



REGIONE CAMPANIA

Dipartimento della salute  
e delle risorse naturali  
Giunta Regionale  
della Campania



SANTOBONO PAUSILIPON  
AZIENDA OSPEDALIERA PEDIATRICA

Centro Screening  
Neonatale



BIOTECNOLOGIE AVANZATE



Dipartimento di Scienze  
Mediche Traslazionali  
DAI di Pediatria  
UOS Fibrosi Cistica del Bambino  
Università degli Studi di Napoli  
Federico II

# SCREENING NEONATALE PER LA **FIBROSI CISTICA** NELLA REGIONE CAMPANIA







## STRUTTURE CHE IN SEQUENZA TRA DI LORO EFFETTUANO LO "SCREENING NEONATALE"

### **A.O.R.N. Santobono-Pausilipon** **Centro Screening Neonatale**

Via Egiziaca a Forcella 18 - 80123 Napoli - P.O.S.S. Annunziata

Tel. 081.2205021

Fax 081.2205070

Mail: d.scognamiglio@santobonopausilipon.it

neo\_screen@santobonopausilipon.it

*Responsabile:* Dr. Domenico Scognamiglio

*Referente Scientifico:* Prof. Antonio Correra

---

### **CEINGE- Biotecnologie Avanzate s.c.a r.l.**

Via G. Salvatore, 486 - 80145 Napoli

*(adiacente Policlinico Ateneo "Federico II")*

Unità operativa del Centro di Riferimento Regionale  
per la Diagnosi e la cura della Fibrosi Cistica

Tel. 081.7463133 - 081.3737959 - 081.3737838

Fax 081.3737808 - 081.7463650

Mail: salvator@unina.it - giuseppe.castaldo@unina.it

*Referenti:* Proff. Francesco Salvatore e Giuseppe Castaldo

---

### **Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali** **DAI di Pediatria - UOS Fibrosi Cistica del Bambino** **Università degli Studi di Napoli Federico II**

Via S. Pansini 5 - 80131 Napoli

Unità operativa clinica pediatrica del Centro di Riferimento Regionale  
per la Diagnosi e la cura della Fibrosi Cistica

Tel. 081.7462283 - 081.7463273

Fax 081.5463933

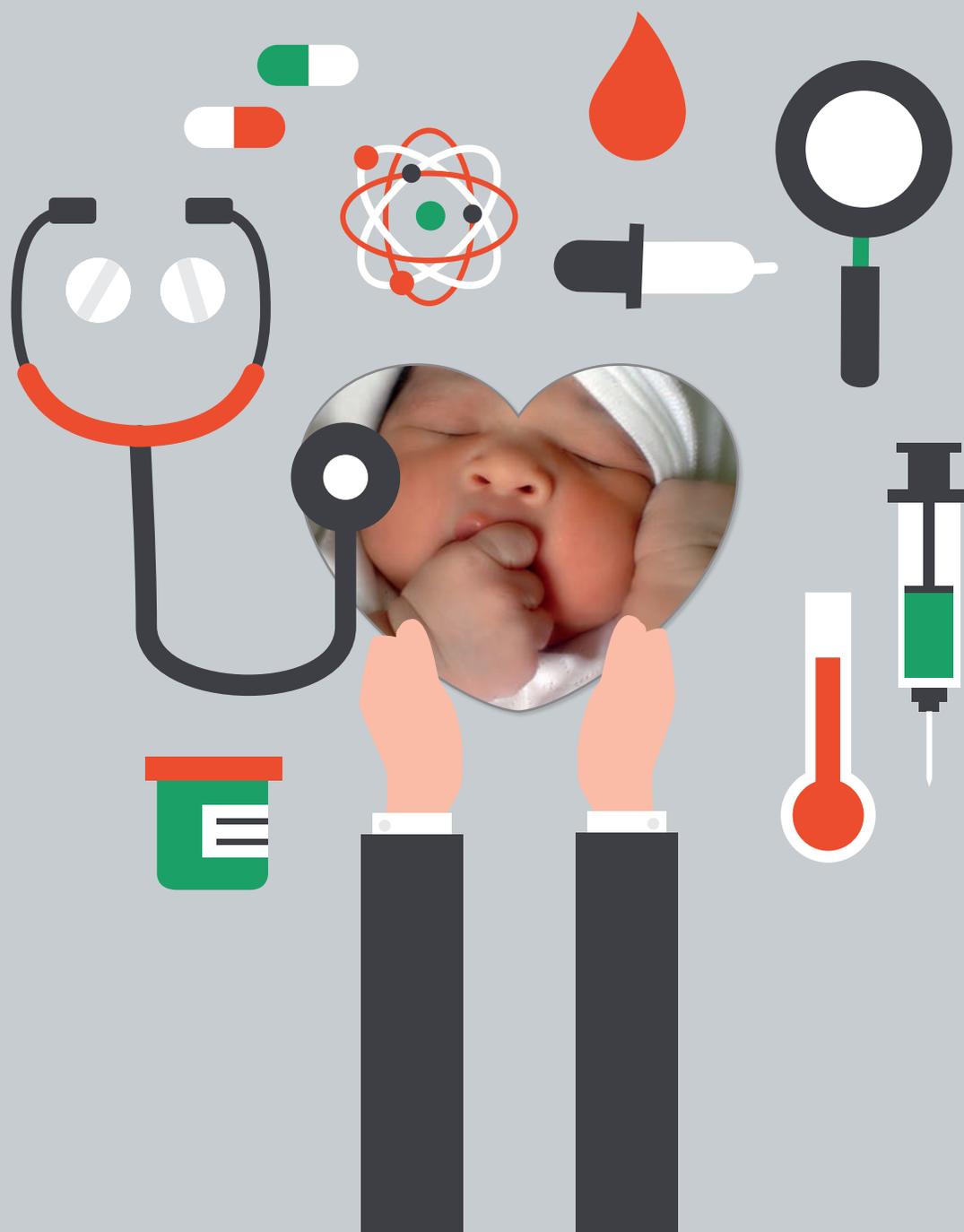
Mail: troncone@unina.it - raia@unina.it

*Referenti:* Proff. Riccardo Troncone e Valeria Raia





# INFORMAZIONI





SCREENING NEONATALE PER LA FIBROSI CISTICA  
NELLA REGIONE CAMPANIA



C'è una malattia che colpisce fin dalla nascita un bimbo ogni 3.000 - 3.500 neonati: si chiama "**fibrosi cistica**" (*anticamente "mucoviscidosi"*). In Campania, dove nascono ogni anno circa 60.000 bambini, 16-24 sono affetti da questa malattia.



È una delle malattie ereditarie più comuni nella nostra popolazione ed in Italia si presenta in un bambino ogni 3.500 nati circa. È dovuta all'anomalia di una proteina che regola gli scambi salini, con conseguente produzione di secrezioni molto dense e di sudore ricco di sale. Nella sua forma classica gli apparati più colpiti sono quelli respiratorio e gastroenterico con conseguenti infezioni respiratorie ripetute e scarso accrescimento.

Poiché la Medicina ha scoperto che quando questa malattia si inizia a curare fin dai primi mesi di vita può avere un andamento più blando, a livello mondiale si è deciso di fare lo "screening neonatale" per questa malattia, cioè di verificare se qualsiasi bimbo che nasce sia affetto oppure no da questa malattia.



In quasi tutte le Regioni italiane lo “screening neonatale” per la fibrosi cistica è già operativo, ora anche nella Regione Campania lo è, e questo opuscolo vuole descrivere qualche semplice notizia e dare qualche utile informazione sullo “screening neonatale” per genitori, strutture ed operatori sanitari di ginecologia/neonatalogia/pediatria.

**La diagnosi neonatale, prima della comparsa dei sintomi, consente di prevenire alcune complicanze e di migliorare in modo significativo l’andamento clinico.**

Poiché lo screening ai neonati già si esegue per altre malattie endocrino-metaboliche ed è obbligatorio, così come lo è ora an-



che per la fibrosi cistica, ogni bimbo non subisce alcuna maggiore invasività, se non l'ottenimento dal tallone di un solo piede di alcune gocce di sangue che vengono apposte su un cartoncino, che poi viene inviato alle strutture operative che effettuano le indagini di laboratorio necessarie per effettuare lo screening di cui innanzi, secondo la procedura descritta in dettaglio più avanti dalla pag. 12 in poi.



SCREENING NEONATALE PER LA FIBROSI CISTICA  
NELLA REGIONE CAMPANIA

Non c'è bisogno di "consenso informato" da parte dei genitori per questo screening, ma questo opuscolo è stato formulato per informarli di tutto quanto necessario ed opportuno sapere come informazione completa ma sintetica. Comunque, ulteriori e specifiche informazioni possono essere ottenute contattando per mail, telefono o fax le strutture già indicate (vedi pag.3), che apparten-



gono ai Centri dove in via sequenziale si svolgono gli accertamenti diagnostici all'avanguardia e dove alla fine si prendono in carico i bimbi eventualmente diagnosticati come affetti dalla malattia per curarli al meglio ed il più precocemente possibile

**È così che si esercita la migliore prevenzione secondaria in favore di bimbi affetti, perché la terapia inizia il prima possibile.**

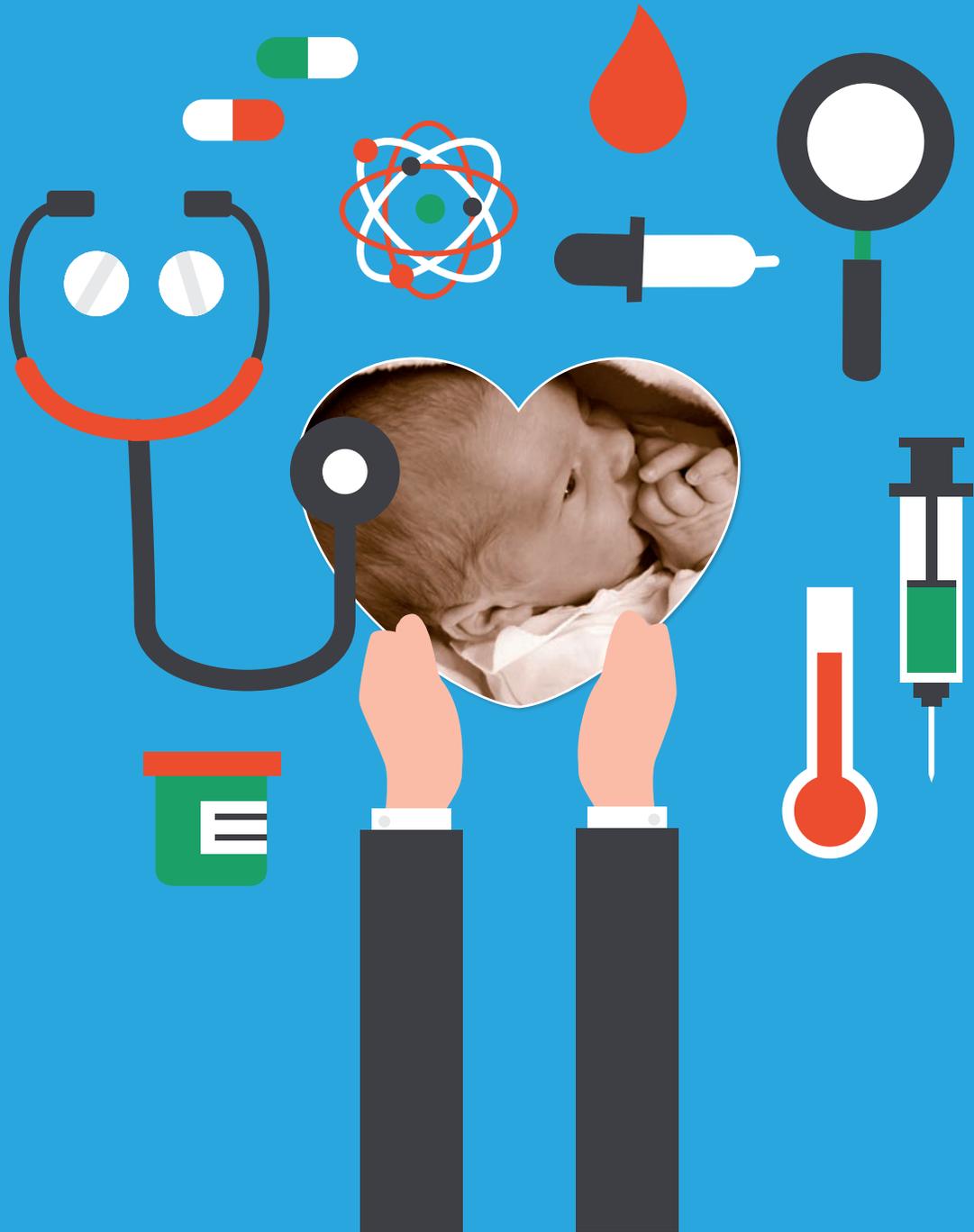


Un risultato ulteriore dello "screening neonatale" consiste nel venire a conoscenza del fatto che sia il padre che la madre dei bimbi affetti sono certamente portatori sani (non affetti) della malattia. Inoltre, si apprende che nelle rispettive famiglie c'è un gene portatore della malattia e che quindi i membri delle stesse, nell'aspettativa di procreazione, hanno bisogno di ottenere una diagnosi, insieme con gli eventuali partners, che riveli il rischio di procreare bimbi affetti. Si tenga presente che 1 su 25 persone in tutta la popolazione del mondo (eccetto qualche etnia dove la malattia è più rara) sono portatori (sani) del gene della fibrosi cistica. Lo screening neonatale può occasionalmente evidenziare lo stato di portatore sano (non affetto) identificando una sola mutazione ed escludendo (attraverso il test del sudore e l'esame clinico) la presenza della malattia.



SCREENING NEONATALE PER LA FIBROSI CISTICA  
NELLA REGIONE CAMPANIA

**MODALITÀ E PROCEDURA DETTAGLIATA  
PER LO SCREENING NEONATALE**  
*(aggiornato al 31/03/2015)*





## PRELIEVO AI NEONATI

Presso tutti i centri nascita della Regione Campania viene effettuato, per tutti i nuovi nati, un prelievo di sangue periferico, contestualmente a quello effettuato per gli altri screening obbligatori (Fenilchetonuria ed Ipotiroidismo Congenito), che deve comprendere 4



spot di Guthrie di dimensioni adeguate dedicati per lo screening neonatale di Fibrosi Cistica (FC). **Il cartoncino deve contenere oltre ai dati anagrafici, i recapiti telefonici e/o di fax o mail, al fine di contattare la famiglia in caso di richiamo.**

L'Operatore del punto nascita provvederà a fornire ai genitori una copia dell'opuscolo che comprende le principali informazioni sulle modalità e finalità dello screening neonatale per FC rendendosi disponibile per eventuali chiarimenti.

Presso ogni punto nascita sarà disponibile un modulo da compilare in caso di dissenso all'esecuzione del test genetico.

(Sarà inoltre disponibile un modulo di richiesta in caso di modifica dei dati anagrafici derivante da possibili errori di trasmissione).

**All'atto del prelievo, viene apposta una nota sul libretto sanitario regionale pediatrico del neonato in cui si dichiara che è stato effettuato il prelievo per lo screening neonatale per Fibrosi Cistica, come già avviene per la Fenilchetonuria ed Ipotiroidismo Congenito.**



## INVIO CAMPIONI BIOLOGICI E TEMPISTICA DELLE INDAGINI

Il cartoncino con i 4 spot viene inviato (insieme a quello dello screening della fenilchetonuria e dell'ipotiroidismo congenito) al Centro Screening Neonatale dell'A.O.R.N. Santobono-Pausilipon (vedi pag.3), dove viene effettuata l'analisi del tripsinogeno (IRT) da spot.



Nei casi che i dati superano il cut-off (pari a 48 ng/mL) il Centro screening informerà a mezzo fax il punto nascita, che provvederà a richiamare il neonato tra la 20a e la 30a giornata per effettuare un secondo prelievo di spot che sarà di nuovo inviato alla struttura di cui sopra.



Per i casi negativi al secondo prelievo (**IRT < 37 ng/mL**) lo screening si conclude in questa fase. Ove entro la 25ª giornata non sia pervenuto il campione, la struttura di cui sopra invierà un secondo fax di richiamo al punto nascita. Ove entro la 30ª giornata il campione non sia pervenuto, la struttura di cui sopra ne darà comunicazione a mezzo fax **al punto nascita che avrà cura di sollecitare ulteriormente i familiari (telegramma e/o attivazione servizi sociali per comunicare l'assenza del prelievo e quindi l'impossibilità di effettuazione dello screening).**

Se il punto nascita rintraccia la famiglia oltre la 30ª giornata lo stesso avviserà i familiari di rivolgersi al DAI di Pediatria - UOS Fibrosi Cistica del Bambino (vedi pag.3)

**Per i neonati pretermine (< 37 settimane) o sottopeso (< 2500 g alla nascita) nonché per i neonati con particolari patologie (Patologie Genetico-Metaboliche, Cromosomiche, Malformative) il secondo prelievo è obbligatorio per tutti e sarà effettuato tra la 14ª e la 16ª giornata dalla nascita.**

**Il Centro Screening Neonatale dell'A.O.R.N. Santobono-Pausilipon (vedi pag.3) effettuerà il II IRT, utilizzando in questi casi un valore di cut-off pari a 48 ng/mL.**

**In caso di valori superiori sarà effettuato un III IRT tra la 23ª e 30ª giornata, e solo dopo si darà il risultato finale al centro nascita e di qui ai familiari per il prosieguo della procedura.**



## SCREENING NEONATALE PER LA FIBROSI CISTICA NELLA REGIONE CAMPANIA

In caso di II IRT negativo il risultato non verrà refertato e lo screening si concluderà, a meno che il risultato del I IRT non sia  $> 100 \text{ ng/mL}$ . In tal caso i dati del neonato saranno comunicati al DAI di Pediatria - UOS Fibrosi Cistica del Bambino (vedi pag.3) che provvederà all'esecuzione del test del sudore.





In caso di II IRT positivo ( $> 37$  ng/mL), tutti gli spot disponibili saranno inviati al CEINGE- Biotecnologie Avanzate s.c.a r.l. per l'analisi molecolare di I livello e contestualmente sarà informato il DAI di Pediatria - UOS Fibrosi Cistica del Bambino (vedi pag.3) per l'esecuzione del Test del Sudore, dove il neonato sarà diretto dal Centro Nascita.

## DESCRIZIONE DEI POSSIBILI RISULTATI DERIVANTI DALLE ATTIVITÀ DI DIAGNOSTICA MOLECOLARE C/O IL CEINGE

### In caso di analisi molecolare positiva:

Se il campione presenta **due mutazioni causali di malattia**, viene stilato il referto. Il referto (che conterrà anche i dati dei due IRT trasmessi dal Centro Screening Neonatale dell'A.O.R.N. Santobono-Pausilipon (vedi pag.3) ove sono state effettuate le indagini di primo livello) viene inviato al DAI di Pediatria - UOS Fibrosi Cistica del Bambino (vedi pag.3) a per la presa in carico del paziente.



Se il campione presenta una sola mutazione nota, il referto viene inviato al DAI di Pediatria - UOS Fibrosi Cistica del Bambino (vedi pag.3) per la presa in carico del paziente; in questo caso viene effettuato il test del sudore e contestualmente un prelievo di sangue periferico sarà inviato di nuovo al CEINGE - Biotecnologie Avanzate s.c.a r.l. (vedi pag.3) per il sequenziamento di tutta la parte codificante del gene CFTR per raggiungere una "detection rate" del 94-95%.

Il risultato del referto sarà poi consegnato al DAI di Pediatria - UOS Fibrosi Cistica del Bambino (vedi pag.3)

**In caso di analisi molecolare negativa:**

Questo è il caso in cui il campione non presenta mutazioni; sarà comunque stilato un referto (contenente il calcolo del rischio residuo) e sarà inviato dal CEINGE al DAI di Pediatria - UOS Fibrosi Cistica del Bambino (vedi pag.3).





In caso di **II IRT positivo, test del sudore negativo, analisi genetica negativa** lo screening si considererà concluso nel senso di non presenza di malattia.

In caso di **II IRT positivo, test del sudore borderline o positivo, analisi genetica negativa** si provvederà all'esecuzione del sequenziamento del gene CFTR presso il CEINGE - Biotecnologie Avanzate s.c.a r.l. (vedi pag.3)

**N.B.**

Per i neonati che presentano ileo da meconio (sintomo compatibile con la diagnosi di FC), oltre all'effettuazione del prelievo, essi verranno riferiti dal punto nascita direttamente al DAI di Pediatria - UOS Fibrosi Cistica del Bambino (vedi pag.3)

