

Le malattie rare: esperienze a confronto

Genova, 15 dicembre 2016



SCREENING NEONATALE DELLA REGIONE LIGURIA: DAL PASSATO AL PRESENTE

Roberto Centro

**Centro Regionale di riferimento per gli screening
neonatali e la diagnosi delle malattie metaboliche**

Università di Genova, Istituto G. Gaslini



"It begun with our second child, John. He is mentally retarded. John stimulated me to go into research aimed at preventing mental retardation and developmental disabilities..."

(R. Guthrie)

Nel 1957 R. Guthrie mette a punto un test che consente la determinazione della Phe simultaneamente in un numero rilevante di campioni a partire da uno spot di sangue essiccato su carta bibula





CASISTICA PKU PRE SCREENING

Soggetti con ritardo mentale

**Neonati nati da famiglie PKU e affetti da
PKU**

**Fratelli di età maggiore di pazienti PKU e
accertati retro spettivamente**

Lo screening neonatale di massa é iniziato in Italia nei primi anni '70, promosso da pochi "illuminati" Pediatri, primo fra tutti il Prof Cesarino Romano



17 Agosto 1973

Promulgazione della legge regionale per l'individuazione e il trattamento della malattia fenilchetonurica



" PROVVEDIMENTI PER L'INDIVIDUAZIONE ED IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA FENILCHETONURICA "

Il Consiglio regionale ha approvato. Il Commissario del Governo ha apposto il visto.

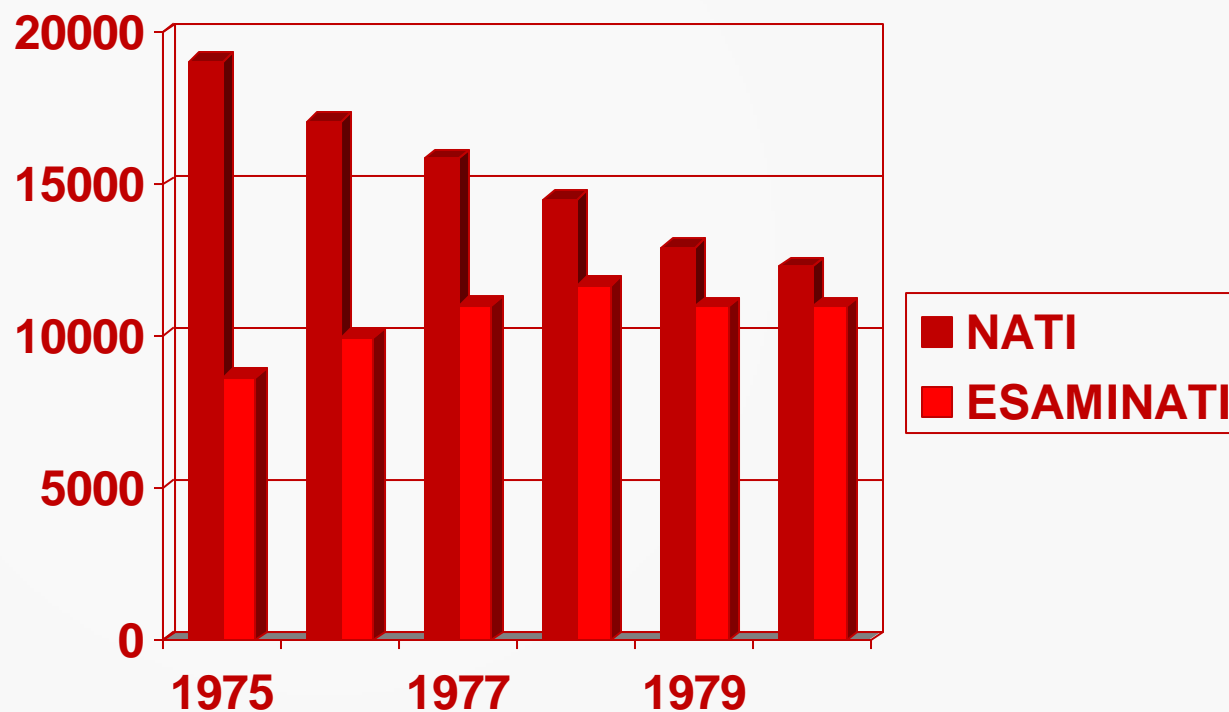
IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA

promulga

la seguente legge regionale

Art. 1 - Ai fini dell'individuazione precoce e del trattamento della malattia fenilchetonurica in ordine alla prevenzione degli esiti neurologici, tutti i nati nei limiti territoriali della Regione Liguria vengono sottoposti, previo consenso dei soggetti esercenti la patria potestà o la tutela, a controllo per la determinazione del tasso di fenilalanina nel sangue.

SCREENING NEONATALE:1975-1980



1973-20 Novembre 2016

SCREENING HPA



• NEONATI ESAMINATI	478827
• INDIVIDUATI	111
PKU	31
HPA TIPO III	75
BH4 RESPONSIVA	5
• INCIDENZA	1:4313

1987-20 Novembre 2016: SCREENING IC



- NEONATI ESAMINATI 339021
- INDIVIDUATI 210
- INCIDENZA 1:1614

1997-20 Novembre 2016: SCREENING FC



- NEONATI ESAMINATI 219524
- INDIVIDUATI 43
- INCIDENZA 1:5105





Le acquisizioni scientifiche di questi ultimi anni hanno portato all'individuazione ed alle caratterizzazione di un numero sempre più elevato di malattie metaboliche ereditarie.

E', inoltre, disponibile per circa il 50% di tali patologie un trattamento che permette di modificare sostanzialmente la prognosi se iniziato precocemente.

QUINDI



Necessità di individuare strategie che permettano in epoca neonatale individuazione precoce e altrettanto trattamento precoce

Cambia il concetto di screening !

Non “One assay for one disease”
ma “One assay for many diseases”





identificazione di più malattie sullo stesso campione

metodo quantitativo (utilizza isotopi stabili)

**poca quantità di sangue richiesta
risultati in meno di tre ore**

alta affidabilità (accurato, sensibile, riproducibile)

06.2005 – 20-11-2016: SCREENING METABOLICO ESTESO



- Neonati sottoposti a screening: 132417
- consensi negati 122 (0.09%)
- Positività confermate (diagnosi): 76
 - HPA/PKU 40
 - β -OX 13
 - OA 16
 - AA 7
- Prevalenza 1:1742 (1:3678)

GLUTARICO ACIDEMIA TIPO I



DEFICIT ENZIMA GLUTARIL-COA-DEIDROGENASI
(METABOLISMO DELLA LISINA)

- MACROCEFALIA
- CRISI ENCEFALOPATICA ACUTA (SUCCESSIVA AD EPISODIO INFETTIVO)
- DISTONIA
- CONVULSIONI
- ACIDOSI METABOLICA

RESIDUANO DISTONIE E ALTERAZIONI DELLE FUNZIONI
MOTORIE

R.A. DIAGNOSI A 2 ANNI



prominenza bozze frontali

ipertelorismo

macrocefalia



atrofia fronto-temporale

spazi sub durali allargati

crisi encefalopatiche

crisi metaboliche

F. V. DIAGNOSI

5°GIORNATA DI
VITA



MCAD



EPIODI DI IPOGLICEMIA
EPATOMEGALIA
EPIODI REYE LIKE

DOPO DIGIUNO PROLUNGATO
DURANTE INFEZIONI

DIAGNOSI SINTOMATICA

COMA	84%
ESITI NEUROLOGICI	40%
EXITUS	20%

SCREENING NEONATALE
COMA 0%
RITARDO MENTALE 0%
MORTALITA' 0%

A.MUNTAU 1999-2004

SCREENING NEONATALE
LIGURIA
DIFETTI BETA OSSIDAZIONE

COMA	0%
RITARDO MENTALE	0%
EXITUS	0%

EFFETTI COLLATERALI



- I dati in letteratura riportano, come “SIDE EFFECT”, alcuni disordini individuati sulla base dell’alterazione del profilo biochimico in cui l’interessamento clinico e’ assente o ha un significato patologico piuttosto dubbio:
- malattie “non - malattie” : es 3MCC, SCAD, SBCAD
- Difetti metabolici nel gruppo familiare(**soggetti asintomatici**)
- Affezione materna (**soggetti asintomatici**)

EFFETTO COLLATERALE : AFFEZIONE paterna



- Genitori non consanguinei
- Gravidanza a termine, normo-decorsa, Parto eutocico
- Peso alla nascita: 3500 g
- Alimentazione: MATERNA
- DBS raccolto in 2° giornata di vita
- Aumento della concentrazione di acilcarnitine a catena media
- Programmato immediato D.H. per approfondimento diagnostico

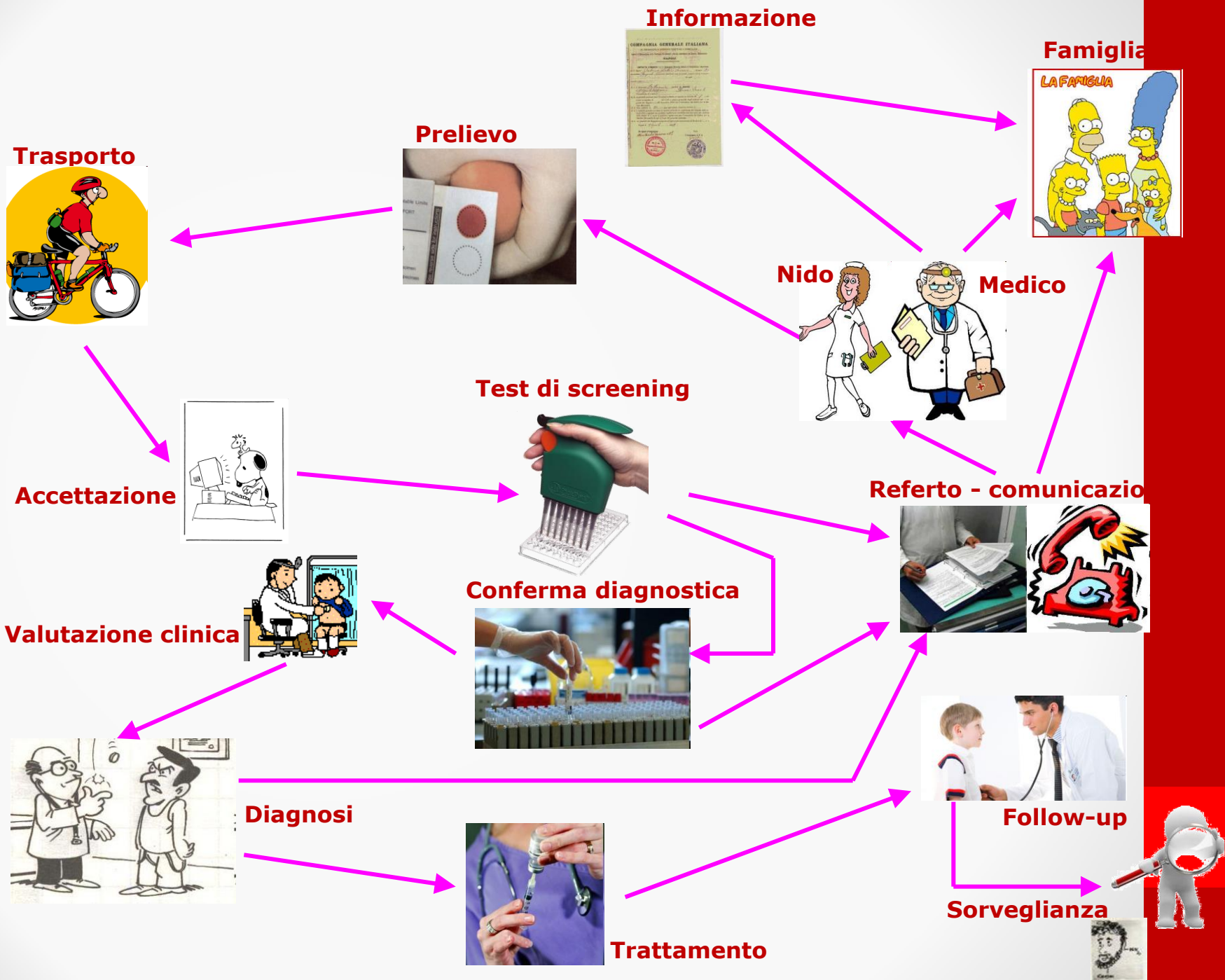
- E.O. pienamente nella norma
- Allattamento materno, buon appetito, crescita nella norma

EFFETTI COLLATERALI (2)

- Oltre alle indagini di laboratorio viene eseguito studio molecolare del gruppo familiare proseguendo allattamento al seno con periodi di digiuno non superiori alle 3 ore
- Proposito: variante eterozigote nel gene ACADM
- Sorella: variante eterozigote nel gene ACADM
- Madre: non portatrice della variante segnalata
- **Padre: variante omozigote nel gene ACADM**

E.O. pienamente nella norma in soggetto che pratica ciclismo a livello agonistico (precedentemente nuoto)

Indagini di laboratorio compatibili con il risultato delle indagini molecolari





In data 13 Ottobre 2016 è entrato in vigore il DECRETO “Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie” pubblicato in GU Serie Generale n.267 del 15-11-2016.

RINGRAZIAMENTI



- Prof Cesare Romano
- Responsabili, Collaboratori, Caposala e Diplomate “Punti Nascita “ Regione Liguria dal 1973 a oggi
- Istituto Giannina Gaslini
- Pediatri di famiglia

E.....



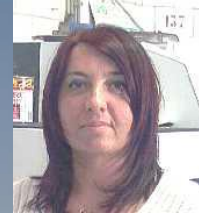
U. Caruso



M. Perfumo



A.R. Fantasia



S. Bertoni



A. Mascagni



M.C. Schiaffino

P. Vannini



O. Mazza

M. Cassanello



L. Molinari



GRAZIE PER
L'ATTENZIONE

