

**Relazione illustrativa alla proposta di legge n. 115 a iniziativa dei Consiglieri Bora, Biancani, Carancini, Casini, Cesetti, Mangialardi, Mastrovincenzo, Vitri, Minardi**

**Screening neonatale super esteso alle immunodeficienze congenite severe e alle malattie da accumulo lisosomiale**

Signori Consiglieri,

l'inclusione nei test di popolazione delle malattie neuromuscolari genetiche, delle immunodeficienze congenite severe e delle malattie da accumulo lisosomiale, è stato a lungo dibattuto, principalmente a causa della mancanza di terapie dotate di prova d'efficacia. In anni recenti, invece, tale mancanza si è parzialmente colmata e si dispone di test di laboratorio ad alta sensibilità e costi contenuti, di strutture altamente specializzate per la diagnosi e la presa in carico e - soprattutto - di terapie efficaci se avviate in fase precoce-presintomatica.

Tra le possibili modalità dello screening di popolazione vi sono l'identificazione dei portatori sani oppure le prove genetiche effettuate in corso di gravidanza; entrambe sono modalità con vantaggi e svantaggi ma comunque, a parere prevalente della comunità scientifica, meno indicati rispetto allo screening neonatale.

Per gli appena detti motivi e quelli relativi all'esistenza di una terapia, il legislatore nazionale ha proceduto di recente a modificare, con legge 30 dicembre 2018, n. 145, la legge 19 agosto 2016, n. 167, aggiungendo allo screening previsto per le malattie metaboliche ereditarie (c.d. screening esteso) le malattie neuromuscolari genetiche, le immunodeficienze congenite severe e le malattie da accumulo lisosomiale. Con la novella legislativa, dunque, i suddetti screening rientrano "nei livelli essenziali di assistenza (LEA) degli screening neonatali obbligatori, da effettuare su tutti i nati a seguito di parti effettuati in strutture ospedaliere o a domicilio, per consentire diagnosi precoci e un tempestivo trattamento delle patologie".

Con la presente proposta di legge s'intende aggiungere agli screening già attivi quelli sulle immunodeficienze congenite severe, le malattie da accumulo lisosomiale e malattie neuromuscolari genetiche, per un numero di malattie pari a 9, nello specifico: quattro malattie lisosomiali (Fabry, Pompe,  $\beta$ -Gaucher, Mucopolisaccaridosi I), la Leucodistrofia metacromatica (MLD), l'immunodeficienza severa combinata (SCID); la X-Linked agammaglobulinemia (XLA), il Deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (DDC) e la Distrofia muscolare di Duchenne.

Le immunodeficienze congenite severe sono malattie congenite che colpiscono il sistema immunitario e si manifestano con la tendenza a contrarre infezioni frequenti e particolarmente gravi. Le SCID (Severe Combined Immunodeficiencies), sono un gruppo di immunodeficienze congenite, caratterizzate da un difetto numerico e funzionale dei linfociti T e B. Si manifestano con un grave deficit del sistema immunitario nei primi mesi dopo la nascita e hanno decorso fatale, se non trattate precocemente. Esse sono estremamente eterogenee e se ne contano oltre duecento.

La maggior parte dei bambini affetti appare sana alla nascita ma è comunque predisposta a sviluppare gravi infezioni batteriche, virali e fungine. Le uniche strategie terapeutiche attualmente possibili sono il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) e la terapia genica, disponibile al momento per alcune forme. Solo per il difetto di adenosina-deaminasi è disponibile anche la terapia enzimatica sostitutiva. Allargando lo screening neonatale a tutte le immunodeficienze congenite diagnosticabili, si arriva ad individuare il 95% delle immunodeficienze.

L'agammaglobulinemia legata al cromosoma X è un'immunodeficienza primitiva con deficit dell'immunità umorale. Questa deriva da mutazioni di un gene sul cromosoma X che codifica la tirosin-chinasi di Bruton, essenziale per lo sviluppo e la maturazione dei linfociti B; senza di essa, la maturazione si ferma prima dello stadio di cellule pre-B con linfociti B non maturi e quindi gli anticorpi sono assenti. Anche tale patologia può essere sottoposta a screening tra le immunodeficienze. Le immunodeficienze severe combinate hanno una incidenza di circa 1:50.000 bambini nati.

Le malattie da accumulo Lisosomiale Lysosomal Storage Disease (LSD) sono dovute a difetti genetici di enzimi lisosomiali con accumulo di sostanze nei lisosomi di organi e tessuti. Sono malattie progressive e possono determinare grave disabilità o morte più o meno precocemente.

La caratteristica comune a queste patologie è il meccanismo di progressivo accumulo nei lisosomi cellulari di macromolecole di rifiuto e la conseguente progressività del decorso. La sintomatologia all'inizio è molto sfumata, tanto che può confondersi con malattie più comuni, fino a diventare severa con il coinvolgimento di numerosi organi e sistemi. Possono passare molti anni prima che i sintomi diventino specifici; peculiarità della sintomatologia è la grande eterogeneità.

Sono note oltre cinquanta LSD e sono tutte caratterizzate da un'estrema variabilità per età di esordio, sintomatologia, decorso clinico e gravità, anche nell'ambito della stessa malattia o difetto enzimatico/genetico. Si tratta di malattie genetiche rare e progressive, che portano inesorabilmente a danni d'organo importanti e irreversibili, nonché alla perdita delle funzioni vitali e all'insorgenza di complicanze potenzialmente letali. Per alcune di queste malattie è disponibile la terapia enzimatica sostitutiva che ha cambiato la storia naturale delle suddette malattie e modificato la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti. In caso di diagnosi mediante screening neonatale l'epoca d'inizio della terapia può variare in base al difetto enzimatico/genetico e al fenotipo clinico.

Nonostante per la maggior parte di queste gravissime malattie non esista ancora un trattamento efficace, per alcune di esse, come la malattia di Gaucher, la malattia di Fabry, la malattia di Pompe, la mucopolisaccaridosi I e la leucodistrofia metacromatica (MLD) è attualmente disponibile un trattamento causale ed efficace.

Tutte le malattie lisosomiali sono patologie complesse, interessano molteplici organi ed apparati, si presentano con un ampio spettro fenotipico (da forme a più tardiva insorgenza e più lenta progressione ma comunque invalidanti e generalmente con aspettativa di vita ridotta, a forme ad insorgenza precoce, talvolta neonatale, e progressione rapida e drammatica) e sono tutte progressive. Tanto più precoce è la diagnosi di tali malattie e l'inizio, dove disponibile, di un trattamento efficace, tanto migliori sono i risultati della terapia stessa. Evidenze scientifiche dimostrano come la storia naturale di queste malattie può trasformarsi drasticamente, a seguito di un trattamento instaurato precocemente, a conseguenza di una diagnosi tempestiva che solo lo screening neonatale può dare. Tuttavia, oltre che la remissione o il miglioramento di alcuni segni e sintomi, anche il rallentamento della progressione o l'arresto della progressione della malattia a

seguito dell'instaurazione di un trattamento in epoca più tardiva sono da considerarsi effetti positivi della terapia enzimatica sostitutiva (ERT) o del trapianto di midollo o di cellule staminali.

La leucodistrofia Metacromatica (MLD) è una grave patologia neurodegenerativa, rara e progressiva, appartenente al gruppo delle malattie da accumulo lisosomiale. E' causata da mutazioni a carico del gene ASA (noto anche come ARSA), che codifica per l'enzima arisolfatasi A, deputato al metabolismo di sostanze chiamate solfatidi. Il difetto genetico all'origine della malattia determina un deficit di arisolfatasi A e un conseguente accumulo di solfatidi nell'organismo, in particolare presso la guaina mielinica che avvolge e protegge le cellule nervose. Si distinguono tre principali forme cliniche di leucodistrofia metacromatica: tardo-infantile (con insorgenza tra i 6 mesi e i 2 anni), giovanile (a sua volta suddivisa in giovanile precoce, con insorgenza tra i 4 e i 6 anni, e giovanile tardiva, con insorgenza tra i 6 e i 12 anni) e adulta (con insorgenza dopo i 12 anni). Tutte le forme di MLD comportano un progressivo deterioramento delle funzioni motorie e neurocognitive, con diversa gravità a seconda dell'età di insorgenza della malattia: le varianti infantile e giovanile sono le più severe. I sintomi includono convulsioni, difficoltà a parlare e camminare, disturbi del comportamento e alterazioni della personalità. La terapia genica, approvata in Europa nel 2020, ha dimostrato il suo potenziale nel cambiare la storia clinica e prevenire la disabilità grave nei bambini affetti, anche se resta indispensabile intervenire nelle prime fasi della malattia, quando i sintomi ancora non si sono manifestati.

La malattia di Pompe è causata da deficit dell'enzima  $\alpha$ -glucosidasi lisosomiale acida che porta a un accumulo di glicogeno nella muscolatura cardiaca, scheletrica e liscia. Le manifestazioni della malattia di Pompe variano per età di esordio (infantile, giovanile o adulta), tipo di progressione e gravità del coinvolgimento muscolare.

La malattia di Fabry è causata dal deficit dell'enzima  $\alpha$ -galattosidasi che porta a un accumulo di glicosfingolipidi, in particolare in reni, cuore e sistema nervoso con insufficienza renale, cardiomiopatia o stroke.

Lo screening neonatale in genere non consente la diagnosi nelle femmine.

La mucopolisaccaridosi di tipo I è causata da un deficit dell'enzima  $\alpha$ -iduronidasi che porta all'accumulo di mucopolisaccaridi, in particolare fegato, ossa, occhio e sistema nervoso. In alcuni casi può essere indicato il trapianto precoce di cellule staminali ematopoietiche.

La malattia di Gaucher è causata dal deficit dell'enzima glucocerebrosidasi, normalmente deputato a dissolvere i glicosfingolipidi che, accumulandosi progressivamente nel fegato, nella milza e nel midollo osseo, ne alterano la funzione fino a un danno irreversibile. Tale patologia è risultata, secondo uno studio retrospettivo, la più frequente tra le patologie lisosomiali in Italia. Per questa malattia, la terapia di sostituzione enzimatica è disponibile da molti anni, ed è inoltre affiancata dalla possibilità (solo per alcuni pazienti) di una terapia a somministrazione orale.

Il Deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (deficit di AADC) è una malattia neurometabolica ereditaria, a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni bialleliche nel gene DDC. Il difetto genetico alla base della patologia determina una carenza dell'enzima AADC, a cui consegue una grave mancanza combinata dei neurotrasmettitori dopamina, serotonina, noradrenalina ed epinefrina. Le manifestazioni cliniche del deficit di AADC sono generalmente evidenti nei primi mesi di vita e le più frequenti comprendono ipotonia (diminuzione del tono muscolare), ipocinesia (riduzione o lentezza dei movimenti volontari del corpo), crisi oculogire (rotazione dei bulbi oculari in una posizione fissa estrema, spesso ai lati o verso l'alto) e disfunzioni

del sistema nervoso autonomo. Nella maggior parte dei casi il deficit di AADC si presenta in forma grave, ma sono noti alcuni pazienti con decorso della malattia più lieve. L'incidenza globale della patologia è sconosciuta. Per questa rara e grave patologia neurometabolica una diagnosi precoce e la somministrazione in tempi brevi della terapia genica sono fattori determinanti e, di conseguenza, lo screening neonatale si rivela uno strumento fondamentale.

La Distrofia Muscolare di Duchenne è una malattia genetica degenerativa delle fibre muscolari, che provoca una progressiva perdita di forza muscolare, con riduzione delle abilità motorie e degenerazione progressiva severa dei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci. E' determinata da alterazioni di un gene localizzato nel cromosoma X, che contiene le informazioni per la produzione di una proteina chiamata distrofina. Le mutazioni, possono essere di vario tipo e comprendono sia delezioni (le più frequenti), sia sostituzioni nucleotidiche, ma tutte hanno come effetto quello di causare l'assenza totale della proteina. Altre mutazioni nello stesso gene, ma che non causano l'assenza totale della distrofina, sono responsabili di una forma molto più benigna di distrofia, la Distrofia Muscolare di Becker (DMB). Come tutte le malattie legate al cromosoma X, la DMD si manifesta solo nei maschi (che hanno un solo cromosoma X), mentre le femmine, a parte alcune eccezioni, sono portatrici sane (perché possiedono un altro cromosoma X, oltre a quello mutato, che può compensarne le funzioni). L'incidenza alla nascita dei maschi affetti è di 1 su 3000-3500.

Negli ultimi anni, la ricerca scientifica ha dimostrato grande impegno nel trovare una possibile terapia per la patologia, con oltre 50 sperimentazioni cliniche attualmente in corso, tra cui quelle relative alla terapia genica.