



RARO
CHI TROVA

Insieme sulle tracce delle malattie di Fabry, Gaucher
e sindrome di Hunter

MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE

L'esperienza dello screening neonatale in Italia: i casi delle regioni Toscana e Veneto

INDICE

LE MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE

I lisosomi: cosa sono

Cosa sono le Malattie da Accumulo Lisosomiale

Malattia di Fabry

Malattia di Gaucher

Sindrome di Hunter

SCREENING NEONATALE E MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE

Lo Screening Neonatale Esteso (SNE)

Lo screening per le malattie da accumulo lisosomiale:
modalità e affidabilità

**Best practices: i progetti pilota di screening
per le malattie lisosomiali**

I dati

Sostenibilità economica e modelli di screening

IL VALORE DELLO SCREENING NEONATALE PER LE MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE

La voce delle Associazioni

Gli aspetti etici, oggi e in futuro

Riferimenti bibliografici

5

5

5

6

7

9

11

11

12

13

13

14

16

16

18

Cosimo Finzi, Direttore di AstraRicerche

Lo Screening Neonatale Esteso (SNE) rappresenta uno degli strumenti più efficaci per la diagnosi precoce di un ampio spettro di malattie congenite rare, per le quali sono, ad oggi, disponibili trattamenti specifici che, se iniziati tempestivamente, possono migliorare la prognosi e gli esiti della malattia.

L'Italia è il Paese europeo con la politica di screening neonatale più avanzata, come definito ai sensi della Legge 167/2016 e ai successivi aggiornamenti e decreti attuativi. Lo SNE attualmente comprende oltre 40 malattie metaboliche ereditarie e la Legge di bilancio 2019 (art.1 c. 544) - che ha modificato la Legge 167/2016, ha esteso lo screening neonatale alle malattie neuromuscolari genetiche, alle immunodeficienze congenite severe e alle malattie da accumulo lisosomiale e ha stabilito l'aggiornamento periodico dell'elenco delle malattie da sottoporre a screening.

Nei fatti, però, lo screening per queste malattie, e in particolare per le malattie da accumulo lisosomiale, ad oggi non è stato ancora ufficialmente inserito nel panel dello SNE; in alcune regioni, come Triveneto e Toscana, sono stati avviati dei progetti pilota con risultati rilevanti.

Questo Report vuole favorire la riflessione in merito all'accelerazione dell'inserimento effettivo nello SNE delle malattie da accumulo lisosomiale (con particolare riferimento a tre di queste: Sindrome di Hunter, malattia di Gaucher, malattia di Fabry): come mostriamo di seguito, si tratta di patologie rare, che hanno un forte impatto sulla vita dei pazienti ma anche delle loro famiglie, con possibilità di cura molto efficaci in vari casi (non ancora per tutti i tipi) e in continuo ampliamento/miglioramento; ed è rilevante sottolineare da subito come il momento della diagnosi sia fondamentale per poter accedere alle migliori cure, cambiando sostanzialmente le prospettive di vita dei pazienti (in alcuni casi migliorando la qualità della vita e l'aspettativa di vita, in altri 'normalizzando' quasi completamente l'esistenza dei pazienti); proprio perché rare (quindi meno note) e spesso con sintomi non univocamente riconducibili alle stesse, sono malattie che – se non diagnosticate alla nascita – possono avere un ritardo diagnostico di molti anni. I motivi per includerle nello SNE sono molteplici e chiari.

LE MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE

I lisosomi: cosa sono

I lisosomi sono piccoli organelli interni alle cellule animali (e, quindi, anche umane): hanno la funzione di sistema digerente della cellula, un po' come dei "centri di riciclo". Contengono vescicole che, grazie a 50-60 diversi enzimi, degradano i componenti organici e varie sostanze (rendendoli componenti elementari come aminoacidi, monosaccaridi, acidi grassi): gli enzimi sono in grado di 'digerire' sia sostanze prodotte dentro alla cellula stessa che sostanze che entrano nella cellula.

Sono molto piccoli: hanno una forma sferica e la loro dimensione è di un millesimo di millimetro, o anche meno.

Cosa sono le Malattie da Accumulo Lisosomiale

Le Malattie da Accumulo Lisosomiale (LSD – Lysosomal Storage Disease) sono patologie croniche di origine genetica (cioè si ereditano dai genitori) caratterizzate da una grande varietà di manifestazioni cliniche. Queste patologie hanno un decorso progressivo che porta nel tempo al deterioramento delle funzioni vitali, con esito spesso infausto.

La mancanza o la riduzione degli enzimi contenuti nei lisosomi è la causa delle Malattie da Accumulo Lisosomiale (o, più semplicemente, malattie lisosomiali): il processo di degradazione dei prodotti di rifiuto del metabolismo cellulare è limitato o bloccato, per cui le macromolecole si accumulano e si espandono dentro il lisosoma provocando la cosiddetta "costipazione cellulare" e determinando l'aumento del volume della cellula stessa; i tessuti di cui queste cellule sono fatti sono quindi danneggiati.

Si conoscono 40 differenti malattie lisosomiali, ognuna delle quali è associata a un difetto o alla carenza di uno specifico enzima: le più note sono la Malattia di Gaucher, la Malattia di Fabry, la Sindrome di Hunter ("Mucopolisaccaridosi di tipo II").

Il difetto o l'assenza dell'enzima è dovuto ad una mutazione genetica. In queste malattie la trasmissione ereditaria avviene attraverso entrambi i genitori portatori sani dell'alterazione genetica, secondo una modalità definita autosomica recessiva: la patologia insorge quando sono alterati en-

trambi i geni localizzati sui cromosomi paterno e materno. Nella Malattia di Fabry e nella Sindrome di Hunter, invece, l'alterazione genetica si trasmette attraverso il cromosoma sessuale X (la conseguenza è che un padre con gene difettoso può trasmettere la malattia solo alle figlie, mentre una madre con gene difettoso può trasmetterla sia ai figli maschi che alle femmine).

Considerate nel loro insieme le Malattie da Accumulo Lisosomiale sono relativamente comuni e rappresentano un notevole peso sanitario, avendo un'incidenza complessiva di 1 caso su 7.700 nascite.

La natura genetica delle Malattie da Accumulo Lisosomiale non consente a tutt'oggi la possibilità di una cura definitiva, ma da qualche anno ha fatto il suo ingresso la terapia enzimatica sostitutiva (ERT, Enzyme Replacement Therapy), trattamento che si è dimostrato in grado di alleviare segni e sintomi in alcune malattie lisosomiali più diffuse, contribuendo a preservare la qualità della vita dei giovani pazienti.

MALATTIA DI FABRY

La malattia di Fabry (nota anche come malattia di Anderson-Fabry) è un disordine genetico da accumulo lisosomiale descritto per la prima volta nel 1898 da William Anderson e Johannes Fabry. È caratterizzato dall'accumulo progressivo di glicosfingolipidi, in particolare globotriaosilceramide (Gb3), nei tessuti e negli organi di tutto il corpo. Tale accumulo è causato da deficit parziale (o totale) dell'enzima α -galattosidasi (α -Gal) A conseguente a una mutazione nel braccio Xq22 del cromosoma X, deputato al controllo della produzione di enzimi. Nella malattia di Fabry, il deficit di α -Gal A determina un accumulo di glicolipidi nei tessuti e/o l'occlusione dei vasi sanguigni. L'accumulo lisosomiale di Gb3 interessa in particolar modo i reni, il cuore, il sistema nervoso e la tonaca intima e media dei vasi sanguigni.



Stefania Tobaldini

Presidente AIAF – Associazione Italiana Anderson-Fabry

I sintomi della Malattia di Fabry – dolore alle mani e ai piedi, intolleranza al caldo e al freddo, problemi gastrointestinali, febbre improvvisa, stanchezza cronica – sono sottovalutati dai genitori e dai pediatri perché non trovano riscontro oggettivo: gli esami del sangue sono nella norma e il dolore non è misurabile. I bambini non vengono creduti: vivono con la frustrazione di non essere capiti. Spesso è considerata psicosomatica e questo riduce l'autostima dei bambini:

la tendenza è a isolarsi, chiudersi, non fare attività con gli altri. Alcuni bambini, però, imparano a evitare le situazioni che generano il problema: sbalzi di temperature, l'esporsi al caldo o al freddo. Vivono una vita normale perché trovano passioni diverse: sono bambini che possono comunque svolgere le normali attività (come frequentare la scuola) ma incontrano forti difficoltà nello sport.

In età adulta c'è una progressione: sono impattati il cuore, i reni, il sistema nervoso (neuropatie delle piccole fibre, aritmie, ingrossamento del cuore, alcuni con attacchi ischemici transitori). Ma anche problemi gastrointestinali: mal di pancia, gonfiore, problemi di digestione. Nelle analisi delle urine alcuni valori risultano alterati.

Da adulti i sintomi si aggravano con il coinvolgimento d'organo, ma non sempre il medico "mette insieme i pezzi"; il cardiologo vede i problemi al cuore, il nefrologo quelli ai reni e nessuno indaga su altri organi collegati. La diagnosi, così, ritarda, e i problemi avanzano. Magari ci si arriva solo quando c'è fibrillazione e necessità di pacemaker, o la dialisi. Si deve avere la fortuna di essere in cura da un medico che conosce la malattia: altrimenti, si peregrina tra specialisti o ospedali senza mai arrivare a una diagnosi.

L'impatto psicologico è molto pesante: i pazienti hanno diversi anni in cui non sono stati capiti, creduti e comunque ci sono dolori, stanchezza. In genere non c'è limitazione funzionale degli arti e il paziente è in grado di deambulare (salvo casi gravi di pazienti colpiti da ictus).

Il paziente che svolge lavoro fisico sarà spesso assente dal lavoro: non può fare la sua attività in modo continuativo. Se ha occupazione più sedentaria, al lavoro ci va, ha una famiglia, una vita normale ma con problematiche: dolori, necessità di visite e accertamenti all'ospedale.

Se viene diagnosticata da adulto, iniziano il monitoraggio e i controlli per capire il livello di coinvolgimento degli organi (per i quali ci sono terapie: si tiene sotto controllo la sintomatologia a volte, persino, con regressione delle problematiche).

Senza diagnosi o con diagnosi tardiva l'aspettativa di vita si riduce, anche di decenni.

Ricevere una diagnosi permette anche di fare screening familiare per intercettare altri familiari (che magari sono bambini e possono avere monitoraggio precoce).

MALATTIA DI GAUCHER

La malattia di Gaucher è la patologia ereditaria autosomica recessiva da carenza enzimatica più comune tra le circa 50 malattie da accumulo lisosomiale. La causa è la carenza della glucocerebrosidasi (β -glucosidasi acida), un'idrolasi lisosomiale coinvolta nella graduale degradazione dei glicosfingolipidi complessi. Nei pazienti affetti da malattia di Gaucher la carenza enzimatica porta all'accumulo di substrato (glucosilceramide) nei monociti/macrofagi (che prendono appunto il nome di cellule di Gaucher) che si accumulano progressivamente in grande quantità nel fegato, nella milza e nel midollo osseo alterando la funzione di tali organi e tessuti fino a un danno irreversibile.



Fernanda Torquati

Presidente AIG – Associazione Italiana Gaucher

La diagnosi di Malattia di Gaucher può richiedere molti anni, anche fino a 10 o 15: in base ai sintomi il paziente è indirizzato all'ematologo se è adulto, al pediatra se è un bambino.

I sintomi sono astenia (sempre), ipertensione polmonare, insufficienza respiratoria, metabolismo accelerato (con magrezza conseguente), milza e fegato ingrossati, piastrinopenia (quindi si è soggetti facilmente a infezioni varie), dolori ossei e muscolari anche fortissimi, con deformazione delle ossa 'a forma di bottiglia': è facile pensare prima alla leucemia, poi andare per esclusione. Ma i sintomi sono riconducibili ad altre malattie e serve entrare in contatto con un medico bravo che faccia il prelievo del sangue alla ricerca delle cellule di Gaucher (e poi la diagnosi molecolare per capire quale mutazione ha ereditato).

Mio figlio è stato diagnosticato a 8 anni e mezzo; il pediatra vide fegato e milza ingrossati quando aveva 2 mesi e disse che era normale nei bambini. Mio figlio mangiava quando aveva fame, non regolarmente ai pasti: aveva fame ma non 'spazio' (per fegato e milza ingrossati), spesso lividi in tutto il corpo (non poteva assolutamente fare sport di contatto) e stanchezza (tutto il giorno). Oggi sta bene: ha una vita normale, lavora, abita lontano da me.

L'impatto della Malattia di Gaucher cambia molto in base al tipo: il tipo II è una forma neurologica, con aspettativa di vita molto ridotta (anche solo di pochi mesi), con una sofferenza terribile per il bambino e per i genitori. Il tipo I e quello III (che è una combinazione di I e II) possono essere completamente differenti da caso a caso: i bambini possono essere asintomatici, con una vita normale (vi sono pazienti che hanno studiato fino all'Università, si sono sposati, hanno figli), oppure possono avere forme gravi (magari con qualche ritardo cognitivo, o con forme più pesanti – fino all'invalidità al 100%).

Non solo: c'è un collegamento con la malattia di Parkinson, soprattutto per i portatori sani, quelli con le mutazioni 'buone'. Se si riceve una diagnosi tardiva, non bisogna sottovalutare l'aspetto psicologico: se scopri in età adulta di avere una patologia di questo genere, puoi facilmente cadere in depressione.

Quando viene fatta la diagnosi per malattia rara è drammatico: non te lo aspetti assolutamente, non hai mai sentito nominare Gaucher o le altre malattie lisosomiali; è uno shock incredibile: non digerisci la notizia, servono mesi per riuscire ad accettare, a comprendere... Le famiglie spesso vanno in crisi, scoppiano i matrimoni. E spesso la reazione è "mettere il figlio sotto una campana di vetro": si impedisce al bambino di vivere e i bambini così diventano casi psichiatrici, incapaci di gestire la vita normalmente.

La vita del caregiver di un paziente con Malattia di Gaucher dipende dalla gravità della patologia e dalla 'forza' della persona. Spesso si trovano forze per reagire, ma non tutti ci riescono. Se viene diagnosticata da adulto, iniziano il monitoraggio e i controlli per capire il livello di coinvolgimento degli organi (per i quali ci sono terapie: si tiene sotto controllo la sintomatologia a volte, persino, con regressione delle problematiche). Senza diagnosi o con diagnosi tardiva l'aspettativa di vita si riduce, anche di decenni. Ricevere una diagnosi permette anche di far screening familiare per intercettare altri familiari (che magari sono bambini e possono avere monitoraggio precoce).

SINDROME DI HUNTER

La mucopolisaccaridosi di tipo II, nota come sindrome di Hunter, è una malattia rara legata al cromosoma X.1 È causata da oltre 300 mutazioni diverse a carico del gene IDS che comportano una carenza dell'enzima iduronato-2-solfatasi (IDS, anche denominato I2S 1), un enzima lisosomiale necessario per la degradazione dei mucopolisaccaridi, anche chiamati glicosaminoglicani (GAG). Come conseguenza, si verifica un accumulo di GAG a livello di diversi tessuti che comporta cambiamenti patologici a carico di numerosi distretti del corpo. La deposizione abnorme dei GAG, infatti, altera l'architettura e la funzione delle cellule e dei tessuti con conseguente disfunzione di più organi e sistemi, determinando un ampio spettro di manifestazioni cliniche croniche e progressive. L'età di comparsa dei sintomi, la loro gravità e la velocità con cui la malattia si evolve sono estremamente variabili. Nelle forme gravi, i segni e i sintomi della malattia si manifestano entro i due anni di vita: nei primi dodici mesi di età, i bambini crescono senza particolari problemi e hanno un ottimo appetito. Può capitare, tuttavia, che debbano essere sottoposti a interventi precoci per ernie inguinali o ombelicali. Intorno al secondo anno di età i tratti del volto possono assumere una forma grossolana ma, nonostante le frequenti infezioni a carico delle vie aeree superiori (con tosse, otite, catarro, rinite cronica...), i bambini si mostrano particolarmente attivi. Nelle forme più attenuate, invece, pochi sintomi (uno o due) compaiono in maniera evidente in età adolescenziale-adulta, sebbene a un'attenta analisi a posteriori della cartella clinica sia possibile riconoscerli come presenti già dall'età pediatrica. Non presentano ritardi nello sviluppo neurologico ma tipicamente mostrano una bassa statura a partire dagli 8 anni. La diagnosi entro i 2 anni di vita è importante: senza, attorno ai 2-3 anni diventa evidente il ritardo psicomotorio che, nel corso degli anni a seguire, peggiora rapidamente assieme alla comparsa di numerose altre manifestazioni patologiche, anche a carico del sistema nervoso centrale nelle forme più gravi.



Flavio Bertoglio

Presidente AIMPS – Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi

L'impatto della sindrome di Hunter è drammatico: parte piano, poi c'è un decadimento continuo. Mio figlio aveva raffreddore ricorrente (non 48 ore, ma 48 mesi), ernia inguinale, ernie ricorrenti: può capitare ai bambini; i primi disturbi sono comuni a ogni bambino sano, anche al pediatra può sfuggire che potrebbe essere la sindrome di Hunter. Poi ha avuto un 'gibbo' alla schiena e un medico ha capito cosa potesse essere. Per effetto del raffreddore continuo non è stato possibile fare una risonanza magnetica in sedazione al bambino di due anni, ma con un'analisi delle urine si sono trovati mucopolisaccaridi in quantità patologiche; il genetista ha poi capito che era MPS II e non MPS I. Mio figlio – diagnosticato a due anni e mezzo (molti anni fa) – ha perso presto

udito, vista, parola; a 12 anni ha perso la capacità di deambulare.

Gli MPS II con coinvolgimento neurologico hanno problematiche cognitive; hanno problemi dalla testa ai piedi, quindi neurologici e fisici. Per gli MPS III, invece, l'impatto è solo neurologico ed è grave. Dobbiamo aspettare le nuove terapie in questo caso.

Le cose stanno cambiando: a me venne detto che il Primario dell'ospedale aveva visto solo un MPS II prima di mio figlio e nei libri di Medicina c'erano sì e no cinque righe. Ora è possibile diagnosticarlo alla nascita, pensare a un trapianto di midollo prima dei 24 mesi o usare le cellule staminali ematopoietiche. Senza la diagnosi neonatale non è facile capire: è vero che ci sono aspetti morfologici tipici (sopracciglia folte, collo corto, spalle con scapole ad ali di gallina, etc) ma è molto difficile che vengano rapidamente riconosciuti.

Alla notizia della diagnosi si entra in un mondo parallelo; pensi di avere un problema gigantesco e pensi di averlo solo tu. Amici, parenti e conoscenti? C'è una 'selezione della specie': alcuni scompaiono, altri si avvicinano. La vita cambia completamente. Smetti di pensare al domani, ti occupi dell'oggi: tanto non sai quale nuova problematica salterà fuori domani.

Le associazioni servono anche per far capire che non si è da soli: ci si aiuta a livello psicologico e a livello pratico.

SCREENING NEONATALE E MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE

Lo Screening Neonatale Esteso (SNE)



Giovanni Corsello

*Editor in Chief Italian Journal of Pediatrics,
SIP - Società Italiana di Pediatria*

Lo screening neonatale esteso in Italia ha un grande valore preventivo e strategico come procedura di prevenzione secondaria.

È una diagnosi pre-clinica, pre-sintomatica per le malattie per cui è possibile un trattamento dietetico o terapeutico che porta a dare un profilo di normalità a chi avrebbe una vita segnata da esiti o danni permanenti. Senza screening neonatale molte malattie non sono di fatto trattabili e portano a esiti invalidanti: lo screening, al contrario, permette di trattare prima dei sintomi o alla prima comparsa dei sintomi.

Lo screening neonatale si è arricchito negli ultimi anni grazie alla ricerca scientifica che ha portato a metodiche più accurate e sofisticate. Il numero di malattie è ormai pari a 50: tutte malattie rare, genetiche/ereditarie. Per malattia rara intendiamo quella che riguarda meno di 5 soggetti su 10.000 nati, ma attenzione: complessivamente le malattie rare riguardano il 2% della popolazione, una nicchia per nulla piccola.

In parallelo all'offerta di identificazione delle malattie, si è ampliata quella terapeutica: terapie enzimatiche (tramite infusione) o genetiche. Le malattie che pochi anni fa erano considerate 'non trattabili' ora sono 'trattabili'.

Questo cambiamento rende necessario un aggiornamento delle patologie incluse nello screening esteso: c'è una Commissione Ministeriale che ha questo obiettivo e che ogni due anni rivede l'elenco delle malattie incluse.

Purtroppo, alcune regioni – per problemi gestionali o amministrativi – non sono ancora orientate verso un ulteriore ampliamento dell'elenco delle patologie, mentre altre stanno facendo progetti-pilota. L'obbligo di Legge sullo screening neonatale è del 1991-1992, con estensioni successive.

Come SIP (Società Italiana di Pediatria) sosteniamo l'implementazione di questo processo su

base nazionale: le diversificazioni 'a macchia di leopardo' delle regioni creano disuguaglianze, ci sono bambini privilegiati in base alla regione in cui nascono. Noi riteniamo che lo screening neonatale vada ulteriormente esteso e che debba essere uguale per tutti i bambini in Italia.

Lo screening per le malattie da accumulo lisosomiale: modalità e affidabilità



Giancarlo La Marca

*Direttore Laboratorio Screening Neonatale Allargato,
Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer di Firenze*

Lo screening neonatale viene effettuato solo per le malattie che rispondono ad alcune caratteristiche:

- **per le quali sia disponibile un test a basso costo**
- **che suddetto test sia applicabile all'intera popolazione di neonati**
- **che siano malattie gravi e curabili (per le quali esista una terapia)**

Nell'intervallo compreso tra le 48 e le 72 ore dalla nascita, il personale infermieristico raccoglie il tampone al punto nascita (una goccia di sangue): se pensiamo all'estensione ad altre malattie, non c'è alcuna difficoltà visto che si tratta dello stesso prelievo di sangue.

L'analisi viene fatta da personale tecnico con una specifica preparazione; anche se non viene fatta tutti i giorni ma 2-3 volte a settimana, i risultati sono disponibili molto rapidamente (dopo ulteriori 48-72 ore)

Il test di screening identifica forme di difetto che i test genetici di conferma identificano come dovute a mutazioni nuove o di significato clinico non noto.

Sono possibili falsi positivi, in misura variabili da difetto a difetto; ma il second tier test (fatto dallo stesso spot di sangue originale – non viene fatto un secondo prelievo) aumenta di molto la specificità diagnostica, riducendo i falsi positivi.



Alberto Burlina

*Direttore UOC Malattie Metaboliche Ereditarie,
Azienda Ospedaliero Universitaria di Padova*

Nelle malattie da accumulo lisosomiale non parliamo più solo di screening ma di programma di screening: non è solo fare lo screening neonatale ma anche prendere in carico il paziente per cambiare l'outcome della malattia in modo definitivo.

Lo screening per le malattie lisosomiali è una combinazione di un test enzimatico e di un dosaggio di biomarcatore metabolico, effettuati sulla stessa goccia di sangue: in questo modo rafforziamo la capacità diagnostica con minimi falsi positivi (per evitare stress alla famiglia).

BEST PRACTICES: I PROGETTI PILOTA DI SCREENING PER LE MALATTIE LISOSOMIALI

I progetti pilota di screening per le malattie lisosomiali avviati in Toscana e Triveneto possono essere considerati come 'best practices' esemplificative dell'utilità e del valore dello screening neonatale per queste patologie.

I dati



Giancarlo La Marca

Direttore Laboratorio Screening Neonatale Allargato, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer di Firenze

Circa 180.000 test realizzati nel progetto pilota in Toscana rappresentano una numerica significativa e i dati di frequenza (il numero di positivi 'veri' è alto, anche se ovviamente non eccezionalmente elevato, visto che si tratta di malattie rare) sono un forte elemento razionale per l'estensione.

Periodo: settembre 2014-2022 - Test effettuati: 177.000

	Diagnosi	Incidenza	Recall rate
FABRY	26	1:6.800	0.07%
MPS I	0	-	0.07%
POMPE	15	1:11.800	0.05%



Alberto Burlina

Direttore UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Azienda Ospedaliero Universitaria di Padova

Su circa 230.000 neonati inclusi nello screening nel Triveneto in sette anni, abbiamo una frequenza di positivi che chiaramente sostiene lo screening (come, d'altra parte, la frequenza dell'insorgenza delle malattie in Italia, cioè della sintomatologia non neonatale).

Specificamente per le malattie lisosomiali, possiamo dire che rispetto allo screening di Legge attuale (basato sulla ricerca dei metaboliti) quello per le lisosomiali è un test più affidabile, più robusto; non possiamo ancora avere dati sui falsi negativi (impossibile dopo sette anni di screening)

ma, come per altri tipi di malattie, sappiamo che qualche falso negativo ci potrà essere. Questo, tuttavia, non cambia il significato, il valore di questo screening.

Il problema non è tanto degli eventuali falsi negativi ma di quelle mutazioni o pseudo-deficienze che non sappiamo se sono patologiche, se portano o no alla malattia. Semplicemente, per ora, non abbiamo dati a sufficienza.

Periodo: 2015-2022 - Test effettuati: 230.000		
	Diagnosi	Incidenza
FABRY	22	1 : 10.450
GAUCHER	14	1 : 16.430
MPS I	4	1 : 57.500
POMPE	11 (8 LOPD+3 IOPD)	1 : 20.900
TOT	51	1 : 4510

Sostenibilità economica e modelli di screening



Alberto Burlina

*Direttore UOC Malattie Metaboliche Ereditarie,
Azienda Ospedaliero Universitaria di Padova*

In sintesi: non c'è un motivo per non inserire le malattie lisosomiali nello screening neonatale esteso. La strumentazione e il personale sono gli stessi dello screening neonatale attuale: quello che serve è l'expertise specifico, visto che il dosaggio di un enzima è più complesso (fatto in tandem con la spettrometria ma con strumentazione dedicata).

Proviamo a pensare all'inserimento delle malattie lisosomiali nello screening esteso attuale: nulla cambia per il paziente, idem per il centro-nascite; e nulla cambia per il trasporto del materiale organico, per il laboratorio, per la sua metodologia. Il processo è lo stesso, servono il kit specifici e la capacità specifica: l'extra-costò è minimo. Di certo non sono 4 nuove malattie a far 'saltare il banco' quando abbiamo uno screening di circa 50 malattie.

Servono pochi centri selezionati, che abbiano un bacino di nati di almeno 60.000 all'anno (in tutta Italia siamo ora a circa 400.000 nati all'anno: non possiamo pensare che ogni regione abbia il suo centro). Forse anche lo screening per la SMA può essere di aiuto per un ripensamento delle scelte per il futuro. E, comunque, non c'è alcuna difficoltà nell'inviare i campioni a un centro specializzato anche piuttosto distante (anche nei casi peggiore, una risposta in una settimana è nei tempi corretti per il primo intervento sulla malattia, per la prima terapia).

Un centro come Padova potrebbe fare 100.000 screening all'anno, molto più della dimensione del bacino locale che è di 30.000 (già ora noi riceviamo campioni da Tarvisio, a 230 km di distanza, senza alcun problema). **In Germania, dove nascono 800.000-900.000 bambini all'anno i centri sono solo 4 o 5: in Italia, con molti meno nati, lo stesso numero sarebbe certamente adeguato.**

Servono pochi laboratori, di alto livello, con controlli di qualità e certificazioni. Se, al contrario, fossero tanti piccoli laboratori tutto costerebbe troppo: strumentazione, tecnici/biologi, ma soprattutto avere un vero know-how specifico. Alcuni piccoli centri fanno fatica a fare gli screening obbligatori, andrebbero in tilt se ne dovessero aggiungere altri. I centri più grandi, invece, beneficiano di ottimizzazioni: ad esempio avendo più tecnici li possono dividere su più attività, fare turnover. Questo modello funzionava quando si trattava di fare lo screening di poche malattie: ma da tempo non è più così. E già ora in Italia lo screening esteso costa più di quello effettuato all'estero, anche 3-4 volte di più: perché pensare a costi non necessari? Siamo in una fase di razionalizzazione dei costi della Sanità pubblica: anche la parte di screening deve andare in questa direzione, combinando ottimizzazione di costi ad alta efficacia.



Giancarlo La Marca

**Direttore Laboratorio Screening Neonatale Allargato,
Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer di Firenze**

Il costo dello screening esteso è di qualche decina di euro a neonato (ma dipende dalla scala, cioè da quanti bambini sono sottoposti a screening: più se ne fanno, minore è il costo per ogni bambino). I reattivi costano solo 8-10 euro, ma poi c'è da tener conto del costo del personale, dell'ammortamento dei macchinari: per le strutture che devono attivare tutto da zero è un investimento rilevante. Ma i laboratori che fanno screening neonatale sono pronti.

Va poi ricordato che viene fatta un'analisi di conferma (lo screening non è 'diagnostico', l'analisi di conferma è necessaria).



Giovanni Corsello

**Editor in Chief Italian Journal of Pediatrics,
SIP - Società Italiana di Pediatria**

La sostenibilità economica deve tenere conto di un confronto: da una parte il costo per attivare lo screening sul territorio nazionale sommato al costo delle terapie da mettere in campo; dall'altra le spese necessarie per gestire le patologie non diagnosticate (spese delle famiglie, spese per i tentativi di diagnosi, per ricovero, riabilitazione...). Non c'è dubbio: i costi complessivi sono nettamente a vantaggio dello screening neonatale. Garantiamo salute e qualità della vita, del bambino (che poi sarà adulto) e di tutta la famiglia che gli sta attorno.

IL VALORE DELLO SCREENING NEONATALE PER LE MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE

La voce delle Associazioni



Niko Costantino

Head Public Affairs Cometa ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie

Il valore che diamo allo screening parte dal presupposto del diritto alla salute della cittadinanza come diritto di tutti, a prescindere dalla diagnosi. Non riguarda solo i malati, ma tutti i cittadini. Questo deve passare al pubblico generale. Siamo tutti coinvolti, questo è il concetto-base. Il diritto alla Salute fa parte della nostra cultura civica e politica, come Paese-Italia: qui parliamo di un programma di prevenzione, visto che può normalizzare la vita.

Noi ci siamo occupati di malattie metaboliche ereditarie in generale sostenendo la ricerca, la diagnosi, la cura fin dal 1995 con il progetto-pilota di Trento e Belluno (valutando l'efficacia dello screening per le metaboliche ereditarie – almeno 40 patologie). Poi abbiamo acquistato e donato la strumentazione che è servita per lo screening neonatale esteso in Veneto (quello delle 48 patologie poi indicate nella Legge 167/2016); è stato messo in funzione nel 2013-2014 per fare screening per Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Provincia Autonoma di Trento).

Questo approccio vale da tempo anche per le lisosomiali: abbiamo sostenuto in modo cospicuo lo screening neonatale, partito in Veneto nel 2015 (con Fabry, Gaucher, MPS I, Pompe).

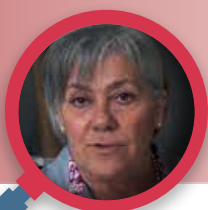
Lo screening delle malattie da accumulo lisosomiale per il Triveneto è stato proposto da noi e deliberato proprio nel 2015, ed è stata sviluppata grazie al nostro contributo e alle professionalità dell'Unità MME dell'Azienda Ospedale-Università di Padova una specifica metodica di indagine che ha permesso di essere più precisi nello screening di queste patologie, soprattutto per il second tier test, che permette di evitare un gran numero di falsi positivi, evitando così lo stress per la famiglia. .

Allo stesso modo, è stato pubblicato su riviste scientifiche il più vasto studio a riguardo in ambito europeo. La generazione del sapere riguarda la comunità scientifica internazionale: agiamo lo-

calmente, pensiamo globalmente. Il successo di un'azione che corrisponde ai progetti scientifici locali-regionali riesce a generare conoscenze dalla valenza nazionale e internazionale.

In questo momento non servono certo altri studi 'locali': il nostro in Veneto dura da 7 anni ed è il più ampio in Europa sulle lisosomiali. Non è necessario finanziare altri progetti in altre parti d'Italia: è il momento del grande passo a livello nazionale. La Legge di Bilancio, n. 145 del 2018, ha modificato la Legge 167/2016 sullo screening neonatale esteso includendo già le lisosomiali (oltre alla SMA – per la quale lo screening in effetti è solo in via introduzione in una realtà come il Triveneto, con il nostro sostegno), ma questa importante modifica non è stata implementata in questi cinque anni. Infatti, tale modifica alla legge 167 può essere resa effettivo solo tramite un intervento diretto del Ministero della Salute, in collaborazione con la Conferenza delle Regioni, l'ISS, l'AGENAS, e le società scientifiche. La questione dell'introduzione delle malattie lisosomiali è stata successivamente ulteriormente sviluppata dalle istituzioni con il Decreto Legge n.162 del 2019, che ha prescritto uno stanziamento ulteriore e un termine, scaduto il 30 giugno 2020, perché il Ministero della Salute completasse l'aggiornamento del panel, e l'introduzione anche delle malattie lisosomiali tra gli screening neonatali eseguiti in tutta Italia. I motivi per estendere lo screening neonatale alle malattie lisosomiali sono sotto gli occhi di tutti: si salvano vite (vale in particolare per Pompe e MPS I, che sono letali se insorgono subito) e nella maggior parte dei casi si migliora drasticamente la qualità di vita.

Garantire uno screening neonatale per malattie che prima non lo avevano, come quelle metaboliche ereditarie, ha un impatto innegabile sulla vita (pensiamo, anzitutto, allo sviluppo fisico, psichico e tutto ciò che ne consegue) dei pazienti: vuol dire essere presi in carico al momento giusto, con la certezza di protocolli che garantiscono il miglior sviluppo possibile, uno sviluppo sano al paziente. Quando una malattia genetica non ha uno screening neonatale, c'è un vuoto nella pianificazione della propria vita, una aleatorietà della propria condizione, l'impossibilità di fare piani a lungo termine. Questo ha un costo sociale altissimo. Ma anche se pensiamo a una valutazione sanitaria di tipo economico gli argomenti a favore sono chiarissimi, il costo di un test neonatale è molto minore dei costi per il SSN in caso di diagnosi tardiva (ospedalizzazioni, dispositivi medici, etc.). Un solo giorno di ricovero costa al SSN più di 700 euro a paziente, che diventano quasi 1700 in terapia intensiva. Lo screening neonatale, unito a terapie innovative che evitino questi costi accessori, donino salute di lungo termine al paziente, mettendolo in grado di contribuire al tessuto sociale e produttivo del Paese, diventa quindi anche vantaggioso.



Fernanda Torquati

Presidente AIG – Associazione Italiana Gaucher

La Malattia di Gaucher ha diverse forme. Il tipo II è la forma neuropatica acuta. I sintomi neurologici e viscerali sono presenti alla nascita o compaiono entro i primi mesi di vita e progrediscono rapidamente. Ha prognosi infausta. La terapia attualmente disponibile è inefficace a livello neurologico e il decesso avviene entro i 3 anni di vita.

Il tipo I, la forma non neuropatica, è più frequente, caratterizzata da un coinvolgimento del midollo

osseo e/o viscerale (milza, fegato, polmoni) e/o delle ossa. I sintomi possono comparire sia in età pediatrica sia in quella adulta. Con la terapia attualmente disponibile la prognosi è buona, come pure la qualità della vita.

Il tipo III è la forma con un coinvolgimento neurologico ad andamento cronico. I sintomi neurologici possono variare e l'andamento può essere più o meno progressivo. Il coinvolgimento viscerale è anch'esso variabile. La terapia attualmente disponibile è efficace solamente per la compromissione viscerale, perché non penetra la barriera cerebrale. La prognosi dipende dalle mutazioni genetiche.



Flavio Bertoglio

Presidente AIMPS – Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi

La diagnosi neonatale consente di intervenire subito; se c'è la diagnosi neonatale della sindrome di Hunter si può pensare a un trapianto delle cellule staminali prese dal cordone ombelicale (che non causano rigetto) e, ovviamente, fare la terapia enzimatica sostitutiva.

Lo screening neonatale non viene ancora fatto a livello nazionale, ma se viene fatto per un bambino (perché in famiglia ci sono stati casi di Hunter) si può arrivare ad avere l'assenza di disturbi o quasi, con tratti somatici normali e un modus vivendi normale (se non c'è impatto neurologico).



Stefania Tobaldini

Presidente AIAF – Associazione Italiana Anderson-Fabry

Nel caso della Malattia di Fabry il paziente sopravvive alla nascita, ma con una diagnosi neonatale si eviterebbe di peregrinare in modo inutile: sapendo cosa si ha, prima di tutto si cresce con consapevolezza e si possono programmare i controlli da fare. Se conosci la patologia, non la subisci, diventi paziente attivo e la puoi gestire dal punto di vista emotivo. Inoltre, si evitano visite superflue e si eseguono solo i controlli mirati: la diagnosi precoce rappresenta quindi un risparmio. Si ha inoltre la possibilità di iniziare le terapie non appena il medico lo ritiene necessario. Lo screening neonatale porterebbe, in sintesi, a innalzare l'aspettativa di vita, migliorare la qualità della vita e cambiare l'aspetto psicologico del paziente.

Inoltre, lo screening – se positivo – permette di fare indagine familiare: identificare parenti stretti, zii, cugini o altri parenti che hanno difficoltà ad ottenere una diagnosi.

Gli aspetti etici, oggi e in futuro



Giancarlo La Marca

*Direttore Laboratorio Screening Neonatale Allargato,
Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer di Firenze*

*Le malattie lisosomiali sono l'emblema dei punti interrogativi sullo screening neonatale: **non c'è alcun dubbio che lo screening sia utile**, anzi, necessario; ma alcune mutazioni hanno manifestazione tardiva e l'interrogativo è se si debba comunicare ai genitori dopo pochi giorni di vita di un bambino che questo – forse – avrà manifestazione della malattia, magari non sapendo se l'avrà dopo 40 o 50 anni di vita. Comunicarlo ai genitori significa, anche, mettere su di loro un peso psicologico. Diverso è il caso delle forme a esordio precoce delle forme gravi fin dall'infanzia: lo screening neonatale qui dà notevole vantaggio.*



Giovanni Corsello

*Editor in Chief Italian Journal of Pediatrics,
SIP - Società Italiana di Pediatria*

*Su questo c'è una visione consolidata: **lo screening deve essere offerto solo per le patologie per cui possiamo offrire un trattamento efficace** (altrimenti diventa una diagnosi preclinica ma priva di vero valore diagnostico).*

Per le malattie lisosomiali abbiamo quasi sempre opzioni di trattamento: possiamo somministrare gli enzimi mancanti o incidere sulla loro produzione. Inoltre, sappiamo che c'è una maggiore incidenza su base etnica: abbiamo delle enclaves, delle zone del Paese dove le patologie hanno incidenza molto più elevata rispetto ad altre aree o Paesi. Lo screening assume, quindi, rilevanza ancor maggiore in alcuni contesti.

Va ricordato che l'orizzonte cambia continuamente: già quello di oggi è diverso da quello di alcuni anni fa. Le terapie geniche saranno sempre più implementate in futuro, rendendo utile e necessario l'inserimento di nuove malattie nello screening esteso. Basti pensare al caso della SMA: con le nuove terapie è possibile un trattamento dei bambini molto valido, laddove fino a pochi anni fa non c'era alcuna possibilità di trattamento.



Alberto Burlina

**Direttore UOC Malattie Metaboliche Ereditarie,
Azienda Ospedaliero Universitaria di Padova**

Mentre all'Estero si tende a fare uno screening solo per poche malattie (una decina) e solo con insorgenza neonatale, **in Italia preferiamo sfruttare la capacità diagnostica della goccia di sangue (per più di 40 malattie) anche se l'insorgenza della malattia potrebbe essere tardiva**; l'approccio serve per poter dire che, con tutta probabilità, nella vita quella malattia si manifesterà: anche se non ci deve essere una terapia dai primi giorni di vita, è possibile programmare controlli ambulatoriali selettivi annuali sapendo già cosa cercare, cosa controllare.

Per le malattie genetiche la parola chiave non è semplicemente 'diagnosi' ma 'prevenzione': non puoi far regredire, ma puoi bloccare la malattia quanto prima, senza attendere. E senza screening neonatale le 'storie delle famiglie' raccontano spesso di peregrinaggi per l'Italia, di ricoveri senza avere una diagnosi... Alcuni sono fortunati: arrivano alla diagnosi più rapidamente, ma solo se entrano in contatto con un centro di grande competenza. Lo screening neonatale ci rende, invece, tutti uguali: non ci sono fortunati e non fortunati, non c'è chi ha avuto più modo, tempo, soldi per cercare una diagnosi e chi no.



Niko Costantino

Head Public Affairs Cometa ASMME - Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie

I dubbi di tipo etico possono esserci quando si considera il fatto che alcune malattie lisosomiali sono a esordio tardivo, mentre la diagnosi è, appunto, neonatale: difficile conciliare la diagnosi neonatale e l'impatto psicologico che c'è (se poi l'esordio è tardivo); c'è l'attesa del concretizzarsi della condizione, e può durare moltissimi anni. Ma non costituisce un ostacolo, un impedimento: non cambia l'assoluta validità del sistema di diagnosi neonatale perché diagnosticare alla nascita vuole dire comunque dotare la famiglia/caregiver e il paziente della capacità di attivarsi ai primi sintomi ed evitare le odissee diagnostiche che affliggono molte persone con malattie rare. Esiste uno studio in merito allo screening neonatale per una di queste malattie con esordio tardivo: è stato chiesto ai genitori se fossero convinti dell'utilità dello screening e la maggioranza era convinta che fosse bene saperlo. È anche vero che una minoranza ha detto che non avrebbe voluto saperlo. Di recente abbiamo dialogato con l'Istituto Superiore di Sanità: la comunicazione sullo screening non è uniforme a livello nazionale, in merito, ad esempio, agli strumenti utilizzati. È importante che ci sia, invece, un corretto protocollo di comunicazione dei risultati dello screening. Una diagnosi neonatale che riveli situazioni che non c'è possibilità/speranza di curare, può esacerbare frustrazione e disperazione nei pazienti. Ma va ricordato che non sono pochi i casi di malattie (anche metaboliche ereditarie) che non hanno nemmeno un nome: le persone vivono con condizioni senza sapere cosa sia il "male", di cosa si tratti. Dare un nome a una malattia vuol dire diagnosi, fornire dati alla ricerca; tutto ciò è infinitamente prezioso, anche se oggi molte malattie genetiche sembrano non avere una speranza. È con questo tipo di approccio allo screening neonatale che possiamo arrivare a delle terapie salvavita in futuro anche laddove oggi non esistono.



Stefania Tobaldini

Presidente AIAF – Associazione Italiana Anderson-Fabry

Ci sono molti aspetti da indagare: gli screening neonatali di alcune regioni hanno evidenziato come l'incidenza delle mutazioni classiche siano in numero inferiore rispetto a quella delle varianti a esordio tardivo e meno aggressive; un aspetto dibattuto è il potenziale impatto psicologico di far vivere una persona "da malata" quando magari non avrebbe problematiche, se non in età avanzata.

Noi pensiamo che sia preferibile saperlo: si evita il panico anni o decenni dopo, quando i danni sono ormai importanti, ma non si riesce a trovare una spiegazione perché non si incontrano medici in grado di riconoscere la malattia. La diagnosi precoce migliora sicuramente la qualità di vita.



Flavio Bertoglio

Presidente AIMPS – Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi

Nel disegno di Legge del 2007 sugli screening, da Presidente della Consulta Nazionale delle Malattie Rare, invitai a scrivere "malattie che hanno o avranno una terapia riconosciuta": il riferimento al futuro oggi è ancor più rilevante visto che la scienza è avanti, sta arrivando dove serve (è la Politica a essere lenta: prima di arrivare a una nuova Legge 'perfetta' si avranno già terapie più avanzate, come quelle a infusione cerebrale).

MPS I, MPS II, MPS IV, MPS VI e Alfa Mannosidosi hanno terapie riconosciute: vanno senza dubbio incluse nello screening.



Fernanda Torquati

Presidente AIG – Associazione Italiana Gaucher

La madre di una bambina con Gaucher di tipo II (attualmente incurabile) mi ha detto che avrebbe preferito sapere che la figlia sarebbe morta in pochi mesi: si sarebbe potuta preparare all'idea di perderla. Così, per lei, è stato peggio: la coppia era felice e innamorata, piena di speranze per la figlia; già al terzo mese sono iniziati i problemi per la figlia e i genitori si sono 'schiantati'. Dal mio punto di vista andrebbe esteso anche alle malattie per cui non c'è una terapia, perché può essere utile a preparare la famiglia.

Riferimenti bibliografici

- Evans J., Manson A. Crash Course: Cell biology and genetics. Mosby Elsevier, terza edizione, 2008
- Saftig P. "Physiology of the lysosome", in Mehta A., Beck M., Sunder-Plassmann G. (eds.) Gaucher disease perspectives from 5 years of FOS, cap. 3, pp21-31. Oxford: Oxford PharmaGenesis Ltd, 2006.
- Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders. Journal of the American Medical Association 1999, 281, (3): 294-254.
- Mehta A., Beck M., Linhart A., Sunder-Plassmann G., Widmer U. "History of lysosomal storage diseases: an overview", in Mehta A., Beck M., Sunder-Plassmann G. (eds.) Gaucher disease: perspectives from 5 years of FOS, cap. 1, pp 1-7. Oxford: Oxford Pharma-Genesis Ltd, 2006.
- Meikle, PJ et al. JAMA 1999;28:249-54
- Mehta A et al. Eur J Clin Invest 2004;34:236-42
- Germain DP. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30
- Gal A et al. In: Mehta A et al. editors. Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis Ltd; 2006;Chapter 33
- Brady RO et al. N Engl J Med 1967;276:1163-7
- Schäfer E et al. Hum Mutat 2005;25:412
- Lemansky P et al. J Biol Chem. 1987;262:2062-5
- Kolter T, Sandhoff K. Biochim Biophys Acta 2006;1758:2057-79
- Desnick RJ. In: Scriver, CR et al. editors. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 8th edition, New York: McGraw-Hill;2001;3733-74
- Hagège AA. Heart 2011;97:131-6
- Cox T. M. "Gaucher's Disease. A model disorder for therapeutic exploration of the lysosome", in Tomlinson S., Heagerty A. M., Weetman A.W. et al. (eds), Mechanism of Disease, pp.42-68, 2a edizione Cambridge: Cambridge University Press, 2008
- Cassinerio E. et al. La malattia di Gaucher: una malattia rara di interesse internistico. Medicina Italia Numero 3/08
- A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. Am J Ematol. 2011; 86:110-5
- Kaplan P. et al. Revised recommendation for the management of Gaucher disease in children. Eur J Pediatr (2013) 172: 447-458
- Lutsky K. F., Tejwani N. C. Orthopaedic manifestations of Gaucher disease. Bulletin of NYU Hospital for Joint Diseases, 2007,65: 37-42
- Gauchers Association: www.gaucher.org.uk. Ultimo accesso, 10 maggio 2011
- Shoshana Revel-Vilk, Jeff Szer, Atul Mehta and Ari Zimran, How we manage Gaucher Disease in the era of choices. BJH Review (2018)
- Mistry et al, 2007
- Mehta et al, 2017
- Cox T. M., J. M. Aerts, N. Belmatong et al. Management of non-neuropathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. Journal of Inherited Metabolic Diseases, 2008, giugno 31 (3): 319-36
- Wraith JE et al. Mucopolisaccaridosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. Eur J Pediatr. 2008;167:267-77.
- Osservatorio Malattie Rare (OMAR). Sindrome di Hunter: news su farmaci, sperimentazioni, ricerca scientifica e qualità della vita. Disponibile al sito: <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/sindrome-di-hunter-mps-ii>. Ultimo accesso in data: 05/10/2020.
- Kaur J, et al. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2012;28(2):255-257.
- Scarpa M et al. Mucopolysaccaridosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2011;6(72):1-18.
- Giugliani R et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. Genet Mol Biol. 2014;37(2):315-29.
- Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. GeneReviews® – NCBI Bookshelf. 2018;1-19.
- Osservatorio Malattie Rare (OMAR). Sindrome di Hunter: le domande che il pediatra dovrebbe porsi per la diagnosi. Disponibile al sito: <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/sindrome-di-hunter-mps-ii/16076-sindrome-di-hunter-le-domande-che-il-pediatra-dovrebbe-porsi-per-la-diagnosi>. Ultimo accesso in data: 05/10/2020.
- Rapporto ISTISAN – Istituto Superiore di Sanità: Screening neonatale esteso in Italia: organizzazione nelle Regioni e Province Autonome e raccomandazioni del Centro di Coordinamento sugli Screening Neonatali (2019-2020)

È UN'INIZIATIVA DI



REPORT REALIZZATO DA



CON IL PATROCINIO DI



www.rarochitrova.it