

**RACCOMANDAZIONI
PER LO SCREENING NEONATALE
NELLE SINDROMI FALCIFORMI**

**della Società Italiana Talassemie
ed Emoglobinopatie - SITE**

**e della Associazione Italiana di Ematologia
ed Oncologia Pediatrica - AIEOP**

a cura di

LUCIA DE FRANCESCHI, GIOVANNA RUSSO, LAURA SAINATI

Coordinatore

DONATELLA VENTURELLI

"I bambini sono degli enigmi luminosi".

Daniel Pennac

ABBREVIAZIONI	pag. 9
1. INTRODUZIONE	pag. 11
RACCOMANDAZIONI:	
2. Popolazione e metodologie di screening	
2.1 Lo screening nella SCD: antenatale, prenatale, neonatale	pag. 16
2.2 Screening Antenatale	pag. 17
2.3 Screening Prenatale.....	pag. 18
2.4 Screening Neonatale	pag. 18
2.5 Metodologie di screening neonatale	pag. 19
3. Interpretazione dei risultati	
3.1 Acquisizione informazioni preanalitiche	pag. 23
3.2 Processo di analisi e interpretazione dei dati	pag. 23
4. Presa in carico del paziente affetto da sindrome falciforme	pag. 26
5. Valutazione dell’impatto sanitario del programma di screening neonatale per SCD	pag. 29
6. Il Trait-S (AS)	pag. 30
7. Bibliografia	pag. 33
8. Appendice	pag. 39

L'epidemiologia delle emoglobinopatie in questi ultimi anni è significativamente cambiata rendendo necessario un adeguamento delle strategie di prevenzione e diagnosi precoce che pur si erano dimostrati efficaci in Italia nei decenni scorsi.

La "Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie" SITE e la "Associazione Italiana di Oncologia ed Ematologia Pediatrica" AIEOP hanno collaborato per offrire agli operatori sanitari uno strumento per modulare l'applicabilità dello Screening Neonatale della Drepanocitosi. Si tratta di un approccio diagnostico già dimostratosi utile in realtà socio-sanitarie diverse rispetto alla nostra.

La presente opera è complementare a quanto già realizzato dalle due Società Scientifiche con le raccomandazioni per la gestione del paziente adulto e pediatrico con drepanocitosi e rappresenta un ulteriore esempio di grande collaborazione come già dimostrato con l'algoritmo per la gestione delle emergenze nei pazienti con drepanocitosi.

Tutti questi progetti sono finalizzati ad offrire agli operatori sanitari strumenti validati per la corretta gestione del paziente con drepanocitosi mediante una diagnosi precoce, una adeguata gestione delle complicanze a breve e lungo termine e pertanto un miglioramento della qualità di vita.

Il Presidente SITE
Gian Luca Forni

La Presidente AIEOP
Franca Fagioli

ABBREVIAZIONI

ACS: Acute Chest Syndrome / Sindrome toracica acuta
AIEOP: Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica
AS: soggetto S-trait
CE: elettroforesi capillare
DBS: Dried blood spot (Guthrie-screening)
EDTA: acido etilediaminotetracetico
EG: età gestazionale
Hb: emoglobina
HbA: emoglobina A
HbC: emoglobina C
HbF: emoglobina fetale
HbS: emoglobina S
HPLC: cromatografia liquida ad alta prestazione
IEF: isoelettroforesi delle proteine
ISO: International Organization for Standardization
IVG: interruzione volontaria di gravidanza
MS/MS: spettrometria di massa (massa / massa)
 $S\beta^{\circ}$: soggetto con doppia eterozigosi S e β°
SC: soggetto con doppia eterozigosi S e C
SCD: Sickle Cell Disease
SIBioC: Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica
SITE: Società italiana della talassemia e delle emoglobinopatie
SS: soggetto omozigote SS
TCD: ecodoppler transcranico
WHA: World Health Assembly
WHO: World Health Organization

1. INTRODUZIONE

Il termine screening è un anglicismo utilizzato in medicina, per indicare una strategia o protocollo di **indagini diagnostiche**, volte ad identificare precocemente una malattia trattabile in una popolazione a rischio (1).

In generale lo scopo dello screening è quello di:

- I. Identificare le malattie presenti in una comunità in una fase precoce (prima della comparsa dei sintomi), permettendo così di giungere ad interventi terapeutici tempestivi per ridurre la mortalità e/o i disturbi legati alla malattia o gli effetti dannosi dei trattamenti somministrati in una fase di malattia avanzata;
- II. Migliorare la morbilità e la mortalità legate alla malattia;
- III. Migliorare la qualità della vita degli individui affetti dalla patologia oggetto di screening (2).

Un programma di screening non si limita solo ad identificare i pazienti affetti dalla patologia in oggetto, ma rappresenta anche un sistema complesso formato da diverse componenti essenziali per determinare un significativo miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita dei pazienti. Pertanto, un programma di screening prevede il prelievo del materiale biologico, la conferma diagnostica, il follow-up dal momento dell'identificazione, la presa in carico, la gestione clinica del neonato presso il centro di riferimento e infine la valutazione dell'impatto sanitario del programma di screening stesso (Figura 1).

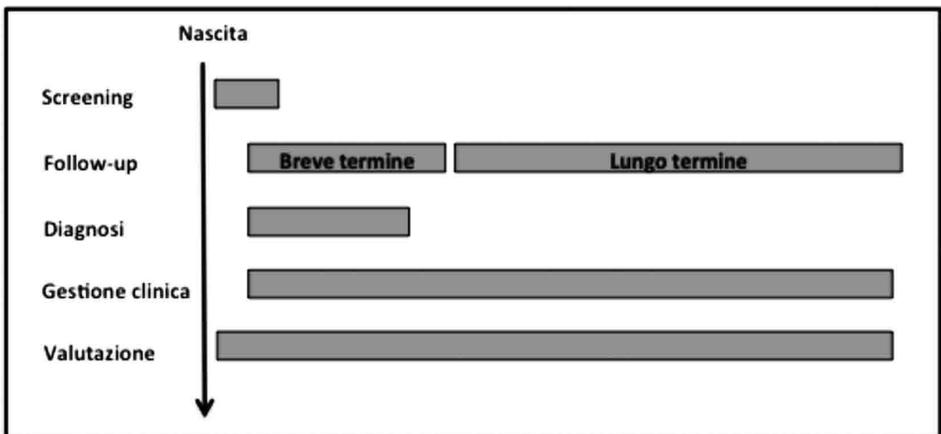


Figura 1: Schema dell'organizzazione di un programma di screening dall'identificazione fino alla valutazione dell'impatto sanitario: I esame di screening con identificazione del soggetto a rischio; II Follow-up a breve e lungo termine; III conferma diagnostica; IV presa in carico e gestione clinica del paziente; V valutazione dell'appropriatezza e dell'impatto sanitario dello screening (3).

La revisione della letteratura inerente allo screening neonatale per sindromi falciformi ha permesso di identificare sostanzialmente due strategie di analisi di popolazione, screening universale o mirato; prevede inoltre due tipologie di materiale su cui eseguirlo, una su sangue cordonale e l'altra su sangue periferico del nuovo nato (vedi sezione 2.5). La fase successiva prevede poi l'analisi del profilo emoglobinico (vedi tabella 2). Il neonato positivo allo screening deve essere indirizzato nel più breve tempo possibile a una conferma diagnostica e ad una presa in carico (flow-chart 1) in modo tale da iniziare precocemente i programmi di cura e trattamento (3, 4). In questo contesto risulta quindi fondamentale la presenza di centri di riferimento di patologia che consentano l'attuazione di questo percorso diagnostico e l'attivazione di un adeguato modello di cura (vedi sezione 4).

La descrizione della patologia, così come le complicanze acute-croniche, il management clinico dei pazienti in età pediatrica e nell'adulto, sono estesamente discusse e presentate nelle linee guida delle associazioni (NUMERO 2 ANNO 2014, NUMERO 4 ANNO 2016 SITE e linee guida AIEOP 2012) (5, 6).

L'Italia è un bacino endemico per emoglobinopatie e si stima che il numero di portatori di emoglobinopatie sia il 6.5 % della popolazione totale di cui verosimilmente il 4,2% beta-thal trait e il 2,3% S-trait (AS) (7). Negli ultimi quindici anni la diffusione a livello del territorio nazionale della drepanocitosi è profondamente cambiata a causa di importanti flussi migratori di popolazioni provenienti da aree endemiche per questa patologia (8, 9). Attualmente, la distribuzione dei pazienti affetti da sindromi falciformi sul territorio nazionale non è limitata alle sole aree storicamente endemiche, quali Sicilia e Calabria dove il genotipo più diffuso è quello S β , ma interessa anche regioni del Nord e Centro Italia. La rappresentazione cartografica nella Figura 2 mostra la distribuzione dei cittadini stranieri nelle province italiane influenzata anche dalle diverse possibilità di impiego lavorativo. Si osservi come alcune province siciliane e calabresi presentano tassi elevati di immigrazione in quanto sono sede di approdo e prima accoglienza per i richiedenti asilo (10).

Le tabelle ISTAT (www.demo.istat.it) sono di riferimento per i dettagli inerenti alla distribuzione per area di provenienza della popolazione migrante per le diverse Regioni.

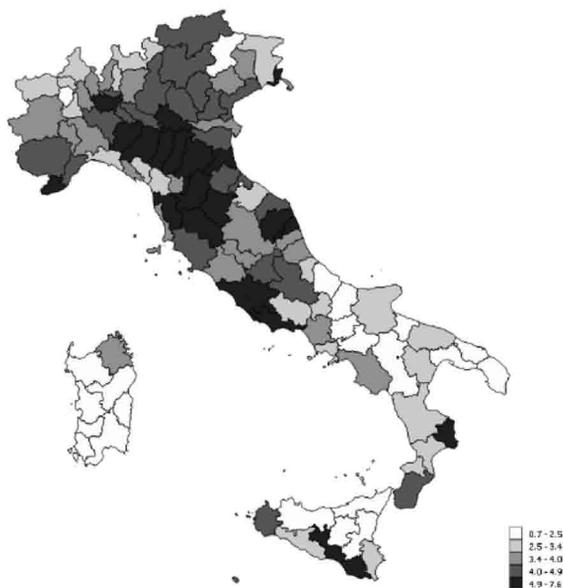


Figura 2: Tassi di immigrazione in Italia dei cittadini stranieri per mille abitanti, per provincia anno 2014.(10)

Al momento attuale, la popolazione immigrata residente è principalmente costituita da giovani in età fertile caratterizzati da un tasso di fecondità superiore a quello della popolazione autoctona, contribuendo da un lato all'incremento della natalità osservata in alcune regioni italiane dall'altro alla diffusione di patologie generiche ereditarie quali le emoglobinopatie. (Appendice - Sezione 1)

Dati preliminari di due studi italiani di screening neonatale mirato su popolazione a rischio (Modena, Novara 11, 12) hanno permesso di identificare precocemente sia neonati trait-S (AS) (6%-25%) che soggetti affetti (9,6% SS, SC). Uno screening neonatale universale condotto a Ferrara ha messo in luce una percentuale di portatori di emoglobinopatia del 1,2% e dello 0.8% di trait-S (AS) (13). Numerosi programmi di screening attivi in diversi paesi europei e internazionali si sono dimostrati efficaci nella precoce identificazione dei soggetti affetti e nel loro inserimento in percorsi di *comprehensive care*, migliorando in questo modo l'*outcome* clinico (mortalità, morbilità e qualità di vita) e riducendo i costi per i sistemi sanitari nazionali (14). In sezione 2 dell'appendice sono riportati i risultati dei principali programmi di screening disponibili in Europa e Nord America (15-26).

Sulla base di queste evidenze è nata una collaborazione tra le Società Scientifiche SITE e AIEOP con l'intento di stilare raccomandazioni dirette a sostenere programmi nazionali di screening per le sindrome falciformi. Questa azione accoglie le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (risoluzione WHA 59.20 2006) (27) che ha riconosciuto l'anemia falciforme come "una delle principali malattie genetiche al mondo con gravi conseguenze fisiche, psicologiche e sociali ed un elevato tasso di mortalità". Il documento invita inoltre gli stati membri in cui l'anemia falciforme rappresenta un problema di salute pubblica a progettare, implementare e rafforzare in modo sistematico, equo ed efficace, programmi di informazione, prevenzione e gestione dell'anemia falciforme. Infine, l'efficacia del programma di screening richiede la collaborazione di centri di I e II livello per la diagnosi e il follow-up dei malati, il coinvolgimento delle famiglie e delle associazioni di pazienti sia a livello locale che nazionale. Un programma così "esteso ed integrato" può garantire una più adeguata gestione socio-sanitaria anche a lungo termine istituendo servizi che supportino salute, crescita e sviluppo di bambini con specifiche necessità cliniche e il loro inserimento nella comunità sociale (28-29).

Le presenti raccomandazioni nascono da un esteso lavoro di revisione della letteratura condotto da un pannello di esperti membri della SITE e dell'AIEOP e sono dirette a quei medici che prenderanno in carico soggetti affetti da sindromi falciformi o portatori di trait S e a tutte le figure coinvolte nella programmazione sanitaria anche appartenenti al territorio. Le sindromi falciformi nel contesto europeo rientrano tra le patologie prese in carico dai centri ERN (European Rare Network) il cui compito è quello di mantenere standard di cure e prevenzione recependo raccomandazioni-linee guida nazionali e internazionali specifiche per patologia.

Gli autori hanno individuato gli argomenti da trattare. Ogni componente del gruppo ha quindi preparato una bozza preliminare di uno o più argomenti, sottoposta poi a revisione collegiale. La metodologia impiegata nella preparazione dei gradi di raccomandazione si può ispirare a quella utilizzata dal GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group. Secondo il sistema GRADE (30) le raccomandazioni sono classificate per gradi, espressi in numeri arabi (1, 2), in funzione della forza e in lettere (A, B, C), in funzione della qualità e del tipo di evidenza degli studi. Sono state utilizzate le seguenti categorie:

- **Categoria 1A:** raccomandazione forte con elevata qualità di evidenza scientifica.
- **Categoria 1B:** raccomandazione forte con moderata qualità di evidenza scientifica.

- **Categoria 1C:** raccomandazione forte con bassa qualità di evidenza scientifica.
- **Categoria 2A:** raccomandazione debole con elevata qualità di evidenza scientifica.
- **Categoria 2B:** raccomandazione debole con moderata qualità di evidenza scientifica.
- **Categoria 2C:** raccomandazione debole con bassa qualità di evidenza scientifica.
- **Categoria 3:** trattamento dimostrato non utile.

La redazione di queste raccomandazioni ha coinvolto del Dr.sse Elena Bigi e Mariachiara Lodi, che hanno contribuito all'analisi della letteratura e alla stesura di alcune parti del presente documento.

La revisione critica di queste raccomandazioni è stata affidata a tre esperti esterni (Prof. Carlo Brugnara, Dr.ssa Nicoletta Maserà, Dr.ssa Rossella Parini), le stesse sono state inoltre sottoposte alla valutazione da parte della Federazione delle Associazioni dei pazienti affetti da emoglobinopatie - UNITED.

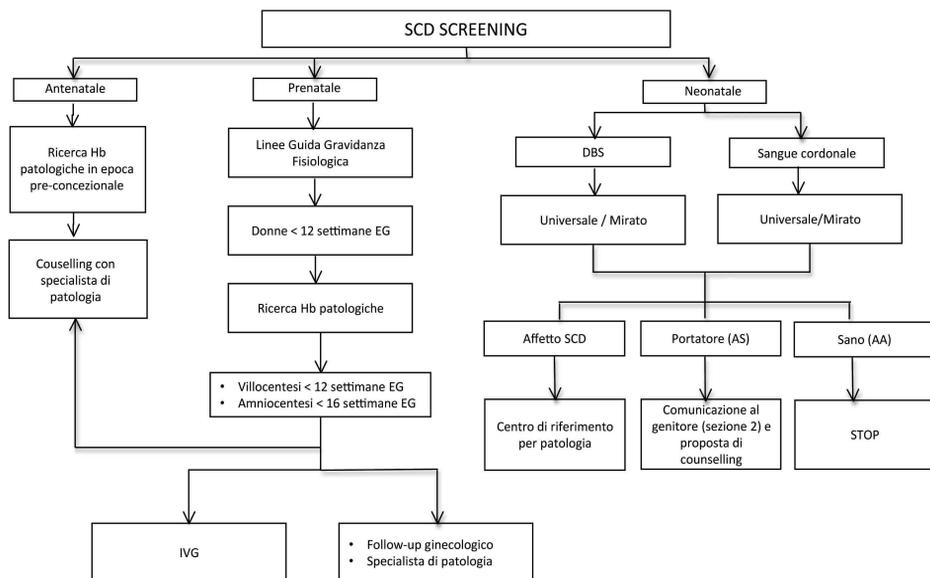
2. POPOLAZIONE E METODOLOGIE DI SCREENING

2.1 Lo screening nella SCD: antenatale, prenatale, neonatale

Le strategie di screening permettono di identificare precocemente soggetti SS, SC, S β e altre eterozigosi composte da variante S offrendo così l'opportunità di inserire precocemente i bambini già dai primi mesi di vita in programmi di presa in carico globale in particolare per l'inizio tempestivo della profilassi antibiotica, l'immunizzazione estesa precoce, la formazione dei genitori e lo screening per patologia cerebro-vascolare (TCD) (6).

Le strategie di screening della SCD si articolano in programmi antenatali, prenatali e neonatali (Flow-chart 1) che prevedono la presenza di un consenso informato comprensibile, esaustivo e transculturale. A livello nazionale, l'istituzione del Registro di Patologia secondo il DM del 3 marzo 2017 (identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie 17A03142 GU n.109 del 12-5-2017) ha richiesto lo sviluppo di un consenso informato dinamico (5) che recepisce a pieno la normativa europea sulla privacy (Regolamento UE 2016/679 in materia di protezione dei dati personali).

Flow-chart 1. Tipologie di screening in SCD.



2.2 Screening Antenatale

Le coppie appartenenti a popolazioni a rischio che desiderano affrontare con responsabilità una gravidanza devono essere avviati a un programma di screening antenatale (31).

Nella maggior parte dei casi la conoscenza preventiva dei fenotipi ematologici dei genitori, il loro assetto emoglobinico o genetico, potrà contribuire a più rapide conclusioni e a un minor costo dell'intero percorso analitico. In questo contesto è necessario prendere in considerazione alcuni fattori determinanti quali: la frequenza della malattia in una determinata area geografica, l'eterogeneità dei difetti genetici riscontrabili, le risorse disponibili in associazione a fattori sociali, culturali e religiosi (32). Il successivo counseling di coppia, che prevede la presentazione, discussione del dato e le prospettive di malattia/ cura, dovrà essere condotto da un esperto di malattia.

2.3 Screening Prenatale

La diagnosi prenatale delle SCD è il metodo di screening da preferire (32), in accordo con le linee guida della gravidanza fisiologica del Ministero della Salute (31), essendo l'Italia Paese del Sud Europa nel bacino del Mediterraneo, area endemica per emoglobinopatie. In gravidanza alla prima visita (idealmente entro 10 settimane), i professionisti sanitari devono fornire informazioni adeguate e proporre successivamente lo screening per emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia) a tutte le donne che non li abbiano ricevuti in precedenza. Il test deve essere effettuato preferibilmente utilizzando la cromatografia a liquida ad alto rendimento (HPLC). Se la donna viene identificata come portatrice di una emoglobinopatia, lo screening deve essere tempestivamente offerto anche al partner (31) e la coppia deve essere avviata al Counseling che prevede la presentazione, discussione del dato e le prospettive di malattia /cura, condotto da un esperto di malattia.

2.4 Screening Neonatale

I primi programmi di screening neonatale per la Drepanocitosi sono stati introdotti negli USA dal 1975 (33) e in UK nel 1993 (34). Studi condotti in questi

paesi su coorti di neonati sottoposti a screening e avviati ad un programma di "comprehensive care" hanno dimostrato che la mortalità nei primi 5 anni di vita è significativamente migliorata, permettendo alla maggior parte di questi pazienti di raggiungere l'età adulta (5, 6, 35). In Europa i dati dei diversi studi di screening per SCD hanno evidenziato un'incidenza di SCD variabile da 1:4762 nati in Olanda a 1:1942 in Inghilterra nelle aree urbanizzate (18, 19). Sulla base di queste evidenze, lo screening per SCD è fortemente raccomandato dalle principali linee guida internazionali (NHS e NIH) e dovrebbe rientrare nei programmi per patologie rare (malattie con incidenza \leq 1:2000 nuovi nati). (Appendice - Sezione 2).

L'approccio di popolazione allo screening neonatale prevede un modello universale o mirato a popolazioni a rischio.

Lo screening universale è risultato più efficiente ed efficace nell'identificare sia dei soggetti malati che trait-S (AS) rispetto ad un approccio mirato a gruppi di popolazioni a rischio, accogliendo in questo modo anche istanze etiche di equità per evitare discriminazioni e stigmatizzazioni; inoltre si è dimostrato essere più vantaggioso anche in termini economici nei Paesi dove i trait-S sono \geq 16/1000 nati ed i soggetti affetti sono 0.5/1000 nuovi nati (36) (Appendice - Sezione 2). In questo contesto le principali Linee Guida Internazionali raccomandano lo screening universale integrato agli screening metabolici già esistenti e ai relativi programmi di presa in carico in Centri di riferimento per patologia (37, 38).

Nelle aree caratterizzate da bassa incidenza di drepanocitosi (<0.5/1000 nati) si può proporre uno screening mirato solo su popolazioni a rischio (pazienti provenienti dall'Africa sub-sahariana, India, Sud-Est asiatico, Albania e Nord-Africa come Marocco e Tunisia, Caraibi, Sud-America).

Successivamente all'identificazione del soggetto portatore o affetto da sindrome falcemica, è necessaria la presenza di un percorso strutturato che preveda l'informazione dei genitori (Appendice - sezione 4) e la successiva presa in carico dei soggetti malati da parte dei centri di riferimento. Questo processo richiede la presenza di figure multiprofessionali sanitarie opportunamente preparate sulla patologia in oggetto (Appendice - sezione 4).

RACCOMANDAZIONE

- screening neonatale universale per identificazione HbS: **categoria 1A**
- screening neonatale mirato su popolazione a rischio per identificazione HbS: **categoria 2A**

2.5 Metodologie di screening neonatale

Lo screening neonatale può essere condotto su sangue cordonale o sangue capillare del neonato raccolto su filtro (DBS). Quest'ultimo nei paesi occidentali (Europa e Nord America) rappresenta la metodologia più utilizzata nell'ambito degli screening neonatali per malattie metaboliche (39, 40). L'inserimento dello screening per SCD in questo contesto consentirebbe quindi di non duplicare la raccolta del materiale ematico dal neonato e di utilizzare percorsi esistenti di trasmissione con analisi centralizzata dei campioni in laboratori di riferimento per patologia. Lo screening condotto su sangue capillare del neonato esclude possibili contaminazioni da sangue materno, come potrebbe accadere nel caso del sangue cordonale, riducendo quindi la complessità dell'analisi del campione. Il prelievo per DBS viene eseguito entro il terzo giorno dalla nascita al fine di far coincidere temporalmente il prelievo con la raccolta dei campioni destinati agli screening attivi (41).

L'analisi da sangue cordonale costituisce un'altra opzione attuabile in Italia grazie alla legge a tutela della gravidanza fisiologica (legge 219/95 art. 5 comma 1.9) (31, 42). La raccolta di sangue cordonale può essere centralizzata presso i Servizi di Medicina Trasfusionale su tutto il territorio nazionale. Il campione di sangue cordonale deve essere prelevato in EDTA, conservato non congelato e analizzato nel più breve tempo possibile (entro un massimo 10 giorni dalla raccolta) (43).

In Tabella 1 sono riportati vantaggi e limiti del materiale raccolto per lo screening neonatale.

Tabella 1. Confronto tra il materiale di analisi raccolto per lo screening neonatale (44)

Materiale	Vantaggi	Limiti
DBS (filtro di Guthrie)	<ul style="list-style-type: none"> • Screening neonatali e percorsi di raccolta ed analisi già esistenti • Nessuna contaminazione del materiale ematico materno • Conservazione (facilità e lunga durata di idoneità del campione) 	<ul style="list-style-type: none"> • Volume ematico • Stress per il neonato
Sangue cordonale	<ul style="list-style-type: none"> • Precoce disponibilità del risultato • Nessuno stress per il neonato • Abbondante volume ematico (non aggiuntivo alle procedure per la determinazione dell'emogruppo del neonato) • Non richiede preparazione speciale del campione 	<ul style="list-style-type: none"> • Contaminazione sangue materno • Conservazione massimo 10 giorni • Test di conferma su campione di sangue periferico

Esiste inoltre la possibilità di eseguire la valutazione dell'assetto emoglobinico sul prelievo venoso (tipologia non raccomandata nell'ambito dello screening neonatale) (41).

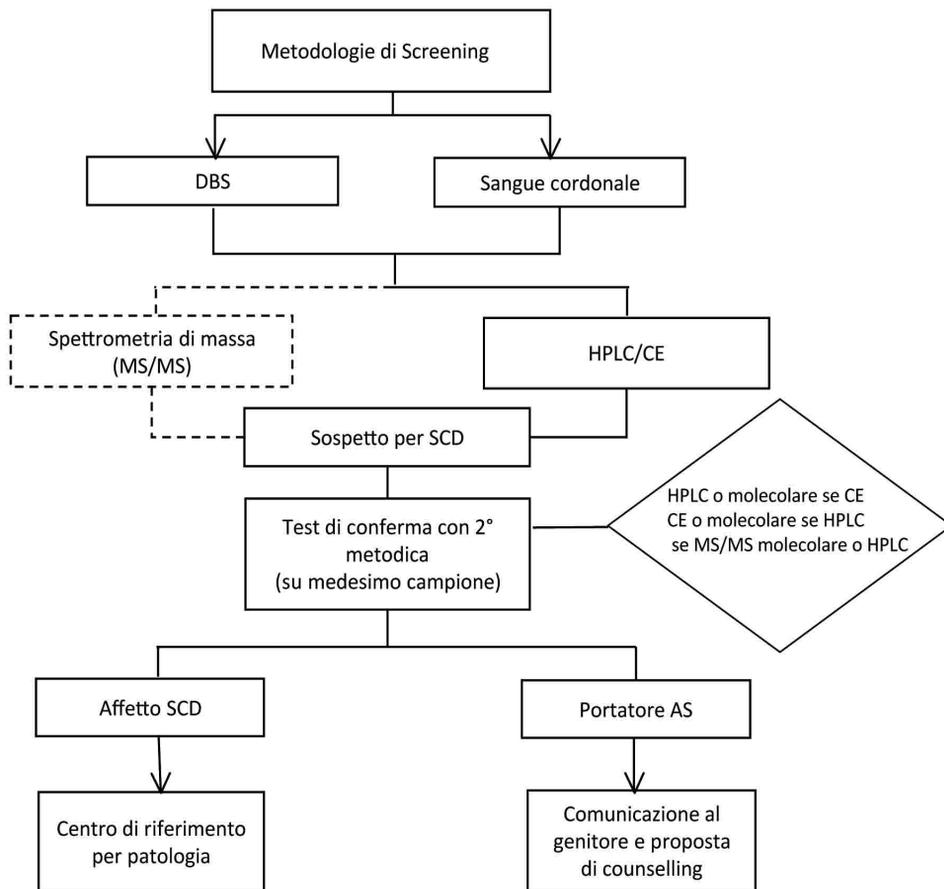
Una volta raccolto il campione ematico, l'analisi cromatografica (HPLC) del profilo emoglobinico o l'elettroforesi capillare (CE) sono il gold standard per l'identificazione delle varianti emoglobine responsabili delle sindromi falciformi (41, 44-49). Vi sono limitate esperienze anche nell'uso dell'isolettroforesi delle proteine (IEF), tecnica ancora priva di standard di controllo internazionali (46). L'identificazione di un soggetto affetto richiede sempre una conferma con una metodica differente sullo stesso campione: elettroforesi capillare (CE) o valutazione molecolare se prima HPLC, HPLC se prima CE o IEF. Recentemente è stato proposto e validato anche l'approccio analitico in spettrometria di massa (MS/MS) con la possibilità di identificare i picchi (mz/mz) per le varianti per HbS, C ed E o la sola forma SS (50-52). La conferma con altra metodica (molecolare o HPLC) è richiesta anche con questo approccio metodologico. Sebbene la

spettrometria di massa (Belgio Gulbis 2014/pc) abbia dato risultati interessanti in un programma nazionale di screening per SCD, richiede laboratori dedicati, con standard internazionali-interni di qualità e gestione ordinaria, che non sono ancora competitivi rispetto ad altre metodiche in uso come HPLC.

Tabella 2. Metodologie di analisi per l'identificazione di soggetti affetti da sindrome falciforme in screening neonatale		
Metodologia	Vantaggi	Limiti
HPLC (o CE)	<ul style="list-style-type: none"> • Limitato volume • Automatizzata • Largamente diffusa • Bassi costi 	<ul style="list-style-type: none"> • Coeluizione con varianti emoglobiniche rare (i.e. HbOsu, Christienborg)
Spettrometria di massa	<ul style="list-style-type: none"> • Limitato volume • Non necessari costanti update • Utilizzata in alcuni programmi di screening metabolici già attivi 	<ul style="list-style-type: none"> • Costi di gestione non competitivi • Personale tecnico formato e dedicato

I metodi analitici utilizzati nello screening debbono assicurare un'ottimale risoluzione nella separazione quali-quantitativa dell'HbF e dell'HbA, anche in considerazione degli elevati valori di HbF tipici del periodo neonatale. L'approccio molecolare deve essere riservato ai test di conferma. Vedi flow-chart 2.

Flow-chart 2. Metodologie di screening per l'identificazione di pazienti affetti da sindromi falciformi



RACCOMANDAZIONE

- screening su sangue capillare contemporaneo agli altri screening neonatali (DBS): **categoria 1A**
- screening su sangue cordonale: **categoria 1B**
- metodica di screening HPLC/CE con test di conferma con seconda metodica: **categoria 1A**

3. **INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI**

L'interpretazione dei risultati del materiale proveniente dallo screening neonatale si articola in varie fasi: acquisizione di informazioni preanalitiche, processo di analisi e fase post analitica con interpretazione dei dati.

3.1 **Acquisizione informazioni preanalitiche**

La SITE, in collaborazione con la SiBioC e l'AIEOP, ha recentemente pubblicato le Raccomandazioni per la diagnosi neonatale delle emoglobinopatie che sono state ampiamente utilizzate nella stesura della presente sezione (44).

La ricerca della SCD alla nascita richiede l'acquisizione da parte del laboratorio di alcune informazioni utili per la corretta interpretazione dei risultati (Tabella 3).

Tabella 3. Informazioni preanalitiche necessarie nello screening SCD	
Notizie essenziali sul neonato e i genitori	Notizie utili sul neonato e i genitori
<ul style="list-style-type: none">• Età gestazionale in settimane• Eventuali trasfusioni alla nascita o comunque prima del prelievo	<ul style="list-style-type: none">• Origini/etnia del ceppo familiare di entrambi i genitori• Ittero neonatale• Gemellarità• Esami per emoglobinopatie eseguiti dai genitori• Consanguineità dei genitori

3.2 **Processo di analisi e interpretazione dei dati**

I risultati, proprio per la variabilità delle condizioni del neonato, dovranno essere validati e interpretati tenendo conto dell'intero percorso diagnostico e non unicamente del dato analitico. In Tabella 4 è riportato un elenco esemplificativo dei fattori importanti nel processo di interpretazione dell'assetto emoglobinico.

Tabella 4. Fattori che possono incidere sulla variabilità dei risultati nella determinazione quantitativa dell'assetto emoglobinico

Cause di variabilità intrinseca (riconducibili al neonato)	Cause di variabilità estrinseca (non riconducibili al neonato)
<ul style="list-style-type: none">• Età gestazionale alla nascita• Passaggio o contaminazione con sangue materno• Presenza di emolisi o anemia dovute a cause anche non dipendenti dai geni globinici• Pregressa trasfusione	<ul style="list-style-type: none">• Prelievo in neonato di età superiore ai tre giorni• Modalità e tempi di conservazione• Aggiunta di conservanti al campione ematico prima dell'esame

Gli assetti e gli intervalli di riferimento relativi alla quantificazione delle frazioni emoglobiniche in presenza dei più frequenti e significativi composti genetici riconducibili alla condizione SCD, sono riportati nella Appendice sezione 3 (valori soglia per ognuna delle frazioni emoglobiniche alla nascita e i livelli decisionali definitivi per lo screening per SCD) (41, 44).

Una volta concluso il processo analitico, l'interpretazione dei dati e il relativo referto dovrà fare emergere le seguenti condizioni: assetto emoglobinico nella norma (AA), trait (S, C) o affetto (SCD), l'identificazione di eventuali altre varianti verrà segnalata per successivi approfondimenti, ma non è obiettivo dello screening. In tabella 5 viene riportata una sinottica interpretativa dei risultati di laboratorio (44).

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Tabella 5 Interpretazione dei dati (modificata come da Tabella 3, Ivaldi G et al. Raccomandazioni per la diagnosi neonatale delle emoglobinopatie. Biochimica Clinica 2015;39:116-134)						
Hb F %	Hb A %	Hb S %	Hb C %	Altre varianti %	Necessità di secondo test di conferma	Referto
<75	>22	-	-	-	No	Normale
>80	0	<20	-	-	Si	Affetto da SCD. Per discriminare tra HbS/HbS, HbS/β ⁺ th, HbS/HbLeppure, HbS/ δβth, HbS/HbD occorre studio molecolare e/o studio dei genitori
>80	<5	<15	-	-	Si	Affetto da SCD. Per la conferma di HbS/β ⁺ th, occorre studio molecolare e/o studio dei genitori
>72	0	<13	<15	-	Si	Affetto da SCD (S/C)
>74	0	<14	-	<13	Si	Affetto da SCD. Per la conferma di HbS/altra Hb (HbS/HbD), occorre studio molecolare e/o studio dei genitori
>75	0	<15	-	<10 (HbE)	Si	Affetto da SCD (S/E)
>70	>10	<10	-	-	Si	Trait-S (AS)

Nota: in caso di presenza di HbS, l'HbA2 non viene evidenziata in HPLC, pertanto, nel caso in cui Hb A2 > 1% ipotizzare contaminazione da sangue materno o pregressa trasfusione.

(3,41). La comunicazione del risultato seguirà il percorso integrato (flow-chart 1, flow-chart 2 e Appendice - sezione 4) con invio del soggetto al centro di riferimento per patologia.

RACCOMANDAZIONE

- Interpretazione dei risultati dello screening e relativi gradi di raccomandazione: si rimanda al documento integrato SibioC AIEOP SITE (41).

4. PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME FALCIFORME

Il programma di screening neonatale per SCD non può prescindere da una presa in carico globale dei soggetti affetti presso un Centro di riferimento specializzato, che si articola in un gruppo di lavoro multidisciplinare in grado di sostenere i percorsi diagnostico terapeutici che le linee guida nazionali ed internazionali hanno indicato come efficaci nel ridurre la mortalità / morbilità e migliorare la qualità di vita di questi pazienti (53-55). Le sindromi falciformi nel contesto europeo, rientrano tra le patologie prese in carico dai centri ERN (European Rare Network) il cui compito è quello di mantenere standard di cure a prevenzione recependo raccomandazioni-linee guida nazionali e internazionali di patologie.

Il Centro di riferimento per SCD deve prevedere un core personale e uno strutturale. Il primo si basa (i) sulla presenza di un team pediatrico (medici, infermieri, operatori socio sanitari) con competenze specifiche; (ii) sulla possibilità di accedere ad attività ambulatoriale e di day-service per diagnostica e trattamento, così come di laboratori chimico clinici con competenze diagnostiche nell'ambito delle emoglobinopatie. Il core strutturale si basa sulla presenza di servizi e professionisti competenti sulla patologia specifica come indicato nella Tabella 6.

Tabella 6. Competenze, professionalità e servizi di un centro di riferimento per sindromi falciformi (Adattato da NHS Guidelines 2010).(56)

- Pediatra ematologo con competenze di SCD.
- Ambulatorio dedicato.
- Rete con il territorio e gli ospedali periferici.
- Laboratorio diagnostico.
- Programma di screening neonatale.
- Servizio di Doppler Transcranico (TCD).
- Terapia Intensiva Pediatrica.
- Servizio Trasfusionale.
- Servizi specialistici pediatrici (Cardiologia, Urologia, Nefrologia, Pneumologia, Endocrinologia, Ortopedia, Chirurgia, Anestesia, Oculistica, Odontoiatria).
- Servizio di Psicologia con disponibilità di valutazioni psicometriche.
- Servizio di Radiologia e Neuroradiologia.
- Team specialistico dell'adulto per il programma di transizione o percorso definito per la gestione della transizione dal centro pediatrico al centro per adulti.

In questo contesto l'efficacia dell'azione di cura proposta dai centri di riferimento si basa sulla corretta informazione-formazione dei genitori, dei familiari di questi malati nel rispetto di sensibilità culturali diverse e, qualora presenti sul territorio, delle associazioni di pazienti come parte della rete di supporto.

La presenza di un centro di riferimento per SCD di area pediatrica richiede anche l'istituzione di programmi di transizione all'età adulta, che consentano il passaggio graduale e assistito del paziente in ambiente internistico/ematologico.

Questi gruppi multidisciplinari dedicati richiedono risorse economiche che ne garantiscano l'attività e la pronta risposta alle esigenze di cura e follow-up del paziente. Tabella 7.

Le associazioni dei pazienti, qualora presenti nell'area del centro di riferimento, dovranno essere coinvolte in azioni periodiche di aggiornamento-incontro con esperti di patologia mantenendo un costante flusso di informazioni attraverso l'armonizzazione con le diverse figure sanitarie coinvolte.

Tabella 7. Mission dei Centri di riferimento per i pazienti affetti da sindromi falciformi.

- Garantire al paziente i trattamenti opportuni:
 - Profilassi antibiotica e vaccinazioni per la prevenzione delle infezioni
 - Screening con TCD e monitoraggio delle complicanze neurologiche
 - Terapia con idrossiurea
 - Terapia trasfusionale appropriata (semplice/eritrocitoferesi)
 - Sorveglianza del sovraccarico marziale e terapia chelante
 - Trapianto di midollo o collegamento stretto con Centro Trapianto esperto in patologie non oncologiche
- Organizzare e coordinare un Team di specialisti con competenze specifiche per il trattamento delle complicanze acute e croniche della Drepanocitosi.
- Organizzare la sorveglianza dei pazienti mediante controlli periodici
- Implementare e condividere protocolli di cura per le complicanze acute (crisi dolorose, ACS, stroke, anemia acuta, sequestro splenico, priapismo)
- Supportare e promuovere il trattamento a domicilio:
 - Informare e formare i genitori e il paziente
 - Sviluppare presidi informativi facilitanti (libretti in lingua, CD, siti-web)
- Organizzare e partecipare al programma di transizione
- Sviluppare i rapporti con gli ospedali periferici e il territorio
- Organizzare un sistema di rete, modello hub and spoke
- Promuovere ed organizzare la formazione dei medici e degli operatori sanitari
- Promuovere e facilitare la comunicazione tra le strutture e gli operatori

RACCOMANDAZIONE

- Presa in carico del paziente affetto SCD in centri dedicati: **categoria 1A**
- Il centro dedicato deve possedere dimostrate risorse professionali e strutturali per la presa in carico globale del paziente: **categoria 1A**

5. VALUTAZIONE DELL'IMPATTO SANITARIO DEL PROGRAMMA DI SCREENING NEONATALE PER SCD

L'istituzione di un programma di screening per SCD deve prevedere una valutazione del suo impatto sanitario, attraverso la valutazione di tre parametri di efficienza: (i) l'audit dei centri di screening, (ii) il feedback inteso sia come numero dei soggetti identificati (malati e portatori) che come impatto del programma di screening sulla storia naturale della malattia ; (iii) la raccolta dei dati in registri dedicati.

- **Audit dei centri di screening** richiede l'identificazione di centri certificati ISO che assicurino differenti livelli di competenza di tipo preanalitico, analitico e successivamente di "*presa in carico globale*".
- **Feedback dello screening neonatale.** L'impatto sanitario dello screening neonatale per SCD implica una valutazione periodica dell'efficienza del programma:
 - *a breve termine*, per monitorare la prevalenza della malattia in una determinata area geografica e l'efficienza del processo diagnostico nell'identificazione dei neonati affetti;
 - *a medio termine*, per valutare l'impatto dei programmi di presa in carico diagnostico-terapeutico sulla storia naturale della malattia compresa l'aderenza e compliance ai protocolli di cura;
 - *a lungo termine*, per valutare la mortalità e morbilità correlata alla patologia così come i costi per il sistema sanitario regionale/nazionale.

Raccolta delle informazioni dati in database dedicati: permette la condivisione dei dati tra Centri di riferimento per patologia, il monitoraggio dell'efficacia dei protocolli diagnostico-terapeutici e l'implementazione/ottimizzazione del programma.

Il gruppo di esperti coinvolti nella redazione delle raccomandazioni ritiene che questa azione possa impattare significativamente i costi per la patologia così come osservato in altri Paesi dove questi programmi sono già attivi (15).

RACCOMANDAZIONE

- Programmazione audit per i programmi di screening: **categoria 1B**
- Raccolta informazioni in database dedicati e analisi periodica: **categoria 1B**

6. TRAIT-S (AS)

Lo screening permette di identificare i soggetti trait-S (AS) e di offrire loro un counselling familiare da parte di esperti di patologia in grado di informare e consentire scelte riproduttive consapevoli.

Nel mondo si stima che circa 100 milioni di persone siano portatori del gene S (Sickle Cell Trait SCT) (57). Lo stato di trait-S (AS) viene generalmente considerato una condizione benigna, con aspettativa di vita pari a quella della popolazione generale. Tuttavia, recentemente sono state documentate associazioni specifiche con alcuni eventi avversi/patologie (58-60). In particolare possiamo identificare tali associazioni come: certamente, probabilmente e possibilmente correlate allo stato di trait-S a seconda delle evidenze disponibili ad oggi.

Tabella 8 . Associazioni specifiche stato di trait-S con eventi avversi/patologie

Associazione certa	Associazione probabile	Associazione possibile
<ul style="list-style-type: none"> • Complicanze legate all'esercizio fisico anaerobico prolungato: rabdomiolisi e morte improvvisa. In soggetti portatori esposti per motivi professionali ad esercizio fisico anaerobico si devono prevedere idonei periodi di recupero ed adeguata idratazione. (57-58) • Complicanze renali: micro-macro ematuria, riduzione della capacità renale di concentrazione, necrosi papillare renale • Infarto splenico in condizioni di bassa tensione di ossigeno a quote elevate • Aumentata incidenza tumore della midollare renale. 	<ul style="list-style-type: none"> • Complicanze in corso di gravidanza (aborto secondo trimestre, basso peso alla nascita, pre-eclampsia) • Tromboembolismo venoso. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acute Chest Syndrome</i> • Batteriuria asintomatica in gravidanza • Retinopatia proliferativa

A livello internazionale la scelta finale in merito alla identificazione e comunicazione dello stato di trait-S non è unanime e non è prevista in alcuni programmi di screening (61).

Il presente pannello di esperti ritiene sia importante l'identificazione e la comunicazione dello stato di trait-S. (Appendice - Sezione 4)

RACCOMANDAZIONE

- Identificazione del trait-S (AS) nell'ambito dei programmi di screening: **categoria 2B**
- Comunicazione e offerta di counselling alla famiglia: **categoria 2B**

7. BIBLIOGRAFIA

1. Expanded newborn screening: social and ethical issues. Dhondt JL. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Oct;33(Suppl 2):S211-7. doi: 10.1007/s10545-010-9138-y. Epub 2010 Jun 11. Review
2. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. *WHO Chronicle* 1968;22(11):473.
3. US Newborn screening system guidelines II follow up of Children, Diagnosis, management and Evaluation (CORN) *Journal of Pediatrics* 2000 137 suppl.4.
4. Bradford L. Therrell Jr, MS, PhD† U.S. newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. *Mol Genet Metab*. 2001 Sep-Oct;74(1-2):64-74.
5. www.site-italia.org
6. AIEOP. Linee guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in Italia .2012
7. Angastiniotis M1, Vives Corrons JL, Soteriades ES, et al. The impact of migrations on the health services for rare diseases in Europe: the example of haemoglobin disorders. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:727905
8. Russo-Mancuso G, Romeo MA, Guardabasso V, Schilirò G. Survey of sickle cell disease in Italy. *Haematologica*. 1998 Oct;83(10):875-81
9. Russo-Mancuso G, La Spina M, Schilirò G. The changing profile of sickle cell disease in Italy. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(9):923-4.
10. Istat. Statistiche report novembre 2015 migrazioni internazionali e interne della popolazione residente anno 2014.
11. Venturelli D et al. Sickle Cell Disease in aareas of immigration of high-risk populations: a low cost and reproducible method of screening in Northern Italy. *Blood Transfusion* 2014; 12: 346-51.
12. Rolla R et al. Neonatal screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies in the changing Europe. *Clin Lab* 2014; 60 (12): 2089-93.

13. Ballardini E et al. Universal neonatal screening for sickle cell disease and other haemoglobinopathies in Ferrara, Italy. *Blood Transfus.* 2013 Apr; 11(2): 245-9.
14. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol.* 2015 Apr;39(3):171-87
15. Therrell BL Jr, Lloyd-Puryear MA, Eckman JR, et al. Newborn screening for sickle cell diseases in the United States: A review of data spanning 2 decades. *Semin Perinatol.* 2015 Apr;39(3):238-51
16. Robitaille N, Delvin EE, Hume HA. 5. Newborn screening for sickle cell disease: A 1988-2003 Quebec experience. *Paediatr Child Health.* 2006 Apr;11(4):223-7
17. <https://www.newbornscreening.on.ca>
18. Streetly A, Latinovic R, Henthorn J. Positive screening and carrier results for the England-wide universal newborn sickle cell screening programme by ethnicity and area for 2005-07. *J Clin Pathol.* 2010 Jul;63(7):626-9
19. Bouva MJ, Mohrmann K, Brinkman HB, et al. Implementing neonatal screening for haemoglobinopathies in the Netherlands. *J Med Screen.* 2010;17(2):58-65
20. Gulbis B, Cotton F, Ferster A, et al. Neonatal haemoglobinopathy screening in Belgium. *J Clin Pathol.* 2009 Jan;62(1):49-52
21. Cela de Julián E, Dulín Iñiguez E, Guerrero Soler M, et al. Evaluation of systematic neonatal screening for sickle cell diseases in Madrid three years after its introduction. *An Pediatr (Barc).* 2007 Apr;66(4):382-6
22. Frömmel C, Brose A, Klein J et al. Newborn screening for sickle cell disease: technical and legal aspects of a German pilot study with 38,220 participants. *Biomed Res Int.* 2014;2014:695828
23. Kunz JB, Awad S, Happich M. Significant prevalence of sickle cell disease in Southwest Germany: results from a birth cohort study indicate the necessity for newborn screening. *Ann Hematol.* 2016 Feb;95(3):397-402

24. Grosse R, Lukacs Z, Cobos PN. The Prevalence of Sickle Cell Disease and Its Implication for Newborn Screening in Germany (Hamburg Metropolitan Area). *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Jan;63(1):168-70
25. Berthet S, Monpoux F, Soummer AM, et al. Neonatal screening for sickle cell disease at the Nice University Hospital: the last 8 years. *Arch Pediatr*. 2010 Dec;17(12):1652-6.
26. Bardakjian J, Benkerrou M, Bernaudin F, et al. Neonatal screening of sickle cell anemia in metropolitan France. *Arch Pediatr*. 2000 Dec;7(12):1261-3
27. www.who.itbg/ebwha/pdf_files/WHA59_2006_REC1-en.pdf
28. Hinton CF, Homer CJ, Thompson AA et al. A framework for assessing outcomes from newborn screening: on the road to measuring its promise. *Mol Genet Metab*. 2016 Aug;118(4):221-9.
29. Minkovitz CS, Grason H, Ruderman M et al. Newborn screening programs and sickle cell disease. A public health services and systems approach. *Am.J:prev.Med*.2016;51:39-47.
30. GRADE working group. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>
31. Linee Guida gravidanza fisiologica. Ministero della Salute Italia. Aggiornamento 2011
32. Traeger-Synodinos J, Hartevelde CL, Old JM. EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *Eur J Hum Genet*. 2015 Apr;23(4):560.
33. Consensus Development Panel. NIH Newborn Screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *J AM Med Assoc*. 1987; 258: 1205-1209.
34. Standing Medical Advisory Committee. Sickle cell, thalassaemia and other haemoglobinopathies. London: HMSO; 1993.

35. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, et al. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics*. 1988 Jun;81(6):749-55.
36. Gulbis B, Ferster A, Vermynen C, et al. An estimation of the incidence and demographic picture of the major hemoglobinopathies in Belgium (from a confidential inquiry). *Hemoglobin*. 2008;32(3):279-85
37. "Consensus statement on the care of patients with Sickle Cell Disease in Canada. NIH; http://www.sicklecelldisease.ca/wp-content/uploads/2013/04/CANHAEM-Consensus-Statement-for-SCD-Guide2015_v10.pdf.
38. Sickle cell disease in childhood, Standards and Guidelines for clinical care (NHS) https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/408961/1332-SC-Clinical-Standards-WEB.pdf.
39. Therrell BL, Hannon WH, Pass KA, et al. Guidelines for the retention, storage, and use of residual dried blood spot samples after newborn screening analysis: statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services. *Biochem Mol Med* 1996;57:116-24.
40. Linee guida per lo screening neonatale esteso e la conferma diagnostica. SISMME-SISN 2008
41. Ivaldi G, Barberio G, Caruso V, et al . Raccomandazioni per la diagnosi neonatale delle emoglobinopatie. *Biochimica Clinica* 2015;39:116-134
42. Legge 21 ottobre 2005, n. 219. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*; Serie Generale n. 251 del 27 ottobre 2005.
43. Decreto del Ministro della Salute 3 marzo 2005 art.14 comma 3. Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*; Serie Generale n. 85 del 13 aprile 2005.

44. Ivaldi G, Barberio G. Raccomandazioni per la Diagnostica di Primo livello delle Emoglobinopatie della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie. Collana Scientifica SITE N.1, 2012
45. Wolff F, Cotton F, Gulbis B. Screening for haemoglobinopathies on cord blood: laboratory and clinical experience. *J Med Screen*. 2012 Sep;19(3):116-22
46. Ducrocq R, Pascaud O, Bévier A, et al. Strategy linking several analytical methods of neonatal screening for sickle cell disease. *J Med Screen*. 2001;8(1):8-14
47. Barberio G., Ivaldi G. Le emoglobinopatie in Italia. Parte I: Nosografia clinica ed epidemiologia. *Biochimica Clinica*, 2016; 40: 78-95
48. Barberio G., Ivaldi G. Le emoglobinopatie in Italia. Parte II: Prevenzione e diagnostica di laboratorio. *Biochimica Clinica*, 2016; 40: 96-107
49. Mantikou E, Arkesteijn SG, Beckhoven van JM. A brief review on newborn screening methods for hemoglobinopathies and preliminary results selecting beta thalassemia carriers at birth by quantitative estimation of the HbA fraction. *Clin Biochem*. 2009 Dec;42(18):1780-5.
50. Boemer F1, Ketelslegers O, Minon JM, et al. Newborn screening for sickle cell disease using tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2008 Dec;54(12): 2036-41
51. Hachani J, Duban-Deweere S, Pottiez G, et al. MALDI-TOF MS profiling as the first-tier screen for sickle cell disease in neonates: matching throughput to objectives. *Proteomics Clin Appl*. 2011 Aug;5(7-8):405-14.
52. George RS, Moat SJ. Effect of Dried Blood Spot Quality on Newborn Screening Analyte Concentrations and Recommendations for Minimum Acceptance Criteria for Sample Analysis. *Clin Chem*. 2016 Mar;62(3):466-75
53. Telfer P, Coen P, Chakravorty S, et al. Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. *Haematologica*. 2007 Jul;92(7):905-12

54. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, et al. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010 Apr 29;115(17):3447-52.
55. McGann PT. Improving survival for children with sickle cell disease: newborn screening is only the first step. *Paediatr Int Child Health*. 2015;35(4):285-6.
56. NHS Screening programmes. Sickle cell and thalassaemia . 2nd edition. october 2010
57. World Health Organization, Provisional agenda item 11.4 (24 April 2006)
58. Goldsmith JC, Bonham VL, Joiner CH. Framing the research agenda for sickle cell trait: building on the current understanding of clinical events and their potential implications. *Am J Hematol*. 2012 Mar;87(3):340-6
59. Harmon KG, Drezner JA, Klossner D, et al. Sickle cell trait associated with a RR of death of 37 times in National Collegiate Athletic Association football athletes: a database with 2 million athlete-years as the denominator. *Br J Sports Med*. 2012 Apr;46(5):325-30
60. Webber BJ, Casa DJ, Beutler AI et al. Preventing Exertional Death in Military Trainees: Recommendations and Treatment Algorithms From a Multidisciplinary Working Group. *Mil Med*. 2016 Apr;181(4):311-8.
61. Frommel C, Brose A, Klein J, et al. "Newborn Screening for Sickle Cell Disease: Technical and legal aspects of a German pilot study with 38.220 participants. *BioMed Research International*, 2014: 1-8.

7. APPENDICE

Sezione 1

Tabella ISTAT

Popolazione straniera residente al 31 dicembre 2015

REGIONI	Stranieri residenti	% sul totale stranieri residenti	Variazione % sul 2014	Incidenza % sulla popolazione residente totale	% di donne	% di nati stranieri sul totale dei nati
Piemonte	422.027	8,4	-0,8	9,6	53,3	18,9
Valle d'Aosta	8.480	0,2	-6,6	6,7	57,8	14,0
Lombardia	1.149.011	22,9	-0,3	11,5	51,3	22,2
Trentino-Alto Adige	94.920	1,9	-1,3	9,0	53,7	15,8
<i>Bolzano-Bozen</i>	<i>46.454</i>	<i>0,9</i>	<i>0,9</i>	<i>8,9</i>	<i>53,6</i>	<i>13,9</i>
<i>Trento</i>	<i>48.466</i>	<i>1,0</i>	<i>-3,3</i>	<i>9,0</i>	<i>53,7</i>	<i>17,9</i>
Veneto	497.921	9,9	-2,7	10,1	52,8	20,9
Friuli-Venezia Giulia	105.222	2,1	-2,2	8,6	52,8	16,7
Liguria	136.216	2,7	-1,8	8,7	53,8	19,7
Emilia-Romagna	533.479	10,6	-0,6	12,0	53,4	24,6
Toscana	396.219	7,9	0,2	10,6	53,9	19,6
Umbria	96.875	1,9	-1,8	10,9	56,3	18,4
Marche	140.341	2,8	-3,3	9,1	55,0	16,1
Lazio	645.159	12,8	1,4	11,0	52,4	15,6
Abruzzo	86.363	1,7	0,1	6,5	54,8	10,9
Molise	12.034	0,2	11,4	3,9	51,3	5,4
Campania	232.214	4,6	6,8	4,0	52,7	4,6
Puglia	122.724	2,4	4,2	3,0	52,6	4,9
Basilicata	19.442	0,4	6,8	3,4	53,2	5,8
Calabria	96.889	1,9	6,1	4,9	51,4	6,1
Sicilia	183.192	3,6	5,2	3,6	47,9	5,1
Sardegna	47.425	0,9	5,2	2,9	54,4	3,7
Nord-ovest	1.231.542	24,5	-1,6	7,6	72,5	15,6
Nord-est	1.715.734	34,1	-0,6	14,7	38,1	28,9
Centro	1.278.594	25,4	0,2	10,6	53,4	17,0
Sud	569.666	11,3	5,1	4,0	52,7	5,5
Isole	230.617	4,6	5,2	3,4	49,2	4,9
Italia	5.026.153	100,0	0,2	8,3	52,6	14,8

Report statistiche ISTAT 10 Giugno 2016

Sezione 2

Revisione sugli studi inerenti lo screening neonatale per drepanocitosi in Europa e Nord America (Western Countries).

Paese	Anno	Attualmente	Tipo	Campione	Metodica	N° neonati testati *	Incidenza portatori *	Incidenza affetti *	Bibliografia
USA	1987 (2006 tutti USA)	Nazionale	Universale	Guthrie	HPLC	76.527.627	1:67	1: 1941	Therell BL 2015
Canada (Montreal)	1988-2003	Pilota mirato	Mirato*	Cordone	HPLC	9.619	1:10	1:133	Rabitaile 2006
Canada (8 province)	2006	Nazionale	Universale	Cordone o Guthrie	HPLC				https://www.newbornscreening.on.ca/
UK	1883	Nazionale	Universale	Guthrie	HPLC	1.069.000	1:66	1:2000	Streetly A 2010
Olanda	2007	Nazionale	Universale	Guthrie	HPLC				Bouva M 2010
Belgio	1994	Regionale (Bruxelles-Liegi)	Universale	Cordone	CE	191.783	1:58	1:1559	Gulbis B 2009
Spagna	2000	Regionale (Estremadura-Madrid- Paesi Baschi-Valencia-Catalogna)	Universali	Guthrie	HPLC	190.236	1:100	1:5000	Cela de Zulian 2007
Germania	2011 2012 2013	Berlino Heidelberg Amburgo	Universale Universale Universale	Guthrie Guthrie Guthrie	HPLC HPLC HPLC	38.220 37.838 17.018	1:189 1:440 1:189	1:2005 1:12613 1:2385	Frommel 2014 Kunz J 2016 Grosse 2015
Francia	2000	Nazionale	Mirato*	Guthrie	HPLC	7.909	^1:57 (a rischio) 1:142 (generale)	1:659 (a rischio) 1:1648 (generale)	Berthet 2010 Bardakjian 2000
Italia	2010-2012 2013 2011	Ferrara Novara Modena	Universale Mirato° Mirato§	Guthrie Cordone	HPLC HPLC	1.992 337 94	1:125 1:11 1:3	0 0 1:10	Ballardini 2013 Rolla 2014 Venturelli 2014

* i dati si riferiscono alla relativa pubblicazione;

° mirato ai neonati figli di genitori a rischio di emoglobinopatia;

§ mirato ai neonati figli di madri con emoglobina anomala identificata mediante screening in gravidanza;

^ i dati si riferiscono ai neonati a rischio e a quella calcolata su tutti i neonati nel periodo di riferimento

Sezione 3

Condizioni clinicamente significative e più frequenti di SCD: sono riportati i valori soglia per ciascuna delle frazioni emoglobiniche nascita del neonato a termine e i livelli decisionali definitivi

(modificata come da Tabella 3, Ivaldi G et al. Raccomandazioni per la diagnosi neonatale delle emoglobinopatie. Biochimica Clinica 2015;39:116-134).

	Hb F %	Hb A %	Hb S %	Hb C %	Hb D Punjab %	Hb O Arab %	Hb Lepore %	Hb E %	Livello Decisionale
Normale	<75	22 ± 8	-	-	-	-	-	-	Definitivo per HbA>22
Hb S / Hb S	>80	0	<20	-	-	-	-	-	Richiesto test di conferma per Dx di SCD
Hb S / β° Tal.	>80	0	<20	-	-	-	-	-	Richiesto test di conferma per dx di SCD
Hb S / β+ Tal.	>80	<5	<15	-	-	-	-	-	Richiesto test di conferma per dx di SCD
Hb S / Hb C	>72	0	<13	<15	-	-	-	-	Richiesto test di conferma per dx di HbS/HbC
Hb S / Hb D Punjab	>74	0	<14	-	<12	-	-	-	Richiesto test di conferma per Dx di SCD
Hb S / Hb O Arab	>74	0	<13	-	-	<13	-	-	Richiesto test di conferma per Dx di SCD
Hb S / Hb Lepore	>80	0	<20	-	-	-	0	-	Richiesto test di conferma per Dx di SCD
Hb S / δβ Tal.	>80	0	<20	-	-	-	-	-	Richiesto test di conferma per Dx di SCD
Hb S / Hb E	>75	0	<15	-	-	-	-	<10	Richiesto test di conferma per Dx di HbS/HbE
Hb S eterozigote	>70	>10	<10	-	-	-	-	-	Richiesto test di conferma per Dx di eterozigote HbS

Nota La presenza di HbS deve essere confermata da un secondo test, con metodica differente, sul medesimo campione. La conferma consente di fare diagnosi (Dx) di SCD: Solo i casi di combinazione HbS/HbC e HbS/HbE possono essere diagnosticati con certezza con l'analisi delle frazioni emoglobiniche; In tutti gli altri casi, è possibile formulare un referto di SCD, senza discriminazione del tipo di malattia drepanocitica. Devono essere avviate tutte le procedure a cascata dell'identificazione di un soggetto affetto (presa in carico globale, inizio della profilassi penicillinica) (8), riservando il momento della diagnosi certa del tipo di SCD (HbS/HbS, HbS/βth, HbS/altra Hbpatia) alla possibilità di estendere lo studio ai genitori e/o di effettuare studi molecolari di II livello.

Sezione 4

Fac-simile informativa genitori

Gentili Genitori,
vi inviamo l'esito del Programma di Screening per Drepanocitosi, offerto dai Punti Nascita della Provincia di..... in collaborazione con

Lo screening di Vostro/a figlio/a è risultato POSITIVO per presenza di emoglobina S (HbAS). Tale condizione sottende uno stato di PORTATORE (trait-S) di uno dei difetti genetici responsabili di alterazioni dell'emoglobina conosciuta come drepanocitosi o anemia falciforme.

La drepanocitosi è una condizione non contagiosa ma congenita che si trasmette per via ereditaria . Essere PORTATORE (trait-S) significa che Vostro/a figlio/a potrebbe essere portatore/portatrice del difetto genetico, senza però essere malato/a. Si tratta di una condizione generalmente asintomatica; solo in situazioni estreme, quali attività fisica intensa ad elevate temperature o ad alta quota, è possibile l'insorgenza di crisi dolorose o fenomeni vaso-occlusivi.

Per le modalità di trasmissione della malattia, se due portatori (trait-S) hanno figli, questi hanno una reale possibilità di trasmettere geneticamente la malattia: nel 25% dei casi potranno avere figli sani, nel 50% figli con lo stesso carattere dei genitori (trait-S) e nel 25% dei casi figli con malattia.

Per queste modalità di trasmissione vi consigliamo, come genitori, di eseguire il test di screening per emoglobinopatie e di farlo eseguire anche ad eventuali altri Vostri figli.

La invitiamo a far visionare al Vostro Medico Curante e al Pediatra dei Vostri figli la presente lettera ai quali si rimandano ulteriori informazioni ed accertamenti.

VI CONSIGLIAMO DI RICORDARE SEMPRE AL PERSONALE SANITARIO, IN OCCASIONE DI ALTRE VISITE O PROCEDURE CHIRURGICHE, LO STATO DI TRAIT-S (AS) DI VOSTRO/A FIGLIO/A.

Per chiarimenti ed informazioni inerenti allo Screening contattare il numero..... dalle ore..... alle ore..... .

TUTTI I DIRITTI RISERVATI

Il presente volume è stato depositato
presso la Società Italiana degli Autori ed Editori (S.I.A.E.)
con il repertorio n. 2012001676 del 2 maggio 2012.

È vietata la traduzione, la memorizzazione elettronica,
la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo,
compresa la fotocopia, anche ad uso interno o didattico.

Per eventuali ristampe contattare:

Segreteria S.I.T.E. - Symposia S.r.l.
Via Augusto Riboty, 21 - 00195 Roma
Tel. 06 39 72 55 40 - Fax 06 39 72 55 41
E-mail: segreteria@grupposymposia.it