



Alla cortese attenzione

**Dott. Ferruccio Ceriotti**

Direttore UOC Laboratorio Analisi

Milano, 21/05/2021

**Oggetto: Richiesta attivazione analisi genetica mediante tecnologia NGS per la diagnosi delle Rasopatie in epoca pre e post natale.**

Le RASopatie sono un gruppo di patologie genetiche (sindrome di Noonan e Noonan-like, Neurofibromatosi tipo 1, sindrome di Costello, sindrome cardiofaciocutanea), causate da mutazioni nei geni del pathway di RAS, l'incidenza è stimata in 1/700-1/1250. Queste condizioni sono caratterizzate da un'ampia variabilità clinica e genetica; la diagnosi molecolare è facilitata dall'utilizzo delle tecnologia NGS, che permette di valutare velocemente e contemporaneamente la sequenza di tutti i geni causativi (pannello RASopatie).

Per alcune delle suddette patologie l'espressione clinica può essere evidente già in epoca prenatale (ad es. sindrome di Noonan), per altre i segni clinici sono evidenti solo in epoca post natale.

In epoca prenatale, le raccomandazioni Congiunte SIGU (Società Italiana Genetica Umana) e SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrico-Ginecologica) suggeriscono l'esecuzione dell'analisi dei geni associati alle RASopatie nei casi di gravidanze in cui sia riscontrato un aumento della traslucenza nucale a seguito dell'esecuzione del test combinato (quando l'analisi del cariotipo e l'analisi array CGH sono negative), e in presenza di altri segni fetali suggestivi (cardiopatie, malformazioni renali, igroma cistico/idrope, polidramnios, versamenti pleurici/idrotorace). Tenuto conto che la Medicina e Chirurgia Fetale del nostro Ospedale è centro di eccellenza per la diagnosi e cura delle malformazioni fetali, situazioni analoghe sono frequentemente diagnosticate e, al fine di aderire alle indicazioni date dalle società scientifiche di riferimento, al momento tale analisi viene inviata a laboratori esterni, in particolare il laboratorio di riferimento è il laboratorio di Genetica Medica dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma.

Nel primo quadrimestre dell'anno corrente sono state inviate 10 analisi molecolari per pannello Rasopatie prenatali. In merito a questo è da sottolineare che:

- il nomenclatore Lombardo prevede per questa analisi la prestazione "Analisi di sequenza geniche mediante next generation sequencing (ngs) e tecniche assimilabili", la cui tariffa in vigore ad oggi è pari a 2072,74 Euro. Tuttavia, inviando le analisi ad un laboratorio sito in regione Lazio, il cui tariffario non prevede la suddetta prestazione, il costo per singola analisi è pari a 3.744 Euro.





-la possibilità di eseguire tali analisi presso il nostro Ospedale, aumenterebbe certamente il numero di analisi richieste; inoltre il laboratorio di Genetica Medica del nostro Ospedale potrebbe diventare un nuovo riferimento e collettore del Nord Italia per questa analisi.

In epoca postnatale, la suddetta analisi è fondamentale per il percorso diagnostico per pazienti in età neonatale, pediatrica e adulta con sospetto di Rasopatia e condizioni correlate. A questo proposito si sottolinea che tra i geni analizzati è presente il gene NF1, responsabile della Neurofibromatosi tipo1, patologia per cui il nostro Ospedale è riferimento per la diagnosi e il follow up di pazienti in età infantile e adulta (700 pazienti pediatrici e adulti).

Anche rispetto all'inquadramento diagnostico di questi pazienti, al momento l'analisi molecolare viene eseguita presso un laboratorio esterno. A titolo di esempio, per il solo inquadramento diagnostico dei pazienti con sospetta NF1 nel primo quadrimestre del corrente anno sono state inviate 50 analisi. In questo caso il laboratorio a cui attualmente inviamo i campioni è nella nostra stessa Regione, pertanto non sussistono differenze nella tariffazione.

Per i motivi suddetti, con la presente richiediamo l'attivazione dell'analisi genetica mediante tecnica NGS per la diagnosi di Rasopatie (pannello di geni collegati al pathway di RAS) presso il Laboratorio di Genetica Medica del nostro Ospedale.

L'esecuzione di tale analisi presso il nostro Ospedale apporterebbe un importante miglioramento per l'attività assistenziale, nonché un adeguamento alle linee guida esistenti per la gestione e la diagnosi di particolari condizioni sia in epoca prenatale che postnatale. In ultimo, ma non meno importante, la possibilità di eseguire l'accertamento presso il nostro Ospedale eviterebbe un'enorme dispersione di dati, con una potenziale ricaduta scientifica molto elevata.

Rimaniamo a disposizione per ulteriori chiarimenti e ringraziando per l'attenzione prestata porgiamo cordiali saluti

Dott.ssa Federica Natacci

Direttore FF UOSD Genetica Medica

Prof. Nicola Persico

Direttore Centro Medicina e Chirurgia Fetale

Prof. Enrico Ferrazzi

Direttore UOC Ostetricia

Prof. Fabio Mosca

Direttore Dipartimento Donna-Bambino-Neonato

