

*Malattie rare e screening neonatale*  
*Padova 5 maggio 2017*

# Lo screening neonatale esteso : l'esperienza di Padova

*Alberto Burlina*

*Centro Interregionale Screening Neonatale Esteso*

*Divisione Malattie Metaboliche Ereditarie*

*Azienda Ospedaliera di Padova*

*Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry: A New Era*

- ✓ Technology now allows a “sea change” in newborn screening.
- ✓ In addition to PKU , *it can* identify at least 10 other amino acid disorders, and disorders of organic acid degradation and fatty acid oxidation . *These 20–25 disorders are screened in* the blood specimen, avoiding the need for an additional specimen.

# The role of tandem mass spectrometry in the diagnosis of metabolic diseases: the experience in the Veneto area

*Il ruolo della tandem-mass spettrometria nella diagnosi delle malattie metaboliche ereditarie: l'esperienza del Veneto*

*see Editorial on page 696*

A.B. BURLINA, G. GIORDANO, S. CATUOGNO, F. ZACCHELLO  
Regional Centre for Rare Diseases, Department of Pediatrics, University of Padua, Italy

**Conclusion.** MS/MS analysis allows a rapid diagnosis and represents a very important screening methodology in our battle to swiftly pinpoint diagnoses in patients with intermediary metabolism disorders. The technology is still expensive but is starting to be applied routinely. With the development of batch-type processes for sample preparation and computer algorithms, MS/MS provides excellent screening specificity and sensitivity for the detection in dried blood specimens on filter paper of at least 40 rare inborn errors of metabolism.

## **MS/MS : ESPERIENZA BELLUNO**

	<b>N of high-risk cases</b>	<b>N of newborn screening (1700 )</b>
<b>PKU</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>MSUD</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>ASL</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>ASS</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>NKH</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>3MCC</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>MMA</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>PA</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>MCAD</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>VLCAD</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>MADD</b>	<b>11</b>	<b>0</b>
<b>LCHAD</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>CPT I</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Total cases</b>	<b>41(1/4500)</b>	<b>3 (1/550)</b>

# Esperienza di Padova

**DGR 1308 Dgr n. 1308 del 23 luglio 2013  
PROGETTO DI ESECUZIONE DELLO  
SCREENING NEONATALE ALLARGATO-  
MODELLO ORGANIZZATIVO**

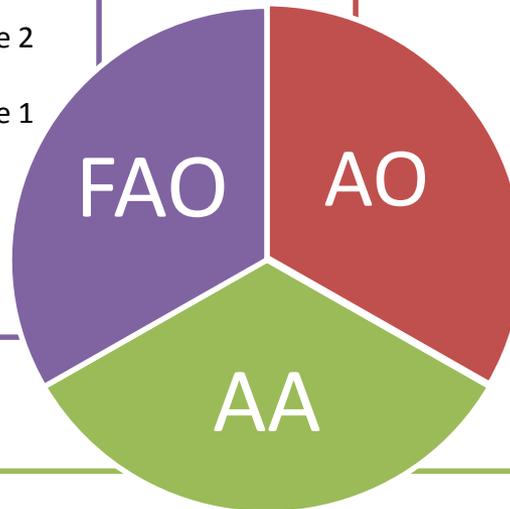


**U.O.C. Malattie Metaboliche Ereditarie**  
Attività clinica  
Attività diagnostica

**U.O.C. Medicina di Laboratorio**  
Automazione  
Controllo di qualità

# Screening neonatale esteso

- Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCAD)
- Long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHAD)
- Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD)
- Trifunctional protein deficiency (TFPD)
- Carnitine palmitoyl transferase deficiency type 2 (CPT2)
- Carnitine palmitoyl transferase deficiency type 1 (CPT1)
- Carnitine/acylcarnitine translocase deficiency (CACT)
- Carnitine uptake defect (CUD)
- Glutaric aciduria, type 2 (GA2)



- 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (2MBD)
- 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency (3MCC)
- 3-hydroxy-3-methylglutaric-CoA lyase deficiency (3HMG)
- 3-methylglutaconic aciduria (3MGA)
- Glutaric aciduria, type 1 (GA1)
- Propionic acidemia (PA)
- Isovaleric acidemia (IVA)
- Methylmalonic acidemia (MMA)
- Beta-ketothiolase deficiency (BKT)
- Multiple carboxylase deficiency (MCD)

- Phenylketonuria (PKU) / Hyperphenylalaninemia
  - Maple syrup urine disease (MSUD)
- Tyrosinemia, type 1 and type 2 or type 3
- Homocystinuria / Hypermethioninemia
  - Citrullinemia

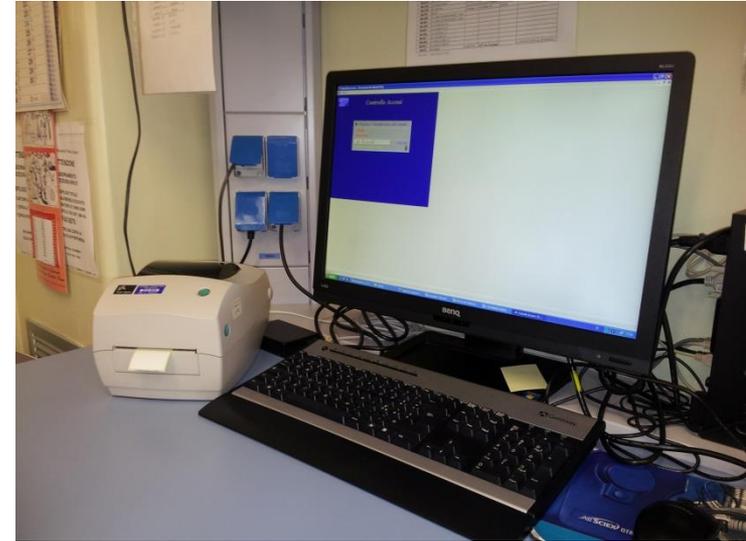


# Punto nascita: Richiesta esame

## Inserimento dati

- Informazioni anagrafiche
- Dati complementari del neonato (SG, peso, terapie etc)

Creazione di un codice univoco del neonato e del campione



# Esecuzione del prelievo: cartoncino

- Cartoncini certificati
- Applicazione del codice a barre identificativo
- Firma dell'operatore che esegue il prelievo
- Prelievo eseguito 48 – 72 ora di vita
- **NB** : *Non è più necessario scrivere i dati del neonato sul cartoncino*

LOT 7034016/W152 2019-02  
REF 10530037 Rev.AD  
SN 00573914  
Non toccare l'area del campione.  
Non usare se danneggiato.  
Firma del Responsabile del prelievo

Ref: 6492977 SCMCHI  
PROVA PROGETTO  
DN21/07/1978 DP08/04/2016  
PdI: 324  
Cart. Guthrie CAMPIONE 1  
9462989888  
Malattie Metaboli

SN 00573914

COMPILARE QUALORA IL SISTEMA INFORMATICO  
NON SIA ATTIVO

OSPEDALE DI PROVENIENZA  
COGNOME  
NOME  
SESSO  M  F  
DATA NASCITA (GG/MM/ANNO) DATA DI PRELIEVO (GG/MM/ANNO)  
SETT. GEST. PESO PREMATURO  SI  NO ALIMENTAZIONE ANTIBIOTICI  
NAT ART TPN ALTRO  SI  NO  
TRASFUSIONI IN DATA (GG/MM) CONTROLLO NAZIONALITA'  
 SI  NO  /  1° 2°  
COMUNE CAP  
INDIRIZZO

AZIENDA  
OSPEDALIERA  
UNIVERSITA'  
PADOVA

CENTRO REGIONALE SCREENING NEONATALE  
U.O.C. MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE  
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITA' DI PADOVA

VIA ORUS 2/C - 35129 PADOVA ☎ 049/8212536 📠 049/8217474  
email: screening.metabolico@sanita.padova.it

# Punto nascita: invio del prelievo

- Fornitura del materiale di spedizione ( buste singole per ogni Ospedale)
- **Corriere** espresso (arrivo al laboratorio entro 24ore ) .
- Ritiro del campione dal **lunedì al sabato**.
- Operatività del Centro **dal lunedì al sabato**
- .



# Pre-analitica: Check-in dei campioni



Reception of samples - (SIEMENS) Siemens User

File ?

Sample number :  Validate

Request number : 6032988110  
Location : Lab.Malattie Metaboliche  
Collection date : 21/03/2016 9.29  
Patient : PROVA Progetto - Sex : M - Dob : 21/07/1978  
Request comments :  
011-83632AB661F6E54E

Sample number	Nb	Sample type	Workstations
✓ 9462988110		CAR.GUTRIE	

Sample number	Parameter	Value
9462988110	Età gestazionale	37
9462988110	Peso in gr	3200
9462988110	Nutriz.Parenter.	NO
9462988110	Trasfusioni	NO

# Fase analitica



TSH

BIOTINIDASI

4 ENZIMI  
LISOSOMIALI

GALATTOSIO

11 AMINOACIDI  
E  
31 ACILCARNITINE



Fluorimetro



Spettrometro di  
massa tandem

# Analisi dei risultati

Line	Well	CodeStr	Role	Result Status	All Flags	Age at collectio	g Collec	Weight	estatio	ædin Type	Blood ansfusik	dLeu Conc	Phe Conc µmol/L	Phe/Tyr	Tyr Conc µmol/L	dSa Conc	Ala Conc µmol/L	Arg Conc µmol/L	Cit Conc µmol/L
28	C04	9462987561	Patient	OK		2	3/16/2	3295	40	No	0	144.82	67.7	0.65	103.5	0.46	205.65	5	14
29	C05	9462987562	Patient	OK		2	3/16/2	2495	37	No	0	108.44	50.6	0.63	80.4	0.42	246.37	3	11
30	C06	9462987563	Patient	OK		2	3/16/2	3635	39	No	0	96.56	41.2	0.49	84.5	0.48	167.88	5	7
31	C07	9462987616	Patient	OK		2	3/17/2	4000	41	No	0	174.45	70.0	0.69	101.2	0.38	337.67	22	21
32	C08	9462987631	Patient	OK		2	3/17/2	2720	35	No	0	95.37	61.8	0.39	156.6	0.38	209.43	11	14
33	C09	9462987603	Patient	OK		2	3/17/2	2955	38	No	0	153.84	60.0	0.58	103.0	0.44	166.29	15	12
34	C10	9462987582	Patient	OK		0	3/15/2	2990	39	No	0	179.20	73.3	0.69	106.2	0.43	424.16	32	23
35	C11	9462987555	Patient	OK	Elevated:	1	3/16/2	3675	40	No	0	208.82	76.2	0.54	140.9	0.40	409.94	25	19
36	C12	9462987717	Patient	OK		1	3/16/2	3590	39	No	0	193.34	64.2	1.08	59.7	0.44	231.17	9	11
37	D01	9462987716	Patient	OK		1	3/16/2	3460	39	No	0	104.78	51.8	0.35	146.1	0.43	211.03	9	13
38	D02	9462987663	Patient	OK	Elevated:	1	3/16/2	3865	38	No	0	119.94	53.2	0.67	78.8	0.40	188.47	13	16
39	D03	9462987558	Patient	OK		2	3/17/2	3430	40	No	0	143.18	71.4	0.59	121.9	0.46	220.55	13	17
40	D04	9462987558	Patient	OK		1	3/16/2	2980	40	No	0	153.76	60.4	0.50	120.3	0.49	279.34	29	13
41	D05	9462987558	Patient	OK		1	3/16/2	3570	41	No	0	193.12	82.3	0.66	125.1	0.44	246.62	21	16
42	D06	9462987558	Patient	OK		1	3/16/2	3850	40	No	0	127.13	63.8	0.42	152.3	0.45	275.88	33	19
43	D07	9462987591	Patient	OK		0	3/15/2	3030	39	No	0	153.47	69.1	0.49	142.4	0.45	248.25	9	14
44	D08	9462987622	Patient	OK		0	3/15/2	3030	39	No	0	147.19	61.0	0.67	91.4	0.44	229.48	14	15
45	D09	9462987659	Patient	OK		0	3/15/2	3030	39	No	0	127.84	51.3	0.74	69.3	0.43	215.41	11	9

ID

Parametri neonato

Risultati

Campioni con risultati patologici :

- Ripetizione in doppio del test
- Per gli analiti che hanno bassa specificità vengono eseguiti ulteriori dosaggi sullo stesso cartoncino di screening (**second tier test**)

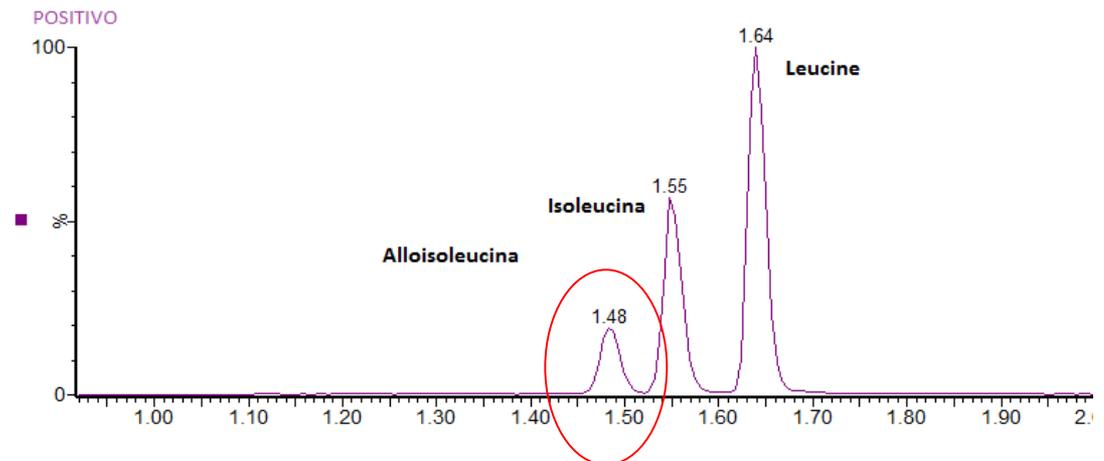
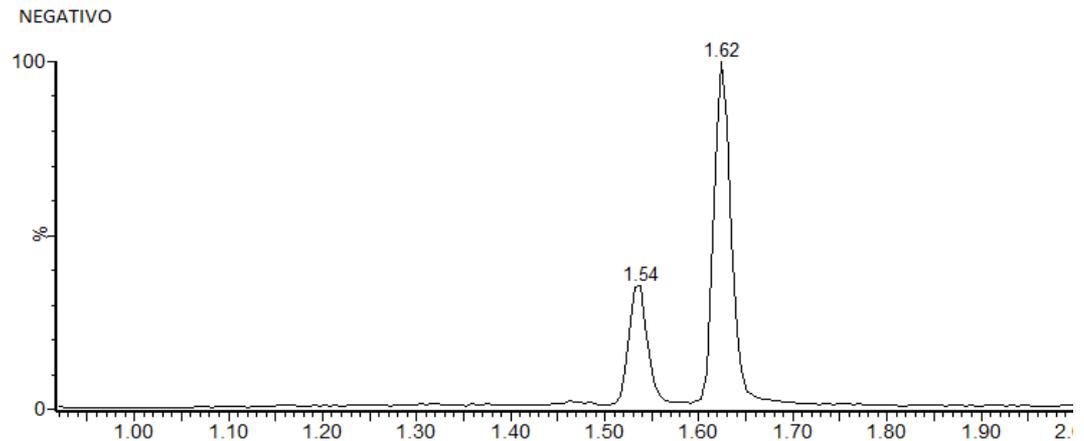
# Second tier test

- Test di conferma
  - Viene eseguito in caso di positività allo screening MS/MS per analiti il cui risultato non è univoco (bassa specificità, overlap valori normali / valori patologici)
  - Analisi di marker specifici
- Utilizza lo stesso cartoncino dello screening (nessun richiamo)

# MSUD

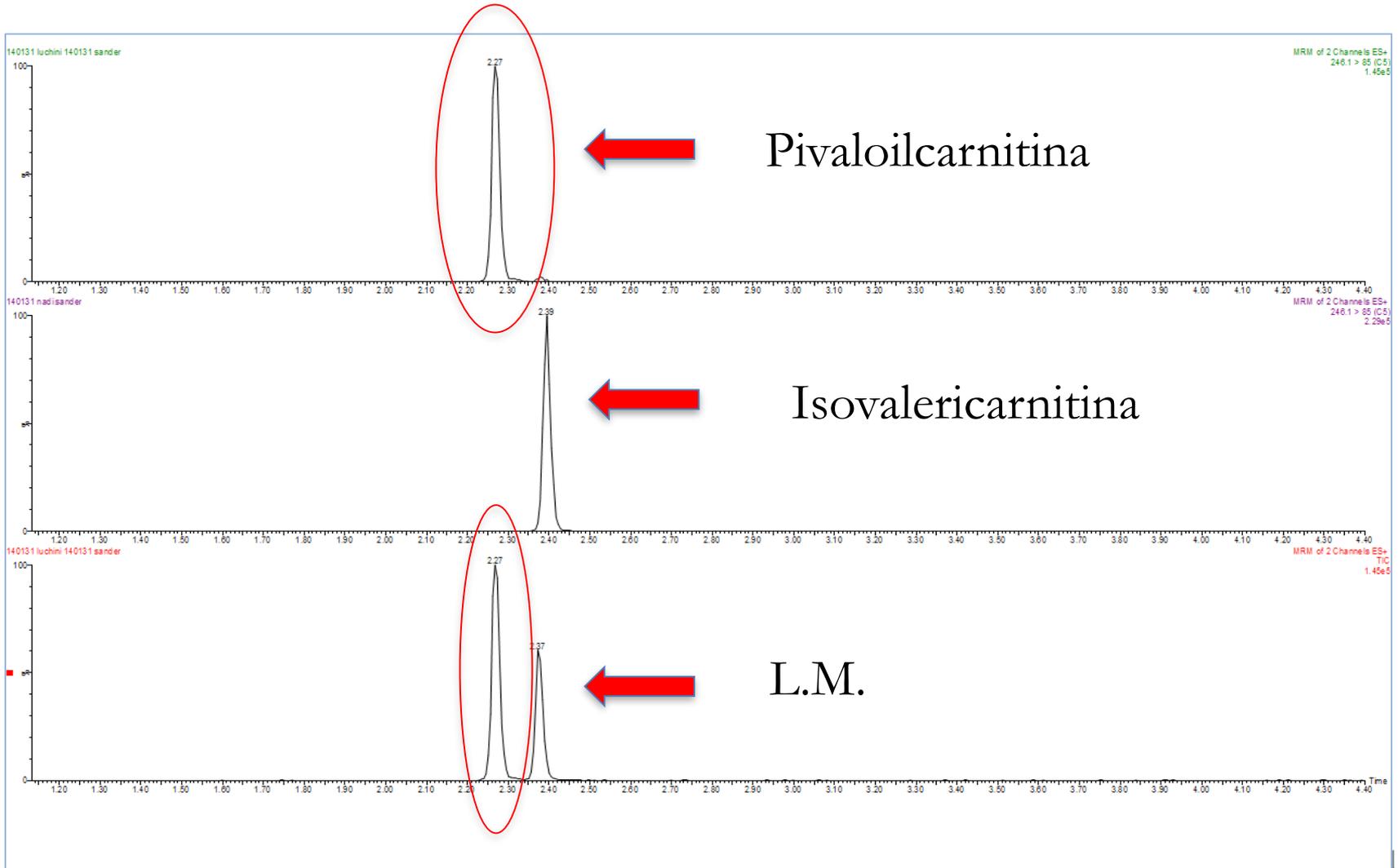
- Screening MS/MS:
  - Leu > 230  $\mu\text{mol/L}$

- Second tier test:  
dosaggio ALLOISOLEUCINA





# Profilo acilcarnitine



# Propionilcarnitina C<sub>3</sub>

	Screening	Second tier		
Patologie	C3	MMA	MCA	HCY
PA	↑↑	N	↑↑	N
MUT	↑- ↑↑	↑↑	N	N
Cbl A,B	↑	↑	N	N
Cbl C,D	↑	↑	N	↑

# Procedure operative: Referto



**REGIONE DEL VENETO**  
**AZIENDA OSPEDALIERA - UNIVERSITA' - ULSS 16 PADOVA**  
**DIPARTIMENTO STRUTTURALE MEDICINA DI LABORATORIO**  
*U.O.C. Medicina di Laboratorio*  
**( SGQ ISO 9001:2008 )**  
**Direttore: Prof. Mario Plebani**  
**U.O.C. MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE**  
**Direttore: Dr. Alberto Burlina**



---

Al Medico Curante :  
 Provenienza : **Lab. Malattie Metaboliche**  
**Prelievo del** : **16/03/2016 13:24**  
 Referto del : 21/03/16 14:29.  
 Referto pronto il : 21/04/16  
**Ric/Ref** : **2016 / 06375616\_AI\_AO**  
 Note dal richiedente:

**PROVA Progetto**  
 Codice Fiscale : PRVPGT78L21G224C  
 ASSIPCA : 47122048  
 Data di Nascita : 21/07/1978  
**Riferimento** : **6032987705**

---

Costituente	Risultato	Unita'	Int. di Riferimento	Ris. Prec.
<b><u>MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE</u></b>				
Tel. 0498212536 - Fax. 0498217474				
<b>SCREENING NEONATALE METABOLICO ALLARGATO</b>				
<u>Dosaggio quantitativo su spot di sangue mediante LC-MS/MS</u>				
<b>Pannello delle malattie diagnosticabili:</b>				
Fenilchetonuria (PKU) e Iperfenilalaninemia (H-PHE), Malattia delle urine a sciroppo d'acero o Leucinosi (MSUD), Tirosinemia Tipo I, II (TYR-I e TYR-II), Citrullinemia (CIT), Omocistinuria (HCY), Acidemia glutarica di tipo I (GAI), Acidemia Isovalerica (IVA), Propionico Aciduria (PA), Acidemie Metilmaloniche (MMA), Deficit di Cobalamina-Vitamina B12 (CblA, B, C, D), Deficit di 3-Idrossi-3-Metilglutaril-CoAlasi (HMG), Deficit di 3-Metilcrotonil-CoAcarbossilasi (3MCC), Deficit dell'acil-CoA deidrogenasi a catena media (MCAD), Deficit dell'acil-CoA deidrogenasi a catena lunga (LCHAD), Deficit dell'acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga (VLCAD), Carenza multipla di acil-CoA deidrogenasi (MAD), Acidemia Glutarica di tipo II (GAI), Deficit del trasportatore di carnitina (CUD), Deficit di Carnitina Palmitoiltransferasi Tipo I (CPT I), Deficit di Carnitina Palmitoiltransferasi Tipo II (CPT II), Deficit della carnitina-acilcarnitina translocasi (CACT), Malattia di Fabry (FD), Malattie di Pompe (PD), Mucopolisaccaridosi tipo I (MPS I).				
<b>Esito/Interpretazione</b>		<b>Screening negativo per le malattie sopra indicate.</b>		
<b>SCREENING NEONATALE</b>				
<u>Dosaggio quantitativo fluorimetrico su spot di sangue</u>				
GALATTOSIO TOTALE	<b>* 10,0</b>	mg/dL	0,0 - 8,5	
BIOTINIDASI	<b>* 90,0</b>	U/dL	0,0 - 84,3	
TSH	<b>5,0</b>	mU/ml	0,0 - 9,5	

---

Validato da: **Eseguita convalida medica**  
 Copia conforme ad uso interno del: 16/03/2016 14:22

**\*\*\* Referto Finale \*\*\***

*I risultati di questo referto sono interpretabili correttamente solo da parte del Medico Curante nel contesto di altre informazioni cliniche.*

**Il Direttore**

- Emissione di un referto firmato digitalmente  
 → sia per screening positivo che per screening negativo
- Referto sempre disponibile online
- Programma: repository dei referti ehealth Galileo

# Screening positivi

- Contatto telefonico + fax + **referto online**
- **Fornite istruzioni su come procedere** in base al rischio di scompenso, determinato dal valore del marker e dalla malattia sospettata
  - **Basso rischio:** richiesto un **2° cartoncino per controllo** e/o campione di plasma, urine, prelievi da eseguire presso l'ospedale del punto nascita ed inviare al centro screening
  - **Alto rischio:** trasferimento del neonato in centro ad alta specializzazione

# Screening positivi: conferma diagnostica

Screening positivi sono sottoposti ad indagini di conferma diagnostica

- Aminoacidi plasmatici (cromatografia ascambio ionico)
- Acidi organici urinari ( gas cromatografia mass spettrometria)
- Carnitina ( spettrofotometro)

## DALLA NASCITA ALLA DIAGNOSI : TIMING

<b>Malattie Metaboliche Ereditarie</b>	<b>Diagnosi</b>	<b>Soggetti</b>	<b>Tempo nascita/DIAGNOSI</b>
<b>Aminoacidopatie</b>	Fenilchetonuria	13	5 giorni
	Citrullinemia	2	3 giorni
	Iperomocistinemia	1	5 giorni
	Tirosinemia Tipo III	1	7 giorni
	Arginosuccinico Aciduria	1	3 giorni
<b>Acidurie Organiche</b>	Acidemia Glutarica di Tipo I	1	5 giorni
	Acidemia Metilmalonica	1	4 giorni
	3-Metilcrotonilglicinuria	2	7 giorni
<b>Beta-Ossidazione</b>	Deficit Primitivo di Carnitina	4	7 giorni
	Deficit di Carnitina Palmitoil Transferasi I	1	3 giorni
	Deficit dell' acil-CoA deidrogenasi a catena media	4	4 giorni
	Deficit dell' acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga	2	5 giorni
	Acidemia Glutarica di tipo II	1	5 giorni

# Difetti degli aminoacidi

		2014	2015	2016	Totale	Frequenza
Fenilchetonuria	PKU	1	1	1	3	1:26.869
Iperfenilalaninemia	HPHE	2	2	1	5	1:16.121
Citrullinemia	CIT		2		2	1:40.303
Tirosinemia tipo I	TYR I					/
Tirosinemia tipo II	TYR II			1	1	1:80.607
Leucinosi	MSUD					/
<b>Totale</b>					<b>11</b>	<b>1:7.327</b>

**Incidenza 1:7.327**

# Acidurie Organiche

		2014	2015	2016 (gen-nov)	Frequenza
Propionico aciduria	PA			1	1:80.607
Metilmalonico aciduria	MMA		1		1:80.607
Difetti Cobalamina (A, B, C e D)	Cbl A,B,C,D				/
Isovalerico aciduria	IVA				/
Glutarico aciduria I	GA I			1	1:80.607
Def. 3-Metilcrotonil-CoA carbossilasi	3MCC	1		1	1:40.303
Def. 3OH-3metilglutaril CoA sintetasi	HMG				/

**Incidenza 1:16.121**

# Difetti beta ossidazione acidi grassi

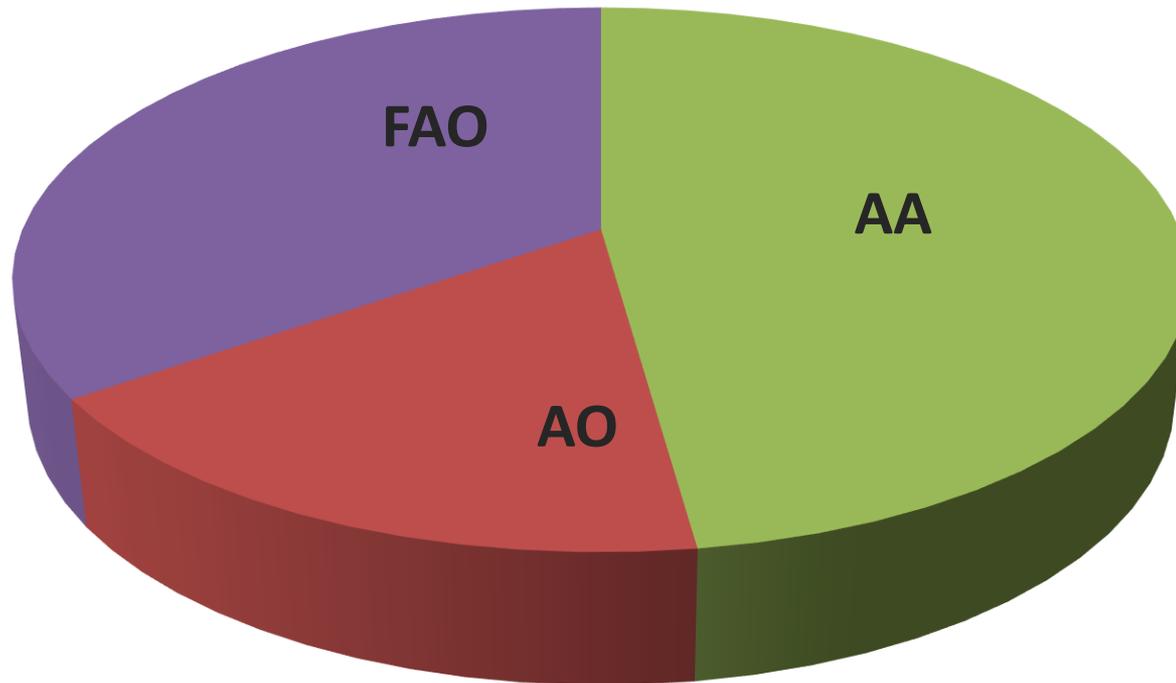
		2014	2015	2016	Frequenza
Deficit del trasportatore di carnitina	CUD	1	2	1	1:20.151
Deficit di carnitina-palmitoil transferasi I	CPT I	1			1:80.607
Deficit di carnitina-palmitoil transferasi II / Deficit di carnitina-acilcarnitina translocasi	CPT II/ CACT				/
Deficit dell'acil-CoA deidrogenasi a catena media	MCAD	2		1	1:24.751
Deficit dell'idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena lunga	LCHAD				/
Deficit dell'acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga	VLCAD				/
Deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi	GA II o MADD				/

**Incidenza 1:10.076**

# Risultati 2014-2016

84 607 neonati screenati

Diagnosi: 30



**Incidenza 1 : 2.820**

# Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: A national retrospective survey

Carlo Dionisi-Vici, MD, Cristiano Rizzo, DSc, Alberto B. Burlina, MD, Ubaldo Caruso, Gaetano Sabetta, MD, Graziella Uziel, MD, Damiano Abeni, MD, MPH, and the Italian Metabolic Network Contributing Investigators\*

(J Pediatr 2002;140:321-7)

**Table II.** Incidence (with 95% confidence intervals) in the 1993 to 1997 period by class of disease, selected subgroup of diseases, and most frequent disorders for each class

Overall 1:2758(2588-2940)		
Lysosomal diseases 1:8275 (7407-9247)	<b>Organic acidopathies</b> 1:21,422 (17,903-25,652)	<b>Urea cycle defects</b> 1:41,506 (32,285-53,464)
Gaucher type 1 1:40,247 (31,429-51,638)	Methylmalonic acidurias 1:61,775 (45,416-84,330)	Ornithine transcarbamylase def. 1:69,904 (50,374-97,425)
Glycogenesis type 2 1:120,743 (78,326-187,969)	Propionic aciduria 1:166,023 (99,823-280,538)	Argininosuccinicaciduria 1:189,740 (110,097-333,398)
Mucopolysaccharidoses 1:40,867 (31,851-52,536)	Biotinidase deficiency 1:241,760	Peroxisomal diseases 1:71,794 (51,504-100,526)
Mucopolysaccharidosis type 2 1:82,816 (50,567-137,611)	*1:20,018	Adrenoleukodystrophy 1:82,816 (50,567-137,611)
Sugar diseases 1:19,532 (16,458-23,195)	Primary lactic acidemias 1:27,106 (22,142-33,216)	
Glycogenoses 1:34,056	Complex 4 deficiency 1:177,090 (104,694-304,833)	<b>Fatty acid oxidation defects</b> 1:91,599 (62,890-134,279)
Glycogenesis type 1a 1:57,746 (42,898-77,988)	Pyruvate dehydrogenase deficiency 1:189,740 (110,097-333,398)	Other diseases
Galactosemia (transferase) 1:132,818 (84,326-211,576)	Aminoacidopathies 1:36,389 (28,767-46,100)	Wilson disease 1:106,254 (70,831-160,690)
*1:50,316	Maple syrup urine disease 1:126,493 (81,210-199,112)	[1:7394 in Sardinia]
Fructose intolerance 1:147,575 (91,387-241,479)	Homocystinurias 1:166,023 (99,823-280,538)	CDG syndrome type 1a 1:156,256 (91,387-241,479)
Fructose 1,6 Dpase deficiency 1:147,575 (91,387-241,479)		Lesch-Nhyan syndrome 1:234,645 (102,210-577,231)

\*Figures in regions with neonatal screening programs.

# Patologie materne

Patologia materna	Metabolita alterato	Effetto	Durata dell'alterazione
<b>PKU o iperfenilalaninemie non controllate dalla dieta o dai farmaci</b>	Aumento della Phe, normale il rapporto Phe/Tyr	Iperfenilalaninemia transitoria (falso-positivo)	12-24 ore, a meno che anche il neonato non sia affetto da PKU
<b>Deficit di 3-MCC</b>	Aumento di C5OH Bassi livelli di carnitina (C0)	Falso positivo	Sconosciuta
<b>Steatosi epatica gravidica o sindrome HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets)</b>	Possibile aumento di acilcarnitine a lunga catena	Falso positivo	Sconosciuta
<b>Deficit di carnitina</b>	Bassi livelli di carnitina	Falso positivo	Sconosciuta
<b>Deficit di vitamina B12</b>	Aumento della propionilcarnitina (C3)	Falso positivo	Legata all'alimentazione (dieta vegetariana)
<b>Uso di antibiotici contenenti acido pivalico</b>	Aumento di isovalerilcarnitina (C5)	Falso positivo	Anche a terapia sospesa

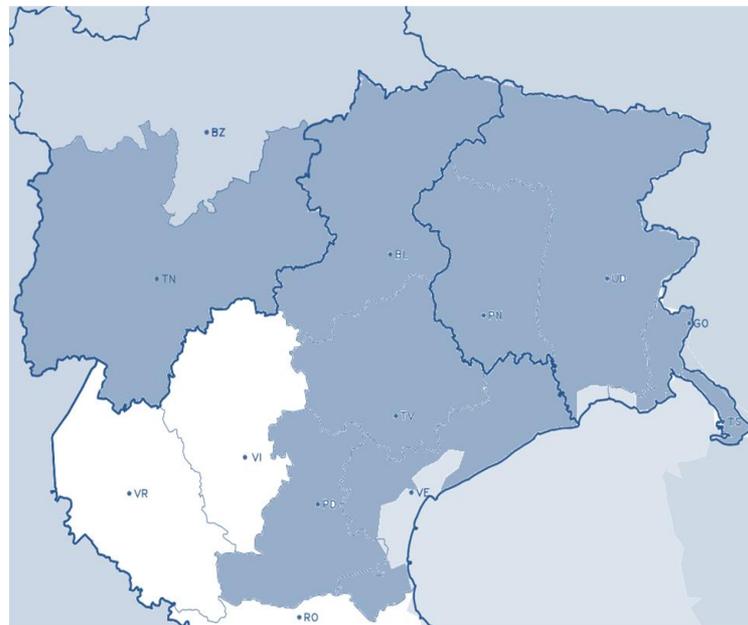
Incidenza 1 : 6.674 (5 CUD, 2 GA tipo I, 2 MCC, 3 deficit B<sub>12</sub>)

# Lo screening neonatale esteso nel Triveneto

Legge regionale n. 1308 del 23 Luglio 2013

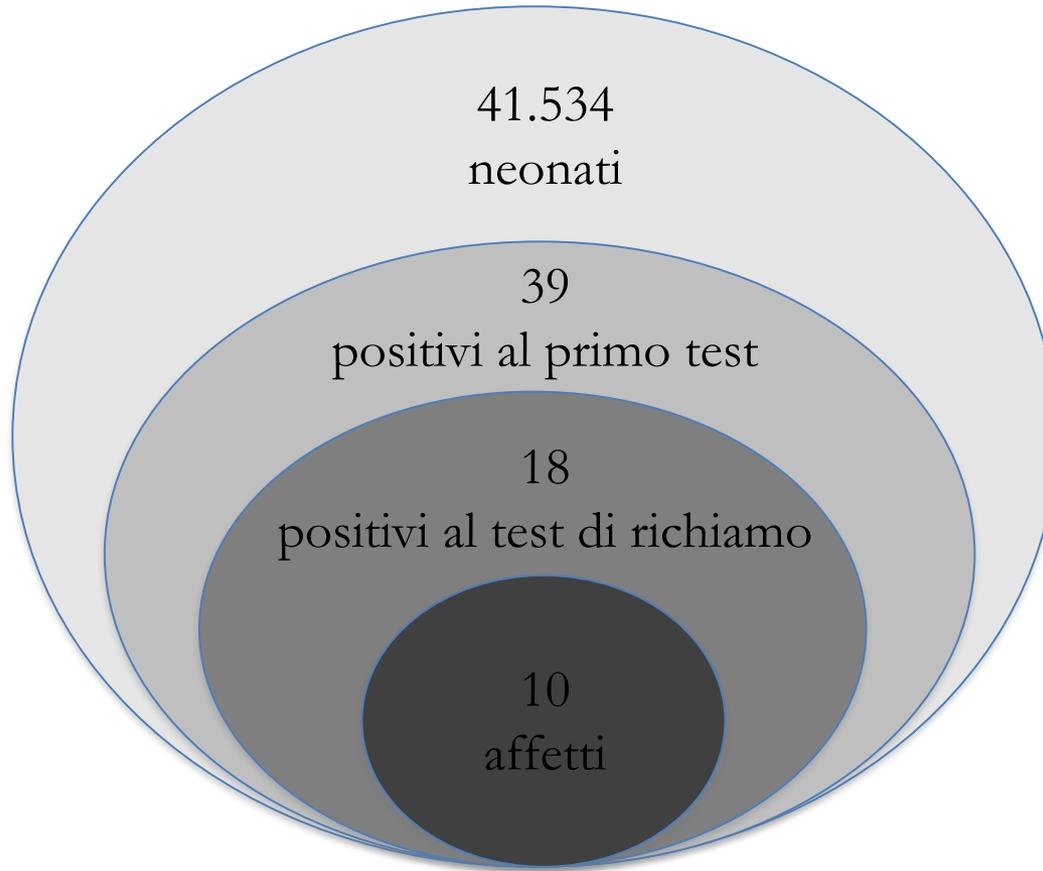
Bacino di utenza

- Fase I: avvio del SNE per 18 patologie a partire da gennaio 2014
- **Fase II: aggiunta di 4 LSD (Gaucher, Pompe, Fabry, MPS I) da settembre 2015**



40.000 neonati / anno

# Risultati dello screening



2 Gaucher, 2 Pompe, 5 Fabry, ! MPS

Enzyme / LSD	ABG (Gaucher)	GAA (Pompe)	GLA (Fabry)	IDUA MPS I	Recall <sup>a</sup>	Total
Patients with positive initial newborn screening	9	8	6	13	4	40
Patients to undergo confirmatory testing	2	5	5	8	0	20
Patients with confirmed disorder	2	2	5	1	0	10
Pseudodeficiency	0	0	0	5	0	5
Variant of unknown significance	0	1	0	0	0	1
Carrier (carrier/wild type; carrier/pseudodeficiency)	0	2	0	2	0	4
Prevalence	22,205	22,205	8,881	41,534	-	4,153
lower limit	80,971	80,971	20,793	235,287	-	7,646
upper limit	6,089	6,089	3,793	7,332	-	2,256
PPV % (true positive/recalls %)	22,2	25	83,3	7,7		25

# Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: A national retrospective survey

Carlo Dionisi-Vici, MD, Cristiano Rizzo, DSc, Alberto B. Burlina, MD, Ubaldo Caruso, Gaetano Sabetta, MD, Graziella Uziel, MD, Damiano Abeni, MD, MPH, and the Italian Metabolic Network Contributing Investigators\*

(J Pediatr 2002;140:321-7)

**Table II.** Incidence (with 95% confidence intervals) in the 1993 to 1997 period by class of disease, selected subgroup of diseases, and most frequent disorders for each class

	Overall 1:2758(2588-2940)	
Lysosomal diseases 1:8275 (7407-9247)	Organic acidopathies 1:21,422 (17,903-25,652)	Urea cycle defects 1:41,506 (32,285-53,464)
Gaucher type 1 1:40,247 (31,429-51,638)	Methylmalonic acidurias 1:61,775 (45,416-84,330)	Ornithine transcarbamylase def. 1:69,904 (50,374-97,425)
Glycogenosis type 2 1:120,743 (78,326-187,969)	Propionic aciduria 1:166,023 (99,823-280,538)	Argininosuccinicaciduria 1:189,740 (110,097-333,398)
Mucopolysaccharidoses 1:40,867 (31,851-52,536)	Biotinidase deficiency 1:241,760	Peroxisomal diseases 1:71,794 (51,504-100,526)
Mucopolysaccharidosis type 2 1:82,816 (50,567-137,611)	*1:20,018	Adrenoleukodystrophy 1:82,816 (50,567-137,611)
Sugar diseases 1:19,532 (16,458-23,195)	Primary lactic acidemias 1:27,106 (22,142-33,216)	Fatty acid oxidation defects 1:91,599 (62,890-134,279)
Glycogenoses 1:34,056	Complex 4 deficiency 1:177,090 (104,694-304,833)	Other diseases
Glycogenosis type 1a 1:57,746 (42,898-77,988)	Pyruvate dehydrogenase deficiency 1:189,740 (110,097-333,398)	Wilson disease 1:106,254 (70,831-160,690)
Galactosemia (transferase) 1:132,818 (84,326-211,576)	Aminoacidopathies 1:36,389 (28,767-46,100)	[1:7394 in Sardinia]
*1:50,316	Maple syrup urine disease 1:126,493 (81,210-199,112)	CDG syndrome type 1a 1:156,256 (91,387-241,479)
Fructose intolerance 1:147,575 (91,387-241,479)	Homocystinurias 1:166,023 (99,823-280,538)	Lesch-Nhyan syndrome 1:234,645 (102,210-577,231)
Fructose 1,6 Dpase deficiency 1:147,575 (91,387-241,479)		

\*Figures in regions with neonatal screening programs.

# Screening Metabolico allargato:

Impatto psicologico

1) Richiamo:

Prima ricezione della notizia



Fondamentale per l'approccio alle fasi successive

2) Ripetizione dell'esame

3) Attesa per la comunicazione

4) Comunicazione

# Ricezione della notizia

**Primo forte impatto:** *Vissuti della coppia genitoriale*

- Forte sensazione di IMPOTENZA APPRESA
- ANSIA e PREOCCUPAZIONE
- Ricerca spasmodica di informazioni e conoscenze (non sempre corrette e utili)
- Significativa influenza delle IMPLICAZIONI personali e familiari (altri figli a casa, parenti, esperienze altrui )

**maggiore attesa = maggiore ansia**

# *Primo colloquio con i genitori*

*( Dott C Cazzorla, Neuropsicologa UOC Malattie Metaboliche Ereditarie)*

*“ E ’ colpa mia, siamo qui perché durante la gravidanza ho mangiato cose che non dovevo. ”*

*Screening positivo per Fenilchetonuria*

*“ Siamo qui per fare il prelievo perché sono andati persi i primi 2 cartoncini fatti dove mio figlio è nato? ”*

*Screening positivo per Tirosinemia*

*“ Sta mattina prima di arrivare da voi siamo andati nell ’ altro Ospedale ... non ci è stato detto dove andare ... ”*

*Screening positivo per VLCAD*

*“ Siamo qui perché mio figlio ha problemi alla tiroide? ”*

*Screening positivo per Tirosinemia*

# Buona Comunicazione

- Fornire informazioni **efficaci,utili e ripetute**
- Focalizzare sul **qui ed ora** (*Perché sono qui?*)
- Fornire una stima dei tempi di attesa dei risultati **coerente con la realtà**

Voi comunicate a

**Coppia genitoriale appartenente ad una  
popolazione sana!**

# Criticità

- **Informare adeguatamente la coppia genitoriale pre-nascita** relativamente allo screening ed alle modalità di richiamo
- **Condividere con i punti nascita una modalità di comunicazione per il richiamo**  
(poche informazioni chiare e concrete)

*Un' adeguata informazione pre e post – screening riduce il livello di stress percepito da parte delle madri*

*(For mothers those rating their understanding of NBS as low compared with those rating their understanding as adequate or high, had higher levels of stress)*

*(Waisbren et al. JAMA, 2003)*

# LO SCREENING DELLE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE IL PERCHÈ DI UN SUCCESSO

- Esempio di intervento di medicina personalizzata
- Difetti metabolici si sono trasformati da malattie rare (pochi) ad un problema di salute pubblica (tanti)
- La diagnosi precoce (screening neonatale) permette un trattamento specifico con prognosi a lungo termine favorevole

# Acknowledgements

- Prof Mario Plebani(Division of Laboratory Medicine)
- Prof. Leonardo Salviati (Clinical Genetics – Padova)
- Prof. Giovanni Duro (CNR IBIM Palermo)
- *Cometa -Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie*

