



Patient safety from the start!

Cure sicure per ogni neonato e ogni bambino

Bologna, 15 settembre 2025

Screening neonatale delle malattie endocrino-metaboliche: allargamento a nuove patologie

Elisa Rozzi, *Regione Emilia-Romagna* e Federico Baronio, *IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna*

POLICLINICO DI
SANT'ORSOLA



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



European
Reference
Network

MetabERN
European Reference Network
for Hereditary Metabolic Disorders

Endo-ERN

Cos'è lo screening neonatale

Programma complesso, integrato e multidisciplinare di prevenzione sanitaria secondaria.

Test biochimico non invasivo, eseguito tra la 48a e la 72a ora di vita, che consente l'identificazione nel neonato di un ampio spettro di malattie congenite che, se non diagnosticate e trattate tempestivamente, possono causare ritardo mentale e/o di crescita, gravi danni permanenti e in alcuni casi morte.



Scopo dello screening neonatale



Diagnosi precoce



Migliorare la prognosi e gli esiti della malattia



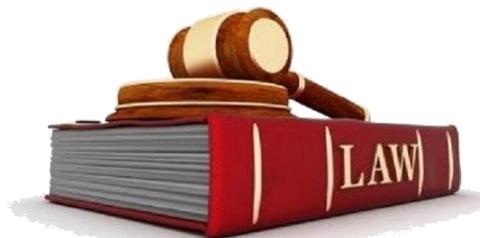
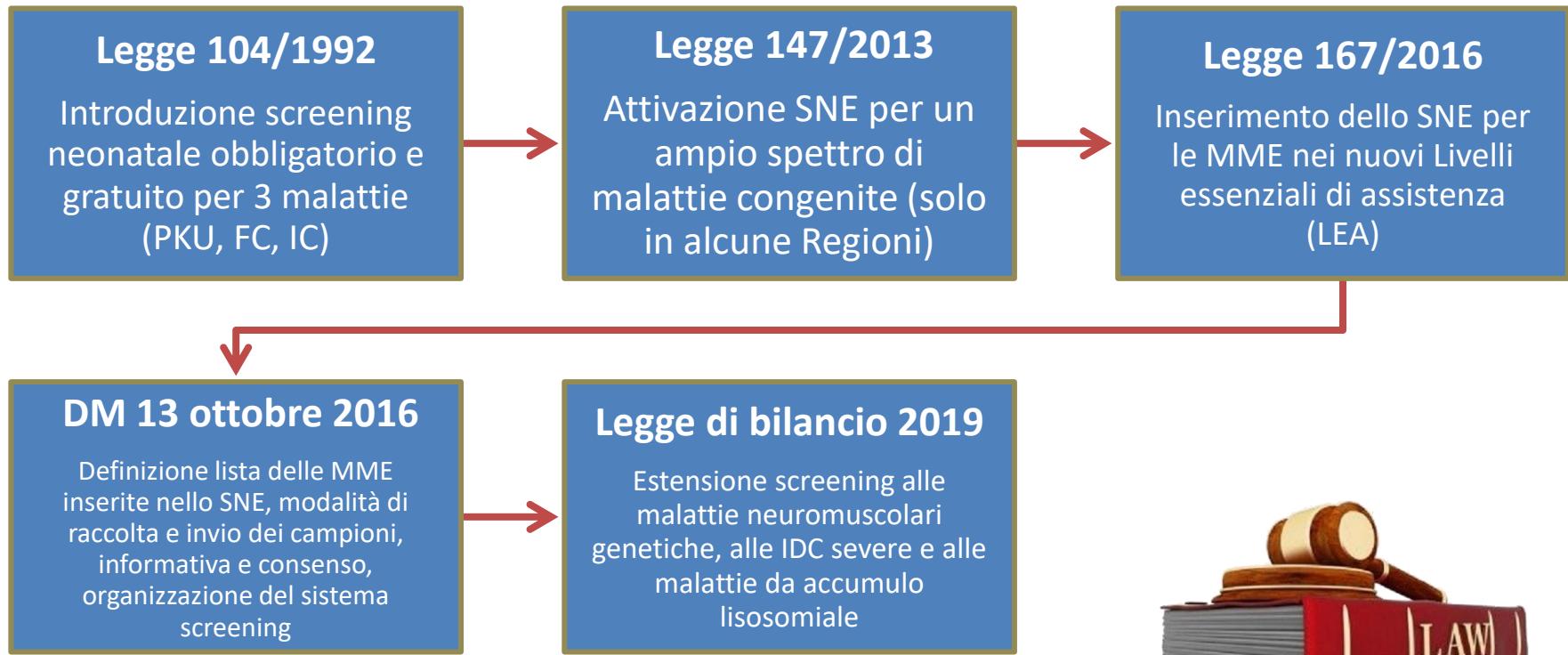
Migliorare la qualità di vita dei pazienti



Evitare gravi disabilità e in alcuni casi anche la morte



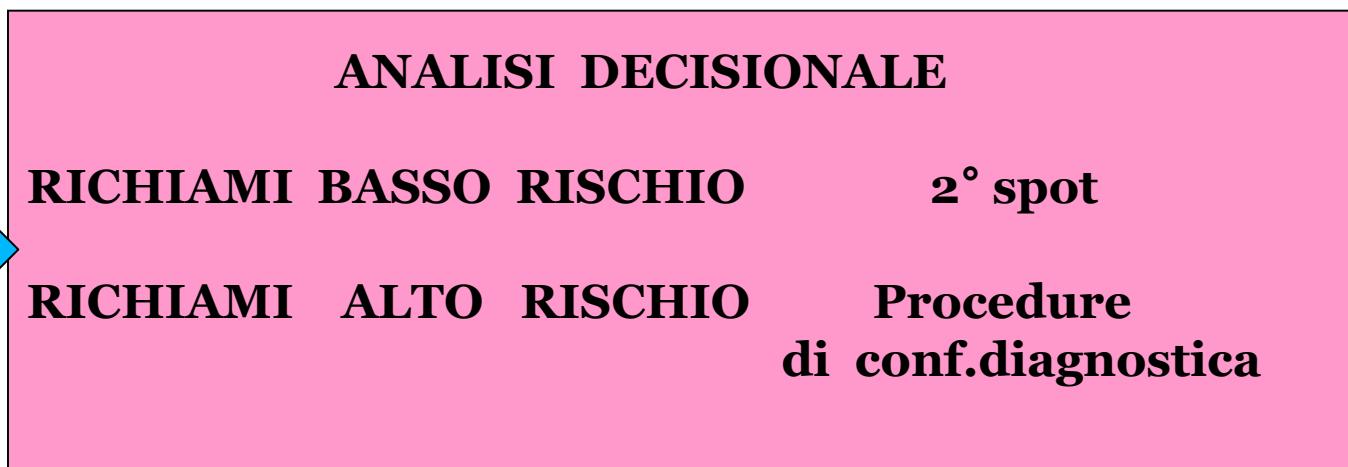
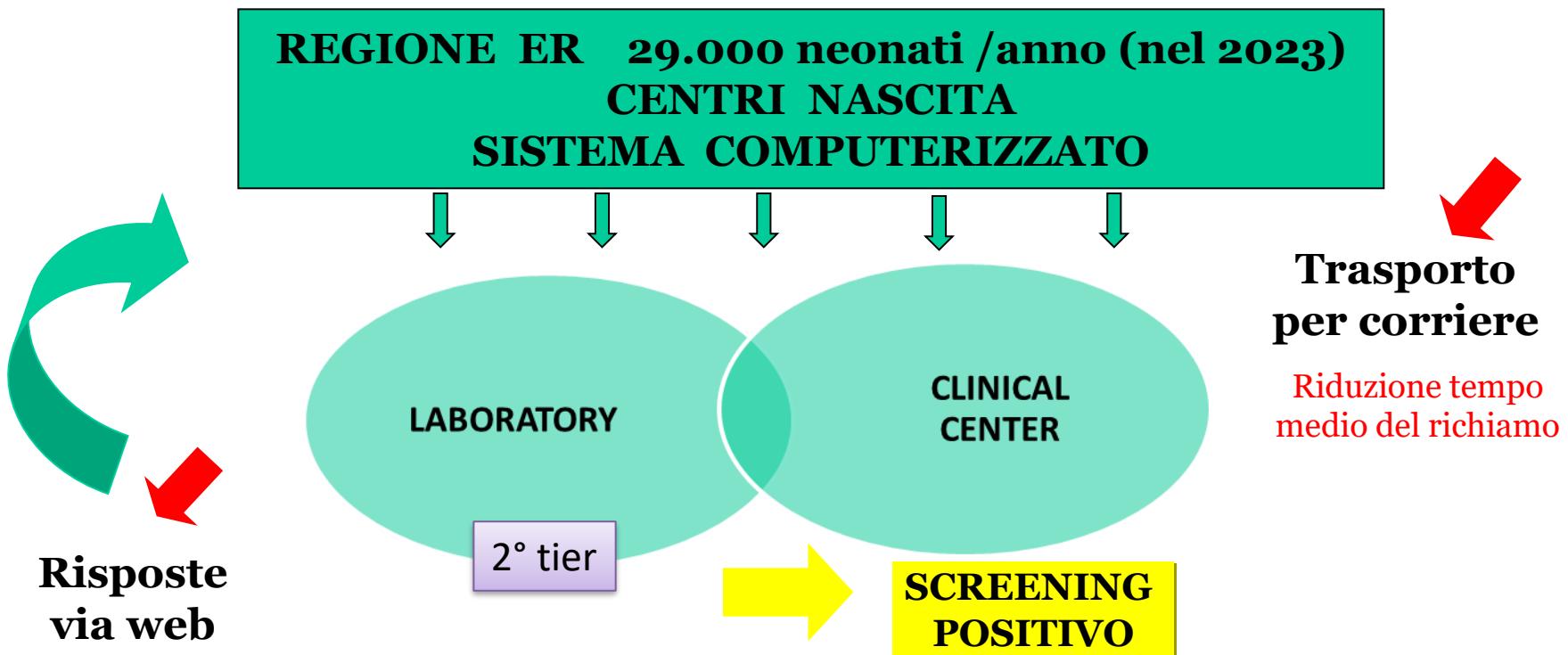
Norme e percorso normativo dello Screening Neonatale Esteso in Italia





[Questa foto](#) di Autore sconosciuto è concesso in licenza da [CC BY-NC-ND](#)

Sistema organizzativo



I Risultati

Rapporti Tecnici SIMMESN

Regione Emilia Romagna (2020-2021)

| PATOLOGIA | N° CASI PATHOLOGICI | PERC. RICHIAMO |
|---------------------|---------------------|----------------------------------|
| Ipotiroidismo cong. | 49 | (228) 0.36% (2014-2015 0.71%) |
| ISC | 4 | (164) 0.26% (2014-2015 0.71%) |
| Galattosemia | 3 | (78) 0.12% |
| | | |
| MME | 49 | (222) 0.35% (2014-2015 0.73%) |
| Difetto biotinidasi | 11 | (261) 0.40% |
| | | |

Nati ER 2022 29.569 +205 RSM

| PATOLOGIA | N° CASI PATHOLOGICI | PERC. RICHIAMO |
|---------------------|---------------------|---|
| Ipotiroidismo cong. | 20 | (112) 0.36% (228) 0.36% (2014-2015 0.71%) |
| ISC | 1 | (100) 0.32% (164) 0.26% (2014-2015 0.71%) |
| Galattosemia | 1 | (35) 0.11% (78) 0.12% |
| | | |
| MME | 20 | 100 0.30 % (222) 0.35% (2014-2015 0.73%) |
| Difetto biotinidasi | 12 | (105) 0.34% (261) 0.40% |
| | | |

NUOVE PATOLOGIE NEL PROGRAMMA DI SCREENING (bozza DPCM 2025)

- Le patologie aggiunte sono:
 - ❖ immunodeficienze combinate gravi (SCID) **3/2025**
 - ❖ iperplasia surrenale congenita da deficit della 21-idrossilasi (o sindrome adrenogenitale) **1991**
 - mucopolisaccaridosi tipo 1 (**MPS I**)
 - malattia di **Fabry**
 - malattia di **Gaucher** (deficit di glucocerebrosidasi)
 - malattia di **Pompe** (glicogenosi tipo 2)
 - ❖ adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD) **3/2025**
 - ❖ già eseguite in Emilia Romagna, progetti pilota e finanziamento Regionale

Il finanziamento dello SNE

Finanziamenti iniziali (2014–2016)

Prima dell'entrata in vigore della Legge 167/2016, la Legge di Stabilità 2014 (art. 1, comma 229) aveva già previsto uno stanziamento complessivo di **25 milioni di euro** per avviare lo screening neonatale metabolico allargato:

- **5 milioni di euro** per il 2014
- **10 milioni di euro** per il 2015
- **10 milioni di euro** per il 2016

Finanziamenti successivi alla Legge 167/2016

finanziamento aggiuntivo di circa **15 milioni di euro all'anno** per sostenere l'attuazione e l'espansione del programma .

Totale stimato dei fondi stanziati (2014–2025)

Considerando i finanziamenti iniziali e quelli successivi, si può stimare che lo Stato italiano abbia stanziato complessivamente circa **190 milioni di euro** per lo Screening Neonatale Esteso nel periodo 2014–2025:

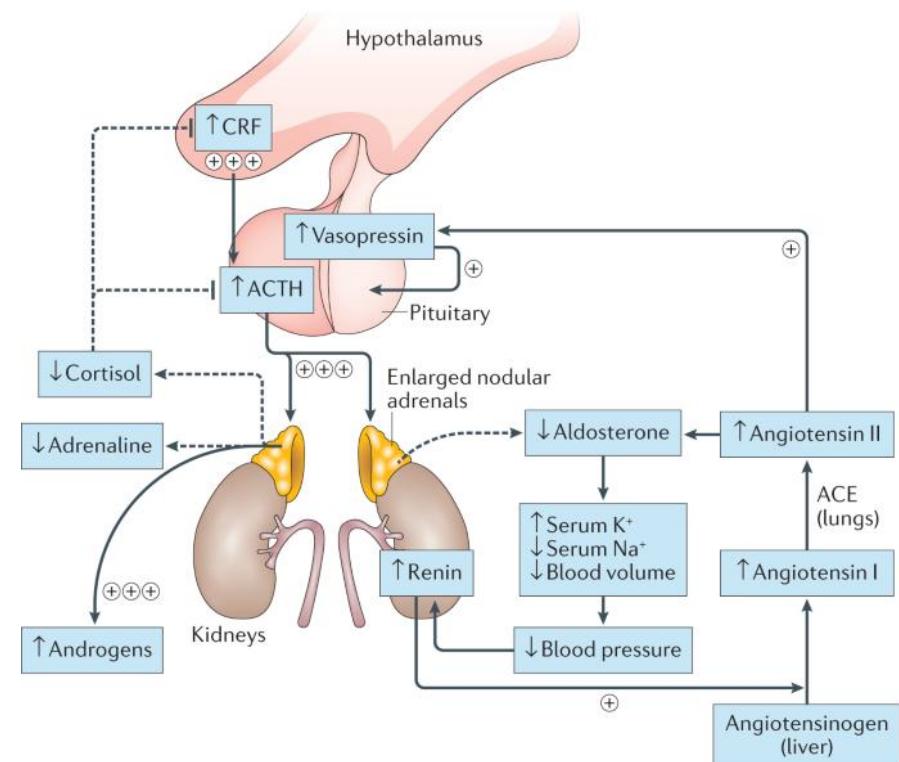
- **25 milioni di euro** tra il 2014 e il 2016
- **165 milioni di euro** dal 2017 al 2025 (15 milioni di euro all'anno per 11 anni)

È importante notare che, nonostante questi stanziamenti, **sono emerse criticità legate alla mancanza di un finanziamento specifico e finalizzato per il programma di screening nazionale**. Attualmente, i fondi destinati allo SNE sono incardinati nel sistema dei LEA e quindi "indistinti", rendendo difficile monitorare e garantire l'adeguatezza delle risorse dedicate .

Per garantire l'efficacia e l'uniformità del programma su tutto il territorio nazionale, è auspicabile un finanziamento dedicato e facilmente monitorabile, oltre a un aggiornamento periodico del pannello delle patologie incluse nello screening

Iperplasia surrenalica congenita (CAH/ISc – deficit 21-idrossilasi)

- Ereditarietà: autosomica recessiva | Gene: CYP21A2 | Enzima: 21-idrossilasi (steroidogenesi).
 - Fisiopatologia: ↓ cortisolo/aldosterone, ↑ ACTH compensatorio → eccesso androgeni; rischio crisi salina.
 - Fenotipi: classica ‘salt-wasting’ e ‘simple virilizing’; forma non classica con esordio più tardivo.
 - Clinica: virilizzazione, disidratazione/iponatriemia/iperkaliemia (SW), crescita accelerata, possibili problemi di fertilità.
 - Gestione: idrocortisone ± fludrocortisone e sale; educazione allo ‘stress-dosing’; follow-up crescita, osso, androgeni.
 - Punti aperti: ottimizzare target di controllo, timing/strategie nella transizione, impatto su qualità di vita e fertilità.



ISC / CAH (21-idrossilasi): ciò che sappiamo oggi

Razionale: prevenire crisi surrenalica e virilizzazione

1° livello: 17-OHP (immunoassay)
— variabile in prematuri/stress

2° tier: profilo steroideo
LC-MS/MS → specificità ↑, PPV ↑

Percorso clinico dedicato e TAT stretti



Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: the Italian experience 2006–2019

Federico Baronio¹ · Enrica Abrigo² · Sara Azzolini³ · Paolo Cavarzere³ · Cristina Cereda⁴ · Luisa De Sanctis² ·

Silvia Laura Carla Meroni⁵ · Jessica Munarin² · Francesca Righetti⁶ · Gianni Russo⁵ · Francesca Teofoli⁷ ·

Antonio Balsamo¹

Received: 7 April 2025 / Accepted: 22 July 2025

© The Author(s), under exclusive licence to Italian Society of Endocrinology (SIE) 2025



Table 2 Results of newborn CAH screening (classic-CAH only) divided by region

| | Newborns screened | Recalled newborns | FP n | TP n | FN n | M/F n | Males affected n | Females affected n | Females w/atypical genitalia n | Symp-tomatic newborns n | Incidence n | Sensitivity of NBS for SW CAH % | FPR % | RR % | RR w/2nd tier % | PPV % | PPV w/2nd tier % |
|----------------------------|-------------------|-------------------|--------|------|------|-------|------------------|--------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------|---------------------------------|-------|------|-----------------|-------|------------------|
| Emilia Romagna | 553,041 | 4,865 | 4,835 | 29 | 1 | 2.6 | 21 | 8 | 7 | 9 (31%) | 1:18,434 | 100 | 0.874 | 0.8 | NA | 0.60 | NA |
| Lombardy | 1,266,957 | 14,434 | 14,351 | 83 | 0 | 0.8 | 41 | 42 | 36 | 19 (25%) | 1:16,453 | 100 | 1.133 | 1.1 | NA | 0.58 | NA |
| Piedmont and Valle d'Aosta | 505,412 | 2,262 | 2,238 | 24 | 0 | 1.2 | 14 | 10 | 8 | 4 (20%) | 1:25,270 | 100 | 0.443 | 0.4 | NA | 1.06 | NA |
| Veneto (VR) | 607,664 | 4,250 | 4,223 | 25 | 2 | 0.8 | 10 | 15 | 11 | 4 (16%) | 1:22,506 | 100 | 0.695 | 0.8 | 0.07 | 0.59 | 4.3 |
| Total | 2,933,074 | 25,811 | 25,647 | 161 | 3 | 1.1 | 86 | 75 | 62 | 36(23%) | 1:17,699 | 100 | 0.874 | 0.8 | NA | 0.62 | NA |

F, females; FN, false negatives; FP, false positives; FPR, false positive rate; M, males; NA, not applicable; PPV positive predictive value; TP, true positives; RR, recall rate

Malattie da Accumulo Lisosomiale: quadro attuale

- Saggi enzimatici su DBS (MS/MS/fluoro) + biomarcatori (second-tier) + genetica
- Programmi multi-LSD: incidenza complessiva rilevante; PPV in crescita con second-tier
- Occorrono PDTA specifici e reti multidisciplinari

problemi trasversali & soluzioni

Pseudodeficienze e forme late-onset → biomarcatori (lyso-Gb3; tetrasaccaride)

Varianti VUS → board clinico-genetico; follow-up stratificato

Comunicazione: evitare overdiagnosis/overmedicalization

MALATTIA di POMPE

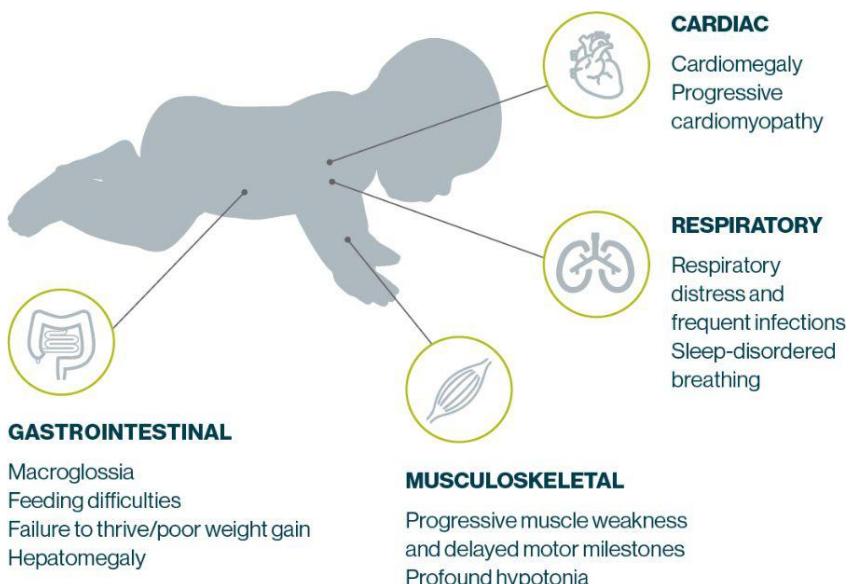
Ereditarietà: autosomica recessiva | Gene: GAA | Enzima: alfa-glucosidasi acida (lisosoma).

- Fisiopatologia: accumulo di glicogeno in cardiomiociti e muscolo scheletrico → cardiomiopatia/distrofia.

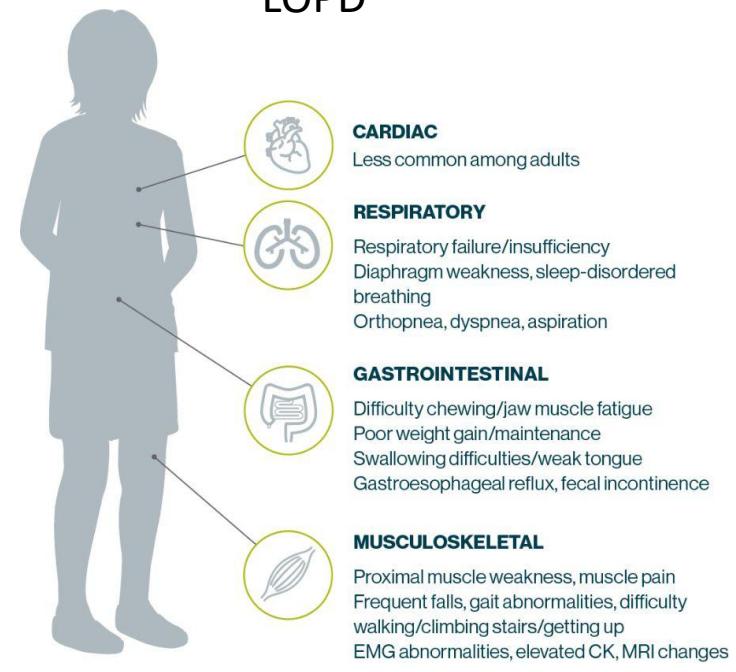
Gestione: terapia enzimatica sostitutiva (ERT), supporto respiratorio/nutrizionale; CRIM status guida l'immunomodulazione.

- Punti aperti: risposta variabile a ERT, strategie per attraversamento tissutale, terapia genica in sviluppo.

IOPD



LOPD



Io sono Rehman non è solo la storia di un bambino molto malato. In brevi pagine volano l'amicizia e l'amore, la malattia e la morte. Rehman usa solo le poche parole che servono per raccontare la meraviglia del vivere, così semplici da non poter essere frantese, dritte al cuore senza possibilità di errore. Non c'è sulla terra una persona saggia o semplicemente abile che saprebbe scrivere così.

Alla sua gratitudine scandalosa, insensata per noi cosiddetti sani, fanno da controcanto le parole del medico che spiega la malattia con la diagnosi, la prognosi e la terapia. Il contrasto fra le note di realismo medico e la scrittura sorgiva del bambino rende unico questo testo che entra con semplicità inesorabile nel mistero dell'esperienza umana.

Rehman Abdul è un bambino di 10 anni di origine pakistana affetto da una malattia rara, inesorabile. La malattia di Pompe. Rehman ha sempre desiderato scrivere e lo fa con un dito solo, una lettera alla volta, sul suo computer. Ha perso la sorellina per la stessa malattia. Vive con i suoi genitori a Rolo.

Gabriele Bronzetti è Medico Chirurgo e Professore. Specialista in Cardiologia Pediatrica presso l'ospedale Sant'Orsola di Bologna. È autore di decine di lavori scientifici pubblicati su riviste internazionali e di libri di cardiologia tradotti in diverse lingue. Collabora con il Corriere della Sera, La Repubblica e il Foglio Quotidiano. È editorialista per il Corriere della Sera di Bologna.

Io sono Rehman

Storia provvisoria e felice
di una malattia rara e inesorabile



Rehman Abdul
Gabriele Bronzetti

Mucopolisaccaridosi tipo I (MPS I – deficit di IDUA)

- Ereditarietà: autosomica recessiva | Gene: IDUA | Enzima: α -L-iduronidasi.
- Fisiopatologia: accumulo di GAG (dermatan ed eparan solfato) → danno progressivo multiorgano.
- Fenotipi: severa (Hurler) con coinvolgimento neurologico; intermedia (Hurler–Scheie); attenuata (Scheie).
- Clinica: facies tipica, ernie, epatosplenomegalia, valvulopatiae, vie aeree, disostosi multipla; nella severa anche neurocognitivo.
- Gestione: HSCT precoce nei fenotipi severi; ERT (laronidasi) per manifestazioni somatiche; presa in carico multidisciplinare.
- Punti aperti: migliorare penetrazione SNC, timing ideale di HSCT/ERT combinata, terapie geniche/sostitutive emergenti.



MPS I

Fenotipi

HURLER
MPS I H



Grave ritardo mentale

Lineamenti facciali grossolani

Cardiomiopatia grave

Gravi anomalie scheletriche (dita ad artiglio, gibbo, scoliosi)

Broncopneumopatia ostruttiva

Infezioni croniche distretto ORL

Sordità/riduzione del visus

Decesso entro I decade di vita

HURLER-SCHEIE
MPS I H/S



Ritardo mentale lieve o assente

Lineamenti facciali grossolani

Broncopneumopatia ostruttiva

Infezioni croniche distretto ORL

Lesioni valvolari

Anomalie scheletriche e rigidità articolare

Riduzione del visus

Opacità corneale

Decesso tra I-II decade di vita

SCHEIE
MPS I S



Intelligenza normale

Opacità corneale

Rigidità articolare

Valvulopatia

Aspettativa di vita quasi normale

Malattia di Fabry (deficit di α - galattosidasi A – GLA, X-linked)

- Ereditarietà: X-linked | Gene: GLA | Enzima: α -galattosidasi A.
- Fisiopatologia: accumulo di Gb3/lyso-Gb3 in endotelio e tessuti → danno renale, cardiaco e neurologico.
- Fenotipi: classico (maschi con attività quasi assente) e varianti a esordio tardivo (cardiaco/renale). Donne: espressività variabile (inattivazione X).
- Clinica: acroparestesie, angiokeratomi, ipodrosi, cornea verticillata; poi ipertrofia ventricolare, proteinuria, ictus.
- Gestione: ERT (agalsidasi) o chaperone (migalastat per varianti ‘amenable’), nefro/cardioprotezione, monitoraggio multimodale.
- Punti aperti: definire timing ottimale terapia nei fenotipi tardivi, gestione nelle donne, biomarcatori di risposta.

MOST COMMON SYMPTOMS OF FABRY DISEASE



Neuropathic pain



Corneal verticillata



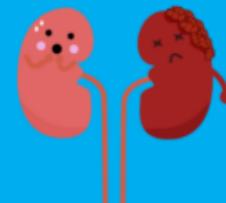
Angiokeratomas



Decreased sweating/overheating



Gastrointestinal issues



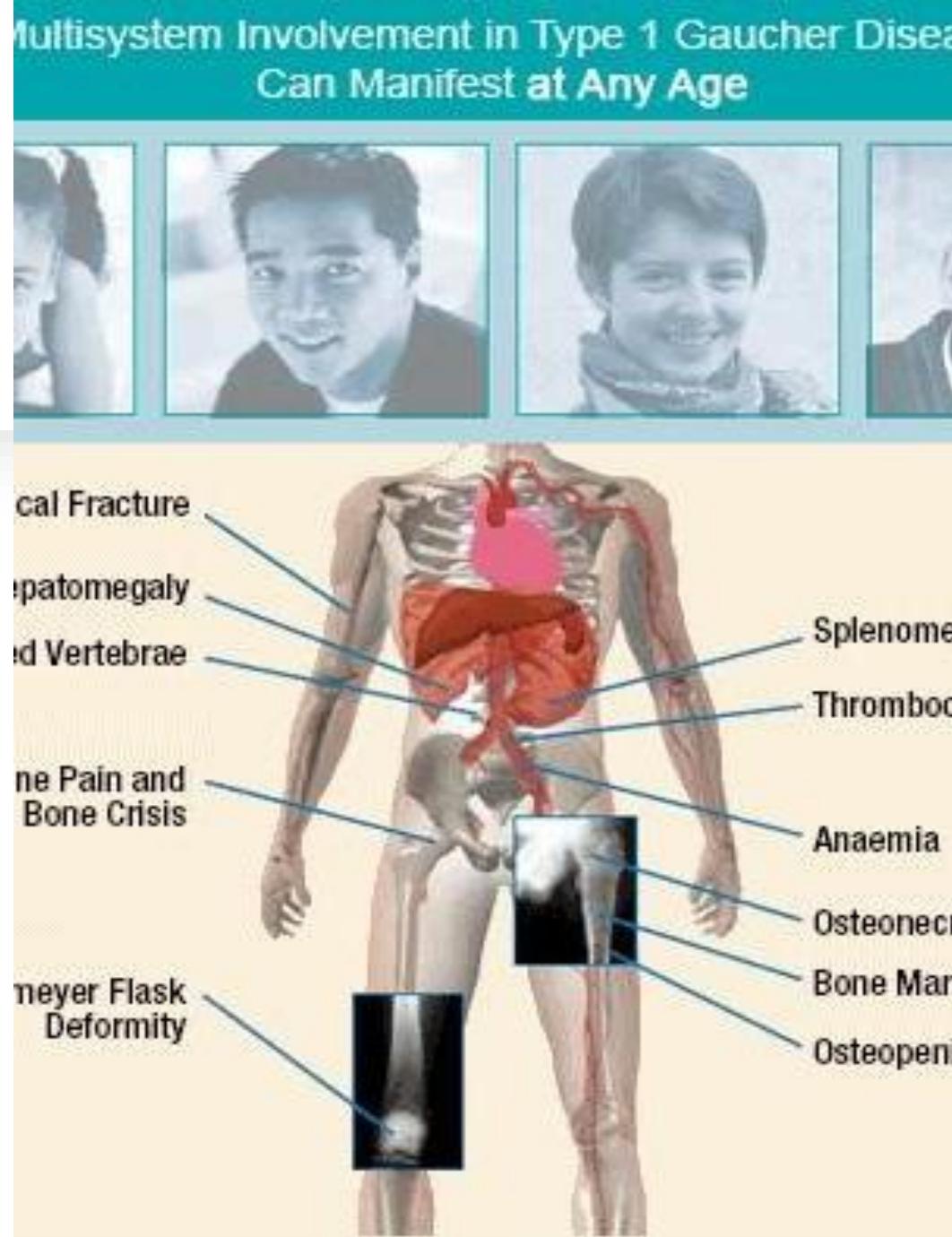
Kidney problems



Heart problems

Malattia di Gaucher (deficit di β - glucocerebrosidasi – GBA)

- Ereditarietà: autosomica recessiva | Gene: GBA | Enzima: β -glucocerebrosidasi.
- Fisiopatologia: accumulo di glucosilceramide nei macrofagi ('cellule di Gaucher') → splenomegalia, citopenie e osso.
- Fenotipi: tipo 1 (non neuronopatico, più comune), tipo 2 (acuto neuronopatico), tipo 3 (cronico neuronopatico).
- Clinica: anemia/piastrinopenia, dolori/crisi ossee, osteonecrosi, epatosplenomegalia; variabile coinvolgimento polmonare/neurologico.
- Gestione: ERT (imiglucerase/velaglucerase/taliglucerase) nel tipo 1; SRT (eliglustat) selezionato; supporto ortopedico/ematologico.
- Punti aperti: predittori di progressione, gestione ossea avanzata, relazione con parkinsonismi in portatori di varianti GBA.



Article

Light and Shadows in Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders: Eight Years of Experience in Northeast Italy

Vincenza Gragnaniello ^{1,2}, Chiara Cazzorla ¹, Daniela Gueraldi ¹, Andrea Puma ¹, Christian Loro ¹,
 Elena Porcù ¹, Maria Stornaiuolo ¹, Paolo Miglioranza ¹, Leonardo Salviati ³, Alessandro P. Burlina ⁴ and Alberto B. Burlina ^{1,2,*}

Table 1. Newborn-screening results and confirmed diagnoses.

| LSD | GD | PD | FD | MPS I | TOT |
|----------------------------------|----------|----------|--------|----------|--------|
| Total screened | 248,616 | | | | |
| Positive NBS | 18 | 48 | 31 | 29 | 126 |
| Patients with confirmed disorder | 13 | 16 | 18 | 4 | 51 |
| Pseudodeficiency | 0 | 17 | 0 | 21 | 38 |
| VUS | 3 | 7 | 10 | 2 | 22 |
| Carrier status | 0 | 4 | / | 2 | 6 |
| Benign variant | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| No variant | 0 | 0 | 2 * | 0 | 2 |
| Lost before confirmatory testing | 2 | 4 | 0 | 0 | 6 |
| PPV | 100% | 52% | 90% | 86% | 63% |
| Incidence | 1:15,539 | 1:10,809 | 1:8879 | 1:62,154 | 1:3406 |

* Both were females. Pseudodeficiency: changes in the gene sequence that result in reduced activity in vitro, but normal activity in vivo. VUS: variant of uncertain significance or unclassified.

Article

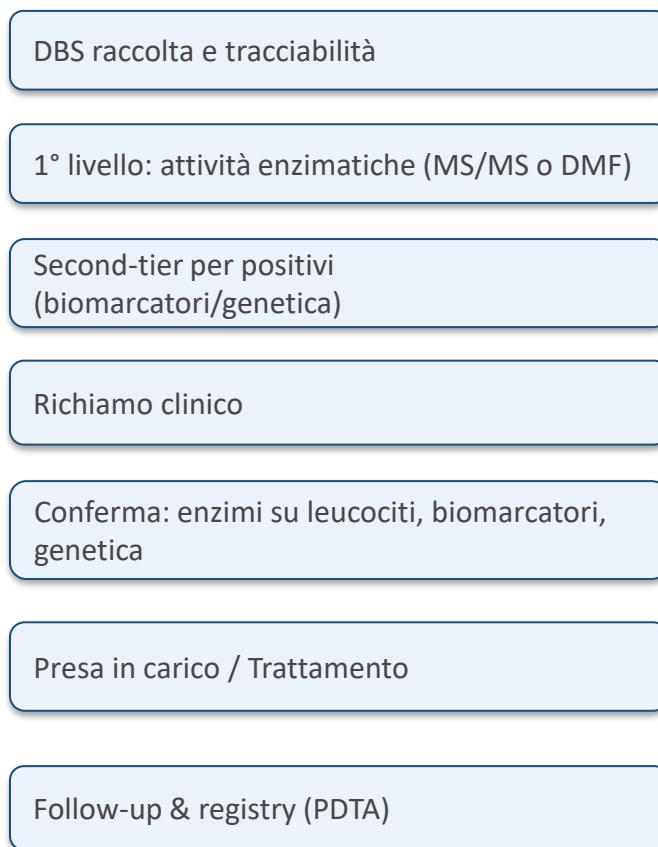
Light and Shadows in Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders: Eight Years of Experience in Northeast Italy

Vincenza Gragnaniello ^{1,2}, Chiara Cazzorla ¹, Daniela Gueraldi ¹, Andrea Puma ¹, Christian Loro ¹,
Elena Porcù ¹ , Maria Stornaiuolo ¹, Paolo Miglioranza ¹ , Leonardo Salviati ³, Alessandro P. Burlina ⁴ 
and Alberto B. Burlina ^{1,2,*} 

Table 2. MPS I NBS results before and after the use of the 2TT.

| | 2015–2018 (Only IDUA Assay) | 2019–2023 (DBS GAGs as 2TT) |
|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Total screened | 112,446 | 136,170 |
| Positive NBS | 27 | 2 |
| Patients with confirmed disorder | 2 | 2 |
| Pseudodeficiency | 21 | 0 |
| VUS | 2 | 0 |
| Carrier status | 2 | 0 |
| PPV | 7.4% | 100% |

Multi-LSD – flusso standard & second-tier per malattia



| Malattia | Second-tier chiave | Prima opzione terapeutica |
|---------------|---|---|
| Pompe (GAA) | Tetrosaccaride (Hex4), CK; genetica GAA | ERT precoce (CRIM-guidata) |
| MPS I (IDUA) | GAGs (LC-MS/DMB); genetica IDUA | HSCT precoce nei severi; ERT per somatico |
| Fabry (GLA) | lyso-Gb3 (DBS/plasma); genetica GLA | ERT / chaperone a fenotipo definito |
| Gaucher (GBA) | lyso-Gb1; genetica GBA | ERT / SRT secondo indicazioni |
| Krabbe* | Psicosina, genetica GALC | HSCT molto precoce (se incluso) |

*Se incluso nel pannello regionale; criteri e cut-off da definire con la rete clinica.

Take-home: Screening CAH (ISc) – luci & ombre

Luci (benefici)

- Prevenzione crisi surrenaliche (\downarrow ospedalizzazioni/mortalità) nelle forme salt-wasting
- \downarrow virilizzazione e migliori esiti di crescita/sviluppo con terapia precoce
- LC-MS/MS steroidea + cut-off dinamici \rightarrow recall \downarrow e specificità \uparrow
- Uniforma la presa in carico

Ombre (criticità)

- 17-OHP variabile in prematuri/stress \rightarrow falsi positivi se manca il second-tier
- Onere organizzativo H24 (formazione, protocolli di emergenza)
 - Gestione ansia familiare e aderenza a monitoraggi frequenti
 - Casi atipici/NC \rightarrow necessità di follow-up e aggiornamento cut-off

KPI da monitorare: copertura $\geq 99\%$, TAT lab < 72 h, presa in carico ≤ 7 gg, recall per GA, PPV post-second-tier, % crisi evitate

Take-home: Screening lisosomiali (LSD) — luci & ombre

Luci (benefici)

- Diagnosi precoce → ERT/HSCT più tempestive (IOPD, MPS I severa) e migliore prognosi
- Riduce il ritardo diagnostico; counselling riproduttivo più informato
- Second-tier (lyso-Gb3, lyso-Gb1, Hex4, GAGs, psicosina) ↑ PPV e ↓ richiami
- MS/MS multiplex e centralizzazione → efficienza

Ombre (criticità)

- Pseudodeficienze, VUS e late-onset → rischio overdiagnosis/ansia
- Decisioni terapeutiche in fenotipi attenuati/tardivi: incertezza
- Follow-up lungo per varianti a penetranza variabile
- Etica/comunicazione: gestione dell'incertezza e del consenso

KPI da monitorare: copertura ≥99%, TAT lab <72h, recall per patologia, PPV post-second-tier, tempo a ERT/HSCT, aderenza follow-up