nei progetti pilota. Come vedete, l'Italia è in prima posizione per numero di patologie incluse nel programma di screening. Questo è un dato importante, anche se non perfetto. Troverete maggiori dettagli in questo rapporto di Charles River, e vi invito a scattare foto per poterlo esaminare ulteriormente. Siamo felici di fornirvi queste informazioni in modo più dettagliato.

Un altro strumento utile che abbiamo è il **Rare Barometer di Eurordis**, un'indagine che monitora la situazione delle malattie rare in Europa. Anche l'On. Malavasi ha avuto accesso a questo fascicolo, che include dati molto interessanti, come quelli che emergono dalle indagini in Italia. Secondo queste indagini, 734 persone hanno risposto positivamente, con il 51% che si dichiara fortemente d'accordo sul fatto che le malattie rare debbano essere diagnosticate alla nascita. Questo è un dato importante, che mostra quanto i genitori desiderino una diagnosi precoce per le malattie rare, anche se ci sono alcune discrepanze legate allo stigma che circonda queste malattie. La stragrande maggioranza delle persone è favorevole allo screening, che rappresenta un vantaggio enorme: sapere subito se un bambino è affetto da una malattia rara consente di intervenire tempestivamente. Questo non solo aiuta nella gestione della salute del bambino, ma permette anche di riconoscere la disabilità, accedere ai servizi di welfare e prendere decisioni informate per il futuro, come evitare di avere un secondo figlio con la stessa patologia.

La comunità delle malattie rare è quindi chiaramente favorevole allo screening, e questo è ciò che dobbiamo continuare a spingere a livello europeo. Come ho detto, sono orgogliosa di aver portato questa causa in Europa. Sono stata coinvolta anche con il gruppo di lavoro del Regno Unito, e vedo che ora anche altri paesi stanno migliorando. **L'Italia ha avuto un ruolo da pioniere in Europa, ma ora dobbiamo accelerare il passo.** Non possiamo accettare che ci siano bambini che potrebbero essere salvati, ma che a causa di un sistema inefficace non ricevono la diagnosi tempestiva che potrebbe fare la differenza.

Abbiamo ancora molta strada da fare, ma il nostro impegno non verrà meno. Stiamo lavorando per garantire che non nascano più bambini che avrebbero potuto essere salvati, con sistemi che, purtroppo, sono ancora troppo lenti e pieni di ostacoli.

Grazie a tutti per il vostro supporto. Continueremo a lottare per garantire a ogni bambino la possibilità di una diagnosi precoce e di un futuro migliore.



Mattia Gentile

Direttore UOC Genetica Medica,
Ospedale "Di Venere" - ASL Bari

Le nuove frontiere: screening genetico, opportunità e rischi

Prima di tutto, desidero ringraziare Annalisa e tutti i presenti per questa opportunità di confronto. Vi presenterò brevemente **il progetto pilota che abbiamo avviato in Puglia**, ma voglio subito precisare che, a partire dal 16 aprile, il progetto è diventato strutturale. La Regione ha infatti stanziato 6 milioni di euro per estendere lo screening a tutti i neonati, con il previo consenso delle famiglie. E cito questa somma perché, purtroppo, alcune previsioni su programmi simili risultano irrealistiche: ad esempio, pensare di fare screening per il diabete o la celiachia con 3 milioni di euro mi sembra poco praticabile. Anche i 6 milioni previsti, purtroppo, sono insufficienti per coprire completamente il programma. Questo è un aspetto che bisogna tenere in considerazione quando si valutano le scelte politiche e sanitarie, che non dipendono dai medici ma dalla politica.

In sintesi, la storia dello screening genetico si sviluppa parallelamente a quella dello screening metabolico esteso. Il concetto di base è che, se vogliamo ampliare il numero di malattie che possiamo diagnosticare, l'unica strada percorribile è lo screening genomico. Altrimenti, rimaniamo con il sistema metabolico, che al momento è il Gold Standard, ma la direzione futura è quella di ampliare lo screening genetico. Il progetto di screening genetico è iniziato nel 2008 con lo screening dei difetti immunitari. Nonostante il suo valore, ancora oggi non è uniformemente applicato nelle varie regioni, sebbene si riconosca la sua importanza. Poi, è stato introdotto anche **lo screening per l'atrofia muscolare spinale (SMA)**, il cui impatto va oltre la singola malattia. Infatti, il vero valore di questo screening è stato far emergere l'importanza della diagnosi genetica precoce.

Dal 2021, dopo i progetti pilota di Lazio e Toscana, abbiamo introdotto lo screening obbligatorio in Puglia, coinvolgendo circa 90.000 neonati dal 6 dicembre 2021. Su 90.000 neonati, solo una famiglia ha rifiutato il test. I tempi per l'avvio della terapia sono stati mediamente di 17 giorni, un dato che ci rende soddisfatti, anche se il nostro obiettivo è migliorare ulteriormente. Nel 2008, Collins, uno dei pionieri dello studio del genoma, affermò che, con il progresso delle terapie, diagnosticare le malattie rare sarebbe diventato un elemento fondamentale per i sistemi sanitari. E questo è esattamente ciò che stiamo cercando di fare, come dimostrano i progetti internazionali avviati dal 2022 in vari paesi, non solo in quelli occidentali come Stati Uniti, Canada e Regno Unito. È curioso che nel Regno Unito non venga ancora realizzato uno screening per la SMA, e questo ha portato a risultati drammatici: su 250 neonati, 125 sono stati ventilati assistiti in soli sei anni, segno evidente delle gravi conseguenze dell'assenza di screening.

Nel 2023, la Puglia ha approvato una legge che ha identificato il nostro laboratorio come parte di un progetto che abbiamo chiamato **"Genoma Puglia"**. Questo progetto è uno dei 27 in corso a livello internazionale e, con orgoglio, possiamo dire che siamo l'unico progetto italiano, e soprattutto, l'unico finanziato dal sistema pubblico. Il nostro progetto prevede un cartoncino dedicato e non sarebbe stato possibile senza la collaborazione delle neonatologie. Abbiamo infatti 24 unità di neonatologia in Puglia, un sistema che è eccellente e che dimostra come, senza una solida rete di centri, il progetto non potrebbe funzionare. Un altro punto fondamentale è il consenso informato: finora, solo una coppia si è lamentata dopo aver firmato il consenso, ma in generale la risposta è stata positiva, il che è un buon segno per il futuro. Si è verificato un caso in cui una famiglia ha lamentato di non aver compreso completamente il processo, ma per tutti gli altri casi, i genitori sono stati assolutamente soddisfatti. Questo rappresenta per noi un importante feedback, poiché ci permette di identificare eventuali difficoltà o aree di miglioramento. Un altro punto cruciale riguarda la selezione dei geni da includere nello screening. Come sottolineato anche da Annalisa, e come si può vedere nei progetti internazionali, solo 55 geni sono inclusi in tutti i 27 progetti attivi. Ciò evidenzia la difficoltà di raggiungere un consenso globale.

Per la nostra parte, abbiamo utilizzato come criterio principale **lo studio di Nina Gold, un lavoro significativo negli Stati Uniti**, in cui sono stati consultati più di 600 esperti per oltre 600 condizioni. A ciascuno è stato chiesto se fosse opportuno fare uno screening neonatale per ciascuna malattia. Da questo studio è emersa una grande eterogeneità nelle risposte. Noi abbiamo scelto di includere solo i geni per i quali almeno due terzi degli esperti hanno espresso parere favorevole. Abbiamo poi integrato queste informazioni con le liste del Raspanel degli Stati Uniti e di Clingsmore, uno dei ricercatori più rilevanti della California. Il risultato è stato una lista di 407 geni.

Questi sono i principali criteri di selezione, che, come è comprensibile, suscitano un po' di preoccupazione, perché ci chiediamo se il lavoro che stiamo facendo sarà utile, se sarà ben accolto dalle famiglie e se avrà un impatto positivo. Stiamo parlando di un territorio di frontiera per molte malattie, soprattutto quelle per cui esistono terapie geniche sicure. Un esempio di diversità nelle malattie è dato dal fatto che le malattie metaboliche (indicate in celeste) sono abbastanza uniformemente rappresentate nei diversi pannelli di screening, mentre per altre patologie c'è ancora molta variabilità. Questo è un aspetto su cui si dovrà continuare a lavorare, anche a livello europeo.

Per quanto riguarda il flusso di lavoro, si tratta di un processo complesso che richiede circa 15-20 minuti. Dopo la raccolta del campione, che è un po' più grande rispetto a quello normalmente prelevato per la SMA, l'intero processo è seguito da un codice a barre. Questo codice permette di tracciare tutto, dalla raccolta del campione fino alla sua analisi. Un aspetto fondamentale di questo flusso è la componente bioinformatica, che rappresenta circa la metà del costo dell'analisi. È essenziale che chi si occupa di politiche sanitarie comprenda l'importanza di garantire la sicurezza informatica, poiché si tratta di dati sensibili. Il sistema utilizza un codice identificativo unico per ciascun campione (sample ID), e i referti riguardano solo le varianti genetiche di classe 4 e 5, ovvero quelle varianti di sicuro significato. Questo è un punto importante, perché, mentre la diagnosi richiede un'analisi approfondita e a volte ossessiva delle varianti, lo screening si concentra solo su quelle che hanno un significato clinico certo, altrimenti si rischierebbe di confondere lo screening con una diagnosi.

Quando siamo partiti, nel giugno 2024, pensavamo di analizzare 1.000 neonati all'anno, **ma già a novembre e dicembre avevamo analizzato 4.400 neonati**, quindi abbiamo dovuto rallentare per gestire meglio il flusso di lavoro. L'adesione è stata dell'80%, un dato in linea con altri progetti internazionali, ma ciò che ci ha sorpreso è stato l'alto tasso di ripetizioni. Questo è dovuto al fatto che inizialmente il nostro sistema era pensato per analizzare 30-40 neonati a settimana, ma ci siamo ritrovati a dover gestire 200 neonati a settimana. Infine, in relazione alle malattie identificate, abbiamo lavorato a stretto contatto con il centro regionale per le malattie metaboliche, per garantire un processo accurato e completo.

Questa diapositiva mostra come sono diversi i pannelli genetici, perché i geni con colore diverso rappresentano le varie aree. Ad esempio, quello in celeste in basso mostra tutte le malattie metaboliche, dove c'è abbastanza uniformità nei diversi pannelli proposti. Tuttavia, su tutto il resto, c'è ancora molto da fare per raggiungere un consenso. Credo che, anche a livello europeo, si dovrà lavorare su tutti i neonati. Tutti i geni sono stati identificati, e abbiamo deciso, ad esempio, di inserire nella nuova versione anche il gene della leucodistrofia metacromatica, che nella prima versione del nostro progetto non era incluso, perché ci siamo basati molto sul pannello RAST. Questo ha comportato alcune modifiche, ma è molto importante sottolineare che questo sistema è versatile: aggiungere uno, due, tre o anche cinque geni significa solo rifare il pannello in tempi brevi, adeguandosi alla nuova esigenza, a parità di costi.

Questi sono gli altri due studi: il Guardian e il Baby Detect, che sono usciti tra fine febbraio e inizio marzo. Nel Guardian Study, condotto da Wendy Chang della Columbia University, dovrebbero analizzare 100.000 neonati, ma ad oggi ne hanno analizzati circa 4.000, quindi più o meno i nostri numeri, con un tasso di rilevamento simile. Ovviamente, il tasso di rilevamento si dimezza se escludiamo il deficit più frequente, la glucosio-6-fosfato deidrogenasi, che è presente in tutti gli studi pubblicati. Quindi siamo assolutamente allineati con i risultati internazionali. Non abbiamo la loro potenza di fuoco, ma ce la stiamo mettendo tutta. Qui vedete i risultati gene per gene. Ovviamente avrei tanti casi da mostrarvi, ma vi mostro solo uno, visto che sono già oltre il mio tempo. Questa è una mutazione nel gene che causa l'anemia di Fanconi di tipo G, una malattia rarissima.

Questa bambina non sarebbe stata diagnosticata prima di qualche anno e probabilmente la diagnosi sarebbe arrivata solo per la comparsa di problematiche ematologiche, che spesso sono di tipo oncologico e richiedono un approccio terapeutico specifico, come il trapianto di midollo. La mutazione è una mutazione nota, descritta in letteratura, con un effetto fondatore in Germania, quindi non c'è alcun dubbio che determinerà la malattia.

Non entrerei nei dettagli, ovviamente, dei vantaggi che sono numerosi, ma voglio ricordare che grazie a questo sistema possiamo non solo fare una diagnosi anticipata in una neonata sintomatica, ma anche cambiare completamente la gestione della malattia. La cosa più importante è che possiamo attuare percorsi di prevenzione e, purtroppo, dare una prognosi, che in questi casi è per una forma piuttosto grave. Questo è solo un caso fra tanti. Ovviamente non è tutto positivo: ci sono anche delle difficoltà, come ad esempio la gestione dei portatori che stiamo identificando. Non solo noi, ma tutti gli altri, hanno difficoltà a gestire la situazione dei portatori di fibrosi cistica, che è un dato che possiamo tenerci per noi? Penso di no. Dobbiamo capire come gestire anche i portatori della connessina o della beta-talassemia.

Ho riassunto qui alcune delle cose positive che sicuramente ci permettono di dire che questa è la strada giusta, ma ci sono anche degli aspetti che dobbiamo continuare a comprendere e a gestire. Fondamentalmente, però, credo che non ci siano grossi dubbi sul fatto che continueremo su questa strada.

Questo è il gruppo di lavoro che ho formato. Mi piace concludere dicendo che, grazie al progetto, abbiamo creato una squadra di quattro giovani biologi e biotecnologi in specializzazione. Sapete che loro non sono pagati, a differenza dei medici. Non si è mai capito il motivo di questa disparità, ma a loro è stato assicurato un contratto simile a quello dei medici in specializzazione. Stanno crescendo e li abbiamo soprannominati "genomini", per creare un gruppo che deve essere pronto a gestire strutturalmente questo screening. Perché, altrimenti, se rimaniamo a un progetto pilota, ci limitiamo a fare il lavoro scientifico, dire "arrivederci" e basta. Può anche essere bello, ma non è certo il mio principale obiettivo.

Domanda dal pubblico

Fino a marzo, in Puglia, è stata condotta una sperimentazione genomica che includeva anche la MLD, con circa 4.421 neonati coinvolti. Ad aprile è stato annunciato l'avvio dello screening genomico universale, giusto? Ma, a me, questa comunicazione arriva sempre un po' confusa. Mi può chiarire per cortesia quale metodo verrà adottato per l'identificazione precoce della MLD? Si intende utilizzare solo il test genetico, solo il test DBS biochimico, oppure una combinazione dei due? Di solito si fa il test DBS, poi la genetica conferma, ma qui abbiamo due screening neonatali che puntano a dare un sospetto diagnostico e concorrere alla diagnosi della MLD. Come funziona in Puglia?

Risposta - Mattia Gentile

Capisco la sua perplessità. Allora, come ho detto, rimane il gold standard per il momento lo screening metabolico. Ovviamente, il problema sono i falsi positivi, che sono un problema che noi viviamo e gestiamo, perché poi tutti i falsi positivi arrivano a noi per lo studio molecolare. Quindi, al momento, lo screening per la leucodistrofia metacromatica rimane metabolico ed è gestito dall'ospedale pediatrico, che è una struttura completamente diversa. Noi agiamo in parallelo e in sinergia, ma non nello stesso ambito.

Nel frattempo, però, siccome uno degli scopi a medio-lungo termine è quello di analizzare le malattie metaboliche che rientrano nelle 60 del nostro pannello di screening genomico, le avremmo tutte evidenziate. I lavori in letteratura sono ancora discordanti, quindi stiamo facendo un lavoro aperto di confronto tra i due metodi. Fermo restando che, rispetto al metabolico, e questo è un fatto che capisco bene, chi si basa sulle varianti chiaramente patogenetiche fa la conferma diagnostica. Ma sinceramente, la diagnosi è già fatta, perché se trovo nel neonato una variante già descritta in letteratura, non può essere un errore.

Non le nascondo che, nella maggior parte dei casi, soprattutto per le malattie recessive o X-linked, non faccio il prelievo direttamente al bambino, ma lo faccio direttamente al genitore, perché so già che troverò i portatori.



Teresa Giovanniello

Referente Centro regionale
Screening Neonatale Policlinico
Umberto I

Lo SNE in Regione Lazio: progetti attivi e prospettive future

Vi ringrazio per l'invito e soprattutto vi ringrazio per la possibilità di illustrare, in questo ambito, i progetti attivi e in via di attivazione operativa, veramente, e le prospettive future dello screening. Cercherò di essere pratica e veloce, però voglio ricordare quanto la Regione Lazio sia sempre stata, da ormai più di 50 anni, sensibilizzata sia dal punto di vista politico che scientifico a questa strategia di prevenzione secondaria, che è lo screening neonatale.

Partendo con la prima diagnosi sistematica della fenilchetonuria nel 1972, che poi ovviamente è continuata e ha messo le basi, insomma, per lo screening nel Lazio, associata ovviamente alle normative sia nazionali che regionali, che hanno poi portato alla legge 167, alla determina del 2017 della Regione Lazio, dove abbiamo iniziato ad effettuare **lo screening esteso nel 2018**.

In realtà voglio soltanto ricordare che, se il Lazio è stato un esempio virtuoso di screening, un esempio non virtuoso lo abbiamo avuto, perché noi abbiamo cominciato il progetto pilota dello SNE – noi, intendo il Policlinico Umberto I – nel 2004. E quindi si è verificato, nella Regione Lazio, quello che nello screening non si dovrebbe verificare mai: una non equità di diagnosi e presa in carico, per una questione geografica proprio banalissima. Nella Regione Lazio erano presenti due centri screening, quello del Policlinico e quello della Croce Rossa Italiana. Per cui, fino al 2004, c'è stata un'omogeneità di screening, perché c'erano le quattro malattie ad essere diagnosticate. E anche la galattosemia, che all'epoca non veniva effettuata come screening in molte regioni italiane, ma in tutto il Lazio sì. Quindi fino al 2004 siamo stati omogenei.

Dal 2004 fino al 2018, una parte dei bambini nati – poi, tra l'altro, c'era una divisione che era della città di Roma e della Regione Lazio – quindi i bambini nati a Roma Nord non avevano lo screening, mentre quelli nati a Roma Sud sì. Questo lo cito per dirvi quanto, a volte, le istituzioni, se anche vogliono rispondere, entrano in problemi più antichi che si incancreniscono, ma che comunque determinano un danno notevolissimo. Noi abbiamo avuto bambini nati e diagnosticati sintomatici al Bambin Gesù, con uno scompenso metabolico acuto, che hanno avuto diagnosi tardive perché nati in un altro posto.

Nel 2021 parte poi lo screening per SMA e vediamo il resto dei progetti. Ovviamente, l'obiettivo qual è dell'introduzione dei nostri screening? È quello di adeguarci al più presto possibile. Quando dico "al più presto", lo dico in modo sofferente, perché poi il nostro lavoro mai presto non è però, insomma, almeno adeguarci al panel che già è presente. E quindi iniziare lo screening di tutte queste patologie che dovranno essere – che spero entreranno prestissimo – quelle in neretto che vedete, sono le patologie che screeniamo attualmente, come la SMA, e che verranno screenate nel progetto che partirà a breve.

Il progetto in realtà è già partito e deve essere operativamente aperto, diciamo. Per l'atrofia muscolare spinale quello che voglio mettere in luce è che da noi è attivo, in realtà, nella Regione Lazio dal 2019, attraverso uno screening pilota condotto dall'Università Cattolica del Sacro Cuore, che attualmente è ancora il nostro centro di riferimento come Regione Lazio. Poi, dal 5 settembre 2021, viene effettuato dal Policlinico Umberto I, attraverso una determina regionale che lo inserisce nella rete degli screening già attivi nella nostra regione. Sono stati identificati 10 bambini dal 2021: tutti hanno una loro terapia, alcuni non seguono terapia, ma perché non sono SMA1. In ogni caso, sono tutti bambini seguiti e stanno bene, compresi gli otto che sono stati diagnosticati dallo screening pilota. Vediamo, ovviamente, che la SMA è stata, in qualche modo, un processo favorevole in Italia. Questo è un quadro del 2023, di fine 2023, ma sappiamo che il quadro è cambiato notevolmente in un anno. Sarebbe molto bello se anche gli altri screening avessero questi tempi di gestione così veloci, soprattutto quando ci sono le terapie. Certo, poi per il resto va discusso tutto in modo più approfondito.

Quindi finalmente abbiamo avuto l'occasione di partire con un progetto che attualmente durerà 24 mesi, con l'augurio assoluto che questi 24 mesi, come per la SMA, saranno seguiti da una determina che ci darà una continuità.

Voglio soltanto inserire questa considerazione: a volte i nostri progetti sono abbastanza lunghi a partire, però quello che cerchiamo di fare è sempre di avere abbastanza stanziamenti per far partecipare tutti i centri nascita, perché, ripeto, probabilmente abbiamo una storia che ci ha segnato rispetto a questa divisione, ed è veramente brutto sapere che, all'ospedale a fianco, non si fa lo screening. Quindi, questo progetto durerà 24 mesi e tutte le neonatologie possono partecipare. È aperto, ovviamente, a tutti. Come per la SMA, abbiamo avuto l'adesione di tutte le neonatologie.

Pochi genitori dissentono. Anzi, noi all'inizio, con la SMA, eravamo abbastanza inquieti, perché è uno screening genetico, e insomma alcuni genitori ci chiamavano. Però, poi, sostanzialmente, abbiamo avuto un'ottima risposta: più del 98%. Quindi ci auguriamo che anche per questo screening accada lo stesso. **Si farà lo screening di quattro patologie lisosomiali**, dell'X-ALD, del deficit delle decarbossilasi degli amminoacidi aromatici e dell'ADA-SCID. Il protocollo operativo coinvolge ovviamente la Regione Lazio e i punti nascita, che — come si è detto prima — sono fondamentali per determinare una buona riuscita di tutto il percorso dello screening: dall'informazione alla famiglia, alla gestione dei richiami, alla velocità con cui si procede. La cultura scientifica nell'ambito dello screening neonatale, da parte degli operatori dei punti nascita, che vedo negli anni aumentare sempre di più, è utilissima.

Il laboratorio regionale dello screening neonatale, ovviamente, è coinvolto insieme ai laboratori di conferma che sono stati identificati. Nel nostro caso, abbiamo una coincidenza logistica e anche di personale: siamo sia laboratorio di screening che laboratorio di conferma. Il laboratorio di conferma dell'Ospedale Bambino Gesù, sia metabolico che genetico, è parte del progetto, insieme ai centri clinici di riferimento, che sono gli stessi degli altri screening: quindi la nostra Neuropsichiatria Infantile e l'UOC di Malattie Metaboliche del Bambino Gesù. A questi, si aggiunge l'UOC di Immunodeficienze Primitive del Bambino Gesù, perché in precedenza non effettuavamo diagnosi di immunodeficienza.

Velocemente, per spiegare perché abbiamo scelto queste patologie: il primo motivo è uniformarci al pannello. Sono tutte patologie che devono entrare nello screening. L'unica cosa che voglio sottolineare è che, per i deficit di AADC, ADA-SCID e X-ALD, esiste la possibilità di effettuare lo screening non solo sullo stesso cartoncino, ma anche sullo stesso spot e sullo stesso punch di spot. Questo perché queste patologie possono essere analizzate insieme ai metaboliti dello SNE, il che ammortizza moltissimo i costi. È vero che la parte interpretativa, la valutazione, il follow-up e la presa in carico rappresentano comunque un'aggiunta rispetto all'analisi, ma non lo è la parte analitica, e questo è notevolissimo. Ci permette, infatti, di fare la diagnosi nella stessa seduta analitica dello SNE.

Diverso, invece, **il caso delle malattie lisosomiali**, la cui diagnosi avviene sullo stesso cartoncino, ma non nella stessa seduta. Ci sono approcci diversi che possono essere utilizzati. Per quanto riguarda lo screening neonatale delle malattie da accumulo lisosomiale, che sono un gruppo vastissimo, effettueremo lo screening per quattro patologie. Attualmente faremo lo screening con il dosaggio, probabilmente in massa, degli enzimi che risultano insufficienti nelle diverse patologie. Stiamo valutando l'introduzione di second-tier test. Il second-tier test non è altro che un test metabolico di secondo livello che si effettua sullo stesso cartoncino iniziale e serve ad aumentare la specificità dello screening.

La scelta di un **second-tier test** in un progetto è molto importante, perché rappresenta un criterio decisionale fondamentale. Se il test di primo livello è positivo, ma il second-tier è negativo, quel bambino non viene richiamato. Noi utilizziamo second-tier test per molti screening che hanno solide evidenze in letteratura – evidenze presenti anche per le malattie lisosomiali – ma, in questo caso, abbiamo deciso di procedere con cautela. Pensiamo di metterli a punto e utilizzarli come test di conferma: il bambino verrà comunque richiamato con il test di primo livello, e poi si valuterà il secondo test. Aggiusteremo il tiro in base al numero di falsi positivi che osserveremo nella fase pilota. Dico questo non per finezza tecnica, ma perché la scelta cambia significativamente il numero di richiami. Decidere di non utilizzare un second-tier test ancora non validato potrebbe generare falsi negativi. Una novità, in linea con il modello della fibrosi cistica: per la fibrosi cistica utilizziamo da anni un second-tier test genetico, ma anche prima di introdurre questo test genetico, effettuavamo la diagnosi sul cartoncino.

La conferma genetica si esegue sullo stesso cartoncino. Questo approccio ha un impatto significativo: anche se non è una malattia in cui una diagnosi precocissima modifica la prognosi, non essendo ad alto rischio di scompenso, l'impatto sulla famiglia e sul centro clinico – che si trova a gestire una diagnosi già definita – è completamente diverso. Questo vale tanto per i casi di positività quanto per quelli di negatività. Anche l'informazione alle famiglie dei bambini eterozigoti per fibrosi cistica è una prassi che normalmente seguiamo: quando identifichiamo un eterozigote, la famiglia viene sempre informata. In questo nuovo progetto, vorremmo estendere lo stesso approccio, effettuando la diagnosi molecolare direttamente su DBS (dried blood spot), non come second-tier test né come diagnosi di screening, ma come test di conferma.

Quindi, quando un bambino risulta positivo allo screening, al momento del richiamo iniziamo direttamente con metodiche NGS (Next Generation Sequencing), che ci permettono di ottenere una conferma molecolare in tempi rapidi, anche se non necessariamente il giorno stesso della presa in carico. Di solito i risultati sono disponibili nei 10-15 giorni successivi. **Abbiamo già maturato esperienza in questo senso grazie allo screening per la fibrosi cistica e per la SMA**, e anche nella fase di messa a punto di questi nuovi screening abbiamo già osservato casi di bambini diagnosticati in questo modo. Questo approccio rende il percorso molto più veloce.

Successivamente, dopo la conferma, la famiglia verrà convocata e si procederà con l'analisi del trio (bambino e genitori), la segregazione familiare e tutte le altre indagini. Il percorso rimane nei tempi, ma l'impatto emotivo per la famiglia è significativamente ridotto, così come si abbrevia la fase di incertezza diagnostica. Questo è particolarmente importante nei casi di falsi positivi, quando il test dello SNE continua a risultare positivo senza però arrivare a una diagnosi chiara: famiglie che per dei mesi vivono nell'ansia e spesso cambiano centro clinico per avere risposte. In questi casi, una definizione chiara anche della negatività può offrire un sollievo e migliorare la gestione clinica. Per quanto riguarda l'adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD), si tratta di una malattia poco screenata in Italia, ma per la quale è recentemente disponibile una terapia genica, oltre a diverse altre opzioni terapeutiche. È una patologia perossisomiale con un quadro clinico molto eterogeneo.

Esistono forme non classiche, come i maschi emizigoti con forme surrenaliche isolate, che possono trarre grande beneficio da una terapia sostitutiva con steroidi. Anche le donne eterozigoti possono diventare sintomatiche nel corso della vita. Questa variabilità fenotipica, con forme a insorgenza tardiva o paucisintomatiche, rappresenta una sfida importante per lo screening. Le forme classiche devono certamente essere diagnosticate per permettere terapie precoci, ma occorre anche pensare a come gestire i casi meno gravi, o che diventeranno sintomatici solo in età adulta. Serve quindi una **collaborazione strutturata con la medicina dell'adulto**, perché i pazienti identificati con lo screening cresceranno e diventeranno adulti. L'incidenza, nelle regioni dove è stato effettuato lo screening, appare in linea con i dati di letteratura, con nove diagnosi e un'incidenza compresa tra 1:20.000 e 1:50.000. Questo fa pensare che, in Italia, la patologia sia probabilmente sottodiagnosticata.

Anche per X-ALD non descrivo qui in dettaglio l'algoritmo, ma vale lo stesso principio: **lo screening è metabolico, seguito da conferma molecolare rapida**. Abbiamo valutato di inviare direttamente alla conferma diagnostica, come facciamo per la SMA. Il nostro laboratorio non funzionerà come laboratorio di conferma: uno screening positivo verrà inviato direttamente alla conferma e alla presa in carico presso il centro clinico individuato nell'Ospedale Bambino Gesù, Unità di Immunologia. Questo per una questione di competenza storica. Anche questi aspetti sono molto importanti nella valutazione dello screening. Non possiamo occuparci di tutto: è meglio rinunciare a qualcosa per garantire una risposta più efficace per il paziente. Questa è un'altra patologia inclusa nel pannello tra quelle da inserire "a condizione". Nel nostro laboratorio la diagnosi viene effettuata da molti anni. Abbiamo anche partecipato a screening selettivi. Si tratta di una patologia prevalentemente neurologica, caratterizzata da un deficit di sintesi delle amine biogene con accumulo di metaboliti dosabili nello screening. La sintomatologia è molto varia, con uno spettro fenotipico ampio che può essere facilmente sottovalutato. Quando non è presente una forma neonatale a esordio evidente, i primi sintomi possono essere disturbi neurovegetativi lievi, come reflusso o alterazioni della termoregolazione, sintomi comuni nei neonati. Questo rende difficile che il pediatra invii il bambino a un centro specialistico, rendendo quindi lo screening fondamentale anche per queste forme.

Sono disponibili terapie, oltre alla terapia genica, che in Italia non è ancora ufficialmente approvata ma è stata già utilizzata a uso compassionevole con ottimi risultati in pazienti noti. Sono disponibili anche terapie sintomatiche, come gli agonisti dopaminergici, efficaci anche nelle forme più lievi. **Lo screening è molto importante per le patologie in cui esiste una terapia risolutiva, ma lo è anche per quelle in cui una diagnosi precoce può cambiare radicalmente la prognosi.** In molti casi i pazienti arrivano alla diagnosi solo dopo che si sono già verificati danni irreversibili. Volevo aggiungere alcune informazioni sul percorso dei campioni relativi agli screening legati a questi progetti. Il percorso è lo stesso che parte dal centro nascita: stesso cartoncino, stessa raccolta dati. La differenza è che i genitori dovranno firmare il consenso, come già avviene per la SMA. Ci auguriamo di avere la stessa adesione.

Tutto il processo è informatizzato, il che rappresenta un grande vantaggio. Il sistema informatico della Regione Lazio è connesso a quello del nostro laboratorio. Un esempio: nella fase preanalitica, con molti consensi da gestire e percorsi differenziati, l'automazione è fondamentale. Il numero di operatori che può gestire questi controlli manualmente è limitato, e il rischio di errore è elevato. È fondamentale non eseguire uno screening in assenza di consenso. I nostri informatici hanno implementato una funzione per cui, quando il centro nascita inserisce un flag di consenso (che rimane comunque cartaceo), questo viene registrato nel sistema informativo. Solo in presenza del flag, si attiva la richiesta di indagine. Se arriva il cartoncino senza consenso, gli strumenti non processano il campione. È possibile forzare l'analisi in caso di arrivo successivo del consenso, ma questo sistema previene errori.

Tutto il processo è informatizzato e trasparente. Non esiste una fase non tracciata. **Le prospettive future includono l'inserimento di altri screening, come quello per la leucodistrofia.** Ci stiamo già muovendo in tal senso. La priorità resta l'avvio di questo nuovo progetto, ma stiamo valutando anche i costi con la Regione e le possibili modalità operative. Una precisazione: per l'adrenoleucodistrofia esiste un trattamento, ma è disponibile solo negli Stati Uniti. Questo può rappresentare una difficoltà, come accade anche per la DC. È vero, però anche comunicare una diagnosi senza offrire una possibilità di trattamento può essere problematico. In alcuni casi, però, sono stati utilizzati trattamenti in via compassionevole. Per la X-ALD, ad esempio, alcune forme – come quelle surrenali – possono essere trattate.



Giancarlo La Marca

Professore Ordinario di Biochimica
Clinica e Biologia Molecolare
Clinica, Meyer Firenze

Il percorso ad ostacoli per l'implementazione dello screening neonatale: i casi SMA e MLD

Buongiorno, sono Giancarlo La Marca, lavoro all'Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze, in questa bellissima struttura presso il Centro di Screening Neonatale, Biochimica Clinica e Farmacia Clinica dell'Ospedale Pediatrico Meyer, Regione Toscana. Questo è il gruppo di ricercatori che lavorano nella mia unità operativa e che si occupano, come vedete, principalmente dell'identificazione precoce di patologie rare. Sono molto dispiaciuto di non poter essere lì con voi di persona, perché oggi, contemporaneamente, ho una serie di colleghi che vengono da altre nazioni europee, ma anche dal Canada e dagli Stati Uniti, con cui stiamo discutendo su un progetto europeo. Il nome di questo progetto, con l'acronimo CHARLIE, riguarda le malattie neurometaboliche e su come introdurre nei futuri pannelli di screening neonatale una forma infantile di epilessia che non risponde alla terapia farmacologica. Questo acronimo si chiama PDE.

All'interno dei programmi di screening neonatale, questa patologia è particolarmente complessa e può portare a disabilità intellettuali e disturbi neurocomportamentali. **Non è trattabile tardivamente, o lo è molto poco, mentre è perfettamente responsiva alla somministrazione di una semplice vitamina, la vitamina B6, purché la diagnosi venga fatta immediatamente dopo la nascita.** Questo è il motivo per cui oggi non sono con voi: stiamo discutendo con gli altri colleghi su come pensare di estendere i pannelli di screening internazionali a questi difetti, che rappresentano l'ultima parte della nostra attività di ricerca. Questo è il lavoro che abbiamo pubblicato insieme a colleghi statunitensi. Come dicevo, mi occupo principalmente di questo programma multidisciplinare di medicina preventiva, noto come screening neonatale, che ha delle caratteristiche fondamentali.

Si effettua appena il bambino nasce, in realtà in Italia si fa tra la terza e la quarta giornata di vita, tramite un piccolo prelievo di sangue fatto dal tallone del neonato. Vengono misurate alcune sostanze tossiche che possono essere spia di patologie metaboliche e malattie rare. L'obiettivo principale del programma di screening è quello di identificare queste patologie in una forma asintomatica. Molto spesso, queste sono patologie gravi dal punto di vista clinico, e molte di esse portano a morte precoce. La differenza sostanziale fra avere una diagnosi dopo che la malattia si è manifestata e trattarla quando la malattia non si è ancora manifestata è il cuore dell'attività del programma di screening. Un trattamento precoce, infatti, è fondamentale, perché può risolvere completamente il problema o migliorare l'aspettativa di vita e la qualità della vita.

Oggi, con le nuove terapie, come la terapia genica, siamo in grado di cambiare sostanzialmente la storia naturale di queste patologie. In maniera molto semplice, possiamo trasformare un bambino che potrebbe morire nelle prime settimane di vita in un bambino pressoché perfettamente normale. **Lo screening neonatale, come sapete molto bene, in Italia è regolamentato dalla legge nazionale 167 del 2016**, e il programma nel suo complesso è inserito nei Livelli Essenziali di Assistenza. Oggi il pannello nazionale di screening neonatale allargato è esteso a 40 malattie rare e malattie metaboliche, ed è il più ampio a livello europeo in termini di dimensioni, probabilmente secondo solo a quello statunitense. Questo pannello, dal 2017, dovrebbe essere rivisitato e rivalutato periodicamente, con una cadenza non superiore ai 2-3 anni. Sono molto dispiaciuto, perché faccio parte della commissione tecnica ministeriale che si occupa della rivisitazione del pannello. Mi dispiace dire che, in realtà, la componente scientifica ha da molti anni già effettuato e completato il suo percorso di rivisitazione e di estensione del pannello, ma **purtroppo l'iter ministeriale, per motivi che a noi sono abbastanza misteriosi, è ancora bloccato.**

Quindi, dal 2017, il pannello è rimasto fermo, mentre potrebbe essere esteso a patologie in cui l'identificazione precoce sarebbe assolutamente di beneficio per i neonati. Questo ha fatto sì che molte regioni abbiano agito indipendentemente. Io, di mestiere, faccio il ricercatore e ormai lavoro sullo screening neonatale dal 2001, quando abbiamo iniziato il primo progetto pilota per lo screening neonatale, oggi definito "allargato".

Queste sono state le normative regionali, e oggi, dal marzo del 2023, il pannello screening della Regione Toscana, per esempio, contiene 54 difetti, ed è in ulteriore estensione rispetto ai 40 previsti nel modello e nella norma nazionale. Fra queste patologie, potete vedere che ci sono alcune malattie d'accumulo lisosomiale, tra cui la leucodistrofia metacromatica, che è l'obiettivo principale di questa breve chiacchierata.

Io ho conosciuto la leucodistrofia metacromatica ormai 8 anni fa, quando, grazie alla meravigliosa spinta dell'associazione dei genitori, in particolare di Guido e Caterina dell'associazione Voa Voa, ho conosciuto la storia di Sofia. Ho imparato che cos'è la leucodistrofia metacromatica. Ovviamente la conoscevo, ma non perfettamente. Le malattie rare oggi sono considerate circa 8.000, forse anche un numero maggiore. Ho imparato che è una patologia devastante, particolarmente complicata. Pur essendo una malattia rara, porta all'accumulo principalmente nel cervello e nel sistema nervoso centrale, ma anche in quello periferico, di sostanze grasse, che hanno un nome complicato, i sulfatidi. Quando queste sostanze, che non vengono smaltite, si accumulano, portano a infiammazione neurologica, neurodegenerazione, un deterioramento cognitivo, difficoltà nei movimenti, e difficoltà nell'alimentarsi in maniera autonoma, progressivamente. Purtroppo, alla fine, porta anche alla morte. Esistono forme ad esordio più precoce, che sono riportate in basso in questa diapositiva, e forme ad esordio più tardivo. In entrambi i casi, purtroppo, l'esito è fatale. La differenza tra le forme ad esordio precoce e tardivo è appunto solo la manifestazione, anche se la degenerazione clinica è purtroppo la stessa.

La bella notizia oggi è che questa malattia terribile, che causa la morte dei bambini affetti, è curabile. E può essere curata tramite terapia genica, una terapia che risolve completamente il danno genetico, trasformando un bambino che, come dicevo, ha questa patologia complessa, in un bambino direi perfettamente normale. Il limite dell'utilizzo di questa terapia meravigliosa, che è assolutamente efficace, ritorna ai criteri dello screening neonatale. **La terapia è applicabile solo quando viene somministrata prima della manifestazione clinica della malattia, cioè in fase asintomatica.** Questo rende fondamentale, oggi più che mai, fare una diagnosi immediatamente dopo la nascita.

Già da 8 anni, grazie anche al supporto e alla donazione di sangue che i genitori e i bambini affetti dalla leucodistrofia metacromatica hanno fatto, siamo riusciti a trovare il modo per identificare queste sostanze tossiche che si accumulano e che sono già presenti immediatamente dopo la nascita del bambino. Qui vedete il confronto, anche per voi che non siete magari tecnici: in basso, con la freccetta verde in blu, vedete la sostanza che si accumula, il sulfatide, che è presente già a due giorni di vita in un bambino affetto da leucodistrofia metacromatica. Al contrario, nel neonato che non ha la malattia, questa sostanza è praticamente assente o quasi assente. Questo ci permette, a tre giorni di vita, di dire che quel bambino ha questa patologia terribile e può essere immediatamente indirizzato verso il trattamento risolutivo, che è la terapia genica.

Abbiamo applicato il nostro progetto pilota al comitato etico della Regione Toscana, e **siamo stati autorizzati a iniziare nel 2023**. E finisco dicendovi che abbiamo validato anche scientificamente il nostro lavoro. Questo è l'ultimo studio che è in pubblicazione, dove lo screening neonatale per la leucodistrofia metacromatica lo abbiamo definito come il paradigma di un programma di medicina preventiva di successo. È una malattia tremenda, mortale, ma oggi curabile. Ciò che mancava era il sistema per poter fare la diagnosi precoce, e oggi questo sistema esiste. Non possiamo più permetterci di aspettare che accada ciò che è successo di recente, quando sono state fatte diagnosi tardive, come nel caso di una bambina nata in Emilia-Romagna, la cui diagnosi è arrivata troppo tardi e non è più trattabile. Questo non è più accettabile.

Abbiamo bisogno che le istituzioni ci sostengano, che sostengano noi ricercatori, per poter estendere questo modello in tutte le regioni italiane. La Regione Toscana ha già offerto, e io mi sento di offrire a nome dei miei colleghi ricercatori, il nostro supporto tecnico-scientifico anche per le altre regioni che volessero avviare questo programma. Abbiamo messo a disposizione anche la possibilità per altre famiglie, i cui bambini nascono in regioni diverse, di **usufruire del programma in attesa che venga istituzionalizzato nel loro territorio**. Spero di avervi convinto dell'importanza di estendere rapidamente i programmi di screening neonatale a patologie come la leucodistrofia metacromatica, perché qui facciamo davvero la differenza nella vita dei bambini. Non possiamo più perdere tempo aspettando che gli ingranaggi burocratici facciano il loro corso. È arrivato il momento di agire.



SEDE

UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare

Via Nomentana, 133

00161 Roma

www.uniamo.org

CONTATTI

segreteria@uniamo.org

comunicazione@uniamo.org

06 4404773 - 06 45555179

SOSTIENICI

Dona il 5x1000 C.F. 92067090495

IT53M0306909606100000010339



@uniamomalattierare



@uniamofimronlus